



VOL. XLII • Nº 182 • 4/2002

Boletín de Pediatria



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS,
CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

ERGON

Boletín de Pediatria

VOL. XLII • Nº 182 • 4/2002

<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:

Victor 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 Aurrecoechea

CIRUGÍA PEDIÁTRICA:

Felix Sandoval González

ASTURIAS:

María Fernández Francés

AVILA:

José María Maillo del Castillo

BURGOS:

Elsa Rámila de la Torre

CANTABRIA:

M^a Paz Martínez Solana

LEÓN:

Angeles Suárez Rodríguez

PALENCIA:

Irene Casares Alonso

SALAMANCA:

Dorotea Fernández Alvarez

SEGOVIA:

M^a Angeles García Fernández

VALLADOLID:

M^a Dolores Sánchez Díaz

ZAMORA:

Carlos Ochoa Sangrador

RESIDENTES:

ASTURIAS:

David Pérez Solis

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 Uruña

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

Dpto. de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

(Area 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

CONFERENCIA INAUGURAL

- 271 Importancia de la genética en pediatría. A propósito de la diabetes
L. Castaño, I. Estalella, G. Pérez de Nanclares, J. Ramón Bilbao

MESA REDONDA: DIABETES MELLITUS

- 283 Aspectos epidemiológicos de la diabetes mellitus tipo 1
*C. Luzuriaga, M. San Román, A. Argumosa, L. Castaño, R. Bilbao, F. Leyva-Cobián,
P. Sánchez-Velasco, J. Llorca*
- 296 Incidencias en la evolución de la diabetes y detección precoz de complicaciones crónicas
J. Prieto Veiga, F. Manzano Recio
- 307 Tratamiento: nuevas insulinas
F. Hermoso

CONFERENCIA DE CLAUSURA

- 313 Nacimiento y desarrollo de la nefrología pediátrica. Una historia vivida
J. Rodríguez Soriano

317 COMUNICACIONES

349 PROGRAMA CIENTÍFICO

Summary

INAUGURAL MEETING

- 271 Importance of genetics in pediatrics. Based on diabetes
L. Castaño, I. Estalella, G. Pérez de Nanclares, J. Ramón Bilbao

ROUND TABLE: DIABETES MELLITUS

- 283 Epidemiological features of type 1 diabetes mellitus
*C. Luzuriaga, M. San Román, A. Argumosa, L. Castaño, R. Bilbao, F. Leyva-Cobián,
P. Sánchez-Velasco, J. Llorca*
- 296 Incidences in the evolution of diabetes and early detection of chronic complications
J. Prieto Veiga, F. Manzano Recio
- 307 Treatment; new insulins
F. Hermoso

CLOSING MEETING

- 313 Birth and development of pediatric nephrology. A vivid history
J. Rodríguez Soriano

317 COMMUNICATIONS

349 SCIENTIFIC PROGRAM

Conferencia Inaugural

Importancia de la genética en pediatría. A propósito de la diabetes

L. CASTAÑO, I. ESTALELLA, G. PÉREZ DE NANCLARES, J. RAMÓN BILBAO

Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes. Unidad de Investigación. Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya.

El avance experimentado en las últimas décadas en todas las áreas de la medicina ha sido considerable y algunas disciplinas como la genética o la inmunología han evolucionado de forma particular. Estos nuevos conocimientos nos están permitiendo la comprensión de los mecanismos etiopatogénicos que acompañan a numerosas enfermedades, al mismo tiempo que tienen una aplicación directa para el diagnóstico de las mismas y en un futuro próximo, también en su tratamiento.

La genética, si bien abarca todas las áreas de la medicina, ha estado tradicionalmente asociada al conocimiento de la pediatría, muchas de sus enfermedades tienen una base genética. Por este motivo, el pediatra ha seguido de cerca su evolución, aunque en los últimos años el amplio crecimiento de conceptos, tanto generales, como particulares está suponiendo un esfuerzo en la adquisición de los conocimientos.

En la práctica clínica diaria el especialista ha ido incorporando, mediante su formación continuada, numerosas estrategias diagnósticas y terapéuticas (bioquímica, imagen, anatomía patológica, etc.), que han supuesto una mejora en la atención al paciente. En este sentido el avance en el conocimiento genético tiene una aplicación directa en la solución de los problemas clínicos diarios (Figura 1.A). Así, en el presente, el análisis genético se está convirtiendo en una más de las pruebas complementarias necesarias a realizar, con el objetivo fundamental de facilitar un diagnóstico correcto de las enfermedades genéticas, y si bien la terapia génica directa aún no es una realidad extendida, sí son evidentes las ventajas preventivas basadas en un adecuado consejo genético a través de la identificación de personas portadoras y/o la mejora clínica basada en la aplicación de tratamientos precoces en casos indicados (Figura 1.B).

En el presente documento nos gustaría profundizar en algunos conceptos generales de aplicación práctica, que faciliten la comprensión de esta patología y destacar el papel fundamental que desarrolla el médico clínico en la identificación y en el tratamiento de los trastornos genéticos.

ANTE UNA ENFERMEDAD CLÍNICA, ¿CUÁL ES EL GEN ALTERADO?, Y ¿CÓMO LLEGAR A IDENTIFICAR EL TRASTORNO GENÉTICO?

Dos cuestiones fundamentales se deben plantear en el estudio de las enfermedades de origen genético: ¿cuál es el gen alterado? y ¿cómo llegar a identificar el trastorno genético? Para responder a estas preguntas es básica una *orientación clínica y bioquímica correcta* (Figura 2). Existen muchos genes en el genoma y es difícil su localización con unos datos clínicos incompletos o inexactos; por ello, el papel del médico clínico en los estudios genéticos es fundamental, y es él quien apoyándose en su experiencia clínica y en los datos clínico-analíticos, contribuirá, de forma significativa, a dirigir el estudio hacia el gen o genes en los que sea más probable que se encuentre la mutación.

¿QUÉ PERSONAS DEBEMOS ESTUDIAR PARA REALIZAR UN DIAGNÓSTICO GENÉTICO CORRECTO?

Si bien ante un paciente con un cuadro clínico determinado las pruebas complementarias van dirigidas al suje-

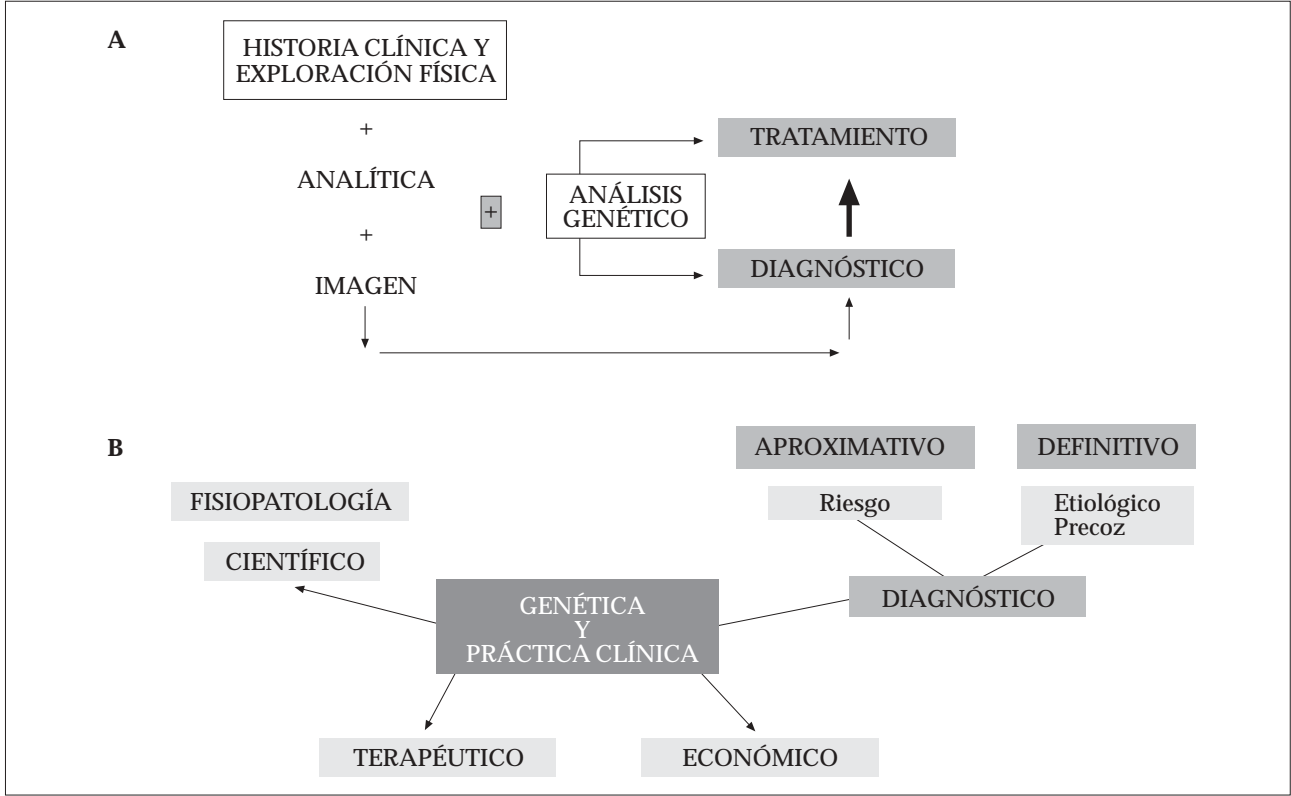


Figura 1. Utilidad del diagnóstico genético en la práctica clínica como herramienta para facilitar un correcto diagnóstico clínico (A) y como ventaja preventiva en la clínica diaria (B).

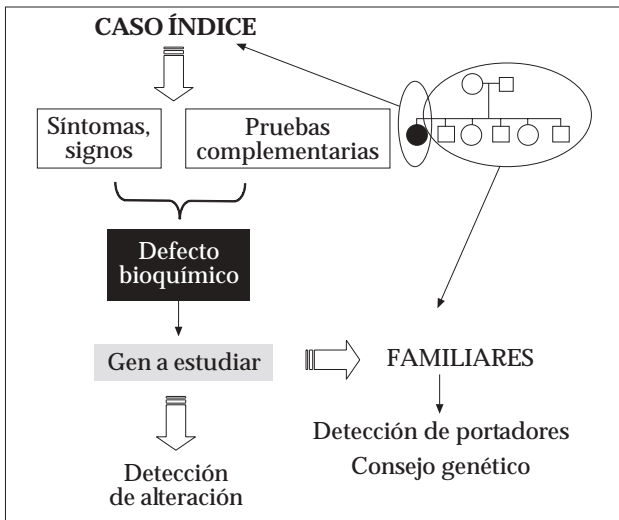


Figura 2. La orientación clínica y bioquímica realizada sobre el caso índice permite la identificación, por parte del especialista clínico, del gen a estudiar. El análisis de la familia completa favorece la identificación de portadores dentro de dicha familia para poder elaborar un consejo genético adecuado.

to mismo, en términos generales, en el caso de los estudios genéticos además del caso índice o enfermo, un correcto diagnóstico genético se beneficia del *estudio de familias completas* (al menos caso índice y familiares de primer grado) (Figura 2). La necesidad del estudio de toda la familia está basada en que en el análisis genético, la identificación de un cambio (o mutación) en un gen determinado en un paciente clínicamente afecto (caso índice) no obligatoriamente es la causa de una enfermedad. Entre otros datos, para ver la relación mutación en un gen/enfermedad clínica, es importante ver que el cambio detectado se segrega con la enfermedad, o sea que otros miembros enfermos en la familia también tienen ese cambio genético y, por el contrario, que aquellos familiares clínicamente sanos no han heredado la mutación (excepto en el caso de enfermedades que tienen una manifestación clínica en edades altas cuando el análisis lo hacemos a edades jóvenes). Asimismo, en el caso de las enfermedades de herencia recesiva (la mayoría) el estudio de los padres nos permitirá ver su situación de *porta-*

dores heterocigotos (presencia del cambio o mutación en uno solo de sus dos alelos) sin manifestaciones clínicas, o la identificación de portadores sanos entre los hermanos del caso índice o en los hijos. Un estudio familiar, en resumen, nos permitirá hacer un consejo genético adecuado y completo. Por otra parte, en el caso de enfermedades genéticas en las que el gen (o genes) aún no se ha identificado, es importante disponer del mayor número de familiares posible (de segundo y tercer grado) para poder hacer *estudios de ligamiento* (estudio de la transmisión en la familia de marcadores conocidos, teóricamente próximos al gen causante de la enfermedad, que aún es desconocido), que nos orientarán, aunque de forma indirecta y no totalmente exacta, de la posible herencia de un gen mutado, pero desconocido, al ver la transmisión de esos otros genes próximos que actúan como marcadores.

¿QUÉ MATERIAL SE NECESITA PARA UN ANÁLISIS GENÉTICO?

Por lo general, los estudios genéticos se llevan a cabo en el *ADN genómico*, ya que el análisis de esta molécula nos permite encontrar alteraciones estructurales en los genes. El ADN genómico es el mismo en todas las células nucleadas del organismo, con lo que una extracción de sangre total (anticoagulada con EDTA o heparina) es la fuente de material genético más habitual. La cantidad necesaria varía en función de los estudios, por lo que antes del envío es importante contactar con el laboratorio de análisis para precisar las características de la muestra y del envío, pero en general unos 5-10 mL de sangre total serán suficientes (incluso menos en casos de niños pequeños). Si el envío va a hacerse el mismo día se hará a temperatura ambiente, pero si por algún motivo ha de retrasarse se recomienda congelarla en tubos de plástico y enviarla congelada (Figura 3).

Otros estudios más complejos se refieren a la funcionalidad del gen (o sea al nivel de expresión génica). La expresión génica se valora analizando la cantidad/calidad del ARN mensajero (ARNm) expresado por ese gen. En ese caso el ARNm de un gen se debe aislar del tejido concreto en el que se está expresando ese gen (por ejemplo el páncreas para la insulina), por lo que debemos disponer de ese tejido para el estudio genético. Este hecho complica en determinados

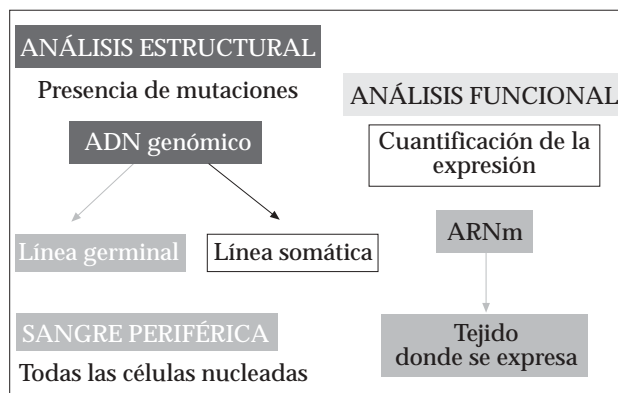


Figura 3. La mayoría de los estudios genéticos se realizan sobre la estructura de ADN, por lo que con una muestra de sangre del paciente a estudio es suficiente. En el caso de estudiar expresión de ARN mensajero (ARNm), el material necesario es el tejido donde dicho ARN se expresa.

casos el estudio genético. Por una parte, la accesibilidad del tejido puede limitar el tejido; por otra, hay que recordar que el ARNm es muy lábil e inestable por lo que la muestra (biopsia o trozo de tejido) se congelará nada más extraerla del organismo en nitrógeno líquido y se enviará congelada, evitando por todos los medios su descongelación, lo que supondría la destrucción inmediata del ARN.

Es muy importante acompañar cualquier muestra con un informe detallado de la clínica del paciente, así como indicar de la forma más concreta y exacta posible cuál es el gen en el que se sospecha que está la mutación, y siempre teniendo en cuenta que un estudio genético es largo y costoso, por lo que debemos estar muy seguros del gen propuesto para estudio.

¿CUÁL ES EL PLANTEAMIENTO DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO?

La identificación de cambios en el presunto gen responsable de la enfermedad es una tarea compleja y la estrategia a emplear estará condicionada por la información genética previa de la que se disponga. Así, es diferente si se trata de una *enfermedad monogénica* (producida por el trastorno de un gen) o es una *enfermedad compleja* (bien *poligénica*, cuando están implicados varios genes, o bien asociada al mismo tiempo a factores ambientales).

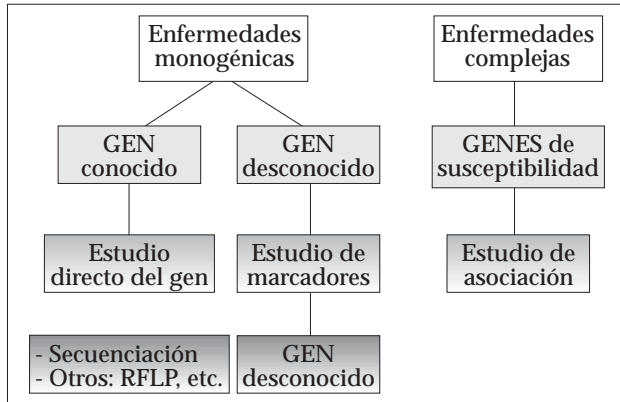


Figura 4. Desde el punto de vista genético las enfermedades pueden ser monogénicas (un solo gen implicado) o complejas (interacción de varios genes y ambientes). En función de si nos encontramos ante un tipo u el otro, el tipo de estudio a realizar será diferente.

Asimismo, el planteamiento es diferente si el gen es conocido o desconocido, o si las mutaciones responsables de la enfermedad en un gen son siempre las mismas o son diferentes y localizadas por todo el gen. En la práctica clínica diaria quizás esta última sea la modalidad más frecuente y la metodología y el planteamiento de estudio variará según el tipo de mutación y en función de las características propias del gen.

Desde el punto de vista metodológico existen dos tipos de abordaje molecular para estudiar enfermedades monogénicas con genes conocidos: el estudio directo o el indirecto. El estudio directo o de secuenciación nos permite identificar la mutación concreta que es responsable de la patología de un individuo. La secuenciación es lenta y compleja, por lo que se utiliza en genes con pocos exones, pequeños y en caso de que tengamos pocos pacientes para estudiar (p. ej.: en enfermedades raras). En los casos en los que el gen sea muy grande (o con muchos exones) o que haya muchos pacientes para estudiar (enfermedades frecuentes) se suelen emplear primero métodos genéticos de cribado (como SSCP, Southern Blot, etc.) que buscan los pacientes que tienen alteración, sin precisar cual, y una vez identificado aquel individuo en el que una prueba indirecta muestra un cambio (y que exón del gen tiene el cambio), el diagnóstico se realiza por secuenciación directa y exclusiva del exón correspondiente (Figura 4, Tabla I).

TABLA I. MÉTODO DE ESTUDIO DE ENFERMEDADES MONOGENICAS CON GEN CONOCIDO

Métodos indirectos	Método directo
Métodos de cribado para localizar la zona alterada	
<ul style="list-style-type: none"> • PCR Reacción en cadena de la polimerasa • ASO Hibridación con oligonucleótidos específicos • RFLP Polimorfismos de los fragmentos de restricción • SSCP Conformación de cadena sencilla • DGGE Electroforesis en gradiente desnaturalizante • Otros RNase cleavage/EMC/OLA, etc. 	↓ Secuenciación

Un planteamiento diferente es el que se emplea en aquellas enfermedades en las que no se conoce el gen exacto. Aquí se aplicarán métodos de ligamiento, que permitirán, mediante el análisis de transmisión de marcadores genéticos (genes o secuencias de ADN conocidas y polimórficas, situadas cerca del gen de nuestro interés), definir los sujetos de la familia con la posible alteración responsable. O sea, se analizan las variantes de marcadores que tienen los sujetos con datos clínicos alterados versus los sanos, asumiendo que una determinada variante de marcador (aquella que lleva el enfermo) suele acompañarse de la variante mutada del gen desconocido, mientras que otras variantes del marcador se acompañan de la forma no mutada del gen (gen normal).

¿UN CAMBIO EN LA SECUENCIA DE UN GEN SIEMPRE ES EL RESPONSABLE DEL CUADRO CLÍNICO QUE SE ESTUDIA?

El ADN que forma los genes no es una molécula estable y puede sufrir cambios por agentes externos (compuestos mutagénicos, radiaciones, etc.) o internos (errores en los sistemas enzimáticos de la transcripción, segregaciones cromosómicas anómalas en la mitosis y meiosis, etc.) dando lugar a las mutaciones o a los polimorfismos.

TABLA II. CLASIFICACIÓN DE LOS DISTINTOS TIPOS DE MUTACIONES

A.	En función del tipo celular afectado:
	<ul style="list-style-type: none"> • Somáticas • Germinales
B.	En función de su localización en el gen:
	<ul style="list-style-type: none"> • Región codificante • Zona de <i>splicing</i> • Promotor • Zonas no codificantes (regiones 3'- y 5'-UTR, intrones)
C.	En función de su efecto sobre la proteína:
	<ul style="list-style-type: none"> • Silenciosa • <i>Missense</i> • <i>Nonsense</i> • <i>Frameshift</i>

Por lo general la secuencia de ADN de la mayoría de los genes que codifican las proteínas está conservada (o sea es idéntica en todos los individuos). No obstante, algunos genes varían de unos individuos a otros (son los *genes polimórficos*) y las zonas variables del gen son las áreas polimórficas o *polimorfismos*. Un ejemplo clásico de polimorfismo se encuentra en los genes del factor sanguíneo ABO, en los que una persona puede ser A, B o 0 según sea la estructura de nucleótidos del gen. Una u otra variante teóricamente no supone alteración de la función, pudiendo haber individuos con cualquiera de estas variantes o alelos (que son simplemente las diferentes formas de un gen polimórfico), y que no implican por sí mismas ninguna patología (también se utiliza el término “*alelo*” para definir cada una de los dos genes, paterno y materno, que hereda un individuo de sus antecesores para un determinado *locus*). Los polimorfismos confieren diversidad a la población y son la consecuencia de mutaciones antiguas (o cambios en la estructura o secuencia de ADN de los genes) que han ocurrido durante la evolución, y que no han sido eliminadas por la selección natural, ya que no constituyen ninguna desventaja para su portador. En nuestro medio, los polimorfismos se asocian a variantes de la normalidad.

Por el contrario, hablamos de “*mutación*” propiamente dicha para cambios de la secuencia de nucleótidos responsables de alteración de función y que suponen desventaja para el individuo que la presenta. Algunas clasificaciones definen la diferencia entre *mutación* y *polimorfismo* en función de la frecuencia con la que cada una de las variantes se presentan en la población, y se consideran *polimorfismos*

sólo si su frecuencia es superior al 5% de la población. Cuando la *mutación* se produce en alguna de las células somáticas (en cualquier célula del organismo, excepto los gametos), se habla de *mutación somática*. Esta *mutación* sólo afecta a las células derivadas de la célula mutada, y afectará sólo a dicho órgano o sistema; no se transmite a la descendencia, y está presente sólo en el individuo donde ocurre la *mutación* (éste es el caso de algunas formas de cáncer que se asocian a *mutaciones somáticas* de determinados genes, por ejemplo, alteraciones en el protooncogén *RET* en el carcinoma medular de tiroides no familiar). Por otro lado, cuando la *mutación* está presente en las células germinales o gametos o en todas las células (incluidos éstos) se transmite y formará parte del genoma de la descendencia; hablamos entonces de una *mutación en línea germinal*, que estará presente en todas las células del organismo de la descendencia. Estas últimas *mutaciones* son las causantes de las enfermedades hereditarias (Tabla II).

¿QUÉ TIPO DE MUTACIONES EXISTEN? Y ¿CUÁL ES SU EFECTO?

Desde el punto de vista estructural, las alteraciones que puede sufrir un gen se pueden clasificar en tres grupos: *deleciones*, que suponen la pérdida de material genético; *inserciones*, que hacen referencia a la aparición de material genético nuevo; y *sustituciones*, que corresponden a aquellos casos en los que determinado material ha sido sustituido por otro. Todas estas alteraciones pueden afectar a grandes regiones cromosómicas y ser visibles por técnicas de citogenética (hablando entonces de *trisomías*, *traslocaciones*, pérdida de fragmentos cromosómicos, etc.), o bien pueden tratarse de alteraciones que afectan a uno o a pocos nucleótidos (*mutación puntual*), siendo detectadas por técnicas de genética molecular.

Si bien una *mutación* es un cambio de secuencia basado en la pérdida, la adición y una sustitución de nucleótidos, las consecuencias de ese cambio (efecto leve o grave) variarán en función de lo que suponga en la transcripción/traducción de ese gen (así, cambios de un solo nucleótido pueden ser silentes o por el contrario pueden cambiar la proteína resultante de forma fatal) (Tabla II).

En función de sus consecuencias a nivel de la secuencia de la proteína, las *mutaciones* pueden clasificarse en *silentes*

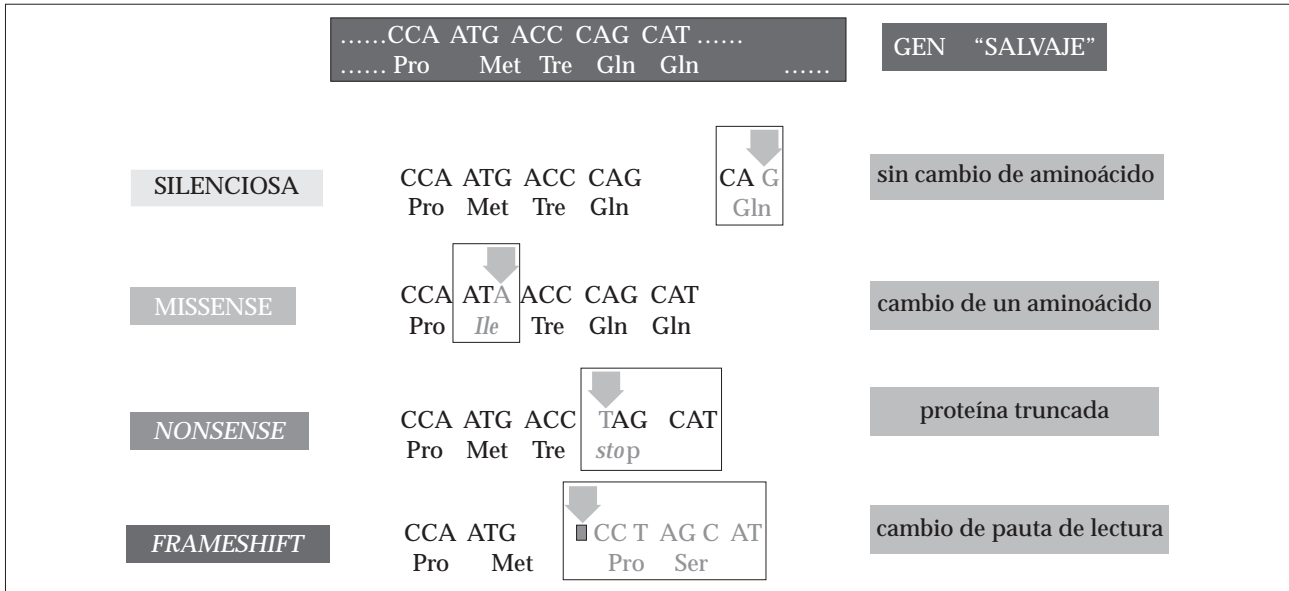


Figura 5. Tipos de mutaciones de la región codificante en función de su efecto sobre la proteína.

ciosas, missense, nonsense y de cambio en la pauta de lectura (del inglés *frameship*) (Figura 5, Tabla II). También puede haber mutaciones en la región reguladora del gen, fuera de la región codificante (p. ej. en el promotor).

- **Mutaciones silenciosas:** el cambio de nucleótido genera un codón que codifica para el mismo aminoácido que el codón inicial: CAT→CAG, Gln→Gln. Conviene recordar que el código genético es degenerado (varios codones codifican para el mismo aminoácido).
- **Mutaciones missense:** el cambio de nucleótido genera cambio de aminoácido: ATG→ATA, Met→Ile. La severidad de las mutaciones missense depende de diferentes circunstancias (la sustitución de un aminoácido por otro de las mismas o distintas características químicas, la posición exacta de ese aminoácido en la proteína que se vea afectada o sea en función que sea el centro activo o no, etc.).
- **Mutaciones nonsense:** el cambio de un nucleótido conlleva la sustitución de un aminoácido por un codón de terminación: CAG→TAG, Gln→Stop. No olvidemos que existen tres codones responsables de finalizar la transcripción. Las mutaciones *nonsense* generan codones de parada prematuros y generalmente proteínas truncadas con efecto grave en la función proteica (en función de tamaño perdido de la proteína).
- **Mutaciones frameship:** en la que la introducción o eliminación de una única base causará un cambio en la pauta de

lectura desde su inserción o deleción hasta el extremo carboxilo terminal de la proteína, originando una proteína mutada con una secuencia peptídica completamente diferente a la original a partir de ese cambio.

- **Mutaciones en zonas de splicing:** Cuando las mutaciones afectan a la regiones intrónicas adyacentes a los exones (o zonas de *splicing*), que participan en el correcto procesamiento de la molécula de ARNm inmadura.
- **Mutaciones de zonas reguladoras del gen** (promotores, etc.) en las que a pesar de tener su secuencia codificante intacta, no se exprese correctamente.

ENFERMEDADES HEREDITARIAS: PATRONES Y CONSEJO GENÉTICO

Las enfermedades hereditarias son consecuencia de alteraciones a nivel genético que se transmiten de generación en generación a través de unos patrones de herencia, algunos de ellos bien conocidos (patrones de herencia mendeliana) (Figura 6) y otros mas complejos, asociados a factores descritos en los últimos años que complican la relación genotipo/fenotipo, como son la penetrancia, el *imprinting* o los genes mitocondriales (Figura 7).

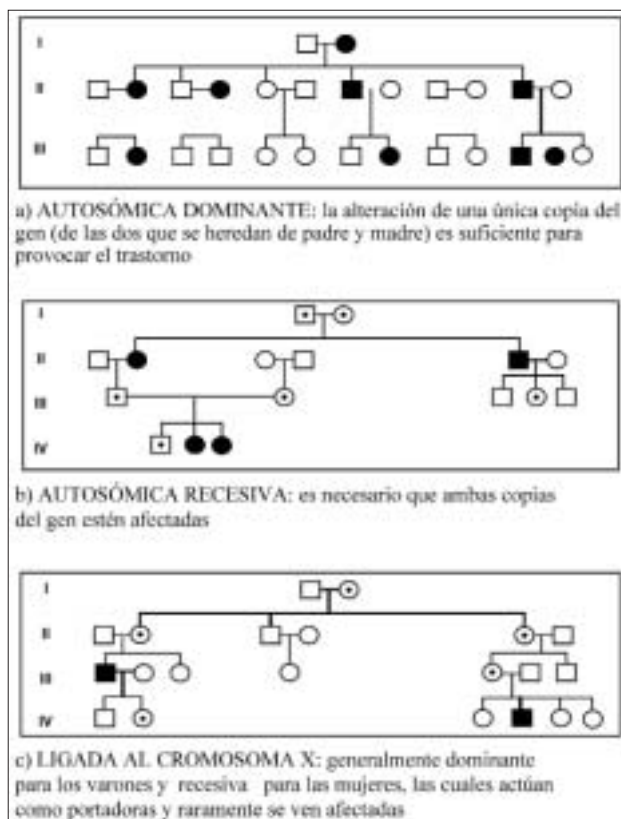


Figura 6. Patrones clásicos de herencia mendeliana.

El grado de penetrancia de una alteración genética es el grado de expresividad clínica de dicho cambio genético y puede variar de un individuo a otro (así, en la fibrosis quística, en función del tipo de mutación del gen de la FQ, tendremos en un paciente más afectación respiratoria, o más digestiva, etc.). Existen trastornos genéticos que tienen una *penetrancia incompleta* con lo cual su expresividad puede ser diferente en los individuos, es decir, dos individuos portadores de la misma alteración genética manifiestan distinto fenotipo (por ejemplo más o menos intenso). La variabilidad en la expresión depende de muchos factores (algunos conocidos, como la edad y otros aún por definir); no obstante, cambios en la penetrancia complican la capacidad de definición de un patrón de herencia de un trastorno genético determinado, ya que dicho trastorno puede pasar desapercibido en alguno de los individuos.

La *herencia mitocondrial* se basa en que las mitocondrias portan su propio material genético y en que el gameto masculino no transfiere al cigoto mitocondrias, por lo cual los genes mitocondriales (y por tanto las alteraciones de los genes mitocondriales) sólo son transmitidos a la descendencia por la madre.

Otro tipo diferente de herencia está basado en el concepto de *imprinting* o *inactivación alélica* que es un proceso

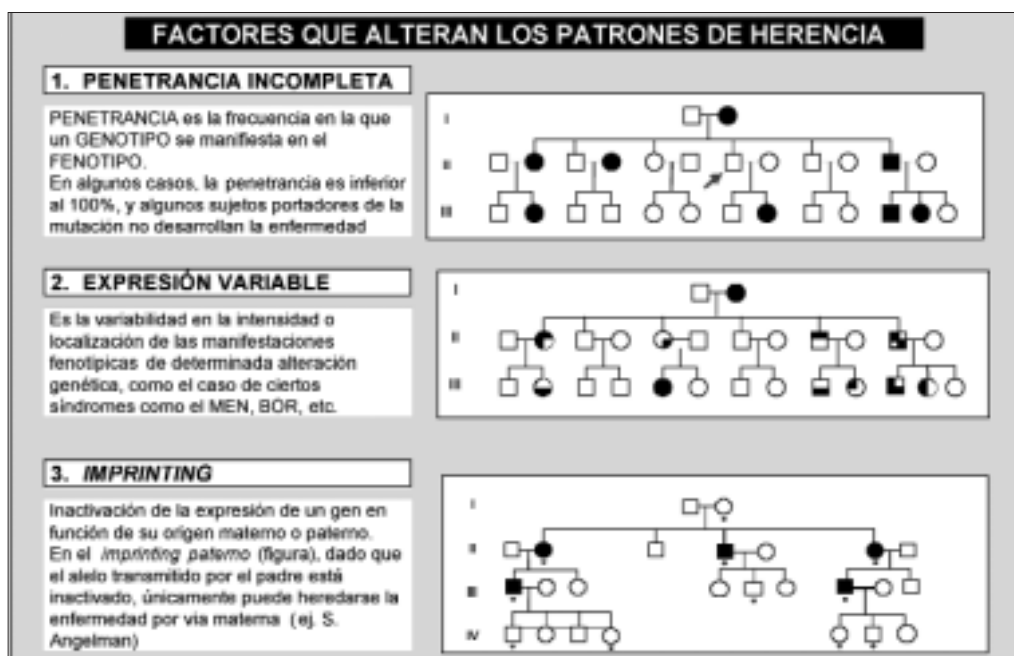


Figura 7. Factores que alteran los patrones de herencia mendeliana.



Figura 8. Abordajes metodológicos para el estudio de enfermedades complejas que nos permiten determinar el grado de susceptibilidad genética de los distintos individuos a padecer la enfermedad.

fisiológico que ocurre en determinados genes y que consiste en la inactivación selectiva de uno de los dos alelos heredados, de forma que sólo uno de los dos es totalmente funcional. Se habla de *imprinting materno* cuando el alelo inactivo se hereda de la línea materna y de *imprinting paterno* cuando el alelo inactivo es el transmitido por el padre. La diferente actividad que pueden presentar cada uno de los alelos puede influir en la expresión fenotípica de una mutación. Así por ejemplo, en el síndrome de Prader-Willi existe *imprinting materno*, es decir, por mucho que una madre posea una mutación en uno de sus alelos y la transmita a la descendencia, esa descendencia no estará enferma, porque el alelo transmitido por la madre, aunque mutado, no se expresa de forma fisiológica en esos hijos (podríamos decir que en los hijos sólo funciona de forma normal el gen paterno). No obstante, los hijos varones de esa mujer (que han heredado el gen mutado, aunque como lo tienen inactivo no les ocasiona enfermedad) podrán transmitir ese gen, en forma activa a su descendencia, en la que se manifestará la enfermedad. Sin embargo, si la mutación está en el padre, los hijos que hereden la mutación presentarán la enfermedad (Figura 7). Una explicación similar, pero opuesta, se aplicaría a aquellos genes que funcionan con *imprinting paterno*.

Según todos estos patrones, es importante definir y conocer bien las características genéticas de una alteración para poder dar un consejo genético correcto y adecuado.

GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES COMPLEJAS

Si el estudio de las enfermedades monogénicas es complicado, aún es más difícil identificar los genes que intervienen en el desarrollo de las enfermedades complejas y determinar la contribución de los mismos al riesgo genético, ya que dichas enfermedades son, por lo general, *poligénicas* (resultan de alteraciones en varios genes) o *multifactoriales* (producidas por la interacción de factores ambientales y un conjunto de determinantes genéticos).

En las enfermedades complejas, como la diabetes tipo 1, el patrón de herencia es menos conocido y se han diseñado otro tipo de análisis que permiten una aproximación a la contribución de diferentes genes a la enfermedad. El análisis de estos genes en un individuo permitirá establecer el grado de *susceptibilidad genética* a una enfermedad (Figura 8). El método más sencillo de todos ellos es el estudio de *asociación en casos frente a controles*, en el que se compara la frecuencia de determinada variante polimórfica entre enfer-

mos y sanos. Otros estudios de asociación analizan familias con algún miembro afecto; por ejemplo, la estrategia AFBAC (*Affected Family BAsed Controls*) que compara en una familia los alelos patológicos de ese gen (los alelos del paciente) frente a los alelos no patológicos (los alelos de ese gen parentales no presentes en el paciente). Otro método de análisis de susceptibilidad es el *test de desequilibrio de transmisión* (TDT), que analiza la proporción de transmisión de variantes alélicas de los padres a la descendencia (hijos) enferma y a la sana, asumiendo que cuando existe desequilibrio, es decir, cuando un alelo es transmitido con mayor frecuencia a los hijos enfermos, dicho gen está ligado a la enfermedad. Por último, un método más potente que los anteriores, busca loci para los que se observan desviaciones de las proporciones mendelianas de identidad genética entre familiares enfermos, generalmente *parejas de hermanos afectados* (Figura 8).

En resumen, el papel del médico clínico y la adecuada caracterización clínico-analítica del paciente es fundamental para orientar el estudio de un trastorno genético hacia la región del genoma implicada en su patogenia. Los estudios genéticos se realizarán a partir del análisis de la familia completa, y la metodología a emplear para un análisis genético varía en función de la frecuencia de la enfermedad, del tamaño del gen (exones) a estudio o del tipo de mutación (siempre la misma o mutaciones diferente en cada caso). El estudio directo del gen o el de marcadores (genes o zonas polimórficas próximas al gen desconocido) en el caso de genes aún no conocidos, así como un análisis cuidadoso del patrón de herencia, siempre teniendo en cuenta patrones no mendelianos (*imprinting*, genes mitocondriales, etc.), es fundamental para poder definir el grado de riesgo de la enfermedad en los sujetos clínicamente sanos (p. ej.: en familiares), y establecer un consejo genético claro.

LA DIABETES UN MODELO DE HETEROGENEIDAD GENÉTICA

La diabetes mellitus en la infancia, adolescencia y adulto joven, si bien tradicionalmente se ha asociado a un trastorno de la respuesta inmune en la forma de diabetes tipo 1, es un cuadro clínico de etiopatogenia variable, que abarca problemas, tanto en la síntesis, como en la función de la

insulina. Estos trastornos son la consecuencia, en la mayoría de los casos, de alteraciones genéticas diferentes que sólo comparten el fenotipo clínico de hiperglucemia, pero con diferentes cambios moleculares, patrones de herencia, mecanismos patogénicos, y en ocasiones, incluso gran heterogeneidad clínica. Así, existen formas de diabetes infantil de causa poligénica (la diabetes tipo 1) o monogénica (la diabetes tipo MODY, DIDMOAD, etc.), o con cuadros clínicos característicos secundarios a trastornos genéticos mitocondriales (síndrome MELAS). En otros tipos de diabetes, aún cuando se vislumbra su etiología genética, los genes alterados aún no han sido totalmente caracterizados (diabetes neonatal transitoria o permanente). En otras ocasiones la hiperglucemia característica de la enfermedad es secundaria a cambios, muchos de ellos genéticos, en el equilibrio hormonal (síndrome de Cushing) o a enfermedades genéticas ajenas al metabolismo hidrocarbonado (fibrosis quística, alteraciones cromosómicas, como el síndrome de Down). Es pues la diabetes infantil un modelo de heterogeneidad no sólo clínica, sino también genética.

La concordancia para la enfermedad entre gemelos homocigotos o su segregación en familias hizo pensar que la diabetes insulino-dependiente en la infancia o de tipo 1 tenía un origen genético. No obstante, esta concordancia era sólo del 50%, lo que apoyaba también un componente ambiental. A lo largo de los últimos años se ha investigado la naturaleza genética de la diabetes tipo 1 y no se ha encontrado ningún gen, de cuya alteración exclusiva se pueda responsabilizar el desarrollo de la enfermedad; sin embargo, se han observado asociaciones de la misma con diferentes variantes de genes polimórficos que sostienen en actualidad su origen poligénico. Utilizando distintas estrategias (gen candidato, clonaje posicional, etc.) se han identificado 17 regiones del genoma asociadas con la diabetes tipo 1, de ellas la región HLA, en el brazo corto del cromosoma 6, es la que parece jugar un papel más importante. La región HLA o complejo mayor de histocompatibilidad está constituida por varios genes (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP, TNF α , complemento, etc.) muy polimórficos [o sea que presentan muchas variantes en la población (DR1, DR2, ..., DR10; DQ2, DQ6, DQ8, ...)], algunas de cuyas variantes se asocian con la enfermedad (las variantes HLA DR3 y DR4 se asocian con riesgo, mientras que el alelo DR2 se asocia con protección). Una vez caracterizados los genes que se asocian

TABLA III. CLASIFICACIÓN DE LOS DISTINTOS TIPOS DE DIABETES TIPO MODY.

	HNF4a (MODY1)	Glucocinasa (MODY2)	HNF1a (MODY3)	IPF1 (MODY4)	HNF1b (TCF2) (MODY5)	Otros*
Localización	20q12-q13.1	7p15-p13	12q24.2	13q12.1	17cen-q21.3	desconocido
Frecuencia	≈ 5%	≈ 50%	≈ 20%	< 5%	< 5%	10-15%
Mutaciones	Variable	Variable	25% ins. C (e4)	Desconocido	Variable	Desconocido
Inicio	Adolescencia	Infancia	Adolescencia	Infancia	Adolescencia	Variable
	Madurez temprana	(nacimiento?)	Madurez temprana		Madurez temprana	
Gravedad	Progresiva	Leve	Progresiva	Severa	Progresiva	Variable
Patofisiología	Disfunc. cél. β	Disfunc. cél. β	Disfunc. cél. β	Agenesia	Disfunc. cél. β	Desconocido

con la enfermedad podemos establecer el grado de susceptibilidad que tiene una persona en función de las variantes de esos genes que un individuo ha heredado.

A pesar de la concordancia en gemelos o de la segregación familiar, la diabetes tipo 1 no se transmite según ninguno de los patrones de herencia conocidos (mendelianos u otros). Este hecho es fundamental y permitió la singularización de otro tipo de diabetes en el niño, la tipo MODY (o diabetes tipo 2 de comienzo infantil), que tiene un modelo de herencia autosómico dominante y cuyo trastorno genético, patogenia y evolución clínica es diferente a la diabetes tipo 1. La diabetes tipo MODY es una enfermedad monogénica y se han identificado hasta ahora 6 genes (genes MODY 1 a MODY 6) cuyas alteraciones son responsables de cada uno de los seis diferentes cuadros clínicos, todos ellos asociados a diabetes (Tabla III). No existe alteración autoinmune y se caracteriza por trastornos de la secreción y sensibilidad a la insulina basados en la función de los genes alterados (glucocinasa y factores de transcripción de la célula β pancreática).

También de herencia monogénica y autosómica dominante son algunos cuadros de diabetes caracterizados por una intensa insulinoresistencia de comienzo en la infancia (p. ej.: alteraciones del gen del receptor de la insulina) o de herencia recesiva, como la diabetes mellitus asociada a diabetes insípida, atrofia óptica y sordera (síndrome DIDMOAD) o como algunos cuadros de diabetes neonatal permanente que a veces cursa con agenesia pancreática (alteraciones del gen de la glucocinasa o del factor IPF1). Existen por último cuadros complejos en los que diabetes se asocia a cuadros de miopatía, encefalopatía y acidosis láctica y relacionados con trastornos en el ADN mitocondrial.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN LA ORIENTACIÓN DEL ANÁLISIS GENÉTICO DE UN NIÑO CON HIPERGLUCEMIA

Caso: niña de 8 años con hiperglucemia moderada. Padre y abuela paterna con diabetes.

Ante una hiperglucemia mantenida en la infancia se debe descartar una diabetes tipo 1, ya que es la de mayor prevalencia, y a pesar de que un cuadro como el descrito encargaría perfectamente en esta patología, un cuidadoso análisis de la historia clínica y de las pruebas analíticas no confirman ese diagnóstico. Desde el punto de vista clínico se observa en la niña una herencia autosómico dominante para la enfermedad (que aunque se podría ver de forma casual, no es lo habitual en la diabetes tipo 1). Por el contrario, la diabetes tipo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*), que representa hasta el 5% de las diabetes tipo 2, se caracteriza también por la aparición de síntomas a edad temprana, un patrón de herencia autosómica dominante y ausencia de autoinmunidad.

Quizás en este caso lo primero a hacer sería un estudio de autoanticuerpos contra el páncreas (antiinsulina, anti-GAD, etc.) y si son negativos (a estas edades se detecta positividad en más del 90% de la diabetes tipo 1), apoyaría un origen de la diabetes no autoinmune. Además, un análisis genético detallado de la región HLA en la niña (HLA DR5/7) muestra la ausencia de alelos HLA de riesgo para la diabetes (DR3/4). Todo ello, unido a una herencia autosómica dominante nos orientaría a una diabetes tipo MODY.

Hasta la fecha se han identificado 6 tipos de diabetes tipo MODY (MODY1-MODY6) y cada uno corresponde a la alteración de un gen (la glucocinasa y varios factores de

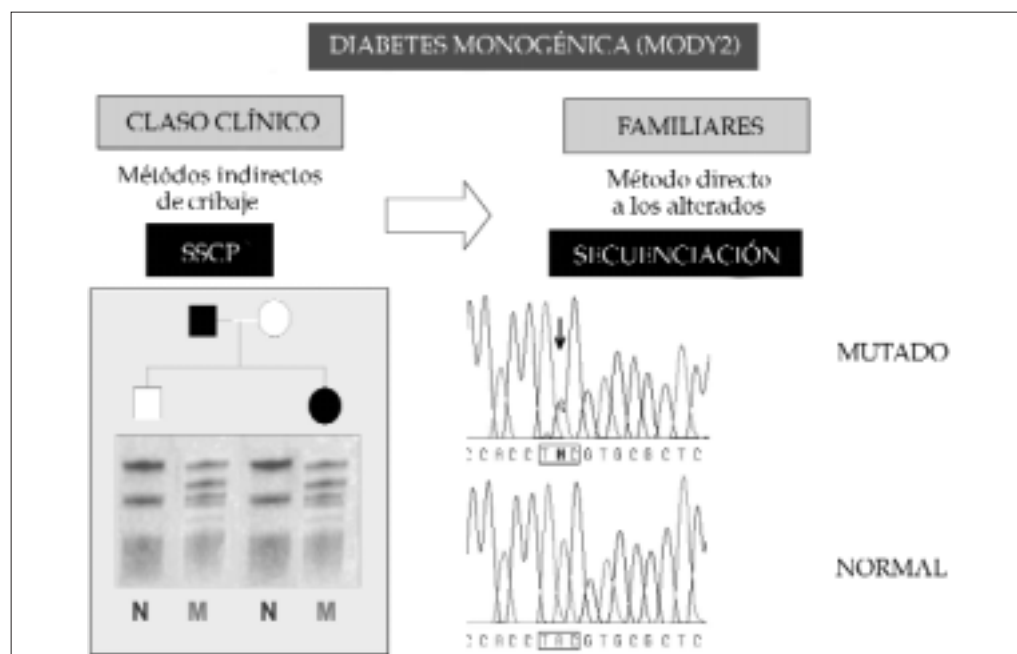


Figura 9. El estudio de genes de muchos exones se realiza primeramente mediante métodos de cribaje (en este caso SSCP). Podemos observar cómo el patrón de bandas de los individuos enfermos es diferente del de los sanos. La secuenciación nos permite identificar el cambio de base concreto.

transcripción); de ellos las variantes MODY2 y MODY3 suponen más del 75% de los casos clínicos. La variante de tipo MODY2 cursa con una hiperglucemia leve sin posteriores complicaciones clínicas y representa entre el 30-40% de los casos de diabetes tipo MODY. Esta forma se asocia a alteraciones en el gen de la glucocinasa (GCK), localizado en el brazo corto del cromosoma 7 y que está constituido por 12 exones. La diabetes MODY3 cursa también con hiperglucemia, pero se acompaña de complicaciones crónicas precoces, por lo que cuando se diagnostica es importante un control estricto para evitarlas. Desde un punto de vista genético la diabetes MODY3 se asocia a mutaciones en el gen HNF1 α , situado en el cromosoma 12 y que tiene 10 exones. Centrándonos en el aspecto metodológico, tanto el MODY2 como el MODY3 se asocian, generalmente, a mutaciones puntuales distribuidas por todo el gen, por lo que debido al gran número de exones y a la alta prevalencia de pacientes con sospecha de esta patología (más del 5% de la diabetes tipo 2, o sea cerca de 1/600 personas) estaría más indicado utilizar métodos indirectos de estudio para buscar aquellos pacientes con alteración en cualquiera de esos genes.

En el estudio genético de este caso, realizado a partir de ADN genómico extraído de sangre periférica anticoagulada con EDTA, se utilizó como método de análisis del gen de HNF1 α primero, y de la glucocinasa después, de la técnica

de SSCP (análisis de los polimorfismos de cadena sencilla o *Single Strand Conformation Polymorphism*, en inglés) lo que permitió detectar un patrón de bandas diferente (posible mutación) en el exón 3 del gen de la glucocinasa. La secuenciación directa, sólo de ese exón, confirmó la mutación (Figura 9) y permitió establecer el diagnóstico de diabetes MODY2.

En los estudios genéticos, la orientación adecuada al gen de estudio debe basarse en una buena historia clínica y en un análisis minucioso de las pruebas complementarias. En este caso clínico, la herencia autosómica dominante y la ausencia de autoinmunidad deben orientar a alteraciones en genes MODY. Además, la ausencia de complicaciones asociadas a la diabetes en el padre y en la abuela dirigirían la atención como primer gen candidato a la glucocinasa y no el HNF1 α . Además, en este caso, desde el punto de vista clínico, la asignación del tipo MODY a un cuadro de diabetes es interesante por la diferente actitud terapéutica que se puede plantear desde el punto de vista clínico. No podemos olvidar que en la diabetes tipo 1 existe una deficiencia insulínica grave, frente a la diabetes tipo 2 en la que el componente de resistencia es más importante. Por otra parte, el "apellido" de MODY2 (frente a un MODY3) en esta diabetes tipo 2 del joven es clave de nuevo para la actitud terapéutica, ya que son bien conocidas las graves complicacio-

nes que se presentan en el MODY3 (frente a las escasas en el MODY2), variando la agresividad de nuestra actitud terapéutica. Por otra parte, y ya en un plano metodológico, es interesante la utilización de diferentes enfoques técnicos de forma a agilizar y abaratar los estudios genéticos, aun cuando todavía estamos lejos de conseguirlo totalmente. Por último, la confirmación diagnóstica nos permite establecer un consejo genético adecuado que en este caso será del 50% de riesgo para la enfermedad en los descendientes.

En resumen, la genética puede ser un útil muy eficaz en el diagnóstico clínico y en el consejo genético, pero de la misma forma que los cuadros clínicos, como hemos visto en la diabetes, pueden ser muy heterogéneos, también esta heterogeneidad se observa en la genética y es fundamental una buena dirección del especialista clínico para localizar el trastorno molecular subyacente en una enfermedad. El conocimiento de estos conceptos generales, le permitirán una adecuada interpretación de los resultados y claramente redundará en una utilización de los medios disponibles de forma más equilibrada y eficaz, para conseguir los objetivos planteados en la asistencia sanitaria y encaminados a mejorar el avance científico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Watson J, Gilman M, Witkowski J, Zoller M. Recombinant DNA. Ed. Freeman & Co, 2nd ed. New York, 1992.
2. León J, García JM. Manual de Genética Molecular, Ed. Síntesis, Madrid, 1ª Ed. 1990.
3. Castaño L, Bilbao JR. Introducción a la biología molecular y aplicación a la pediatría (1): conceptos básicos. *Anales Españoles de Pediatría* 1996; **45** (3): 315-20.
4. Castaño L, Bilbao JR, Urrutia I. Introducción a la biología molecular y aplicación a la pediatría (2): purificación de ácidos nucleicos. *Anales Españoles de Pediatría* 1996; **45** (5): 541-6.
5. Castaño L, Bilbao JR, Calvo B. Introducción a la biología molecular y aplicación a la pediatría (3): enzimas de restricción. Reacción en cadena de la polimerasa. Métodos de estudio de mutaciones. *Anales Españoles de Pediatría* 1997; **46** (1): 87-92.
6. Castaño L, Bilbao JR. Introducción a la biología molecular y aplicación a la pediatría (4): estudio de mutaciones en ADN amplificado por PCR. *Anales Españoles de Pediatría* 1997; **46** (3): 305-10.
7. Castaño L, Bilbao JR, Urrutia I. Introducción a la biología molecular y aplicación a la pediatría (5): Casos clínicos. Alteraciones genéticas en disgenesia gonadal XY y distrofia miotónica. *Anales Españoles de Pediatría* 1997; **46** (5): 513-8.
8. Castaño L, Bilbao JR, Calvo B. Introducción a la biología molecular y aplicación a la pediatría (6): Casos clínicos: Bases genéticas de la diabetes insípida central. Análisis de genes polimórficos: sistema HLA. *Anales Españoles de Pediatría* 1997; **47** (2): 201-6.
9. Castaño L, Bilbao JR. Introducción a la biología molecular y aplicación a la pediatría (7): Conceptos genéticos en enfermedades hereditarias. Bancos genéticos. *Anales Españoles de Pediatría* 1997; **47** (4): 437-42.
10. Castaño L, Bilbao JR, Pérez de Nanclares G. Introducción a la biología molecular y aplicación a la pediatría (8): Otros métodos para la detección de mutaciones. Caso clínico: hemocromatosis familiar. Animales transgénicos. *Anales Españoles de Pediatría* 1997; **47** (6): 653-8.
11. McInture, Walker M. Genetics of type 2 diabetes and insulin resistance: knowledge from human studies. *Clin Endocrin* 2002; **57**: 303.
12. Massa et al. High prevalence of glucokinase mutations in Italian children with MODY. Influence on glucose tolerance, first phase insulin response, insulin sensitivity and BMI. *Diabetología* 2001; **44**: 898-905.
13. Barrio R et al. Nine novel mutations in MODY candidate genes in 22 Spanish families. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 2532-9.

Mesa Redonda: Diabetes Mellitus

Aspectos epidemiológicos de la diabetes mellitus tipo 1

C. LUZURIAGA*, M. SAN ROMÁN**, A. ARGUMOSA***, L. CASTAÑO****, R. BILBAO****, F. LEYVA-COBIÁN**, P. SÁNCHEZ-VELASCO**, J. LLORCA*****

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y Universidad de Cantabria. **Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Pediatra de Atención Primaria.

Hospital de Cruces. *Universidad del País Vasco. *****Universidad de Cantabria.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) tipo 1 es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia y adolescencia, y produce un impacto muy importante en las previsiones socio-sanitarias, tanto a medio, como a corto plazo.

A pesar de los grandes avances en genética, inmunología, virología, metabolismo y otras áreas del conocimiento, aún no se saben con exactitud la etiología, fisiopatología y los mecanismos etiopatogénicos que producen la enfermedad. La diabetes mellitus tipo 1 también conocida como diabetes mellitus insulino-dependiente o (DMID), término utilizado, al igual que el de su "antónimo" para la diabetes tipo 2; diabetes no insulino-dependiente (DMNID), han sido recientemente desaconsejados por la ADA, debido a que esta clasificación define criterios de tratamiento en lugar de criterios etiológicos⁽¹⁾.

Bajo la denominación de diabetes mellitus tipo 1 se engloban aquellos casos de diabetes causados por la destrucción de las células β pancreáticas y que pueden presentar cetacidosis. Es una diabetes mediada por inmunidad, se detecta una destrucción autoinmune en las células β del páncreas mediada por linfocitos T, en una población genéticamente susceptible expuesta a algunos factores ambientales de riesgo aún no totalmente conocidos. Aunque los avances genéticos de los últimos años son espectaculares, la diabetes se define, desde el punto de vista genético, como "enfermedad poligénica", son varios los genes responsables de la diabetes, hasta casi una veintena de regiones del genoma humano han mostrado algún indicio de ligamiento genético con la enfermedad⁽²⁾.

Los estudios epidemiológicos de DM tipo 1 son fundamentales no solo para investigar el papel que desempeñan los factores genéticos y ambientales en la etiopatogenia de la enfermedad, si no por la importancia de conocer las tasas de incidencia, ya que las tasas de incidencia son importantes para los gestores de la sanidad pública, en relación con la provisión de recursos de salud que precise la comunidad. Es importante evaluar la eficacia y efectividad de los programas de salud destinados a la diabetes, porque es una enfermedad que tiene riesgos a largo y corto plazo con aumento de la morbimortalidad en todos los países, y por tanto del gasto sanitario. En el año 2010 se calcula que habrá un 40% más de diabéticos que en 1998 y el aumento de la incidencia no se restringe a ningún grupo étnico.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la diabetes tipo 1 está estrechamente relacionada con la edad, siendo muy baja durante los primeros meses de la vida (la diabetes neonatal no parece tener componente autoinmune)⁽³⁾, y alcanza un pico máximo coincidente con el desarrollo puberal. *Es fundamentalmente una enfermedad de la infancia y adolescencia, aunque puede presentarse a cualquier edad.*

La relación entre los sexos, en general, es similar, salvo un pequeño aumento en población masculina en Cerdeña, Oxford y Colombia.

Son comunes también las fluctuaciones estacionales en todas las poblaciones coincidiendo el máximo de incidencia con el final del otoño y comienzo del invierno⁽⁴⁻⁵⁾. A

pesar de la variabilidad estacional, las diferencias geográficas: pluviosidad anual, la humedad o la temperatura media no han podido demostrar correlaciones consistentes con la incidencia de diabetes y sin embargo, la enfermedad muestra marcadas variaciones de las cifras de incidencia entre razas y grupos étnicos, desde el inicio de los estudios epidemiológicos⁽⁶⁾. Así, el riesgo es mucho más elevado en población caucásica que en asiática o negra. Es mayor entre los europeos (en particular en finlandeses, suecos y daneses), mucho menor entre la gente de raza negra y extremadamente bajo en asiáticos y habitantes de las islas del Pacífico; por ejemplo, en Estonia o Islandia la incidencia es 2-3 veces inferior a la de los nórdicos. También hay diferencias evidentes en cada uno de los grupos y países indicando diferente susceptibilidad de las razas a la enfermedad⁽⁷⁾.

AUMENTO DE LA INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 1

Nos planteamos si se ha incrementado la diabetes en la edad pediátrica en los últimos años, la respuesta es sí, tanto para la diabetes tipo 1⁽⁸⁾, como para la diabetes tipo 2⁽⁹⁾. De ahí la importancia de esta enfermedad para la práctica médica y para los gestores de la sanidad.

Algunos autores han llamado la atención sobre un incremento de la incidencia de la enfermedad en diferentes países en los últimos años. Este incremento se ha estudiado en varios países con estudios de incidencia, evolutivos –en largos períodos– publicados en diversos artículos. Dada la variada metodología utilizada por los diferentes autores en las investigaciones y la ausencia de ésta en amplias áreas hasta épocas recientes, es importante plantear el problema del aumento de incidencia de la DM tipo 1 recogiendo los datos realizados con metodología homogénea⁽¹⁰⁾, de ahí la importancia de estos estudios.

Estudios epidemiológicos de DM tipo 1 en el mundo

La OMS crea en 1990 el proyecto “DIAMOND” con un objetivo principal: investigar los patrones de incidencia de la DM tipo 1 en niños en un período de 10 años (1990-1999), estudio realizado con registros de población. Otros objetivos secundarios: profundizar en el conocimiento de los fac-

tores de riesgo, la mortalidad y las complicaciones. Participaron más de 90 centros de 50 países de todo el mundo⁽¹¹⁾.

Los datos en su mayoría están aportados por países de Europa y Norteamérica, donde los niveles de incidencias son altos y medios. Los datos de **África** (con una incidencia intermedia), **América del Sur** (incidencia entre muy baja e intermedia), Asia (incidencia baja), son aún escasos y de cortos períodos de tiempo, en general, no están basados en registros.

Según esta variación se ha propuesto la siguiente clasificación⁽¹²⁾:

- Incidencia muy baja: < 1/100.000/por año
- Incidencia baja: 1-4,99/100.000/por año
- Incidencia intermedia: 5-9,99/100.000/por año
- Incidencia alta: 10-19,99/100.000/por año
- Incidencia muy alta: > 20/100.000/por año

La incidencia de DM tipo 1 en el mundo (50 países, 100 centros, un total de 19.164 casos diagnosticados sobre una población de 75,1 millones de niños, desde 1990-1994, en edades de 0-14 años), es variable: desde 0,1/100.000 en **China** y **Venezuela**; **Japón** también cuenta con una incidencia baja, lo mismo que **Corea** 0,7/ 100.000, hasta alcanzar la cifra de 36,8/100.000 en **Cerdeña** y 36,5/100.00 para **Finlandia**; esto significa una variación en la incidencia superior a 350, calculadas sobre 100.000 habitantes⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Tanto **Israel** como **Kuwait** tienen incidencias media y alta al tener una importante población caucásica. Los países europeos tienen incidencias medias o altas. **Norteamérica** tiene una incidencia alta y **Australia** y **Nueva Zelanda** cuentan con incidencias también altas. Dentro de algunos países, como **China** e **Italia** la incidencia de la DM tipo 1 tuvo amplias variaciones (de igual forma que en **Cantabria** como explicaremos más adelante).

Estas diferencias raciales y geográficas parecen deberse a factores genéticos, como indica la diferente frecuencia de alelos de susceptibilidad o protección en las distintas poblaciones, pero tampoco se puede descartar el papel de los agentes ambientales (dieta, virus, etc.), en el inicio de la respuesta autoinmune contra el páncreas, como se pone de manifiesto en estudios de concordancia de gemelos⁽¹⁶⁾.

Estudios epidemiológicos de DM tipo 1 en Europa

A través del grupo de estudio prospectivo “EURO-DIAB”⁽¹⁷⁾ formado para recoger datos de una gran pobla-

ción, de diferentes regiones de Europa incluida Israel y así analizar la incidencia de la DM tipo 1 en niños hasta 15 años, y tener mayores conocimientos sobre las causas y patogénesis de la enfermedad, con datos prospectivos obtenidos a través de registros o con el método captura-recaptura. Inicialmente se recogieron un total de 16,8 millones de niños durante 1989 y 1990 de 24 regiones de Europa, de 26 centros; con una estimación fiable, superior al 90%, requisito fundamental para participar en el estudio. Se mostró la variación de la incidencia desde el 4,6 en **Grecia** al 42,9 en dos regiones de **Finlandia**, aunque se cumplía el gradiente norte-sur, con excepción de **Cerdeña** (30,2 casos por 100.000/ por año), se ha comprobado que hay una mayor incidencia en el sur de Europa que la esperada, como sucede con los datos aportados de población **española**.

Posteriormente participaron 44 centros y los datos de tendencia se evaluaron durante 6 años (1989-1994); 40 de ellos muestran un aumento de la incidencia, especialmente en el grupo de 0 a 4 años de edad (6,3%), seguido del de 5-9 (3,1%), y por último en el de 10-14 (2,4%). El aumento medio de la incidencia durante este período se sitúa en el 3,4% (2,5- 4,4%) por año. El rango de incidencia entre los diferentes países adscritos al grupo mostró una variación mayor de 10 veces, difícil de explicar por cuestiones genéticas únicamente.

El rápido aumento de la incidencia puede ser explicado por la influencia de factores ambientales, especialmente en pacientes de menor edad, en relación con posibles infecciones perinatales. El incremento en peso –en los primeros meses de vida– se ha indicado que aumenta 1,5 veces el riesgo de diabetes, sobre todo en las niñas⁽¹⁸⁾.

En un estudio prospectivo en **población sueca** realizado durante 20 años, se estudiaron a 8.358 niños que comenzaron la diabetes en el período de 1978-1997. La incidencia media anual fue de 26,4/100.000/ por año (en 1978 de 21,1 y en 1997 de 31,9) el incremento fue significativo con crecimiento logarítmico lineal de un 1,7% por año. No hubo diferencias entre niños y niñas, pero fue superior en niños menores de 5 años y de forma especial la observada en los últimos 10 años, con un aumento del 6,3% anual⁽¹⁹⁾. En otro estudio sueco⁽²⁰⁾ se demostró una disminución de la incidencia de la DM tipo 1 en el grupo de edad de 15 a 34 años, preferentemente en los años 1983-1986 y 1994-1996 (superior en mujeres), lo que indicaría que la incidencia acumulada en todos los grupos de edad es estable.

Estudios epidemiológicos en población española

En España no existen estudios de todas las provincias que permitan valorar las variaciones de la incidencia de DM tipo 1 en el tiempo; y algunos son de cortos períodos de tiempo. Los datos de que disponemos son suficientes para observar este incremento de la incidencia y para comprobar que no hay un gradiente norte-sur como ocurre de forma más evidente en Europa.

En la **Comunidad de Madrid** por el método captura y recaptura se estudió la incidencia en niños menores de 15 años de 1985-1988 es de 11,3 por 100.000/ por año⁽²¹⁾. No hay datos publicados más recientes.

En la **provincia de Salamanca**⁽²²⁾ en un estudio en niños menores de 15 años que abarca un período importante 1989-2000, donde no sólo analizan la incidencia, sino también la prevalencia muestran: la incidencia media de estos años es de 14, 89. Los 12 años de estudio están divididos en dos períodos, los 6 primeros años la incidencia media es del 10,62 y los 6 últimos es de 19,16. El incremento es notable del 80,4%. No hay diferencias significativas por sexos, medio rural/ urbano, ni en cuanto a la temperatura; aunque hay una tasa menor de incidencia en los meses de julio y agosto y mayor en noviembre y diciembre. La edad media al debut a lo largo de estos 12 años es de 8,55, en los 6 primeros años del estudio a los 6,99 años y en los 6 últimos debutaron con una edad media 10,2 años. La máxima incidencia en los 6 últimos años aparece en entre 10 y 14 años.

La prevalencia calculada es: 1,2/1.000 niños < 15 años (alta) y en el intervalo de edad 10-14 años asciende a 2,2 /1.000 (muy alta).

En la provincia de **Ávila** en edades de 0-15 años mediante dos fuentes de estudio en el período de 1987-1990 dan una incidencia de 14,9/100.000⁽²³⁾.

En un registro en **Aragón** a través de varias fuentes con un alto nivel de seguridad, la incidencia bruta encontrada en niños menores de 15 años para un período de estudio de 1991-1999 es de 18,6/100.000 habitantes/año⁽²⁴⁾.

El estudio **Catalán**⁽²⁵⁾, estudio prospectivo efectuado desde 1987 a 1990, en pacientes con edades inferiores a 30 años, la incidencia total fue de 10,7/100.000/por año y en edades < a 15 años de 11,5/100.000/año. No se observó incremento significativo de la incidencia, permaneciendo la misma alrededor de 12 casos por 100.000, con un riesgo relativo de 1,00 (0,96-1,04). La incidencia fue más alta en

invierno (diciembre-febrero) que en verano. Fue más elevada en hombres que en mujeres (12,0 frente a 9,3/100.000/año), curiosamente esta diferencia la ha presentado solamente la población de 14 años. La incidencia de **Cataluña** es más alta que la de otros países mediterráneos de Europa. Especificando la incidencia media de estos años por grupos de edad:

De 0-4 años = 4,4 (3,2-5,7); 5-9 años = 9,9 (8,5-11,4); 10-14 años = 17,5 (15,7-19,4); 15-19 años = 11,4 (9,9-13,0); 20-24 años = 11,3 (9,7-13,0); 25-29 años = 8,5 (7,2-9,9).

En la provincia de **Alicante** en población de 0-14 años, estudiaron niños en un período de 5 años 1988-1992 la incidencia fue de 16,7/100.000. Nuevamente no se cumple la baja incidencia de otras zonas mediterráneas de Europa⁽²³⁾.

En el **norte de España: País Vasco, Asturias y Navarra** también ha habido un incremento en la incidencia en los últimos años; anteriormente se había calculado una incidencia media inferior a 10/100.000 habitantes.

En el **País Vasco** han evaluado la incidencia de DMID en niños menores de 14 años residentes en Vizcaya desde enero de 1977 hasta diciembre de 1997, utilizando varias fuentes de información para la base de datos. La tasa de incidencia media en niños menores de 14 años es de 7,8/100.000 por año, [intervalo de confianza (IC)95% = 7,00-8,71]. Se ha observado un progresivo aumento de la incidencia durante este tiempo con valores que han ascendido desde 3,58/100.000 (IC 95% = 2,46-5,04) en 1977-79 una de las tasas más inferiores del norte⁽²⁶⁾; hasta 12,36 (IC 95% = 9,27-16,32) en el período 1995-97. Se observa una variación estacional de la incidencia, debutando el 39% de los casos en el período comprendido entre los meses de diciembre a marzo y sólo el 27% de agosto a noviembre⁽²⁷⁾.

En **Asturias**, estudios retrospectivos en edades de 0-14 años por un período que abarca 1991-1995, la incidencia es de 11,5, la incidencia en niños menores de 4 años es baja e inferior a la mitad de la media pediátrica, aumenta con la edad, para alcanzar un incremento en la edad puberal. No hay diferencias por género⁽²⁸⁾.

También ha habido un incremento, no constante, pero similar, **en los datos evaluados en Navarra**, zona cercana geográfica y étnicamente a Vizcaya, pero, sin embargo, con una incidencia más alta: en el período de 1975-1991 en población inferior a 15 años se alcanzó una incidencia

media de 9,54 /100.000 habitantes/año. La incidencia más baja fue en 1976 y la más alta 1990. Fue mayor para hombres que para mujeres (9,71/100.00 frente 7,86/100.000). Cuando se analizaron por grupos de edad fue más alta entre los 10-14 años. No hubo diferencias estacionales⁽²⁹⁾. Los datos más recientes que nos ha trascrito (aún no publicados) incluyen dos períodos de estudio: 1. para el período 1992-1995 dan una incidencia de 15/10.000 habitantes/año; 2. en el período de 1996-2001 la incidencia es de 14,1/100.000 habitantes/año.

En un reciente **estudio realizado en Andalucía** sobre una población algo superior a 3,5 millones de habitantes (provincias de **Granada, Málaga y Sevilla**), la incidencia media de la DM tipo 1 en niños de menos de 14 años durante los años 1998 al 2000, fue de 20,6/100.000. Las variaciones entre provincias no fueron significativas y los valores más altos de incidencia se observaron en la edad de 10 a 13 años (30,96%), siguieron los de 5-10 años (22,49%) y los más bajos de 0-5 años (12,37%)⁽³⁰⁾.

En la **provincia de Málaga**, se han hecho estudios en largos períodos, un período de 12 años desde 1982-1993, en niños de 0-14 años, método captura recaptura y muestran que la incidencia continúa aumentando; la incidencia media era de 14,3 por 100.000. Como otros investigadores han dividido el estudio en dos períodos, los 6 primeros años y los 6 últimos y se ha observado un progresivo aumento significativo de la edad de inicio comparando los dos períodos de estudio 7,8 ± 3,5 frente a 8,7 ± 3,4. La edad de comienzo más frecuente se encuentra entre los 10-13 años, seguida de la de 5-10 años y menor escala la de 0-5 años. En cuanto al sexo hay un predominio femenino en el segundo período. La incidencia media en los 6 primeros años fue de 11,8 (7,5-16,1) y en el segundo período, 6 últimos años de 16,85 (13,5-20,1) con un incremento del 42,3% y significación estadística. Observando una tendencia lineal hay 4 picos que ocurren cada 3 ó 4 años.

La prevalencia final se calculó en 0,78/1.000 en niños de esta edad^(23,30).

En **Extremadura**:

Se disponen de datos de **Badajoz** con un período de estudio que abarca 5 años, 1992-1995 con datos retrospectivos y desde 1996 con datos prospectivos, en población de 0-29 años y de varias fuentes. La incidencia media global fue de 17,6/100.000 (14,5-21,2).

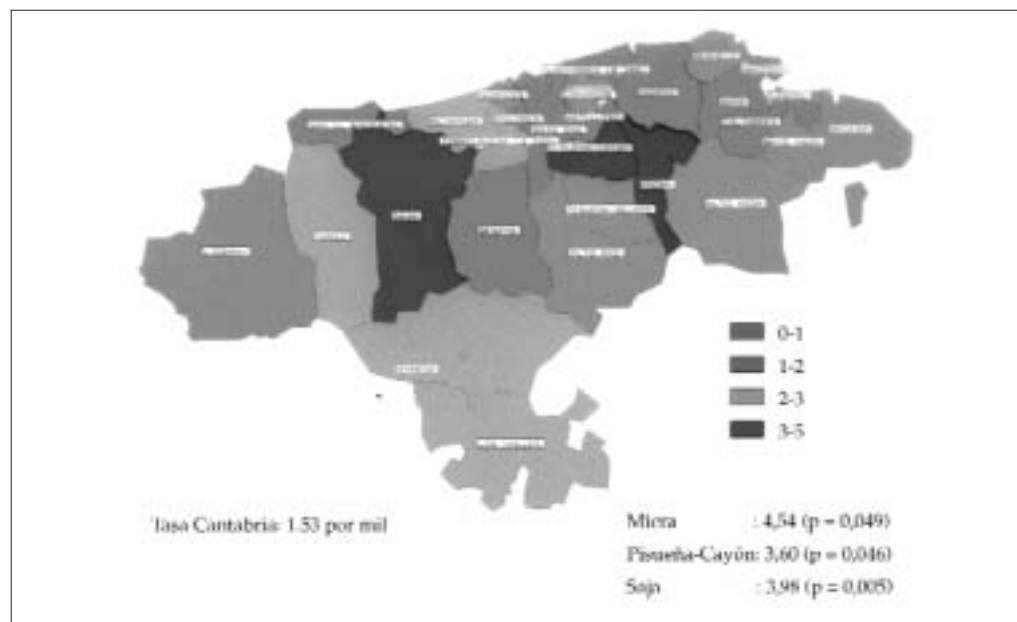


Figura 1. Prevalencia de DMID en <15 años T/1.000 habitantes por zonas de salud.

Separados por edades: la más alta se dió en niños de 10-14 años 23,4/100.000 (17,6-30,4), sin embargo, el conjunto de niños de 0-14 años fue de 8,8 /100.000 (6,9-11,1) y la de 14-29 años de 12,8/100.000 (11-14,7). No hubo diferencias estadísticas estacionales, aunque los meses de más incidencia fue durante el otoño e invierno (octubre fue el mes de incidencia más alta). Globalmente la incidencia en hombres fue más alta que en las mujeres (14,7/100.000 frente a 10,7/100.000⁽³¹⁾). Nuevamente los investigadores comentan que no se cumple el gradiente norte-sur.

Datos recientes (aún no publicados), analizados en la provincia de Cáceres dan una incidencia de 16,8/100.000/año en un período de estudio de 12 años; sin embargo, no encuentran diferencias significativas en las tasas de incidencia observadas por año.

ESTUDIOS EN CANTABRIA

En Cantabria se han hecho dos tipos de estudios:

1. Estudio. Corto período de tiempo, pero complementado con estudios genéticos. *Objetivos:*

1. **Estudiar la incidencia durante 6 años de DM en niños menores de 15 años** (1 de enero de 1990 hasta el 31 de diciembre de 1996), la población de Cantabria era de 527.326 habitantes, la población de riesgo (0-14 años) fue

de 96.528 (49.595 y 46.933 hombres/mujeres respectivamente) se trataba de niños nacidos en Cantabria, así como sus progenitores. Se utilizó como primera fuente los registros del hospital (es el hospital de referencia para toda la Comunidad), e informes médicos de los hospitales del área e información de todos los pediatras y endocrinólogos de la provincia, y como segunda fuente la Asociación Cántabra de Diabéticos. La incidencia media fue de 15,2 casos/100.000, con un rango de 9,3 en el año 1994 a 19,7 en el año 1997. Esta incidencia era la más alta publicada en población española de estas mismas edades y con la misma forma de registro, por encima de la incidencia de Madrid, Cataluña, Málaga y la más alta del norte, comparándola con Vizcaya, Asturias, Navarra⁽³²⁾.

2. **Ver como la tasa de incidencia varía según las diferentes zonas de Cantabria.** Aunque se trate de una comunidad pequeña, con una extensión de 5.289 km², con una densidad de población de 99,7 habitantes por km², subdividida en 102 municipios con un rango de población de 62 a 185.410. Siendo la más poblada y extensa la ciudad de Santander, pero no con la mayor tasa de prevalencia, sino que presenta una tasa media. *La tasa media se calculó en 1,53/1.000*, pero existen 3 zonas con tasas muy superiores 4,54 (p = 0,049), 3,61 (p = 0,046) y 3,98 (p = 0,005) (Figura 1). Las tasas de mayor preva-

lencia, superiores a 3, de la misma forma que las de menor con cero se caracterizan por alta endogamia con un porcentaje alto de consanguinidad (de los más altos registradas en Europa).

3. **Estudiar la participación de la genética; se analizaron los genes HLA de clase II de susceptibilidad y de protección en la población cántabra de diabéticos.** Se comparó una población de DIMD frente a controles y con una población donde la incidencia de la diabetes es de cero en el periodo estudiado. Más del 90% de los pacientes es portador de los antígenos de clase II HLA-DR3 o -DR4 y aproximadamente el 30% de los diabéticos son heterocigotos DR3/DR4. El genotipo DR3/DR4 confiere el mayor riesgo a diabetes probablemente a través de un modo de acción sinérgica, seguido de la homocigosidad DR4 y DR3, respectivamente⁽³³⁾. Posteriormente, se ha observado que determinados subtipos HLA-DQ, en desequilibrio de ligamiento con los antígenos HLA-DR, también influyen sobre la susceptibilidad genética a la enfermedad. En concreto, algunos autores sostienen que los haplotipos DQA1*0301-DQB1*0302 (ligado a HLA-DR4) y DQA1*0501-DQB1*0201 (ligado a HLA-DR3) presentan la asociación más fuerte con diabetes tipo 1⁽³⁴⁾. Por el contrario, el alelo DQB1*0602 (ligado a HLA-DR2) parece ejercer un efecto protector, que sería dominante sobre la susceptibilidad conferida por DQB1*0302 o DQB1*0201⁽³⁵⁾, habiéndose encontrado muy pocos pacientes con este genotipo⁽³⁶⁾. Otros estudios de funcionalidad muestran cómo las moléculas de protección DQA1*0102/DQB1*0602 y de riesgo DQA1*0301/DQB1*0302 poseen diferente afinidad y especificidad hacia los péptidos derivados de los autoantígenos insulina, GAD e IA2^(37,38). Resultados similares se han descrito para las moléculas DR, con las moléculas DR2 (DRB1*1501) presentando una mayor afinidad por los péptidos de proinsulina que las moléculas de susceptibilidad DR3 (DRB1*0301) 109, lo que permitiría un mayor reconocimiento de dicha molécula como algo propio y evitándose, por tanto, el ataque contra ella. La demostración de que los *loci* DQA1 y DQB1 son más importantes que DRB1 (o viceversa) es muy complicada, debido, sobre todo, al elevado desequilibrio de ligamiento que existe entre estos marcadores. Existen evidencias que indican que la totalidad del haplotipo HLA de clase II es importante para la aso-

TABLA I. DISTRIBUCIÓN DE LOS FENOTIPOS MÁS SIGNIFICATIVOS

Fenotipo	DMID	Controles	P
DRB1	n = 86	n = 100	
DR3	25,5%	9%	<0,0068
DR4	44,2%	9%	<0,0000004
DR15	3,5%	16%	<0,005
DQB1	n = 86	n = 100	
DQ3	47,7%	22%	<0,0023
DRB1-DRB1	n = 43	n = 50	
DR3-DR4	30,3%	17,5%	<0,000028
DQB1-DQB1	n = 43	n = 50	
DQ2-DQ3	46,5%	12%	<0,00022

ciación a diabetes y estudios recientes demuestran que, incluso en presencia de los haplotipos DQA1*0301-DQB1*0302 y DQA1*0501-DQB1*0201, el alelo DRB1*0403 confiere protección mientras que DRB1*0401 y DRB1*0405 se asocia con riesgo⁽³⁹⁾. La distribución de los fenotipos más significativos en la población cántabra ha dado los siguientes resultados:

- Son portadores de los antígenos de clase II HLA-DR3 el 25,5% $p < 0,0068$, frente al 9% de los controles, pero es más frecuente el DR4 que está presente en el 44,2 con $p < 0,000004$ y aproximadamente el 30% de los diabéticos son heterocigotos DR3/DR4. El genotipo DR3/DR4 que confiere el mayor riesgo a diabetes probablemente está presente en el 30,3% de los pacientes frente al 17% de los controles con $p < 0,000028$ (Tabla I).
- En población vasca, muy próxima a la nuestra es más frecuente el DR3 (51%) en lugar del DR4 (19%). Nuestra población es más común con lo descrito en otras poblaciones de etnia caucásicas (Tabla II).
- La distribución por haplotipos es frecuente además del DR3-DR4 en cuanto al (DRB1-DRB1) y (DQB1-DQB1), la presencia del DQ2-DQ3, que se encuentra en el 46,5% de población diabética frente el 12% en los controles con $p < 0,00022$ (Tabla I).
- En cuanto a la distribución de alelos es el más importante y significativo la presencia de 0402, seguida del 0405 y 0301 para el DRB1; 0302 y 0201 para el DQB1 y el 0301 para el DQA1 (Tabla III).
- La distribución de más riesgo encontrada ha sido para la siguiente asociación de alelos (DRB1-DQA1-DQB1), 0402-0301-0302 y 0405-0301-0302 (Tabla III).

TABLA II. TIPAJES GENÉRICOS EN UNA DETERMINADA POBLACIÓN CÁNTABRA VS RESTO DE POBLACIÓN ESPAÑOLA

Subregión	Pasiegos	Españoles	P
DR1	6,81%	11,3%	NS
DR10	2,27%	4,08%	NS
•DR15	25%	10,71%	0,0141
DR16	0%	2,04%	NS
DR8	2,27%	4,08%	NS
DR11	12,87%	9,18%	NS
DR12	0%	0%	NS
DR13	9,84%	8,16%	NS
DR14	0%	2,55%	NS
•DR3	3%	13,77%	0,0127
DR4	17,4%	13,26%	NS
DR7	19,69%	19,38%	NS
DR9	0%	1,53%	NS
DQ2	20,8%	29,18%	NS
DQ3	33,3%	26,48%	NS
DQ4	2,08%	3,2%	NS
DQ5	14,58%	22,16%	NS
DQ6	29,16%	18,9%	NS

TABLA IV. DISTRIBUCIÓN FENOTÍPICA DE ALELOS DRB1 EN FAMILIAS VASCAS CON DM

DRB1	Frecuencias
DR1	15%
DR2	0%
DR3	51%
DR4	19%
DR5	1,4%
DR6	2,8%
DR7	6,4%
DR8	0,7%
DR9	2,1%
DR10	0%

Datos cedidos por el Grupo de Endocrinología Pediátrica Vasco.
Coordinado por el Dr. Castaño.

- La "población pasiega" de Cantabria de alta endogamia, donde la tasa de incidencia en DM es cero tiene un incremento de los HLA-II que confieren protección a la diabetes como es el DR15 con una incidencia del 25,5 frente al 10,71% en el resto de población española con $p < 0,01$ y una disminución del DR3 está presente sólo en un 3 frente al 13,77% en población española con $p < 0,01$ (Tabla IV).

TABLA III. ASOCIACIÓN DE ALELOS

Susceptibilidad		
DRB1	DQB1	DQA1
0301++	0302++	0301++
0401+	0201++	0501+
0402+++	0200+	
0405++		
	DRB1-DQA1-DQB1	
	0402-0301-0302+++	
	0405-0301-0302+++	
	0401-0301-0302+	
	0301-0501-0201+	
Protección		
DRB1	DQB1	DQA1
1501	0602	0102
	DRB1-DQA1-DQB1	
	1501-0102-0602	

2. Estudio

Objetivo:

1. Estimación del incremento de la incidencia de DIMD en niños menores de 15 años nacidos en Cantabria desde 1977 hasta el 2001, en diferentes períodos de estudio.
2. Valoración de la edad, género, estación del año y/o mes del debut.
3. Corroborar la diferente incidencia según distintas zonas de Cantabria.
4. Valoración de los marcadores inmunológicos al debut con el estudio de anticuerpos anticélula β pancreática.

Pacientes y métodos:

Se utilizaron dos fuentes independientes para obtener los datos de los pacientes que debutaron en este período; en total 203 pacientes, de 0-15 años, cuyo diagnóstico DM tipo 1 se estableció según los criterios de la ADA:

- Registros de hospital de referencia (Marqués de Valdecilla) e informes del hospital comarcal y los pacientes de zonas colindantes con Cantabria, se recogieron con los registros del hospital de Vizcaya.
- Datos de la Asociación Cántabra de Diabéticos. La precisión del registro fue rigurosa e importante. Debido a la longitud del estudio los datos poblacionales se obtuvieron de las poblaciones estimadas por el INE de 1977 al 2001. Se obtuvieron datos de las distintas áreas de Salud. La incidencia de DM se expresó como el número

TABLA V. TENDENCIA EN EL NÚMERO DE CASOS

Años	Casos	Tasa por 100.000 (aproximada)*
1977-1981	12	16
1982-1986	21	28
1987-1991	58	76
1992-1996	61	80
1997-2001	53	70

p de tendencia (por ji al cuadrado): < 0,001.

TABLA VII. TENDENCIA EN LA EDAD DE COMIENZO

Años	≥ 5 años	< 5 años
1977-1981	4	8
1982-1986	16	5
1987-1991	46	12
1992-1996	49	12
1997-2001	48	5

p de tendencia (por ji al cuadrado): < 0,001 para los mayores de 5 años.
p de tendencia (por ji al cuadrado): = 0,325 para los menores de 5 años.

TABLA IX. ≤ 15 AÑOS

Años	Tasa/100.000 personas/año	IC 95%
1977-1981	3,12	1,61-5,45
1982-1986	5,46	3,38-8,35
1987-1991	15,08	11,45-19,50
1992-1996	15,86	12,13-20,37
1997-2001	13,78	10,32-18,03

TABLA XI. < 5 AÑOS

Años	Tasa/100.000 personas/año	IC 95%
1977-1981	8,96	3,87-17,66
1982-1986	5,60	1,82-13,07
1987-1991	13,44	6,95-23,48
1992-1996	13,44	6,95-23,48
1997-2001	5,60	1,82-13,07

de nuevos pacientes por 100.000 habitantes de cada grupo de edad. Hasta 1990 los datos se recogieron de forma retrospectiva y anualmente a partir de esa fecha se recogieron de forma prospectiva.

TABLA VI. TENDENCIA EN EL NÚMERO DE CASOS POR GÉNERO

Años	Hombres	Mujeres
1977-1981	8	4
1982-1986	4	17
1987-1991	32	26
1992-1996	31	30
1997-2001	28	25

p de tendencia (ji al cuadrado): < 0,001 para cualquiera de los dos géneros.

¿Hay desigualdad en el género? No: *p* = 0,420 (calculando la gamma de Goodman-Kruskal).

TABLA VIII. RELACIÓN ENTRE GÉNERO Y EDAD AL DEBUT

	Hombres	Mujeres
≥ 5 años	88	75
< 5 años	15	27

p (por ji al cuadrado)=0,035; las mujeres debutan más pronto.

Si se comparan las medias de edad al debut separándolas por género: hombres: media = 9,15; desviación estándar = 3,88. Mujeres: media = 7,88; desviación estándar = 4,20. *p* (por *t* de Student) = 0,027.

TABLA X. ≥ 5 AÑOS

Años	Tasa/100.000 personas/año	IC 95%
1977-1981	1,35	0,37-3,47
1982-1986	5,42	3,10-8,80
1987-1991	15,58	11,40-20,78
1992-1996	16,60	12,27-21,94
1997-2001	16,25	11,98-21,55

Estimación del incremento: estudio por años, género, edad

La incidencia media durante los 11 años (1990-2001) es de 16,14/100.000 personas año. Calculando por periodos más cortos hay una significación estadística, con una meseta en los últimos años. El aumento es significativo y se cumple, tanto si calculamos todos los casos juntos, como si lo analizamos por separado, hombres y mujeres; sin embargo, no hay diferencia entre hombres y mujeres.

El incremento de la incidencia por años también se cumple tanto si calculamos todos los casos juntos como si analizamos separando a la población por edades (Tablas IX a XI).

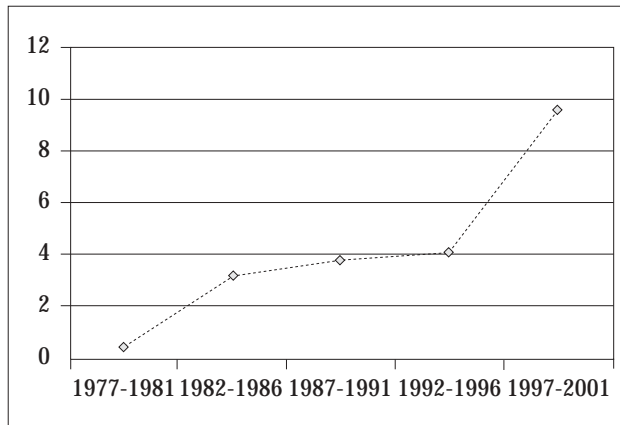


Figura 2. Incremento de DM tipo 1 en edades > a 5 años, a lo largo de los años.

Haciendo un estudio separándolo por edades, la incidencia más alta corresponde a los 10 años, y tiene cierto interés observar como entre los de 1 año a 2 años es la incidencia más alta de los niños pequeños menores de 5 años (Figura 2).

En la distribución por meses hay una tendencia a aumentar en el invierno (diciembre+enero+febrero), frente a otras estaciones, con un pico en agosto. Aunque no exista significación estadística ni por meses ni analizando por las estaciones del año.

Mes	Cifra	% con relación al total
Enero	25	12,3
Febrero	24	11,8
Marzo	14	6,8
Abril	15	7,3
Mayo	11	5,4
Junio	11	5,4
Julio	14	6,8
Agosto	20	9,8
Septiembre	15	7,3
Octubre	15	7,3
Noviembre	16	7,8
Diciembre	23	11,3

En nuestros resultados, destaca que:

1. El aumento de la incidencia con el tiempo es estadísticamente significativo para el total de casos (Tabla V).

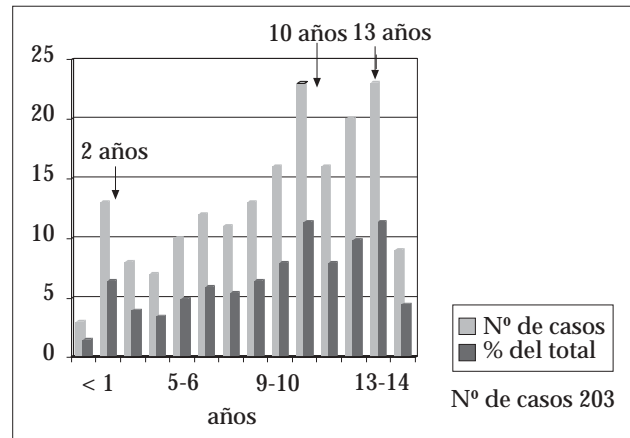


Figura 3. Incidencia por edades, especial atención a los 2, 10 y 13 años.

2. También es significativo para los mayores de 5 años, pero no para los menores de 5 años (Tabla VII).
3. El aumento en hombres y mujeres es similar (Tabla VI).
4. En cambio, dividiendo el número de casos de mayores de 5 años entre los menores de 5 años, la tendencia es claramente creciente desde 0,5 (en el período 1977-1981) hasta 9,6 en el período 1997-2001 (Tabla VIII, Figuras 2 y 3).
5. Las mujeres debutan antes que los hombres.

Distribución por zonas de salud

Como en estudios anteriores en Cantabria hay una significación estadística dividiendo la región por zonas de salud, en total 29 y calculando el riesgo relativo con relación a la media regional. Hay dos zonas de ámbito rural que continúan mostrando una máxima incidencia, es decir se confirman los estudios anteriores (Figura 4).

FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN EL AUMENTO DE INCIDENCIA DE DM

Aunque muchos, de los factores que han sido estudiados como posibles agentes etiopatogénicos de la DM tipo 1, algunos, como la latitud y las nuevas inmunizaciones se han rechazado⁽⁴⁰⁾. No hay un criterio uniforme para factores, como introducción precoz de la lactancia con fórmulas y/o leche de vaca^(8,41). La presentación de la enfermedad en niños menores de 2 años va asociada a una grave descompensa-

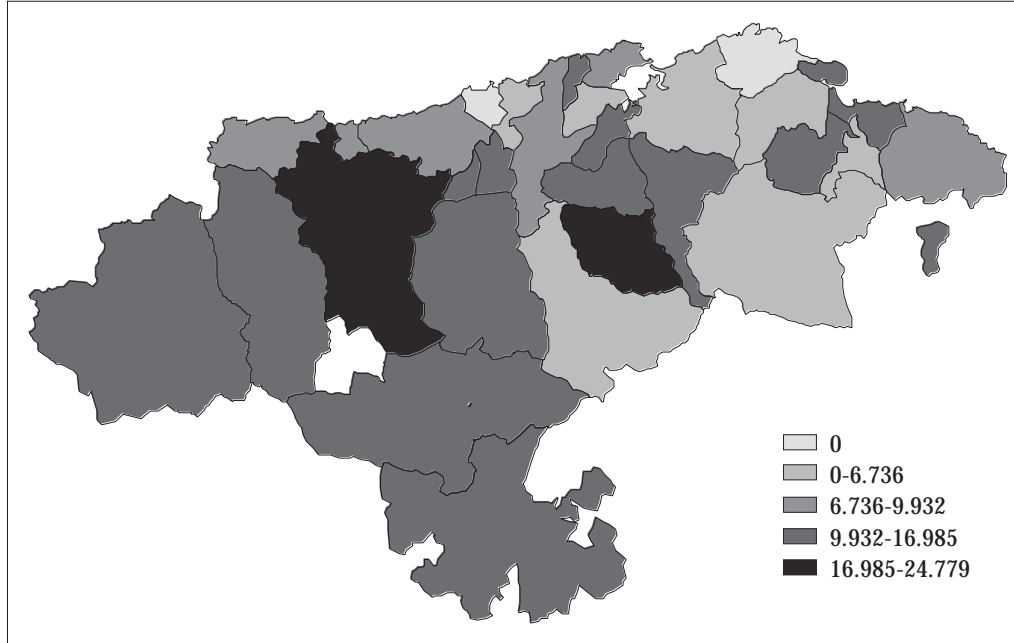


Figura 4. Distribución por zonas de salud.

ción metabólica, escasa reserva pancreática, fuerte autoinmunidad contra la célula β (IAA, ICA, anti-GAD) y fuerte susceptibilidad asociada a los HLA de clase 2, pero con diferencias significativas en cuanto a su presencia según las poblaciones.

Estudios de inmunidad en la población de Cantabria

En nuestros estudios se cumple este hecho "de fuerte autoinmunidad". Se realizaron determinaciones al debut en número importante de nuestros pacientes. Los estudios los hemos dividido en dos partes: 1. inicialmente se determinaban anticuerpos antiislotos pancreáticos (ICAS), se realizaron en 85 casos y anticuerpos anti-insulina (IAA); 2. posteriormente además de la determinación de los anticuerpos anti-insulina se determinan los anti-IA2 (tirosina-fosfatasa pancreática) y anti-GAD (enzima glutamato descarboxilasa). Las determinaciones de los ICAS se abandonaron por los inconvenientes técnicos y la eficacia de la realización de los otros 3 anticuerpos. Los ICAS se determinaron por inmuno-fluorescencia indirecta con cortes de páncreas humano. Los IAA por radioinmuno-ensayo de competición en fase líquida, los IAA y los GAD por radioinmuno-ensayo de inmuno-precipitación. Los resultados son:

- ICAS. Se realizaron 85 determinaciones; 72 (+) (84,7%), valores ≥ 20 .
- IAA. Se realizaron 133 determinaciones; 102 (+) (76,7%), valores ≥ 40 .
- IA2. Se realizaron 127 determinaciones; 92 (+) (72,4%), valores $\geq 0,02$.
- GAD. Se realizaron 121 determinaciones; 93 (+) (76,8%), valores $> 0,02$.

Analizando a los pacientes en su conjunto:

- Los 3 anticuerpos positivos (IAA, IA2, GAD) 52 de 121 pacientes (43%).
 - Los 3 anticuerpos negativos 3 de 121 (2,5%)
 - Dos anticuerpos positivos 28 de 133 (21%).
 - Un anticuerpo positivo 48 de 121 (39,7%)
- Lo que confiere una sensibilidad del 97,5%.*

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA DM 1

Parece que los factores ambientales podrían actuar de una manera aguda y estar en relación con factores infecciosos peri-natales. Todos los factores peri-natales encontrados que influyen en el riesgo de presentar DM tipo 1 han sido reflejados en el subestudio 2 de EURODIAB⁽⁴³⁾.

- Predisponen a la enfermedad los siguientes factores:
 - Infecciones virales (rubéola, enterovirus).
 - Preeclamsia. OR: 1,49 (1,11-1,99).
 - Edad materna mayor a 25 años. OR: 1,31 (1,09-1,58).
 - Distrés respiratorio. OR: 1,71 (1,13-2,59).
 - Incompatibilidad ABO. OR: 3,78 (2,17-6,58). Hipótesis de daño celular a través de hiperinsulinismo por hipoxia tisular por hemolisis.
 - Incompatibilidad Rh. OR: 1,75 (0,75-4,08).
- Hay posibles factores protectores, como:
 - Bajo peso al nacer. OR: 0,28 (0,13-0,6).
 - Baja longitud al nacer. OR: 0,74 (0,58-0,94).
 - Orden de nacimiento (1j). OR: 0,86 (0,74-1).
 - Se ha comprobado que, tanto el aumento de peso excesivo (OR: 1,5) durante el primer año, como la introducción antes de los tres meses de la fórmula artificial (OR: 1,5), se asocian a un aumento de riesgo de DM tipo 1 de manera independiente⁽⁴⁴⁾. Un posible mecanismo común para ambos factores podría ser la hiperinsulinemia, ya que la hiperfunción de las células beta aumenta la susceptibilidad de éstas a los efectos citotóxicos de las citocinas.

En el registro sueco citado con anterioridad no se ha encontrado relación con la alimentación materna del lactante, de igual manera que en el estudio español⁽⁴¹⁾; pero sí con el consumo de productos domésticos dentro de análisis ecológicos, por su propia naturaleza producen asociaciones débiles y dan algunos factores de confusión. Esta asociación puede indicar un cambio en el estilo de vida que en conjunto puede aumentar las demandas de insulina. Un factor que puede influir en el incremento de la DM tipo 1 en este grupo de edad es la inclusión de otros tipos de diabetes, como la tipo 2 y la diabetes tipo 1B de carácter no inmunológico, aunque este tipo parece ser poco frecuente en Europa y se suele incluirse hasta hace poco en tipo 1.

Conclusiones

1. La incidencia de la DM tipo 1 muestra una variación muy importante entre los diversos países, tanto aquellos con niveles de incidencia bajos, como altos.
2. La mayoría de los estudios de larga duración concluyen con un aumento de la incidencia de la enfermedad entre el 1,7 y el 6%.

3. Las razones de este aumento de incidencia permanecen sin explicar, aunque influyen diversos factores ambientales.
4. Una disminución de la incidencia en los pacientes de 5 a 30 años puede influir en ello.
5. Es común en todos los estudios el riesgo más elevado en torno a la edad puberal.
6. La mayor incidencia y el incremento deben llevar a una mayor fuente de recursos y atención sanitaria en niños y adolescentes.
7. Los marcadores inmunológicos para la DM tipo 1 en la edad infanto-juvenil. Dada la sensibilidad tan elevada es buen marcador de predicción.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab Care* 2000; **23**: S4-S19.
2. Bilbao JR, Calvo B, Urrutia I, Castaño L. Bases genéticas de la diabetes tipo 1. *Endocrinología* 1996; **43**: 312-20.
3. Arslanian S A, Becker D J, Rabin BS, Eberhardt MS, Cavender DE, Dorman J et al. Correlates of insulin antibodies in newly diagnosed children with insulin-dependent diabetes before insulin therapy. *Diabetes* 1985; **34**: 926-30.
4. Lévy-Marchal C, Patterson C, Green A. On behalf of the Eurodiab ACE Study Group: variations by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. *Diabetologia* 1985; **38**: 823-30.
5. Serrano-Ríos M, Goday A, Martínez-Larrad T. Migrant populations and the incidence of type 1 diabetes mellitus: an overview of the literature with a focus on the Spanish-heritage countries in Latin America. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1999; **15**: 113-32.
6. Sekikawa A, Laporte R. Epidemiology of insulin. mellitus. Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo. Textbook of Diabetes Mellitus. 2nd end. Chinchester, Wile & Sons, Ltd. 1997; 1: 89-96.
7. Tuomilehto J, Karvonen M, Pitkaniemi J, Virtala E, Kohtamäki K, Toivanen L, Tuomilehto-Wolf E, and The Finnish Childhood Type I Diabetes Registry Group. Record-high incidence of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Finnish children. *Diabetologia* 1999; **42**: 655-60.
8. Karvonen M, Tuomiletho J, Libman I, LaPorte R. Tuomilehto J, for the World Health Organization DIAMOND Project Group. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; **36**: 883-92.

9. Kahn R. American Diabetes Association. *Diab Care* 2000; **23** (3): 381-9.
10. Laporte R, Tajima N, Akerbloom HK, Berlin N, Brosseau J, Christy M et al. Geographic differences in the risk of insulin dependent diabetes mellitus: the importance of registries. *Diabetes Care* 1985; **8** (1): 101-7.
11. Lahore R, Tuomilehto J. King: WHO Multinational Project for Childhood Diabetes. *Diabetes Care* 1990; **13**: 1062-8.
12. Karvonen M, Viilk-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J and for the Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Incidence of childhood Type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care* 2000; **23**: 1516-26.
13. Japan IDDM Epidemiology Study Group. Lack of regional variation in IDDM risk in Japan. *Diabetes Care* 1993; **16**: 796-800.
14. Wong GWK, Leun SSF, Oppenheimer SJ. Epidemiology of IDDM in southern chinese children in Hong-Kong. *Diabetes Care* 1993; **16**: 926-8.
15. Ko KW, Yang SW, Cho NH. The incidence of IDDM in Seoul from 1985 to 1988. *Diabetes Care* 1994; **17**: 1473-5.
16. Åkerblom HK, Knip M. Putative environmental factors. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1998; **14**: 31-67.
17. Green A, Gale EAM, Patterson CC, for the EURODIAB ACE Study group. Incidence of childhood-onset-insulin-dependent diabetes mellitus in Europe: the EURODIAB ACE study. *Lancet* 1992; **339**: 905-9.
18. Hyppönen E, Kenward MG, Virtanen SM, Piitulainen A, Virta-Autio P, Tuomilehto J, Knip M, Åkerblom, H K the childhood Diabetes in Finland (DiMe) study group. Infant feeding, early weight gain risk of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1961-5.
19. Dahlquist G, Mustonen L, for the Swedish childhood diabetes study group. Analysis of 20 years of prospective registration of childhood onset diabetes-time trends and birth cohort effects. *Acta Paediatr* 2000; **89**: 1231-123.
20. Nyström L, Arnqvist H, Blohmé G, Bolinder J, Eriksson J, Littorin B et al. The incidence of diabetes mellitus in age group 15-34 years in Sweden is decreasing. *Diabetología* 1998; **41** (suppl 1): abstract 319.
21. Serrano M, CS de Moy, Martín R, Minuesa A, Labat T, Zaradieta G et al. Incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects 0-14 years of age in the Comunidad de Madrid, Spain. *Diabetología* 1990; **33**: 422-4.
22. Manzano F, Prieto Veiga J. Epidemiología y peculiaridades de la diabetes tipo 1 en niños. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Salamanca 2001.
23. López-Siguero JP, Martínez-Aedo MJ, Moreno Molina JA et al. Evolución de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en niños de 0 a 14 años en Málaga (1982-1993). *An Esp Pediatr* 1997; **47**: 17-22.
24. Soria J, Rodríguez M, Elizalde M y grupo de trabajo de epidemiología de la DM 1 en Aragón. VI Jornada de Diabetes del niño y adolescente de la SEEP. III Avances en Diabetes del niño y del adolescente. Valencia. Libro de Abstract 2001; 38.
25. Goday A, Castell C, Tresserras R et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Catalonia (Spain). *Diabetología* 1992; **35**: 267-71.
26. Gutiérrez R, Martul P, Loridan LB, Igea J, López de Heredia I. Incidencia de la diabetes mellitus en la población infantil de Vizcaya durante el período 1977-1988. *Avanc Diabetol* 1990; **3** (supl: 1): 20.
27. Gutiérrez R, Martul P, Sobradillo B, Rica I. Incidencia de la diabetes mellitus insulin dependiente en la población infantil de Vizcaya durante los últimos 21 años. IV Jornada Diabetología de la SEEP. II Avances en Diabetes del niño y del adolescente. Bilbao. Libro de Abstract 1999; 15.
28. Rivas Crespo MF, García del Real S, Díaz Cadorniga F, Castaño Fernández G, Alonso Marquiegui J, Prieto Santiago J por el grupo de diabetes de Asturias. Oviedo. Diabetes tipo I en niños: Incidencia en Asturias. *An Esp Pediatr* 1998; **11**: 63.
29. Chueca M, Oyarzábal M, Reparaz F et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Navarre (Spain) (1975-1991). *Acta Paediatr* 1997; **86**: 632-7.
30. Gómez Gila A, López Siguero JP, Espigares R, Bermúdez JA, Fernández García JM, Ródenas G et al. VI Jornada de Diabetes del niño y adolescente de la SEEP. III Avances en Diabetes del niño y del adolescente. Valencia. Libro de Abstract 2001; 78.
31. Morales-Pérez FM, Barquero-Romero J, Pérez-Miranda M. Incidence of type 1 diabetes among children and young adults (0-29 years) in the province of Badajoz, Spain, during 1992 to 1996. *Acta Paediatr* 2000; **89**: 101-04.
32. Escribano J, Sánchez-Velasco P, Luzuriaga C, Ocejo-Vynnyals GJ, Paz-Miguel JE, Leyva Cobián F. "HLA class II Immunogenetics and incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in the population of Cantabria (Northern Spain)". *Human Immunology* 1999; **60**: 990-1000.
33. Thomson G, Robinson WP, Kuhner MK, Joe S, MacDonald MJ, Gottschall JL et al. Genetic heterogeneity, modes of inheritance, and risk estimates for a joint study of Caucasians with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hum Genet* 1988; **43**: 799-816.
34. Todd JA, Bell JI, McDevitt HO. HLA-DQ beta gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1987; **329**: 599-604.
35. Pugliese A, Gianani R, Moromisato R, Awdeh ZL, Alper CA, Erlich HA et al. HLA-QBB1*0602 is associated with dominant protection from diabetes even among islet cell antibody-positive first-degree relatives of patients with IDDM. *Diabetes* 1995; **44**: 608-13.

36. Pugliese A, Zeller M, Yu L, Solimena M, Ricordi C, Allen M et al. Sequence analysis of the DQB1*0602 allele in rare patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 1998; **47** (suppl 1): A198.
37. Ettinger RA, Kwok WW. A peptide binding motif for HLA-DQA1*102/DQB1*0602, the class II MHC molecule associated with dominant protection in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Immunol* 1998; **160**: 2365-73.
38. Raju R, Munn SR, David CS. T cell recognition of human pre-proinsulin peptides depends on the polymorphism at HLA-DQ locus; a study using HLA DQ8 and DQ6 transgenic mice. *Hum Immunol* 1997; **58**: 21-9.
39. Van der Avera B, Van Waeyenberge C, Schuit F, Heimberg H, Vandewalle CL, Goris F et al. DRB1*0403 protects against IDDM in Caucasians with the high risk heterozygous DQA1*0301-DQB1*0302/DQA1*0501-DQB1*0201 genotype. *Diabetes* 1995; **44**: 527-30.
40. Graves PM et al. Lack of association between early childhood immunizations and Beta cell autoimmunity. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1694-7.
41. López MJ, Blasco L, Oyarzábal M, Rodríguez M, Barrio R, López JP et al. Alimentación del lactante como factor de riesgo de diabetes en el niño. *Endocrinología* 1995; **42** (10): 312-6.
42. Komulainen J et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1950-5.
43. Dahlquist G et al. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1698-702.
44. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa et al. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Eng J Med* 2000; **342**: 301-7.

Mesa Redonda: Diabetes Mellitus

Incidencias en la evolución de la diabetes y detección precoz de complicaciones crónicas

J. PRIETO VEIGA, F. MANZANO RECIO

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universidad de Salamanca.

El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 implica el ingreso hospitalario con el fin de realizar el tratamiento de las alteraciones hidroelectrolíticas y aporte de insulina, así como educación diabetológica. Esta última irá encaminada a que el niño diabético, y sus familiares, sepan como comportarse ante las distintas incidencias que pueden acaecer en la evolución de su enfermedad, tales como situaciones de hiper o hipoglucemia, actitud ante la asociación de otras patologías, etc.

Por otro lado, desde el momento en que se realiza el diagnóstico de diabetes, las distintas medidas terapéuticas deben ir dirigidas a disminuir y/o retrasar la aparición de las complicaciones crónicas. La mayoría de ellas no se manifiestan en la edad pediátrica, pero ya en esta época de la vida, se pueden poner en marcha los mecanismos fisiopatológicos que acabarán manifestando clínicamente la complicación. El pediatra debe procurar detectar aquellos mínimos rasgos que apuntan a que esos mecanismos fisiopatológicos se han iniciado, y procurar, con una actitud terapéutica oportuna, frenar la evolución.

Nos referimos a continuación a las hipoglucemias, incidente ineludible en la evolución de la diabetes y a la actitud pediátrica correcta dirigida a la detección precoz de las complicaciones crónicas.

La hipoglucemia

La hipoglucemia es la complicación aguda más frecuente en los pacientes diabéticos tipo 1, especialmente desde que se recurre al sistema de multiinyecciones diarias⁽¹⁾. Los resultados del estudio multicéntrico realizado en Norteamérica

y conocido como DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*)⁽²⁾, han demostrado que el buen control glucémico es fundamental para evitar o retrasar la aparición de complicaciones crónicas, y enlentecer su progresión; sin embargo, conlleva el incremento del riesgo de hipoglucemias. En dicho estudio, se aprecia que el riesgo de hipoglucemia es tres veces mayor en pacientes tratados con insulino-terapia intensiva, que en aquellos otros tratados con terapia convencional⁽³⁾.

Definición

Desde el punto de vista conceptual la mayoría de los autores consideran que existe una hipoglucemia cuando se aprecian glucemias inferiores a 50 mg/dL (2,6 mmol/L). Según los criterios admitidos en el estudio de la DCCT⁽³⁾ se considera hipoglucemia cuando la glucemia en sangre venosa total es inferior a 54 mg/dL (2,5 mmol/L).

Incidencia

La frecuencia real de hipoglucemias es difícil de documentar, debido a la subjetividad de los síntomas y a la falta de comprobación de la glucemia capilar en muchas ocasiones. La Comisión de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología pediátrica (SEEP) en un estudio realizado sobre 546 pacientes encuentra que un 8% sufrieron una hipoglucemia severa⁽⁴⁾; en un estudio posterior encuentran prevalencias mayores, de 13,7 y 14,5/año⁽⁵⁾.

Más complicado es conocer la frecuencia de hipoglucemias nocturnas; en un estudio de la SEEP realizado en 117 niños, durante nueve noches a lo largo de tres meses, se encontró una frecuencia de hipoglucemia nocturna del 54%

(70,8% en menores de 7 años, 59,5% entre 7 y 12 años y 41,2% en edades superiores a 12 años)⁽⁶⁾.

Causas

Ante una situación de hipoglucemia debe conocerse la causa que la ha provocado y corregirla, sin modificar la dosis de insulina, salvo que el exceso de insulina exógena sea el motivo que ha desencadenado el episodio.

La hipoglucemia se produce por un exceso absoluto o relativo de insulina que puede ser debido a:

- Disminución del aporte de glucosa: omisión o retraso de una comida, o reducción de su contenido en hidratos de carbono. La anorexia nerviosa o dietas adelgazantes, los síndromes de malabsorción intestinal, la gastroparesia (neuropatía autonómica) también pueden ser causa de hipoglucemias por este mecanismo.
- El ejercicio no bien planificado. En una persona no diabética, el ejercicio reduce la secreción de insulina y aumenta la liberación de glucosa hepática. En las personas con diabetes, la concentración de insulina no puede ser inhibida, porque tiene origen exógeno, e incluso puede aumentar a causa de la mayor absorción de insulina de los depósitos subcutáneos; por eso, si el ejercicio no se planifica bien, podrá producirse hipoglucemia.
- Exceso de insulina: el aporte de dosis excesivas de insulina es la causa más frecuente de hipoglucemia. En ocasiones, ocurre durante el período de remisión de la diabetes; otras, como consecuencia de tratamientos intensivos para lograr un mejor control de la enfermedad.

También es posible que ocurran situaciones de hiperinsulinismo motivados por cambios en la farmacocinética de la insulina. La absorción de insulina, a partir del tejido subcutáneo, varía en el mismo individuo y de un día para otro, debido a las diferencias locales de flujo sanguíneo y a la rapidez de absorción de la insulina en los distintos lugares de inyección (mayor absorción cuando se administra en abdomen y más lenta en región glútea, influencia de la temperatura o de zonas de lipodistrofias sobre la absorción). La existencia de anticuerpos antiinsulina también modificará la cinética de la insulina.

En situaciones de fallos endocrinológicos asociados (hipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal), o de insuficiencia renal se podrá producir hipoglucemia, por aumento de la sensibilidad a la insulina.

- Otras situaciones: alteraciones psicológicas (hipoglucemias facticias, interacción con otras drogas (propranolol, salicilatos, fenilbutazona, etc.). El exceso de ingesta de alcohol disminuye la producción endógena de glucosa; el consumo de alcohol por la tarde puede originar hipoglucemia por la mañana, que se asocia a una reducción en la secreción de hormona de crecimiento⁽⁷⁾.

En muchas ocasiones las hipoglucemias graves son debidas a la alteración de la contrarregulación. Una hipoglucemia reciente produce una elevación transitoria del umbral glucémico, tanto en la respuesta autonómica, como en la percepción de los síntomas y puede ser origen de hipoglucemias secundarias. Otro aspecto a considerar es que los niños con tratamiento intensivo de la diabetes, y con un buen control, precisan de glucemias más bajas para que se inicien los síntomas y la contrarregulación⁽⁸⁾, por lo que incrementan el riesgo de hipoglucemias severas. Por el contrario, los diabéticos con mal control, pueden presentar síntomas de hipoglucemia ante glucemias superiores a las que requieren los no diabéticos, o los diabéticos bien controlados.

La existencia de hipoglucemias severas repetidas, favorecen la aparición de hipoglucemias inadvertidas, asintomáticas⁽⁹⁾, que evolucionan con escasos síntomas autonómicos y con liberación deficiente de glucagón y adrenalina ante las situaciones de hipoglucemia. Estas hipoglucemias bioquímicas, asintomáticas, que cursan con alteración de la contrarregulación pueden, a su vez, facilitar la aparición de hipoglucemias severas.

Por otro lado, en el niño diabético recién diagnosticado, puede existir una deficiente respuesta del glucagón ante la hipoglucemia. En el no diabético, cuando se produce hipoglucemia, disminuye la insulina, lo que constituye un estímulo para la liberación del glucagón; en el diabético, la ausencia de disminución intraslot de la insulina es la causa de la deficiente respuesta del glucagón, a pesar de tener una respuesta autonómica intacta^(10,11). En una primera fase, esta alteración es compensada por la liberación de la adrenalina, pero después de unos años de diabetes, también se altera la respuesta de adrenalina a la glucosa^(12,13). Algunos autores⁽¹⁴⁾ encuentran también reducción de la respuesta de la adrenalina y noradrenalina a la hipoglucemia en el primer año tras el diagnóstico de diabetes. Cuando se asocian unos déficits de glucagón y de adrenalina, se habla de síndrome de contrarregulación defectuosa que conlleva un riesgo nota-

ble de hipoglucemias severas durante los tratamientos intensivos⁽¹⁵⁾. Fanelli et al.^(16,17) y otros autores⁽¹⁸⁾ ha demostrado la recuperación de la percepción de la hipoglucemia y de la contrarregulación tras unas semanas de prevención meticolosa de las hipoglucemias. El mejor modo de evitar las hipoglucemias es utilizar múltiples dosis de insulina regular antes de las comidas, y NPH al acostarse, además de una buena educación del paciente.

Nosotros hemos recogido las posibles causas de hipoglucemias en 44 niños; en 32 casos (72,7%) se atribuyó a exceso de ejercicio no bien controlado, en 24 (54,5%) a exceso de insulina y 16 (36,3%) a haber ingerido escasos hidratos de carbono. De estos, 20 niños (46%) presentaron hipoglucemias varias horas después de haber realizado su actividad física⁽¹⁹⁾.

Clinica

Los síntomas de hipoglucemia pueden dividirse en neurogénicos y neuroglucopénicos. Los primeros son el resultado de la percepción de los cambios fisiológicos causados por la descarga del sistema nervioso autónomo ante la hipoglucemia. Se distinguen sudación, hambre, parestesias (colinérgicos) y palpitaciones, ansiedad y temblores (adrenérgicos).

Los neuroglucopénicos son derivados de la necesidad que tiene el cerebro de un aporte adecuado de glucosa a través de la circulación: cambios de comportamiento, confusión, dificultad para razonar y hablar, hambre, mareos, somnolencia, visión borrosa, convulsiones, pudiendo llegar a pérdida de conciencia, coma, signos piramidales e hipotensión.

Los síntomas son muy variables de unos niños a otros; cada niño suele presentar la misma clínica ante las hipoglucemias⁽²⁰⁾, de tal modo, que permite que se familiarice con sus propios síntomas. En los niños muy pequeños, puede resultar difícil para los familiares detectar los síntomas, por lo que será necesario prestar atención a la palidez, apatía, sudación, temblor, cambios de comportamiento o agitación que puedan presentar⁽²⁰⁾.

En la tabla I se recogen los síntomas más frecuentes con que manifiestan nuestros niños la hipoglucemia⁽¹⁹⁾.

Tipos

a. Asintomáticas: como se ha apuntado anteriormente, la hipoglucemia genera una serie de mecanismos contrarre-

TABLA I. SÍNTOMAS QUE MANIFIESTAN NUESTROS ENFERMOS ANTE SITUACIONES DE HIPOGLUCEMIA

Iconografía	
Temblor	86,4%
Sudor	59%
Debilidad	59%
Cansancio	56,8%
Mareo	50%
Cefaleas	27,2%
Malhumor	25%
Visión borrosa	22,7%

guladores hormonales: catecolaminas, cortisol, GH, glucagón, polipéptido pancreático y sustratos metabólicos^(21,22). La alteración de estos mecanismos contrarreguladores es causa de hipoglucemias inadvertidas. El paciente es incapaz de percibir los primeros síntomas de hipoglucemia a causa un defecto de reconocimiento de los síntomas autonómicos de aviso, o debido a un fallo en la producción de los mismos, antes de que aparezca la neuroglucopenia. Los síntomas colinérgicos tienen mayor importancia que los adrenérgicos para la percepción de la hipoglucemia.

Este tipo de hipoglucemias aparece en diabéticos con un control estricto de la glucemia, o en aquéllos con hipoglucemias de repetición. En las determinaciones sistemáticas de las glucemias capilares a lo largo del día, habitualmente se demuestra una alta incidencia de hipoglucemias bioquímicas no advertidas clínicamente y que es preciso corregir b. Hipoglucemias moderadas: el paciente percibe síntomas relacionados con la activación de los mecanismos de defensa adrenérgicos, colinérgicos o neuroglucopénicos leves, pero sin que se produzca un deterioro suficiente para interferir en las actividades normales del paciente y poder auto-tratarse. Los pacientes suelen presentar siempre los mismos síntomas ante estas situaciones, aunque con el tiempo pueden cambiar si la contrarregulación se altera.

Algunos niños, ante una caída brusca de la glucemia desde valores hiperglucémicos, pueden desencadenar una secreción de adrenalina con los síntomas secundarios conocidos

c. Hipoglucemias severas: se consideran severas cuando el deterioro neurológico es tan importante que el paciente no puede solucionar la situación clínica creada por sí mismo⁽²⁾; puede llegar a producirse convulsiones o coma.

Las formas severas pueden deberse a la progresión de una hipoglucemia moderada no tratada, o a la falta de los síntomas de aviso de la hipoglucemia. Esto último ocurre cuando la duración de la diabetes es larga, por la progresiva alteración de la contrarregulación, sobre todo cuando se tienen muchas hipoglucemias bioquímicas inadvertidas clínicamente, o cuando el niño es muy pequeño, o ante el abuso de alcohol, o durante períodos de sueño.

Ante un diabético en situación de coma, debemos sospechar una hipoglucemia más que un coma cetoacidótico, cuya instauración es más lenta. Tras la normalización de la glucemia suele mejorar rápidamente la clínica, aunque pueden persistir síntomas, porque no haya dado tiempo para que la glucosa penetre al interior de la célula, o por la existencia de edema cerebral.

d. Hipoglucemias nocturnas: son frecuentes en niños⁽²³⁻²⁵⁾. Se acompañan de las clásicas reacciones autonómicas, cuyos efectos pueden despertar, o no, al paciente; también pueden producir neuroglucopenia y llevar a una situación de hipoglucemia severa, y si ésta es prolongada y severa, llevar a convulsiones y/o coma. Deben sospecharse ante todo paciente que presente cefaleas matutinas, pesadillas, sudación nocturna, enuresis y fatiga crónica.

El ejercicio está implicado en la génesis de muchas hipoglucemias severas nocturnas, ya que induce una mayor sensibilidad a la insulina y, además, el día que se realiza el ejercicio intenso se suele partir de unos valores de glucemia más bajos al acostarse; por lo tanto, al valorar una hipoglucemia nocturna hay que tener en cuenta la actividad de las 24 horas precedentes. En el riesgo de hipoglucemias nocturnas también juega un papel importante la farmacocinética de la insulina empleada. La insulina retardada inyectada antes de la cena tiene su máximo pico de acción entre la 1 y las 4 de la mañana, momento de la máxima sensibilidad del organismo a la insulina. Para evitar esta coincidencia se puede poner la insulina retardada a las 23-24 horas y ponerla en glúteos, y no conjuntamente con la insulina rápida de antes de la cena.

Los pacientes con alteraciones de la contrarregulación son especialmente susceptibles a la hipoglucemia nocturna; por otro lado, las hipoglucemias nocturnas reiteradas pueden ocasionar hipoglucemias inadvertidas al día siguiente y originar hipoglucemias severas recurrentes.

Siempre debe realizarse una glucemia antes de acostarse y tomar alimentos si ésta es inferior a 120 mg/dL.

No hay ningún método fiable para la detección de las hipoglucemias nocturnas que no sea la realización de glucemias capilares seriadas.

Hoy día se discute si la hipoglucemia nocturna es causa del conocido efecto Somogyi⁽²⁶⁾. La mayoría de los autores consideran esta hiperglucemia matutina secundaria a la insulinopenia que existe por la mañana, unido a la resistencia a la insulina durante el período final de la madrugada^(27,28). Por lo general, las hipoglucemias nocturnas se suelen acompañar de glucemias matutinas más bien bajas que altas.

Tratamiento

En caso de hipoglucemias leves, debe aportarse 10-20 g de hidratos de carbono de absorción rápida por vía oral (terrones de azúcar o líquidos azucarados). Si no desaparecen los síntomas, repetir la dosis en 5-10 minutos. Posteriormente, es preciso valorar si precisa hidratos de carbono complejos para prevenir la recurrencia; en el caso de estar cerca la próxima comida, ésta debe adelantarse. Sin embargo, hay que evitar la ingesta excesiva de hidratos de carbono, que con frecuencia es causa de hiperglucemias posteriores⁽²⁹⁾. El chocolate y los helados, como fuente inmediata de glucosa deben evitarse, dado que su contenido graso retrasa la absorción de glucosa.

Ante hipoglucemias severas, en las que no se puede administrar glucosa por vía oral, se requiere la administración de glucagón subcutáneo^(29,30); la dosis será de 0,5 mg en los niños menores de 6 años y 1 mg en los mayores (dosis -10-20 microgramos/kg, máximo 1 mg). El glucagón actúa directamente sobre el glucógeno hepático y promueve la glucogenolisis. Esta medicación será menos efectiva en los pacientes con poco glucógeno hepático, como pueden ser los lactantes, los pacientes muy delgados, cuando el paciente ha tomado alcohol o tiene problemas hepáticos. Con el glucagón se recupera la conciencia en unos 10 minutos; posteriormente, se deben ingerir hidratos de carbono por vía oral.

En el medio hospitalario debe administrarse glucosa por vía intravenosa (de 0,2 a 0,5 g/kg), seguidos de una perfusión de glucosa intravenosa, de 4-6 mg/kg, teniendo en cuenta las glucemias. En nuestro medio un 18% de niños ha utilizado en alguna ocasión glucagón por hipoglucemias severas y un 25% ha acudido al servicio de urgencias por presentar síntomas de hipoglucemia⁽¹⁹⁾.

La recuperación del coma hipoglucémico puede retrasarse debido al edema cerebral secundario; ésta es una complicación grave que ocurre cuando se ha tardado mucho tiempo en tratar la hipoglucemia (en general, más de 4 horas). Precisa un tratamiento urgente, consistente en mantener la glucemia en los límites altos de la normalidad, además del tratamiento habitual de todo cuadro de edema cerebral.

Prevención

Los nuevos sistemas de monitorización continua de la glucemia son de gran interés en la terapia intensiva insulínica del niño, pues permiten reconocer hipoglucemias asintomáticas⁽³¹⁻³³⁾, así como hiperglucemias posprandiales⁽³⁴⁾ y modificar las dosis de insulina, con el fin de reducir estos episodios. Si esto no es posible, el frecuente control de las glucemias, a distintas horas del día y de la noche, permitirá controlar el riesgo de esta complicación aguda.

DETECCIÓN PRECOZ DE COMPLICACIONES CRÓNICAS

Los últimos 25 años ha sido testigos de un cambio trascendental en la evolución de la diabetes. Los beneficios de un control metabólico estricto han sido puesto de relieve en muchos estudios, fundamentalmente en el DCCT⁽²⁾; este mejor control ha permitido apreciar una notable disminución de la frecuencia de complicaciones tardías de la diabetes.

Habitualmente se describe una tríada clásica de complicaciones microvasculares: nefropatía, retinopatía y neuropatía. En los primeros momentos, estas complicaciones no suelen tener manifestaciones clínicas objetivables en la exploración pediátrica habitual. La limitación de la movilidad articular (LMA), complicación relativamente frecuente en algunos adolescentes diabéticos, y que se puede demostrar en una exploración rutinaria, deberá sugerir, de manera especial, la posible puesta en marcha de alguna de las complicaciones microangiopáticas.

Limitación de la movilidad articular (artropatía juvenil diabética)

Es una complicación que se puede iniciar en la pubertad^(35,36). No es dolorosa. Suele comenzar por el 5º dedo de

TABLA II. ESTADIOS EVOLUTIVOS DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Estadio I.	Hipertrofia renal. Hiperfiltración glomerular
Estadio II.	Fase silente: cambios morfológicos
Estadio III.	Nefropatía incipiente: microalbuminuria (20-200 µg/minuto)
Estadio IV.	Nefropatía manifiesta: macroproteinuria evidente
Estadio V.	Insuficiencia renal

las manos y afecta, en principio, a las articulaciones interfalángicas, con imposibilidad para la extensión de los dedos. Posteriormente, puede afectar a otros dedos y a las articulaciones metacarpofalángicas y, más raramente, a las grandes articulaciones. Se explora con el signo de la plegaria que consiste en juntar las dos manos, para comprobar que no es posible el contacto completo de los dedos.

Se ha descrito con una prevalencia de 19-55% en la población pediátrica, fundamentalmente, en adolescentes mayores y adultos jóvenes⁽³⁷⁾.

Se atribuye a la glicosilación del colágeno y a la deposición incrementada del mismo en torno a las articulaciones

Cuando se aprecia LMA deben buscarse más detenidamente complicaciones microvasculares^(35,38).

Nefropatía diabética

La nefropatía es excepcional en el niño con diabetes, pero el proceso fisiopatológico que conduce a la aparición clínica de la complicación se inicia en la infancia y adolescencia. Por eso, interesa conocer especialmente los signos clínicos que permiten detectar precozmente la existencia de estas modificaciones que conducen a la nefropatía⁽³⁹⁾.

Mogensen⁽⁴⁰⁾ ha clasificado la evolución de la nefropatía diabética (ND) en distintas fases (Tabla II). Los cambios iniciales se caracterizan por el aumento del tamaño renal, por hipertrofia glomerular e hiperfiltración. Posteriormente se producen cambios morfológicos, que incluyen el engrosamiento de la membrana basal glomerular y expansión mesangial. A continuación aparece la microalbuminuria (MA), definida como una excreción urinaria de albúmina (EUA) persistente, entre 20-200 µm/minuto (30-300 mg/24 horas) (Tabla III). Es frecuente que, en este momento, se asocie una ligera elevación de la TA y una pequeña disminución del filtrado glomerular. Des-

TABLA III. DEFINICIÓN DE ALBUMINURIA

	EUA (mg/24 h)	EUA (mg/24 h)	Relación A/C (mg/mg)
Normoalbuminuria	< 30	< 20	< 0,02
Microalbuminuria	30-300	20-200	0,02-0,2
Macroalbuminuria	> 300	> 200	> 0,2

EUA: Excreción urinaria de albúmina. A: albuminuria, C: creatinuria.

TABLA V. FACTORES DE RIESGO EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

- Microalbuminuria
- Comienzo temprano de la diabetes
- Larga duración de la diabetes
- Mal control glucémico
- Sexo masculino
- Dislipemia
- Hipertensión sistémica
- Historia familiar de hipertensión
- Retinopatía, neuropatía
- Tabaco
- Trombofilia

pués de la MA, se produce una fase de incremento continuo de la excreción urinaria de la proteína, hasta la macroproteinuria (proteinuria superior a 200 µg/minuto o 300 mg/día), con disminución de la filtración glomerular e hipertensión, que caracteriza la nefropatía evidente de la diabetes. Después de un período de pocos años, el paciente entra en la etapa final de fallo glomerular con insuficiencia renal (Tabla II).

Los estudios llevados a cabo en la última década, han puesto de manifiesto que una MA positiva, sin llegar al rango de albuminuria clínica, tiene un gran valor predictivo en el desarrollo de la ND⁽⁴¹⁻⁵⁰⁾. La MA no se ha detectado en niños menores de 12 años y, es excepcional, en los primeros cinco años de enfermedad, por eso debe buscarse, especialmente, a partir de la pubertad, o tras haber pasado un período de tiempo desde el comienzo de la enfermedad. La MA puede ser transitoria⁽⁵¹⁾; diversas circunstancias pueden hacer que aparezca MA en orina⁽⁵²⁾ (Tabla IV).

Se aconseja realizar una determinación anual de MA en diabéticos mayores de 12 años y/o con una duración superior a 5 años, en situación metabólica estable. Antes de catalogar a un enfermo como portador de MA, ésta debe ser

TABLA IV. FACTORES QUE INTERVIENEN TRANSITORIAMENTE EN LA APARICIÓN DE MICROALBUMINURIA

Aumento de albuminuria	Disminución de albuminuria
<ul style="list-style-type: none"> • Sangre en orina • Fallo cardíaco congestivo • Ejercicio • Excesiva ingesta de proteínas • Fiebre • Diabetes mal controlada • HIA mal controlada • Infección de vías urinarias • Contaminación de la muestra por fluido vaginal 	<ul style="list-style-type: none"> • ACE (enzima convertora angiotensina) • AINE (antiinflamatorios no esteroideos) • Malnutrición

positiva en, al menos, 2 ó 3 muestras de orina, no cetósicas y estériles, y en un período de 3 a 6 meses, demostrando que ésta se mantiene en ausencia de factores que favorecen la existencia de la misma. Una alternativa a este examen complementario es la medida de la relación albúmina/creatinina en la primera orina de la mañana.

Además de la presencia de MA se han indicado otros factores de riesgo de nefropatía^(47,53) (Tabla V).

Tratamiento

Las medidas preventivas y terapéuticas a utilizar en el caso de la detección precoz de alguno de los signos propios de ND incipiente, pueden resumirse en mejorar el control glucémico, utilizar fármacos antihipertensivos y restricción de proteínas en la alimentación.

Control glucémico: el control glucémico intensivo retrasa la aparición de MA y de proteinuria evidente en los pacientes con diabetes tipo 1⁽⁵³⁻⁵⁶⁾. El objetivo a alcanzar es mantener a los enfermos con una HbA1C entre 6,5 y 7,5%; algunos grupos⁽⁵³⁾ proponen alcanzar niveles del 6,5%. Cuando un diabético tiene MA, el control estricto de la glucemia es beneficioso, y reduce la progresión a la ND; en el estudio DCCT⁽²⁾, la reducción de la progresión fue del 54%. Bojestig et al.⁽⁵⁷⁾ indican que la MA puede desaparecer, y disminuir llamativamente el riesgo de ND, con la mejoría del control glucémico de manera prolongada.

Cuando la ND está desarrollada, la mejoría del control glucémico produce escasa repercusión en la progresión de la enfermedad renal y modifica escasamente el curso de la misma.

Control de la hipertensión: en el grupo de consenso sobre "Tratamiento de la hipertensión en la diabetes"⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾ el objetivo para pacientes diabéticos, por debajo de los 18 años de edad, consiste en disminuir la presión arterial y mantenerla en niveles inferiores a 130 mm Hg para la sistólica y menores de 85 mm Hg para la diastólica. En los niños, se debe procurar que la tensión arterial no supere el percentil 90.

El tratamiento antihipertensivo consistirá en fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Las dosis aconsejadas son 10 mg/día de enalapril (20 mg/día de lisinopril o 25 mg/12 horas de captopril). Este tratamiento se ha demostrado también eficaz para disminuir, o hacer desaparecer la MA, en pacientes que no presentan hipertensión⁽⁶²⁾, por lo que está indicado siempre que se demuestre la existencia de una MA positiva y, además, puede prevenir el desarrollo de una macroproteinuria⁽⁶³⁾.

Los pacientes sin hipertensión, pero con MA, también se benefician de un tratamiento con agentes hipertensivos

Restricción proteica: aunque no se ha confirmado definitivamente, la restricción de proteínas parece jugar un papel beneficioso en la evolución de la MA^(64,65), por lo que se recomienda, en los pacientes con MA, una ingesta proteica no excesiva (alrededor de 1 g/kg en los pacientes que ya han finalizado el crecimiento)⁽⁵³⁾. Cuando la albuminuria está establecida y se altera la filtración glomerular, la ingesta proteica diaria no debe superar los 0,6 g/kg/día; con esta estrategia se ha comprobado que se enlentece la disminución del filtrado glomerular y, en consecuencia, se reduce la progresión de la nefropatía^(59,66).

Retinopatía diabética

La retinopatía diabética (RD) sigue siendo una de las causas más importantes de ceguera presenil en el mundo occidental. Un buen control de la enfermedad, y un seguimiento oftalmológico adecuado, es imprescindible para seguir mejorando en el control de esta complicación.

La RD es poco frecuente en niños prepúberes y jóvenes con diabetes tipo 1⁽⁶⁷⁾. Cuando la enfermedad diabética se inicia en la pubertad o postpubertad, la evolución puede ser más rápida, por lo que se han apuntado diversos mecanismos que expliquen este mayor riesgo a esta edad. Uno de ellos es que la permeabilidad de la barrera sanguínea retiniana, determinada mediante fluorofotometría vítrea, se ha encontrado más elevada en esta época⁽⁶⁸⁾. El aumen-

to de hormona de crecimiento e IGF-I (los niveles de IGF-I en el humor vítreo de diabéticos con RD proliferante son tres veces superiores a los hallados en un individuo normal)^(69,70), así como las hormonas sexuales pueden justificar, también, el incremento de riesgo de RD en la pubertad.

La duración de la diabetes es, sin duda, un factor determinante en la aparición de la RD. Después de 15-20 años de evolución el 90% de los enfermos padecen un cierto grado de RD^(71,72).

Estudios amplios realizados en diabéticos confirman que los individuos con hiperglucemia mantenida durante años, presentan más riesgo de desarrollo y progresión de la RD⁽⁷²⁻⁷⁴⁾; se ha comprobado que existe una relación entre el nivel de la hiperglucemia y el riesgo de retinopatía⁽⁷³⁾. Cuando los pacientes mantienen hemoglobinas glicosiladas elevadas, tienen un riesgo siete veces mayor de presentar retinopatía proliferativa en los siguientes 10 años, comparados con los pacientes cuyos valores de hemoglobina glicosilada se situaban en el percentil más bajo.

Es posible que también puedan existir factores genéticos implicados en la patogenia del RD, pero hasta la fecha no hay datos concluyentes.

Algunos factores locales reducen el riesgo de esta enfermedad ocular, tal es el caso de los ojos con glaucoma, o en la miopía⁽⁷⁵⁾; posiblemente es debido a la disminución de las necesidades de oxígeno de la retina como consecuencia de la degeneración de las células ganglionares.

La clasificación de las distintas fases clínicas de la RD se debe a dos grupos de estudios multicéntricos, el ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) y el DRS (*Diabetic Retinopathy Study Research Group*). La forma más frecuente es la retinopatía no proliferativa, que es la menos severa; puede manifestarse con microaneurismas (su aumento o disminución sirve como indicador de evolución), hemorragias (pueden ser puntiformes, en llama, o en centro blanco) y edema macular que es la complicación no proliferativa que con más frecuencia produce disminución de la agudeza visual, mientras que en las formas más graves, junto a los anteriores, se pueden encontrar arrosamientos venosos (manifestaciones de mayor isquemia retiniana) y anomalías microvasculares intrarretinianas (dilataciones irregulares de la pared capilar retiniana).

La forma de RD que más complicaciones produce, y que requiere un tratamiento más agresivo, es la forma prolife-

rante, que es la responsable de complicaciones que producen pérdidas visuales severas, tales como hemorragia vítrea y el glaucoma neovascular. Se caracteriza por la presencia de vasos neoformados y proliferación de tejido fibroso.

Para el diagnóstico de esta complicación se propone la realización de una exploración oftalmológica anual con dilatación y con una búsqueda especialmente meticulosa de signos de RD en pacientes mayores de 10 años que, en ocasiones, debe acompañarse de una valoración con angiofluoresceína.

Tratamiento

El tratamiento intensivo de la diabetes reduce el riesgo de RD, como se ha demostrado en el estudio DCCT, en el que se redujo en un 53% cuando se practicó prevención primaria, y en un 70% en la progresión de dicha complicación⁽⁷⁶⁾. Una última reevaluación, a la conclusión del estudio DCCT, manifiesta que el riesgo de RD se reduce hasta en un 75%⁽⁷⁷⁾.

Cuando la RD está establecida se han utilizado medicaciones diversas, tales como el sorbinil (inhibidor de la aldolasa reductasa) y otros, sin que en seres humanos se hayan encontrado mejorías clínicas significativas.

Se ha comprobado que la fotocoagulación con láser, provoca un gran beneficio en la prevención de la pérdida visual severa en estos pacientes. Está especialmente indicada en el edema macular significativo, cuando existe una retinopatía proliferativa de alto riesgo, o cuando existen neovasos en la cámara anterior.

Neuropatía

La neuropatía diabética (NED) es la afectación, manifiesta o subclínica, del sistema nervioso periférico somático y/o autonómico que se presenta en el diabético tras haberse excluido otras causas. En la infancia y en la adolescencia, la NED es subclínica.

Formas: I. Neuropatía periférica: es una complicación tardía de la diabetes (tras 10-20 años de evolución), y se manifiesta por hormigueo, sensación de quemazón, dolor, insensibilidad, pérdida de sensación de temperatura y debilidad muscular. En los niños suele manifestarse de modo subclínico y se objetiva por la demostración de una disminución de las velocidades de conducción motora y sensitiva⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾.

2. Neuropatía autonómica: puede apreciarse algún dato clínico en algunos niños, como por ejemplo enlentecimiento del vaciamiento gástrico (gastroparesia diabética), hipoglucemias inadvertidas (disminución de la respuesta adrenal simpática y la del glucagón parasimpática), afectación cardiovascular (hipotensión ortostática, taquicardia en reposo). Los trastornos de la función sexual, como es la imposibilidad de erección del pene, es una complicación de adultos con larga evolución de su diabetes⁽⁸¹⁾.

Una forma sencilla de valorar si hay afectación neuropática parasimpática es la medida de la variación del ritmo cardíaco por la maniobra de Vasalva. Consiste en recoger con ECG la frecuencia cardíaca tras inspiración profunda y espiración; la relación entre el intervalo mayor y el intervalo menor R-R del ECG debe ser igual o superior a 1,5. Valores inferiores a 1,2 se consideran indicativos de neuropatía vegetativa subclínica.

La neuropatía simpática puede estudiarse determinando la variación de la tensión arterial en el paso del decúbito al ortostatismo. Para ello, se mide la presión en decúbito y un minuto después debe colocarse en bipedestación; se considera normal un descenso de 10 mm Hg o menos; un descenso de 30 mm Hg es patológico, los valores intermedios son de dudosa valoración. También se puede valorar, midiendo el tiempo en aparecer la respuesta a un estímulo nociceptivo.

La mejor medida terapéutica es la optimización del control glucémico. Las medicaciones ensayadas no han conseguido resultados eficaces. Los analgésicos y antiinflamatorios estarían indicados en casos de neuropatía dolorosa. En caso de parestesias nocturnas, en los primeros años de la vida, debe descartarse una hipomagnesemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tupola S, Rajantie J, Maenpaa J. Severe hypoglycemia in children and adolescents during multiple-dose insulin therapy. *Diabet Med* 1998; **15**: 695-9.
2. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; **329**: 977-86.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med* 1991; **90**: 450-9.

4. López MJ, Oyarzábal M, Barrio T et al. Severe hypoglycemia in diabetic patients under 18 years old retrospective vs prospective study. *Horm Res* 1997; **48**: 152-5.
5. López MJ, Oyarzábal M, Rodríguez M et al. Hipoglucemia grave en niños y adolescentes diabéticos: factores influyentes. *Endocrinología* 1999; **46**: 4-8.
6. López MJ, Oyarzábal M, Barrio R et al. Nocturnal hypoglycaemia in IDDM patients younger than 18 years. *Diabet Med* 1997; **14**: 772-7.
7. Turner BC, Jenkins E, Kerr D et al. The effect of evening alcohol consumption on next morning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; **24**: 1888-93.
8. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC et al. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1988; **37**: 901-7.
9. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in young diabetic patients. *Diabetes Care* 1989; **12**: 239-44.
10. Gerich JE, Langlois M, Noacco C et al. Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes evidence for an intrinsic pancreatic alpha-cell defect. *Science* 1973; **182**: 171-3.
11. Banarer S, McGregor V, Cryer Ph et al. Intraislet hyperinsulinemia prevents the glucagon response to hypoglycemia despite an intact autonomic response. *Diabetes* 2002; **51**: 958-65.
12. Bischof MG, Bernroider E, Ludwig C et al. Effect of near physiologic insulin therapy on hypoglycemia counterregulation in type-1 diabetes. *Horm Res* 2001; **56**: 151-8.
13. Cryer PE. Glucose counter-regulatory hormones: physiology, pathophysiology, and relevance to clinical hypoglycemia. En: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM (eds.). *Diabetes mellitus*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. p. 132-9.
14. Damholt MB, Christensen NJ, Hilsted J. Neuroendocrine responses to hypoglycaemia decrease within the first year after diagnosis of type 1 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; **61**: 531-7.
15. White NH, Skor DA, Cruer PE et al. Identification of Type I diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensive therapy. *N Engl J Med* 1983; **308**: 485-91.
16. Fanelli C, Epifano L, Rambotti AM. Meticulous prevention of hypoglycemia (near-) normalizes magnitude and glycemic thresholds of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with IDDM of short duration. *Diabetes* 1993; **42**: 1683-9.
17. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L et al. Long-term recovery from unawareness deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycemia, after institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM. *Diabetologia* 1994; **37**: 1265-76.
18. Cryer PE. Hypoglycemia associated autonomic failure in diabetes. *AM J Physiol Endocrinol Metab* 2001; **281**: 1115-21.
19. Manzano F. Epidemiología y peculiaridades de la diabetes tipo I en niños. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Salamanca, 2001.
20. Barrio R. Hipoglucemia en la diabetes mellitus tipo 1. En: *Diabetes mellitus en la infancia y la adolescencia*. Edit. Díaz de Santos. Madrid, 1997. p. 125-42.
21. Dammacco F, Torelli C, Frezza E et al. The Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes. Problems of hypoglycemia arising in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; **11**: 167-176.
22. Cryer PE, Fisher JN, Shamon F. Hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994; **17**: 734-55.
23. Shalwitz RA, Farkas-Hirsch R, White NH et al. Prevalence and consequences of nocturnal hypoglycemia among conventionally treated children with diabetes mellitus. *J Pediatr* 1990; **116**: 685-9.
24. Bendtsen I, Kverneland A, Pramming S, et al. Incidence of nocturnal hypoglycemia in insulin-dependent diabetic patients on intensive therapy. *Acta Med Scand* 1988; **233**: 543-8.
25. Beregszaszi M, Tubiana-Rufi N, Benali K et al. Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Prevalence and risk factors. *J Pediatr* 1997; **131**: 27-33.
26. Bolli GB, Gottesman IS, Campbell PJ et al. Glucose counterregulation and waning of insulin in the Somogyi phenomenon (posthypoglycemic hyperglycemia). *N Engl J Med* 1984; **311**: 1214-9.
27. De Feo P, Perriello G, Bolli GB. Somogyi and Dawn phenomena: Mechanisms. *Diabet Metab Rev* 1988; **4**: 31-9.
28. Havlin CE, Cryer PE. Nocturnal hypoglycemia does not commonly result in major morning hyperglycemia in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987; **10**: 141-7.
29. Singer-Granick C, Hoffman RP, Kerensky K. Et al. Glucagon responses to hypoglycemia in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1988; **11**: 643-9.
30. Collier A, Steedman DJ, Patrick AW et al. Comparison of intravenous glucagon and dextrose in treatment of severe hypoglycemia in and accident and emergency department. *Diabetes Care* 1987; **10**: 712-5.
31. Schiaffini R, Ciampalini P, Fierabracci A et al. The continuous glucose monitoring system (CGMS) in type 1 diabetic children is the way to reduce hypoglycemic risk. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; **18**: 325-9.
32. Matyka K, Ford Adams M, Dunger DB. Hypoglycaemia and counterregulation during childhood. *Horm Res* 2002; (suppl1): 85-90.
33. Zavalkoff R, Polychronakos C. Evaluation of conventional blood glucose monitoring as an indicator of integrated glucose values using a continuous subcutaneous sensor. *Diabetes Care* 2002; **25**: 1603-6.
34. Speiser Ph. Continuous glucose monitoring in managing diabetes in children. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; **18**: 330-1.

35. Benedetti A, Noacco C. Hand changes in childhood onset diabetes. En Weber B. Diabetic Angiopathy in Children. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1981; **9**: 149-55.
36. Verroti A, Chiarelli F, Morgese G. Limited joint morbidity in children with type 1 diabetes mellitus. A critical review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; **9**: 3-8.
37. Vera M, Rosenbloom A. A critical look at a critical review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; **10**: 653-4.
38. Rosenbloom AL. Limited joint morbidity in insulin dependent childhood diabetes. *Eur J Pediatr* 1990; **149**: 380-8.
39. Chiarelli F, Mohn A, Tumini S et al. Screening for vascular complications in children and adolescents with type a diabetes mellitus. *Horm Res* 2002; **57**: 113-6.
40. Mogensen CE. How to protect the kidney in diabetic patients: with special reference to IDDM. *Diabetes* 1997; **46**: 5104-11.
41. Parving HH, Oxenboll, Svendsen PA et al. Early detection of patients at risk of developing diabetes nephropathy. *Acta Endocrinol* 1982; **100**: 550.
42. Viberti GC, Hill RD, Jarret RJ et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; **1**: 1430.
43. Mogensen CE, Christensen CK., Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1984; **311**: 89.
44. Mathiesen ER, Oxenboll B, Johansen K et al. Incipient nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984; **26**: 406.
45. Benner PH, Haffner S, Kasiske BL et al. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an ad hoc committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1995; **25**: 107.
46. Mogensen CE. Microalbuminuria in prediction and prevention of diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Diabet Complications* 1995; **9**: 337.
47. Parving HH, Osterby R, Andreson PW et al. Diabetic nephropathy. En Brenner BM (ed). The kidney, 5^a ed. Philadelphia: WB Saunders 1996. p. 1864-92.
48. Bojestig M, Arnqvist AJ, Hermansson G et al. Declining incidence of nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; **330**: 15.
49. Borch-Johnsen K, Andreson PK, Decher T. The effect of proteinuria on relative mortality in type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; **28**: 590-6.
50. Borch-Johnsen K, Kreiner S, Decher T. Mortality of type I (insulin dependent) diabetes mellitus in Denmark: a study of relative mortality in 2930 Danish type I diabetic patients diagnoses from 1933 to 1972. *Diabetologia* 1986; **29**: 767-72.
51. Mathiesen ER, Saurbrey N, Hommel E et al. Prevalence of microalbuminuria in children with type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1986; **29**: 640-3.
52. Mogensen CK, Vestbo E, Poulsen PL et al. Microalbuminuria and potential confounders. *Diabetes Care* 1995; **18**: 572.
53. Wats GF. Diabetic renal disease. En: Shaw KM (ed.) Diabetic complications. Chichester: John Wiley & Son Ltd, 1996. p. 7-52.
54. Recichard P, Nilsson BY, Roaenquist U. The effect of long-term intensified insulin treatment of the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; **329**: 304-5.
55. Mogensen CE. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; **346**: 1080.
56. Danne T, Kordonouri O. Controversies of the pathogenesis of diabetic angiopathy: Wich treatment for normotensive adolescents with microalbuminuria and type 1 diabetes? *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; **11**: 347-63.
57. Bojestig M, Arnqvist HJ, Karlberg BE et al. Glycemic control and prognosis in type I diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1996; **19**: 313-6.
58. ISPAD/IDF-Europe/WHO-Europe. Consensus Guidelines for de Management of Insulin-Dependent (Type I) Diabetes Mellitus (IDDM). En: Laron Z, Swift P, Silink M, eds for ispad. Childhood and Adolescence. Tel Aviv-Londres. Freund Publishing House, 1995. p. 42.
59. American Diabetes Association: Standars of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1999; **22**: 532-41.
60. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999; **42**: 263-85.
61. American Diabetes Association: Treatment of hipertensive in diabetes (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1993; **16**: 1394-401.
62. The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril recues the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; **39**: 587-93.
63. Mathiesen E, Hommel E, Smith U et al. Efficacy of captopril in normotensive diabetic patients with microalbuminuria -8 years follow-up. *Diabetologia* 1995; **38**: 46-9.
64. Pedrini MT, Levey AS, Lau J et al. The effect of dietary protein restriction of the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases. a meta analysis. *Ann Intern Med* 1996; **124**: 627-32.
65. Cohen D, Dodds R, Viberti GC. Effect of protein restriction in insulin-dependet diabetic at risk of nephropathy. *BMJ* 1987; **294**: 795-7.
66. Walker JD, Benging JJ, Dodds RA et al. Restriction of dietary protein and pregression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 1989; **2**: 1411-2.
67. Goldstein DE, Blinder KJ, Ide CH et al. Glycemic control and development of retinopathy in youth.onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1993; **100**: 1125-32.

68. Faria de Abreu JR, Silva R, Cunha-Vaz JG. The retinal barrier in diabetes during puberty. *Arch Ophthalmol* 1994; **112**: 1334-8.
69. Grant M, Russell B, Fitzgerald C et al. Inulin-like growth factors in vitreous: studies in control and diabetic subjects with neovascularization. *Diabetes* 1986; **35**: 416-8.
70. Merimee TJ. Diabetic retinopathy: a synthesis of perspectives. *N Engl J Med* 1985; **322**: 970-2.
71. Buerger W, Hövener GD, Sterhus R et al. Prevalence and development of retinopathy in children and adolescents with type-1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. A longitudinal study. *Diabetologia* 1986; **29**: 17-22.
72. Kalter-Leibovici O, Leibovici L, Loya N et al. The development and progression of diabetic retinopathy in type 1 diabetes patients: a cohort study. *Diabetic Med* 1997; **14**: 858-66.
73. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. Relationship of hyperglycemia to the long-term incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med* 1994; **154**: 2169-78.
74. Weber B, Burger W, Hartmann R et al. Risk factor for development of retinopathy in children and adolescents with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1986; **29**: 23-39.
75. Becker B. Diabetic and glaucoma. En: Kimura SJ, Caygill WM (eds.). *Vascular complications of diabetes mellitus*. St Louis: The CV Mosby Co., 1967.
76. Tusset MJ, Gutiérrez C, Suárez de Figueroa M et al. Estudio de la retinopatía diabética en adolescentes. *An Esp Pediatr* 1997; suppl 93; 53.
77. White NH, Cleary PA, Dahms W et al. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001; **139**: 804-12.
78. Dorchy H, Noel P, Kruger M et al. Peroneal motor nerve conduction velocity in diabetic children and adolescents. Relationship to metabolic control, HLA-DR antigens, retinopathy and EEG. *Eur J Pediatr* 1985; **144**: 310-5.
79. Hyllienmark M, Brismar T, Ludvigsson J. Subclinical nerve dysfunction in children and adolescents with IDDM. *Diabetologia* 1995; **38**: 685-92.
80. Solders G, Thalme M, Aguirre-Aquino M et al. Nerve conduction and autonomic nerve function in diabetic children. A 10-year follow-up study. *Acta Paediatr* 1997; **86**: 361-6.
81. Lin JT, Bradley WE. Penile neuropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *J Urol* 1985; **133**: 213-9.

Mesa Redonda: Diabetes Mellitus

Tratamiento: nuevas insulinas

F. HERMOSO

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universidad de Valladolid.

En el momento actual no es posible prevenir o disponer de un tratamiento curativo de la diabetes mellitus tipo 1. Las nuevas investigaciones genéticas, inmunológicas y de biología celular pronostican un futuro muy favorable en la evolución del paciente afecto de diabetes.

Los resultados del estudio prospectivo realizado en Estados Unidos y Canadá, sobre la influencia del control glucémico en la aparición de las complicaciones microvasculares en la diabetes mellitus tipo 1 realizado en adolescentes y adultos (DCCT)⁽¹⁾, demostraron que el tratamiento intensivo que permite un control estricto de la glucemia, disminuye el riesgo a largo plazo de las complicaciones crónicas, aunque este tratamiento incrementaba las hipoglucemias graves y generaba un aumento de peso.

A partir del resultado del estudio DCCT, mantener valores de glucemia y hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c), tan próximos a la normalidad como sea posible, sin someter al paciente a un riesgo elevado de hipoglucemias, es el objetivo óptimo.

La necesidad de tratamiento intensivo en el niño más pequeño está más discutida, ya que existen datos contradictorios sobre la repercusión del control glucémico y la aparición posterior de complicaciones diabéticas en estas edades y además por tener las hipoglucemias una mayor repercusión en los primeros años de la vida, debiéndose evitar especialmente en el niño menor de 7 años.

Recordemos los objetivos terapéuticos prioritarios, en la diabetes mellitus infanto-juvenil:

1. Normalizar el metabolismo de los hidratos de carbono y las grasas.
2. Prevenir las complicaciones agudas y crónicas.

3. Permitir un crecimiento y desarrollo normal.

Para conseguir estos objetivos terapéuticos, disponemos de la administración de insulina, de una **nutrición adecuada** y el **ejercicio físico**, que junto a una buena educación diabetológica, permitirá un tratamiento intensivo individualizado para conseguir un buen control glucémico, que a ser posible se acerque a la normalidad, y de esta forma obtener un control metabólico óptimo.

Esta terapia precisa algo más que la administración intensiva de insulina (tres o más dosis al día o una bomba continua de insulina), pues sin un mínimo de cuatro glucemias capilares diarias, sería imposible adaptar las necesidades de insulina con la dieta y el ejercicio irregular o las situaciones no habituales o intercurrentes. Este control debe ser realizado por la familia y/o el paciente, y por ello, precisa un aprendizaje continuado y progresivo con una constante motivación y apoyo por parte del equipo diabetológico, de esta forma se conseguirá la aceptación y adhesión al tratamiento para lograr los objetivos.

Educación diabetológica

Se debe ofrecer a los padres del paciente y al niño a partir de aproximadamente los 8 años; una información general al diagnóstico, para el manejo de los primeros días, posteriormente una vez superado el impacto psicológico del diagnóstico y de acuerdo a la capacidad y habilidad de la familia y del niño se realizará una educación periódica.

Educación diabetológica de sobrevivencia

- Explicar la razón de los síntomas.

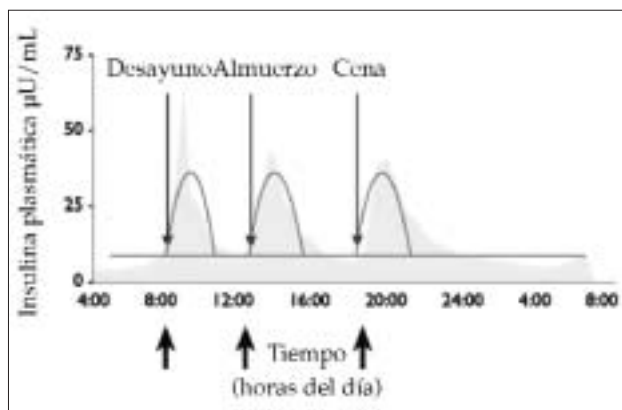


Figura 1. Patrón ideal de absorción de insulina basal más bolos de insulina.

- Resumen sencillo sobre el desconocimiento de la causa de la diabetes, sin inculpación alguna.
- Necesidades de insulina y manejo para obtener los objetivos glucémicos.
- Administración de insulina, conservación.
- Monitorización de la glucemia.
- Manejo de la alimentación.
- Valoración y tratamiento de hipoglucemia, hiperglucemia y cetosis.
- Diabetes y enfermedad concomitante.
- Control en casa, en el colegio y con ejercicio físico.

Educación diabetológica periódica

- Epidemiológica, patofisiología, clasificación.
- Secreción de insulina, acción fisiológica.
- Lugar de administración de la insulina, absorción, perfil, variabilidad y ajustes.
- Nutrición, plan de comidas, regulación de los hidratos de carbono, grasas, proteínas, fibra, combinación de alimentos.
- Monitorización de HbA1c para control.
- Prevención de hipoglucemias, reconocimiento y manejo con alimentos o glucagón.
- Actuación con enfermedades intercurrentes, hiperglucemia, cetosis, prevención de la cetosis.

Educación por edades

Niños preescolares: total dependencia de los padres, alimentación, inyección, monitorización. Se le debe advertir

las posibles comidas erráticas. Reconocer que la hipoglucemia es más severa y más frecuente y forma de expresarse (v.g. rabietas).

Niños escolares: aprender a ponerse las inyecciones y monitorización de la glucemia.

Reconocer síntomas y comprender el manejo. Adaptar la diabetes a la escuela, comida, ejercicio y deporte. Advertir a los padres la conveniencia del gradual desarrollo de los niños, independencia y posible peso de responsabilidad.

Adolescentes: promover independencia, responsabilidad, auto manejo apropiado a los niveles de madurez y comprensión.

Aprender estrategias, con dietas indiscretas, enfermedad, deporte, irregularidad horaria. Discusión emocional, negociación, prioridades.

Insulinoterapia

La insulinoterapia se debe iniciar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico, para evitar una descompensación metabólica y cetoacidosis diabética.

Existen muchas pautas de tratamiento, pero en el momento actual, las nuevas generaciones de insulina, nos permiten realizar pautas que remedan a la secreción fisiológica de insulina, es decir, una secreción basal (5-10 μ UI/mL) entre comidas y durante la noche y los picos de estímulo de insulina en respuesta a las comidas (60-80 μ UI/mL) durante 2-4 horas (Figura 1).

La dosis inicial de insulina teórica puede oscilar de **0,3 a 1,2 UI/kg/día**.

La pauta más habitual suele ser, **tres dosis diarias**, combinando **insulina rápida regular** o **rápida análogo más NPH**, inyectadas antes del desayuno, comida y cena (Figura 2), la distribución puede ser:

Desayuno: 1/3 insulina NPH 80% + insulina rápida análogo 20%.

Comida: 1/3 insulina NPH 80% + insulina rápida análogo 20%.

Cena: 1/3 insulina NPH 80% + insulina rápida análogo 20%.

Posteriormente, las dosis se ajustarán individualmente según se obtengan los controles glucémicos, siempre iniciando el ajuste por la insulina rápida, en relación a los valores de glucemia a las dos horas de la ingesta. El intervalo entre las dosis de insulina rápida análogo y la ingesta de ali-

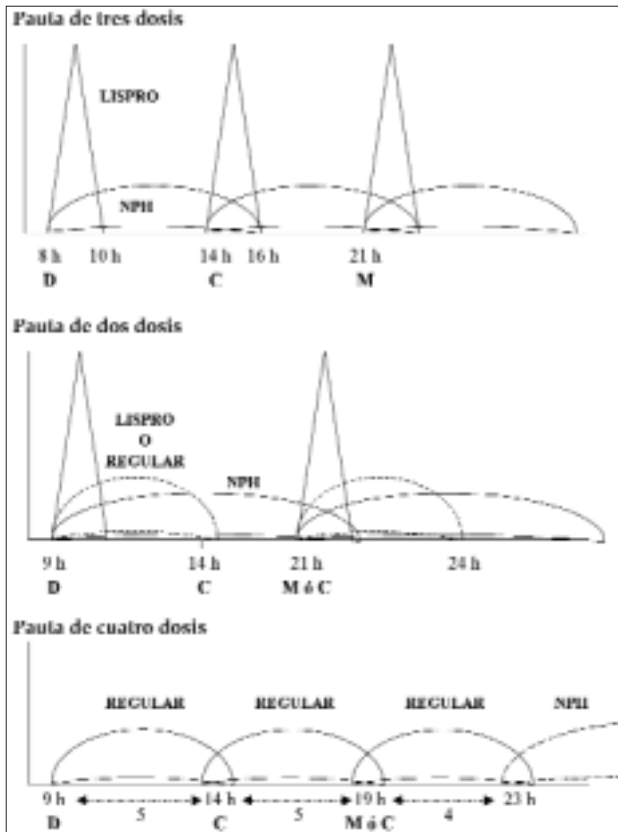


Figura 2. Pautas de administración de insulina.

mentos, será de 10 minutos si la glucemia está en valores superiores a 100 mg/dL, aumentando el tiempo de espera en 5 minutos por cada 50 mg/dL superiores a 100 mg/dL. Si el valor es inferior a 100 mg/dL, se debe iniciar la comida y administrar la insulina una vez iniciada la ingesta.

En niños pequeños con dificultades para asegurar la ingesta, se puede poner la insulina después de la comida para asegurarnos la toma de alimentos.

Se debe mantener una separación superior a 6 horas, entre cada inyección de NPH, para no sumar actuación.

La pauta de **dos dosis diarias**, en etapas iniciales (necesidades de insulina inferior a 0,5 UI/kg/día) puede ser eficaz, la dosis total se reparte en 2/3 antes del desayuno y 1/3 antes de merienda o cena, combinado NPH+ rápida análogo o rápida regular (Figura 2), la distribución será:

Desayuno: 2/3 insulina NPH 70% + insulina rápida regular 30% o NPH 80%+ insulina rápida análogo 20%.

TABLA I. SUPLEMENTOS DE INSULINA PARA CORRECCIÓN GLUCEMIA

Valores de glucemia mg/dL	Suplementos de insulina UI
150-200	0,5-1
200-250	1-2
250-300	1,5-3

Merienda o cena: 1/3 insulina NPH 70 % + insulina rápida regular 30% ó NPH 80% + insulina rápida análogo 20%.

El intervalo entre la dosis de insulina rápida-regular y la ingesta de alimentos será de 30' si la glucemia está en torno a 100 mg/dL, incrementándose el intervalo si la glucemia es superior.

La pauta de **cuatro dosis diarias**, realizando desayuno y comida, mezcla de rápida más NPH, cena rápida y a la hora de acostarse NPH, puede ser útil, cuando las glucemias previas al desayuno sean altas y los valores de madrugada sean adecuados (100-120 mg/dL) en etapas puberales o cuando existe resistencia a NPH, o incluso solamente insulina rápida al desayuno, comida y cena y NPH a la hora de acostarse (Figura 2).

Se añadirán suplementos de insulina rápida-análogo a media mañana o tarde para alcanzar los objetivos glucémicos (Tabla I).

Los objetivos glucémicos deben ser individualizados para cada paciente, pero se aconseja mantener una glucemia en ayunas y **antes de las comidas** entre 80-140 mg/dL, dos horas **postingesta** inferior a 180 mg/dL y **nocturno** 100-140 mg/dL.

Nuevas insulinas

Con las insulinas rápidas convencionales es difícil controlar con eficacia la hiperglucemia postprandial. El inicio de su acción y la duración de su efecto apenas tienen semejanza con la secreción fisiológica de insulina durante las comidas. Por otro lado, como empiezan actuar después de la inyección subcutánea, relativamente tarde, requiere inyectarla como mínimo 30 minutos antes de empezar a comer, limitando la flexibilidad de horario.

Los análogos de insulina de acción rápida han evitado las limitaciones de la insulina humana regular⁽²⁾. Son moléculas de insulina modificadas con una tendencia menor a

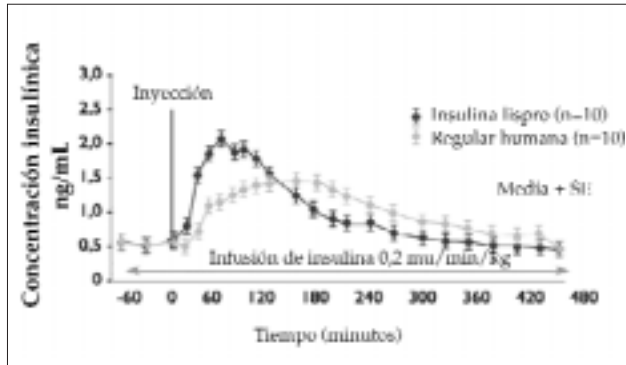


Figura 3. Concentración sérica de insulina Lispro y Regular. Diferencia actuación.

la agregación (cristales hexámeros y tetrámeros pasan a ser monómeros) y en consecuencia permiten una liberación mucho más rápida en las zonas de inyección subcutánea. La gran disponibilidad resultante de insulina poco después de la inyección, supone que se puede mejorar el control de la glucosa postprandial con inyecciones en el momento de la comida.

En el momento actual disponemos de dos análogos de acción rápida, llamados Lispro y Aspart.

El **análogo Lispro** (Humalog®) tiene la molécula de insulina modificada en su cadena B, reemplazando el aminoácido prolina B28 por lisina. Tiene un inicio de acción a los 10 minutos, con un pico entre 30 y 90 minutos y una duración de 2 a 2,5 horas. Este perfil se asemeja al de la insulina liberada por el páncreas con la ingesta.

El **análogo Aspart** (NovoRapid®) se ha sustituido el aminoácido prolina por ácido aspártico en la posición B28. Tiene un inicio de acción a los 15 minutos, con un pico entre los 30 y 120 minutos y una duración de 2,5 a 3,5 horas.

Han sido comparados ambos análogos rápidos y las diferencias en su actuación no han sido estadísticamente significativas⁽³⁾, el período de tiempo desde la inyección hasta obtener el 50% del pico máximo, fue más corto con Lispro, lo que indica una absorción más rápida, así como el descenso de la misma, presentando un área bajo la curva más amplio para Aspart. Desde el punto de vista clínico, ambos análogos se absorben mucho más rápido que la insulina humana regular, con un pico máximo temprano y de corta duración (Figura 3).

TABLA II. INDICACIONES PARA EL USO DE ANÁLOGOS DE INSULINA RÁPIDA EN DIABETES INFANTIL

- Hiperglucemia postprandial conocida
- Hipoglucemia nocturna
- Inconvenientes para el niño o cuidadores para inyectar la insulina 30 minutos como mínimo antes de la comida
- Si el niño-adolescente quiere reducir la toma de alimento de media mañana o tarde
- Si el niño quiere hacer comidas extraordinarias fuera del horario habitual
- Si el niño quiere comer de forma variable o con aumentos de alimentos en cada comida
- Para mejorar los valores de HbA1c

El **análogo Glargine** (Lantus®) es una nueva insulina de acción lenta, que se ha obtenido mediante tecnología DNA recombinante, utilizando una cepa no patógena de *Escherichia Coli*, difiere de la insulina humana por la adición de dos argininas en el COOH terminal de la cadena B y la sustitución de una asparaginasa terminal por glicina en la cadena A. Tiene un pH ligeramente ácido (pH 4) y precipita en el tejido celular subcutáneo con un pH neutro.

La molécula resultante no tiene pico de acción y una vida media prolongada, con un perfil de duración de 24 horas, similar a la adquirida por una infusión subcutánea continua. Estos hechos permiten que la Glargine pueda ser administrada en inyección única. Estas propiedades le permiten una menor incidencia de hipoglucemia, particularmente la hipoglucemia nocturna⁽⁴⁾ según se ha comprobado en el estudio comparativo entre NPH y Glargine realizada en niños y adolescentes.

La dosis de Glargine se determina individualmente, basándose en la dosis de insulina previa, se recomienda iniciarlo con una reducción del 20% de la dosis total de NPH. Se administra a la hora de acostarse.

La absorción es similar en abdomen, deltoides y muslos y se recomienda no repetir zona de inyección al menos en 1 a 2 semanas. Su vida media está en relación directa a la tasa de zinc que contenga. Su administración se realiza por vía subcutánea con los dispositivos convencionales, jeringa o pluma. Por la característica de su pH no puede ser mezclada con otras insulinas. Los autores indican que la administración de una dosis diaria subcutánea de insulina Glargine permite un perfil ideal de insulinoterapia basal, pro-

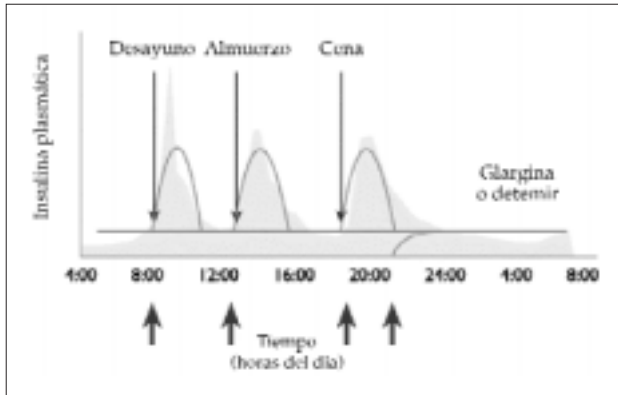


Figura 4. Pauta de insulina con análogo de acción prolongada y análogos rápidos. Los análogos de insulina de acción prolongada proveen el perfil ideal para la insulino terapia basal.

vee un control de glucemia 24 horas, evitando hipoglucemias, sobre todo la nocturna, siendo bien tolerada⁽⁶⁾. La administración de análogos de acción rápida administrados con las principales comidas y una dosis diaria de glargine, proporciona una pauta de insulino terapia semejante a la secreción fisiológica de insulina (Figura 4).

Alimentación

La alimentación debe ser saludable, recordemos el diagrama de la guía sanitaria (Figura 5).

Adecuada para la edad, tipo de vida, conseguir niveles óptimos de glucemia y un buen crecimiento y desarrollo.

Cálculo calórico:

1. Cálculo calórico suficiente para el crecimiento, supone aproximadamente 1.000 calorías 1º año de vida + (edad x 100). **Máximo 2.400 calorías en niños y 2.000 calorías en niñas (ajustar con necesidades individuales).**
2. Del total del cálculo calórico energético, distribuir aproximadamente de la siguiente manera:
 - Carbohidratos > 50%: complejos no refinados, con alto contenido en fibra. Moderada cantidad de sacarosa.
 - Grasa 30%: de las cuales sean 10% saturada, 10% poliinsaturada, 10% monoinsaturada.
 - Proteínas 10-15%: disminuir con la edad.

Cálculo de carbohidratos: porciones de 10 gramos de carbohidratos.

Número de porciones de 10 gramos:

$$\frac{50-60\% \text{ de la energía total calculada}}{40}$$

40

TABLA III. NUEVAS INSULINAS

Nombre	Inicio acción	Máxima acción	Final acción
Análogos acción rápida			
Lispro (Humalog®)	10'	0'5-1'5 h	2-2'5 h
Aspártico (Novo Rapid®)	15'	0'5-2'5 h	2'5-3'5 h
Análogos bifásicos			
Lispro + NPL (Humalog Mix 25, 50®)	10'	1'5	2-3/8-10 h
Aspártico + Asparticoprotaína (Novo Mix 30®)	15'	2h	3-4/8-10 h
Análogos de acción lenta			
Glargina (Lantus®)	2h	-	20-24 h



Figura 5. Guía alimentaria.

Distribución carbohidratos en el día: desayuno 20%, media mañana 5-10% comida 30-35%, merienda 5-10%, cena 30-35%.

Distribuir el aporte energético de los alimentos e ingesta de carbohidratos concordante con los perfiles de insulina pautados.

Para conseguir un buen control metabólico se deben realizar una media de 4-5 glucemias capilares al día o más en los eventos especiales (ejercicio irregular, enfermedad, etc.).

Los valores de HbA1c consensuados por el estudio DCTT⁽¹⁾, medidos cada 2 o 3 meses deben encontrarse en valores inferiores a 8'5% en niños menores de 8 años y valores próximos a 7'5% en mayores de 8 años.

Si los objetivos glucémicos y de HbA1c no se consiguen, realizar una reevaluación técnica de la insulino terapia, alimentación, descartar enfermedades autoinmunes frecuen-

tes, patología tiroidea, enfermedad celíaca, problemas psicológicos incumplimiento del tratamiento, resistencia a la insulina con obesidad y en la pubertad, título de anticuerpos antiinsulina, etc.

Es frecuente encontrarnos con problemas psicológicos o alteraciones psiquiátricas en el joven diabético o en los miembros de la familia que precisaran soporte y atención psiquiátrica.

Valorar el fondo de ojo cuando la evolución sea mayor de 10 años o de 5 años si ha llegado a la pubertad, con una periodicidad anual (fotografía fundus con dilatación pupilar o angiografía con fluoresceína).

La microalbuminuria será otro patrón a valorar en esas etapas, pues el incremento y la persistencia de microalbuminuria elevada suele predecir la nefropatía diabética.

La definición de microalbuminuria persistente, condiciona presentar un mínimo de 3 determinaciones positivas en el espacio de 3 a 6 meses (tasa de albuminuria 20-300 µg/minuto en la orina matinal, o 30-300 mg/24 horas). Excluir otras causas de microalbuminuria, infección, menstruación, ejercicio intenso.

Aconsejar para la contracepción, sin juzgar la actividad sexual, los riesgos de embrio-fetopatía diabética con mal control metabólico.

Informar particularmente de los peligros del alcohol, los efectos hepáticos por inhibición gluconeogénesis y riesgo de hipoglucemia y es importante la administración de carbohidratos para evitarlo.

Advertir el daño adicional vascular con el tabaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Groups the effect of intensive of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J. Med* 1993; **329**: 977-86.
2. Buze MR, Schade DS, Insulins. *Endocrinol Clin North Am* 1997; **26**: 575-98.
3. Christina A. Hedman, Toubjorn Lindstrom, Hans J. Arnquist. Direct comparison of insulin Lispro and Aspart shows small differences in plasma insulin profiles after subcutaneous injection in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; **24**, 6.
4. Edith Schober, Eugen Schoenle. The Pediatric Study Group of insulin Glargine. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescent with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2001; **24**, 11.
5. Kate Mc Keage, Karen L. Goa. Insuline Glargine. A review of its therapeutic use as a Long-Acting Agent for the management of type 1 diabetes mellitus. *Drugs* 2001; **61** (11): 1599-624.

Conferencia de Clausura

Nacimiento y desarrollo de la nefrología pediátrica. Una historia vivida

J. RODRÍGUEZ SORIANO

Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces y Universidad del País Vasco. Bilbao

En pocas circunstancias se da el hecho remarcable de que una historia personal se identifique tanto con el nacimiento y desarrollo de una disciplina médica. Sin embargo, este es mi caso al unirse indisolublemente mi trayectoria profesional y el nacimiento y desarrollo de una nueva especialidad: la nefrología pediátrica. Asistir a su nacimiento y contribuir durante 35 años a su desarrollo y expansión constituyen privilegios de incalculable valor. Este breve texto sólo pretende recordar esta historia compartida.

Antecedentes

Los años 50

Los cimientos de la nefrología pediátrica se pusieron durante los años 50, fundamentalmente en Estados Unidos, gracias a las investigaciones de Gamble y Darrow. Indudablemente, gran parte de estos avances derivaban del extraordinario auge que estaba experimentando la fisiología renal por los trabajos de Homer Smith y de sus discípulos. Hay que situarse en aquellos años para entender que la pediatría aún no se había beneficiado de los conocimientos que hoy día poseemos sobre nutrición, metabolismo hidrosalino, terapéutica anti-infecciosa, etc. El manejo del niño deshidratado estaba aún marcado por la enorme influencia que había ejercido la escuela alemana con los conceptos introducidos por Filkenstein de *toxicosis* o *marasmus*. ¡Cuán olvidado estaba en aquella época en que O'Shaghnessy, en 1831, había ya demostrado la eficacia curativa de la administración intravenosa de cloruro y bicarbonato de sodio en el manejo del enfermo con cólera! Gamble y Darrow establecieron la composición química del organismo infantil e iniciaron el desa-

rollo de lo que hoy día constituye el núcleo fundamental de la nefrología pediátrica: el metabolismo hidrosalino. Incluso, discípulos de Gamble, como Gustavo Gordillo, de México, o Jack Metcoff y Malcom Holliday, de Estados Unidos, contribuyeron después, en grado importante, al desarrollo de dicha especialidad. Sin embargo, en los años 50 la nefrología no constituía aún una disciplina diferenciada (tampoco en la patología del adulto, por otra parte) y el manejo de las enfermedades más frecuentes (entonces denominadas nefritis aguda, nefrosis lipoidea, piuria, etc.), se ejercía por los pediatras generales. La situación en España no era diferente, pero estaba especialmente agravada por las condiciones lamentables de la postguerra.

Nacimiento

Inicio de los años 60

¿Dónde y cuándo nació la nefrología pediátrica? Evidentemente, no se puede situar un lugar ni poner una fecha exacta, pero en mi opinión su nacimiento tuvo lugar en París, coincidiendo con el Curso Internacional que sobre este tema y bajo el patrocinio del Centro Internacional de la Infancia organizó el Prof. Pierre Royer en febrero de 1961 (Figura 1). Ni que decir tiene que fue la primera ocasión en que pediatras de numerosos países fueron convocados a un curso exclusivamente dedicado al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades renales en el niño. Debe mencionarse, por otra parte, que varios participantes en este curso contribuyeron posteriormente a organizar la nefrología pediátrica en sus respectivos países: Karl Schärer en Alemania, Hayim Boichis en Israel, Luis María Callís y yo mismo en España,



Figura 1. Prof. Pierre Royer.

etc. Evidentemente en otras partes del mundo, y especialmente en el Hospital Infantil de México, también empezaba a prestarse especial atención a esta patología, pero aún no se había creado un cuerpo unitario de doctrina.

Yo había finalizado los estudios de Medicina en 1956 y, tras unos años de formación pediátrica general en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico de Barcelona, obtuve en 1959 una beca para continuar mi formación en el Servicio del Prof. Royer de París. El Prof. Royer tenía a su cargo, en el Hopital des Enfants Malades, unas pocas camas dedicadas, fundamentalmente, a enfermedades metabólicas y hereditarias. La publicación de una ponencia sobre *Troubles héréditaires du tubule rénal chez l'enfant*, firmada conjuntamente por Pierre Royer y Henri Lestrade, me había especialmente impactado, por lo que solicité la concesión de dicha beca. Recuerdo nítidamente mi llegada a París en los primeros días de octubre de 1959 y el contacto con mi primer enfermo, afecto de síndrome hemolítico-urémico. Aunque la patología renal era una de las muchas que nos ocupaban, diversos hechos contribuyeron a que se prestase a la misma una especial atención. En el cercano Hopital Necker, en el Servicio del Prof. Jean Hamburger, estaba naciendo la nefrología como especialidad diferenciada de la medicina interna y los intercambios entre ambos hospitales eran continuos. La biopsia renal percutánea se había empezado a realizar en niños desde su descripción a inicio de los años 50 y la clasificación patológica de las nefropatías infantiles era aún un capítulo abierto. Las sesiones conjuntas de correlación anatomopatológica,

dirigidas por la Dra. Renée Habib, persisten imborrables en mi memoria. De las discusión de las biopsias renales de cientos de enfermos, niños y adultos, surgieron nuevos síndromes, hoy día universalmente reconocidos: la microangiopatía trombótica (base anatomopatológica del síndrome hemolítico-urémico), la esclerosis segmentaria y focal, la esclerosis mesangial difusa, la glomerulonefritis membranoproliferativa, la hipoplasia oligomeganefrónica, la hipoplasia segmentaria, etc. Recuerdo que el Prof. Hamburger era especialmente escéptico en la aceptación de estos nuevos síndromes nefrológicos infantiles, lo que obligaba a Pierre Royer y a Renée Habib a extremar los argumentos, sesión tras sesión, para conseguir convencerle de su identidad clínica. ¡Qué privilegio haber asistido durante tres años a aquellas discusiones entre maestros de la Medicina!

El nacimiento en París de la nefrología como una especialidad pediátrica completa se sustentó también en un segundo pilar: la puesta a punto de nuevas técnicas de exploración funcional renal aplicadas a la edad pediátrica. En aquellas grises tardes invernales de París, encerrado en el laboratorio que dirigía Henri Lestrade, aprendí que la nefrología, además de en la anatomía patológica, debía también sustentarse en una segunda columna: la bioquímica. El desarrollo de técnicas de estudio del equilibrio ácido-básico me permitieron poco tiempo después, ya en Estados Unidos, describir un nuevo tipo de acidosis tubular renal. ¡Qué poco imaginábamos, sin embargo, que otros importantes avances, como sería el manejo integral del niño con insuficiencia renal crónica terminal mediante diálisis y trasplante, iban pronto a permitir que la especialidad continuase su desarrollo y alcanzase en menos de una década su edad adulta!

Desarrollo

Los años 60

El desarrollo de la nefrología tuvo lugar simultáneamente en diversos países gracias a la labor pionera de Arneil en Glasgow, Barnett y Edelmann en Nueva York, Barratt en Londres, Callis en Barcelona, Giannantonio en Buenos Aires, Gordillo en México, Vernier en Minneapolis, White en Birmingham, etc. Este desarrollo de la especialidad vino inicialmente marcado por la aplicación extendida de la biopsia renal, lo que llevó aparejado una mejor clasificación de los glomerulopatías y en especial del síndrome nefrótico. En este

campo, el liderazgo de René Habib y del grupo de París, al que se habían incorporado Henri Mathieu y Michel Broyer, se mantenía indiscutible. Sin embargo, en el terreno de la fisiopatología de las enfermedades renales el liderazgo fue pronto asumido por el grupo de Nueva York. El Prof. Henry Barnett, que ocupaba el puesto de Chairman de Pediatría en la Escuela de Medicina Albert Einstein, había sido discípulo de Homer Smith y había aplicado por primera vez, durante los años 50, las técnicas de aclaramiento de inulina al recién nacido y prematuro. Su alumno Chester Edelmann comenzó a desarrollar la nefrología en dicho Departamento a inicios de los años 60 con un marcado enfoque en la investigación de la función renal neonatal. Conocedor de estos hechos y, gracias al apoyo del Prof. Royer, pude incorporarme a dicho grupo en enero de 1963 como uno de sus primeros becarios. La labor de investigación clínica desarrollada en estos años fue, sin duda, fructífera, como lo demuestra la protocolización de diversas pruebas de estudio de la función renal, el estudio de los mecanismos de acidificación urinaria y concentración renal en el recién nacido, la descripción de la acidosis tubular renal proximal, como una entidad patofisiológica independiente, la descripción de una nueva técnica de biopsia renal mediante control fluoroscópico simultáneo, etc. Debe señalarse que el conocimiento de la fisiología renal del recién nacido y lactante no era aún un hecho extendido en los servicios de pediatría. ¿Cómo entender sino el drama que tuvo lugar en España y otros países occidentales por el uso indiscriminado de fórmulas infantiles excesivamente ricas en proteínas y solutos?

Durante los años 60 se inició el tratamiento dialítico del niño con insuficiencia renal lo que, en gran parte, condicionó la explosión mundial de la nefrología pediátrica, como una nueva especialidad. Inicialmente se practicaba la diálisis peritoneal con catéter rígido, y más excepcionalmente la hemodiálisis mediante *shunt* de Scribner, en casos de insuficiencia renal aguda. Hubo que esperar a los últimos años de la década y, sobre todo, a la década siguiente para que gracias la descripción del catéter flexible de Tenckhoff y de la fístula arteriovenosa de Brescia-Cimino se generalizase el tratamiento de niños con insuficiencia renal crónica terminal. Aunque el primer trasplante renal había sido ya realizado en Boston en 1945, en estos años continuaba siendo una técnica experimental, sobre todo en niños, dado la problemática del rechazo. Sin embargo, Murray, Merrill y Harri-



Figura 2. Asistentes a la I Reunión Anual de la Sociedad Europea de Nefrología Pediátrica, que tuvo lugar en Glasgow en septiembre de 1967.

son ya habían realizado en 1954 el primer trasplante renal entre dos hermanos gemelos idénticos, lo que había conducido a una serie de trasplantes de este tipo con éxito en varias partes del mundo. Otros aspectos fundamentales de la nefrología, como son el manejo de la infección urinaria y la prevención de la nefropatía por reflujo tenían aún que esperar a la década siguiente para desarrollar nuevos conceptos, gracias a la generalización de una nueva técnica: la ultrasonografía renal. También la nefrología neonatal se desarrolló más tarde paralelamente a la creación de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

Puede decirse que la nefrología alcanzó la edad adulta a finales de la década de los años 60. Varios eventos internacionales, en los que tuve el privilegio de participar, indican que ya había alcanzado su madurez. En septiembre de 1967 tiene lugar en Glasgow, la fundación y primera reunión, presidida por Gavin Arneil, de la Sociedad Europea de Nefrología Pediátrica (Figura 2). En diciembre de 1968 tiene lugar en Guadalajara, México, la fundación y primera reunión de la Sociedad Internacional de Nefrología Pediátrica. Coincidiendo con este evento tiene lugar en Puerto Vallarta la primera reunión del Grupo Internacional de Estudio de las Enfermedades Renales de los Niños, presidido por Henry Barnett. Fruto de esta colaboración internacional fue la clasificación anatomopatológica del síndrome nefrótico publicada en 1970 por Churg, Habib y White y que se mantiene totalmente en vigencia más de 25 años después. En España se constituye la Sección de Nefrología pediátri-

ca de la Asociación Española de Pediatría en 1973, como consecuencia de la sucesiva creación de Secciones diferenciadas de nefrología pediátrica en los grandes hospitales infantiles de Barcelona, Bilbao, Madrid, Valencia y Sevilla.

Edad adulta

Desde inicio de los años 70 hasta el presente

La expansión de la Nefrología pediátrica durante los últimos 30 años ha sido explosiva, paralelamente a la necesidad de tratar íntegramente mediante diálisis y/o trasplante a niños con insuficiencia renal crónica terminal. En este campo se han producido importantes logros, como son la generalización de técnicas de diálisis peritoneal ambulatoria con uso de cicladores automáticos nocturnos, el uso de eritropoyetina y hormona de crecimiento recombinantes, el uso de inhibidores de la enzima coxetasa, como protectores de la función renal, el uso de técnicas de hiperalimentación mediante gastrostomía percutánea, la introducción de nuevos y potentes inmunodepresores, como son la ciclosporina A, el tacrolimus y el miclofenato mofetil, etc. Otros importantes avances han sido el diagnóstico prenatal ecográfico de las uropatías malformativas, la introducción de nuevas técnicas isotópicas en la valoración de la infección urinaria, la aplicación de la biología molecular en el diagnóstico de las nefropatías hereditarias, etc. Por desgracia, otros campos de la nefrología, como son los relacionados con las glomerulopatías de origen inmunológico esperan aún avances terapéuticos que permitan mejorar un pronóstico frecuentemente sombrío.

La Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AENP) define al nefrólogo pediátrico como "el especialista pediátrico formado en la investigación y tratamiento de los niños con patología renal e insuficiencia renal". La creación de Unidades de Nefrología pediátrica en la gran mayoría de los hospitales infantiles y Departamentos Universitarios de Pediatría ha permitido situar a nuestro país en un nivel internacionalmente envidiable. La excelente organización española del programa de trasplantes ha permitido, incluso que el número de trasplantes pediátricos realizados en España sea, en términos relativos, muy superior al reseñado en otros países de Europa o en Estados Unidos. En el momento actual existen en España 6 Unidades de nivel III (con capacitación para realizar trasplante renal), en Barcelona, Madrid (2), Bilbao, Sevilla y Valencia; 4 Unidades de nivel II (con capacita-

ción para realizar diálisis) en Granada, Zaragoza, Oviedo y Murcia; y 34 Unidades de nivel I, en la mayoría de las provincias españolas. La AENP está constituida por un total de 130 socios numerarios. La reciente celebración en Bilbao de la 36 Reunión Anual de la Sociedad Europea de Nefrología Pediátrica, con asistencia de 600 congresistas de 50 países, afirma reconocimiento internacional de España en esta especialidad pediátrica. Un asunto aún pendiente es la capacitación del área específica de nefrología pediátrica. En el momento actual se sigue como, en otras especialidades pediátricas, una vía de consenso entre la Comisión Nacional de Pediatría y la Comisión Nacional de Nefrología que permita definir el marco legal en que debe situarse dicha capacitación así como las condiciones necesarias para el acceso a la misma.

Esta breve historia de la nefrología pediátrica es sólo un ejemplo del devenir inexorable de los hechos. El fenómeno de la subespecialización en pediatría es irreversible y está ya marcando nuevos retos asistenciales, docentes y de investigación en los albores del siglo XXI. Nuestros jóvenes pediatras deben saber reconocer el nacimiento de estos nuevos desafíos y contribuir, si es posible, a su pleno cumplimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Chung J, Habib R, White HR. Pathology of the nephrotic syndrome: a report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970; 1: 1299-303.
- Edelmann CM Jr. Ed. Pediatric Kidney Disease, 2a Edición, Little, Brown and Co, Boston, 1992.
- Gordillo Paniagua G, Ed. Nefrología Pediátrica. Mosby-Doyma, Barcelona, 1996.
- Holliday MA, Barratt TM, Avner ED, Eds. Pediatric Nephrology, 3a Edición. Williams & Wilkins, Baltimore, 1994.
- Küss R, Borget P. An illustrated history of organ transplantation. Laboratoires Sandoz. Vuell Malmaison, Paris, 1992.
- Metcoff J. Salt and water disorders. In: History of Pediatrics 1850-1950. Nichols BL, Ballabriga A, Kretchmer N, eds. Nestlé Nutrition Workshop Series, Vol 22. Nestec Ltd., Vevey/Raven Press, New York, 1991; 189-201.
- O'Shaughnessy WB. Proposal of a new method of treating the blue epidemic cholera by the injection of highly oxygenized salts into the venous system. *Lancet* 1831; 1: 366-71.
- Pérez Ara A. La biopsia puntual del riñón no megálico. Consideraciones generales y aportación de un nuevo método. *Bol Liga del Cáncer*. La Habana 1950; 25: 121-4.
- Rodríguez Soriano J, Boichis H, Stark H, Edelmann CM Jr. Proximal renal tubular acidosis. A defect in bicarbonate reabsorption with normal urinary acidification. *Pediatr Res* 1967; 1: 81-98.

Comunicaciones

VIERNES 29 DE NOVIEMBRE SALÓN DE ACTOS

1. RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO HEREDITARIO CON HIPERCALCIURIA (HHRH) EN UNA NUEVA FAMILIA. *M.T. Pérez, F. Santos, Z. G-Amorín*, V. Martínez, F.A. Ordóñez, S. Málaga.* *Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo. *Hospital Valle del Nalón. Langreo*

Introducción. El HHRH consiste en una alteración de la homeostasis del fósforo caracterizada por una reabsorción renal disminuida de fósforo con hipofosfatemia, niveles séricos elevados de 1,25 (OH)₂ vitamina D, hipercalciuria y disminución del nivel de la hormona paratiroidea (PTH). El HHRH fue descrito por primera vez en 1985 y desde entonces sólo se han publicado unos pocos casos. Se desconoce la base molecular de esta enfermedad. La expresión fenotípica de la enfermedad es muy variable.

Caso clínico. Una niña de 13 años es remitida a nuestra consulta para valoración de una hipercalciuria y elevación de los niveles de fosfatasa alcalina sérica (FA) de forma persistente. Sus antecedentes personales y exploración física eran anodinos. Somatometría en el P50. Los principales datos bioquímicos eran: niveles séricos de P 3,2 mg/dL, Ca 10,5 mg/dL, FA 1865 UI/L (valor normal 160-420), PTH 8,7 pg/mL, 25 OH vitamina D 16 ng/mL, 1,25 (OH)₂ vitamina D 127 pg/mL, aclaramiento de creatinina 96 mL/min/1,73 m², calciuria 9 mg/kg/día, calcio/creatinina en orina 0,45 mg/mg, TmP/

GFR 2,1 mg/dL. Radiológicamente no se observaron signos de raquitismo y ecográficamente se objetivó hiperecogenicidad medular renal indicativa de nefrocalcinosis. Se realizó estudio familiar (padres y hermano de 2 años):

	Ps	Cas	FA	PTHs	1,25(OH) ₂ D	UCa/Cr	TmP/GFR
Padre	3,2	8,9	395*	33	40	0,17	2,5
Madre	2,6	9,5	174	62	83	0,33	2,2
Hermano	5,3	10,6	1.321	13	71	0,11	4,0

*valores normales: 98-270; s: sérico; U: urinario.

Comentarios. La niña presenta las características más relevantes de la enfermedad, mientras que cada miembro de la familia parece presentar datos incompletos de la misma. Es reseñable la ausencia de manifestaciones clínicas en la niña, aún presentando nefrocalcinosis y niveles séricos muy elevados de FA. Todos estos datos confirman la heterogeneidad del HHRH y reafirman la necesidad de aclarar las bases genéticas de la enfermedad.

2. MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN LA NEFROPATÍA POR REFLUJO. *R. Pardo, M.T. Pérez, F.A. Ordóñez, V. Martínez, F. Santos, S. Málaga.* *Sección de Nefrología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo*

Es conocida la relación entre nefropatía por reflujo (NR) y un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial, esti-

mándose que un 10-14% de los niños y un 30-38% de los adultos diagnosticados de NR son hipertensos. La demostración de HTA leve o de alteraciones del ritmo circadiano que, en ocasiones, constituyen la primera manifestación de los pacientes hipertensos puede ser difícilmente objetivable mediante una medición aislada de la presión arterial (PA).

Objetivo. Estudiar el comportamiento de la PA en una población de pacientes con NR mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).

Pacientes y métodos. En 19 pacientes con NR se llevó a cabo MAPA durante 24 horas, con un monitor oscilométrico Spacelabs® 90207 y manguitos adecuados a su talla y edad. Los pacientes desarrollaron su actividad diaria habitual, a excepción de ejercicio físico. Se consideró período de actividad de 8 a 22 horas y período de reposo de 0 a 6 horas. Se excluyeron los pacientes cuyo porcentaje de mediciones correctas era menor del 70%. Para cada paciente se calcularon los valores medios de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en cada período. Se definió como HTA la presencia de valores de PAS o PAD por encima del percentil 95 para su sexo y edad. Para determinar la variabilidad circadiana de la PA se empleó el cociente PA actividad/PA reposo para la PAS y PAD, respectivamente. Los resultados se compararon de forma individual con estándares de MAPA en niños normotensos.

Resultados. Los valores medios en la población estudiada fueron muy similares al valor medio de la población de niños normotensos. No se encontraron pacientes con HTA. No se encontraron diferencias en cuanto a la variabilidad circadiana de PAS y PAD con respecto a la población control.

Conclusiones. Los valores medios de PA en el grupo de pacientes con NR estudiados fueron similares a los de una población control de niños normotensos, si bien la MAPA permitió identificar aquellos sujetos con valores de PA en límites altos de la normalidad. Es importante el seguimiento continuado prolongado de estos pacientes, para detectar precozmente la presencia de HTA.

Financiado con una Ayuda de Investigación de la Fundación Ernesto Sánchez Villares 2001.

3. MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON DISPLASIA RENAL MULTIQUÍSTICA.

R. Pardo, D. Herrero, F.A. Ordóñez, V. Martínez, F. Santos, S. Málaga. Sección de Nefrología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo

La displasia renal multiquistica (DRM) constituye la segunda causa más frecuente de masa renal en el recién nacido tras la hidronefrosis. En muchos casos permanece clínicamente asintomática; sin embargo, es preciso conocer las principales complicaciones asociadas, entre ellas la hipertensión arterial (HTA).

Objetivos. Conocer el comportamiento de la presión arterial en una población de pacientes con displasia renal multiquistica (DRM) mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).

Pacientes y métodos. En 16 pacientes con NR se llevó a cabo MAPA durante 24 horas, con un monitor oscilométrico Spacelabs® 90207 y manguitos adecuados a su talla y edad. Los pacientes desarrollaron su actividad diaria habitual, excepto ejercicio físico. Se consideró período de actividad de 8 a 20 horas y período de reposo de 0 a 6 horas. Se excluyeron los pacientes cuyo porcentaje de mediciones correctas era menor del 70%. Para cada paciente se calcularon los valores medios de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) para cada período. Para determinar la variabilidad circadiana de la PA se empleó el cociente PA actividad/PA reposo para la PAS y PAD, respectivamente. Los resultados se compararon de forma individual con estándares de MAPA en pacientes normotensos.

Resultados. 15 pacientes (edad media $16 \pm 5,1$ años, rango 6-27,6 años) fueron incluidos en el estudio. 9 pacientes fueron diagnosticados durante la época prenatal. Ninguno de los pacientes presentaba HTA en las determinaciones casuales mediante esfigmomanómetro. Dos pacientes presentaron HTA sistólica diurna. Cinco pacientes no realizan descenso nictameral de la PA.

Conclusión. Parece recomendable establecer control riguroso de la PA en los pacientes con DRM, siendo útil la MAPA para poner de manifiesto alteraciones de la PA que

podrían pasar desapercibidas en determinaciones casuales. Son necesarios estudios con tamaños muestrales amplios para poder establecer de forma más precisa la incidencia de esta complicación.

4. SÍNDROME DE GITELMAN. A PROPÓSITO DE UN CASO. *C. Bermejo, J. Rodrigo, J.M. Montero, B. Huidobro, M.C. Sánchez, I. Del Blanco. Servicio de Pediatría. Sección de Escolares. Hospital General Yagüe. Burgos*

Introducción. El síndrome de Gitelman se sitúa dentro de las disfunciones primitivas del túbulo renal. Se caracteriza por un cuadro de alcalosis metabólica, hipopotasemia, hiperreninemia y normotensión, siendo frecuentemente confundido con el síndrome de Bartter. A diferencia de éste, presenta hipomagnesemia e hipocalciuria, y suele ser asintomático hasta la adolescencia o edad adulta.

Caso clínico. Niño de 10 años que ingresa por presentar un cuadro de fiebre, cefalea, vómitos con náuseas y sensación de inestabilidad. Había ingresado en una ocasión en otro hospital por una gastroenteritis aguda. Destacaba entre los antecedentes familiares varios miembros en rama materna diagnosticados de "hipopotasemia". La exploración al ingreso era normal. Peso y talla en P25-50. TA normal.

Análítica. En sangre: Na: 130 mEq/L, K: 2,8 mEq/L, Cl: 93 mEq/L. Mg: 1,44 mg/dL. P: 4,8 mg/dL. Ca: 9,8 mg/dL. pH: 7,38, PCR: 42,4 mg/L. ARP: 6,6 ng/mL/h (N: 0,4-1,9). Aldosterona: 70,2 pg/mL (N: 10-150). En orina: sistemático normal. Calcio: 0,28 mg/kg/24 h, EF de K: 19%, EF de Mg: 5,8%. Creatinina: 117 cc/min/1,73.

Se pauta tratamiento con cloruro de magnesio, evolucionando sin incidencias y normalizándose las alteraciones analíticas.

Conclusion. El síndrome de Gitelman es una tubulopatía hereditaria, considerada benigna en cuanto a la función renal. Cursa en la mayoría de los casos de forma oligo-asintomática, siendo un hallazgo casual la hipopotasemia de origen renal que lo caracteriza. Se trata con aporte oral de magnesio. Es una entidad claramente diferenciada del síndrome de Bartter.

5. MICROLITIASIS TESTICULAR: UN HALLAZGO SORPRENDENTE. *M.T. Pérez, R. Pardo, F.A. Ordóñez, V. Martínez, F. Santos, S. Málaga. Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo*

Introducción. La microlitiasis testicular (MT) se define por la presencia de múltiples calcificaciones (al menos 5) menores de 3 mm y sin sombra acústica dentro del parénquima testicular, detectadas mediante estudio ecográfico.

Caso clínico. Varón de 17 años con escroto agudo izquierdo de 2 días de evolución. Bolsa escrotal izquierda con marcados signos inflamatorios, palpándose masa paratesticular izquierda (aproximadamente 1 x 1 cm). Afebril. Antecedentes personales nefrourológicos: insuficiencia renal crónica secundaria a uropatía compleja, criptorquidia intervenida en la infancia. En ecografía testicular urgente se evidencian múltiples calcificaciones bilaterales y masa paratesticular izquierda muy vascularizada. Las pruebas sanguíneas, incluyendo marcadores tumorales, fueron normales. Se inició empíricamente terapia antibiótica y antiinflamatoria, con buena respuesta clínica. Se realizaron controles ecográficos seriados que pusieron de manifiesto la persistencia de las calcificaciones y la desaparición de la masa paratesticular. Actualmente el joven se encuentra asintomático y sigue controles clínicos y ecográficos frecuentes.

Comentarios. 1. La MT es un hallazgo ecográfico poco común, más aún en la infancia y juventud. La prevalencia, tanto en niños, como en adultos, varía ampliamente según diversas series. 2. Se ha descrito su asociación con patología testicular (criptorquidia, torsión testicular, varicocele, tumores), infertilidad, quimioterapia y radioterapia, cromosomopatías (síndrome de Down y de Klinefelter), fármacos (hormona de crecimiento y clomifeno). 3. Se considera que es una condición premaligna de tumores testiculares, recomendándose en estos pacientes un estrecho seguimiento.

6. ECTOPIA URETERAL ASOCIADA A DUPLICACIÓN PIELOURETERAL: DOS FORMAS DISTINTAS DE PRESENTACIÓN Y CONSIDERACIONES SOBRE SU MANEJO. *J. Mallo, L.M. Rodríguez, A. Díaz, C. Villafañe, B. Robles, B. Herrero. Servicio de Pediatría. Hospital de León*

Introducción. Las anomalías ureterales son las más frecuentes del aparato urinario, cursan habitualmente de forma asintomática y no es raro que no se detecten precozmente. La duplicación pieloureteral completa tiene una incidencia estimada de 1: 500 y afecta más al sexo femenino, al igual que la ectopia ureteral con la que puede asociarse. Presentamos los casos de dos niñas portadoras de ambas malformaciones que se manifestaron clínicamente de distinta forma.

Casos clínicos. La primera de nuestras pacientes acudió a los 3 años de edad con un cuadro de incontinencia urinaria en forma de goteo continuo de orina. Su ecografía abdominal mostró un doble sistema pielocalicial bilateral con dilatación del hemisistema superior derecho y probable abocamiento ectópico de ese hemiuréter. Los hallazgos fueron confirmados mediante urografía i.v., y la cistografía descartó reflujo vésico-ureteral. Una gammagrafía renal con DMSA demostró anulación funcional del hemirriñón superior derecho, pero con similar función renal relativa (50 vs 50%). La segunda paciente presentó hidronefrosis izquierda de diagnóstico ecográfico prenatal. Una ecografía abdominal postnatal, una urografía i.v. y una cistografía permitieron establecer el diagnóstico de doble sistema pieloureteral bilateral con dilatación del hemisistema superior izquierdo, abocamiento ectópico de ese hemiuréter y ausencia de reflujo. La gammagrafía renal con DMSA detectó atrofia y severa hipocaptación del hemirriñón superior izquierdo con similar función relativa de ambos riñones (53% dcho vs 47% izqdo). El tratamiento fue curativo, a las edades de cuatro años y seis meses respectivamente, y consistió en ambos casos en una heminefroureterectomía superior del lado afecto, no pudiendo detectarse el meato ureteral ectópico por cistovaginoscopia. La anatomía patológica del hemirriñón extirpado mostró displasia renal segmentaria en uno de los casos.

Comentarios. La ectopia ureteral es la primera causa de incontinencia urinaria con goteo continuo de orina en niñas que ya han adquirido el control del esfínter vesical, pero también puede manifestarse como una hidronefrosis de diagnóstico prenatal. La determinación de la función del hemirriñón anómalo mediante estudios isotópicos constituye una herramienta básica para establecer la indicación terapéutica de cirugía radical o conservadora.

7. **¿RESTRICCIÓN PROTEICA EN LOS NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA? A. Moráis López, R. Lama More, A. Alonso Melgar*, M. Navarro Torres*.** *Unidad de Nutrición Infantil. Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. *Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid*

Introducción. La insuficiencia renal crónica (IRC) en la infancia presenta un elevado riesgo de malnutrición, encontrándose entre sus diversas causas la restricción proteica de la dieta, dirigida a controlar la toxicidad urémica y tratar de frenar la progresión del daño renal. Una calibración precisa de la dieta minimizará el impacto nutricional de las restricciones necesarias.

Objetivos. Conocer el aporte energético-proteico de una población infantil con IRC, determinar el contenido en aminoácidos esenciales (AAE) y el aminoácido limitante (AAL) y analizar su relación con el balance nitrogenado conseguido.

Material y métodos. 42 niños diagnosticados de IRC y controlados en el Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital La Paz, en situación metabólica estable y sin patología aguda añadida.

Grupo A: 28 niños con IRC sin tratamiento sustitutivo de diálisis. Subgrupo A1 (n = 18) con filtrado glomerular (FG) entre 20-70 mL/min/1,73 m². Subgrupo A2 (n = 10) con FG < 20 mL/min/1,73 m².

Grupo B: 14 niños con IRC en tratamiento sustitutivo de diálisis. Subgrupo B1 (n = 9) en diálisis peritoneal (DP). Subgrupo B2 (n = 5) en hemodiálisis (HD).

Ingesta recogida mediante encuesta dietética de 7 días y calibrada según tablas de McCance, incluido el contenido en AAE y el AAL. Pérdidas de nitrógeno valoradas teniendo en cuenta la digestibilidad y valor biológico de las proteínas de la dieta, el nitrógeno fecal, el nitrógeno ureico y no ureico urinario y la eficacia del tratamiento dialítico (aclaramiento de BUN). Determinación de aminoácidos plasmáticos por espectrofotometría.

Resultados. Ingesta energética similar en grupos A y B, semejante a recomendaciones de la OMS. Ingesta de nitrógeno superior a lo recomendado, con aporte mayor en niños en DP crónica ambulatoria. Calidad de las proteínas de la dieta superior al 100% en el 78% de los pacientes. En el 22% restante el AAL más frecuente fue la metionina (66%). Reten-

ción nitrogenada disminuida en ambos grupos. Balance nitrogenado negativo en el 72% de niños de subgrupo A1, 80% de A2, 22% de B1 y 100% de B2. Correlación positiva entre ingesta calórico-proteica y balance nitrogenado. Correlación exponencial entre AAL y balance nitrogenado. Correlación positiva entre ingesta proteica y tasa de catabolismo proteico. Correlación negativa entre dosis de diálisis (kt/V) y tasa de catabolismo proteico.

Conclusiones. 1. Podría mejorarse la retención nitrogenada sin necesidad de aumentar el aporte de nitrógeno, mejorando la calidad proteica y la relación entre kilocalorías no proteicas y nitrógeno de la dieta. 2. Las recomendaciones actuales sobre ingesta de nitrógeno en estos niños podrían ser susceptibles de revisión a la alta. 3. Dado el tamaño muestral, son necesarios estudios más amplios que den respuesta al difícil manejo nutricional de estos niños.

VIERNES 29 DE NOVIEMBRE AULA SEIS

8. SÍFILIS CONNATAL PRECOZ. M. *San Román, M. Uygurari, L. Guerra, V. Madrigal, A. Pérez Puente, M.J. Lozano.* Hospitalización Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander

Introducción. La sífilis connatal precoz es actualmente una enfermedad muy poco frecuente. En la mayoría de los casos el contagio se produce por vía transplacentaria desde la madre infectada al feto, siendo el riesgo mayor cuando la infección materna es reciente, grave o no ha sido tratada. El programa de seguimiento del embarazo, con realización de controles serológicos para la sífilis y otras infecciones, ha contribuido a reducir significativamente la transmisión materno-fetal de enfermedades.

Presentamos un lactante de 2 meses diagnosticado de sífilis connatal en el que las serologías de la madre durante el embarazo fueron negativas.

Caso clínico. Lactante de dos meses de edad que encontrándose previamente bien, presenta seis días antes del ingreso impotencia funcional de extremidad superior derecha, sin antecedente traumático.

Antecedentes personales: embarazo vigilado (serologías negativas), parto y período neonatal normales, lactancia materna exclusiva. **Antecedentes familiares:** sin interés.

Exploración física: peso 5,220 kg (p25-50), talla 57,5 cm (p50), PC 38 cm (p25). Buen estado general, llamativa palidez cutánea y de mucosas. Máculas de coloración rojo-anaranjada en palmas, plantas, tronco y tercio distal de extremidades. No adenopatías significativas. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen globuloso, con red venosa colateral, hepatomegalia de 5 cm que rebasa la línea media, esplenomegalia de 3 cm, no dolorosa a la palpación. Miembros inferiores normales. Miembros superiores patéticos, hipotónicos, que penden flácidos a ambos lados del tronco al incorporar al niño, con dolor a la movilización. Engrosamiento del tercio distal de antebrazos sin signos inflamatorios locales. Máculas eritematosas en mucosa oral y palatina. Resto del examen físico normal.

Pruebas complementarias: sangre: Hb 8,2 g%, Hcto 23,7%, plaquetas 47.000, recuento leucocitario y fórmula normales. Ligera elevación de GOT, GPT, GGT con resto de parámetros normales. Serología: RPR (+), TPHA (+) (título >1/80, dil 1/1.280). Serologías para sífilis en ambos padres positivas. LCR: bioquímica y celularidad normales, VDRL y cultivo negativos. ECO abdominal: hepatoesplenomegalia y nefromegalia bilateral; ECO cerebral: normal; estudio radiológico de esqueleto: lesiones óseas metafisarias, más evidentes a nivel de muñecas y rodillas, en forma de bandas de reabsorción óseas con pequeñas fracturas en los ángulos metafisarios. Reabsorción ósea en la porción interna de ambas metafisis tibiales (signo de Winberger).

Evolución clínica: se inicia tratamiento con penicilina G sódica a dosis ascendentes observándose una respuesta clínica muy favorable, con recuperación de la movilidad de las extremidades y regresión de las organomegalias y lesiones cutáneo-mucosas. Al mes del alta hay una práctica normalización de las imágenes radiológicas y reducción del título de anticuerpos, encontrándose clínicamente asintomático.

Conclusiones. La normalidad durante el embarazo de la serología para la sífilis en una mujer considerada de "no riesgo", no excluye la posibilidad de infección materna y la consecuente transmisión materno-fetal. Dado que la precocidad diagnóstica y terapéutica condicionan un mejor pronóstico, debemos considerar esta posibilidad diagnóstica ante una clínica sugerente.

9. CITOMEGALOVIRUS CONGÉNITA. *P. Touza Pol, S. Jiménez Treviño, J.D. Herrero Morín, R.P. Arias Llorente, N. Fernández González, B. Fernández Colomer, J.B. López Sastre. Servicio de Neonatología. Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Oviedo*

Introducción. La importancia de la infección congénita por citomegalovirus (CMV) radica en que afecta al 1-2% de los recién nacidos vivos, en su potencial gravedad (clínica en el 10% de los infectados) y en la posible aparición de secuelas.

Caso clínico. Recién nacido varón, gestación de 37 semanas, se detecta en primer trimestre seroconversión materna a CMV y en ecografía del segundo trimestre CIR y crecimiento ventricular cerebral en límite bajo de la normalidad.

Pruebas complementarias: serología: IgM negativa e IgG positiva para CMV. Cultivo de exudado faríngeo, de orina y de LCR positivos para CMV. EEG: lentificación de actividad base temporal izquierda, con foco lesivo a dicho nivel. *Ecografía transfontanelar:* sistema ventricular ligeramente prominente, imágenes quísticas occipitales, múltiples calcificaciones groseras bilaterales. *TAC cerebral:* atrofia cortico-subcortical con ventriculomegalia y calcificaciones periventriculares. *Fondo de ojo:* no coriorretinitis. *Otoemisiones acústicas:* alteradas.

Asintomático desde su ingreso, tras hallazgos virológicos se comienza tratamiento con ganciclovir, mantenido 15 días. A los 5 días el conteo de CMV en orina ha descendido a la mitad, negativizándose 9 días más tarde. Un nuevo cultivo de LCR y la PCR en orina realizados al alta resultan negativos. En el EEG previo al alta persiste lentificación basal de predominio izquierdo, sin focalidades.

A los 3 meses presenta adecuado desarrollo ponderoestatural y psicomotor y normalidad en la exploración oftalmológica.

Comentarios. La única estrategia preventiva para la infección congénita por CMV consiste en evitar que la gestante seronegativa presente la primoinfección, aunque en los últimos años se ha avanzado mucho en el intento de elaborar una vacuna recombinante segura y eficaz. Asimismo, la eficacia del ganciclovir como terapia en el neonato continúa siendo controvertida.

Este caso presenta como particularidades la obtención de un diagnóstico prenatal casual (actualmente no está indicado el control del CMV en las serologías rutinarias del embarazo, al no disponer de tratamiento efectivo para el feto) y el crecimiento del virus en el LCR (raramente descrito en la literatura). Queda pendiente la recogida de nuevos cultivos ante la posible reaparición del CMV tras la suspensión del tratamiento y la realización de potenciales evocados auditivos.

10. FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO Y MICROABSCESOS HEPATOESPLÉNICOS COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE ENFERMEDAD POR ARAÑAZO DE GATO. *S. Parrondo Garrido, C. Pérez Méndez, P. García González*, C. Cuadrillero Quesada, L. Martínez Mengual, G. Solís Sánchez. Servicios de Pediatría y *Radiología. Hospital de Cabueñes. Gijón*

Introducción. La infección por *Bartonella henselae* en pacientes inmunocompetentes es una enfermedad autolimitada, caracterizada por linfadenopatía tras contacto con un gato (enfermedad por arañazo de gato típica). Sin embargo, en el 10% de los casos tiene una presentación atípica. Presentamos dos niños con fiebre de origen desconocido y afectación hepatoesplénica, como forma de presentación de la enfermedad por arañazo de gato.

Casos clínicos. Caso 1. Niño de 6 años que consulta por fiebre de 17 días de evolución; una ecografía abdominal solicitada por su pediatra mostraba microabscesos esplénicos. El niño había tenido un único contacto con un gato, que le había arañado en el muslo tres meses antes. Exploración física: normal, salvo cicatriz de arañazo en muslo derecho. Estudios complementarios: hemograma normal en sus tres series; VSG: 75 mm; PCR: 52,7 mg/L. TGP: 60 U/L. TGO: 82 U/L. TAC abdominal: lesiones focales hipodensas en bazo compatibles con granulomas. Serología de *Bartonella henselae*: IgM positivo débil; IgG: positivo (1/1.024). La fiebre remitió espontáneamente el 4º día de ingreso. Posteriormente se observó elevación de TGO (371) y TGP (429), prescribiéndose tratamiento con azitromicina con normalización de sus pruebas de función hepática y desaparición de las lesiones esplénicas.

Caso 2. Niña de 5 años que consulta por fiebre de 26 días de evolución y dolor abdominal. Anamnesis: contacto con gatos. Exploración normal, salvo ligera esplenomegalia, pequeña adenopatía axilar y múltiples señales de arañazos de gato en brazos y manos. Estudios complementarios: hemograma normal en sus tres series. PCR: 90,3 mg/L. Función hepática normal. Ecografía abdominal: múltiples imágenes hipoecogénicas en hígado y bazo compatibles con microabscesos. Serología de *Bartonella henselae* (IgM): positiva. Recibió tratamiento con azitromicina remitiendo la fiebre 48 horas después.

Discusión. La infección por *Bartonella henselae* es una causa relativamente frecuente de fiebre de origen desconocido en niños, siendo responsable de un 10-15% de los casos de origen infeccioso. Es, asimismo, la causa más frecuente (70%) de lesiones hipoecóicas en hígado o bazo en la edad pediátrica. Debe mantenerse un alto índice de sospecha de enfermedad por arañazo de gato atípica en todo niño que presente cuadro de fiebre de origen desconocido; la anamnesis y la búsqueda de lesiones granulomatosas esplénicas y/o hepáticas orientarán el diagnóstico en estos casos.

11. PIOMIOSITIS TROPICAL EN NIÑA CON PALUDISMO. D. Crespo, J.C. López-Menchero, P. Dobón, C. Serrano, E. Panadero, P. Vázquez. Hospital Infantil Gregorio Marañón. Madrid

Introducción. La piomiositis tropical es una infección primaria bacteriana aguda del músculo esquelético, usualmente producida por *Staphylococcus aureus*. Es una enfermedad frecuente en los trópicos, especialmente en varones en edad pediátrica sin enfermedades subyacentes.

Caso. Niña guineana de 5 años de edad con instauración progresiva de inflamación y edema del muslo izquierdo, con cojera. Refiere astenia durante los últimos meses, con sensación febril no termometrada y sudoración nocturna, dolor abdominal y ligera pérdida de peso no cuantificada. AP: vive en España desde hace 9 meses. *Exploración física:* lesiones disseminadas de *Molluscum*. Hepatomegalia de 3 cm, esplenomegalia de 2 cm. Nódulo subcutáneo en flanco izquierdo de 4 x 4 cm, indoloro, no adherido. Adenopatías inguinales bilaterales (izquierda de 2 x 2 cm, dolorosa). Tumefacción dolorosa, con signos inflamatorios, no fluctuante de 6 x 6 cm en cara anterior del muslo izquierdo. *Exámenes complementarios:* hemo-

grama: leucocitos: 13.300 (G: 54,8%-L: 32,6%-M: 6,4%-E: 4,8%), *bioquímica:* CPK: 59 U/L. (24-195); *hemocultivo:* negativo; *serología VHC:* anticuerpos antiVHC positivos; *parásitos en sangre:* PCR *Plasmodium falciparum* positivo; *parásitos en heces:* se aíslan *Trichiuris trichiura*, *Blastocystis hominis*, *Ascaris lumbricoides*; *ecografía muslo izquierdo:* desestructuración de fibras musculares; *bacteriología absceso flanco izquierdo:* *S. aureus*. *Evolución:* se decide ingreso para tratamiento mediante drenaje quirúrgico del absceso en flanco izquierdo y administración de amoxicilina-clavulánico i.v. e ibuprofeno oral. Al alta se encontraba afebril, con casi completa desaparición de lesiones. Siguió tratamiento para su paludismo.

Comentarios

- A pesar de su baja incidencia en países no tropicales (100 casos en los últimos 20 años en EE.UU.), merece ser tomada en consideración ante la creciente inmigración.
- Es relativamente frecuente (20-50% de casos) el antecedente de traumatismo de tejidos blandos o ejercicio vigoroso sobre el área comprometida y no está relacionada con lesiones adyacentes de piel, tejidos blandos o hueso.
- Para su tratamiento requiere administración parenteral de penicilina resistente a lactamasas, y en ocasiones drenaje, evolucionando con recuperación completa sin secuelas en la mayoría de los casos.

12. SÍNDROME PURPÚRICO-PETEQUIAL EN GUANTES Y CALCETINES. L. Ramírez González*, A.L. Martínez Jiménez, M.J. Soilán Adán*, I. Fidalgo Álvarez. Servicio de Pediatría. Hospital del Bierzo. MIR Med Fam Com*

El parvovirus B19 es un virus DNA que produce en los niños eritema infeccioso, exantema rubeoliforme con artropatías en adultos y de forma excepcional el síndrome purpúrico petequial en guantes y calcetines (SPPGC).

Caso clínico. Niña de 13 años admitida por un exantema de 72 horas de evolución distribuido en manos y pies, y acompañado de fiebre durante las últimas 8 horas. Madre y hermano con rinitis polínica. Ha sido diagnosticada de polinosis y trastorno obsesivo-compulsivo a los 11 años y desde hace 2 meses recibe tratamiento con fluoxetina. Peso 40 kg (p 25) Tª 38° C. TA: 120/ 50. Eritema y discreto edema simétrico, limitado a manos y pies, con máculo-pápulas y

lesiones purpúricas, que tienen límite nítido en tobillos y muñecas. Pruriginoso, discretamente doloroso a la presión.

Hematocrito 42%, leucocitos 7.600/mL con eosinofilia de 836/mL. IgE 446.9 ui/mL. plaquetas 248.000/mL. GOT 23, GPT 26 ui/mL. Hemocultivo y coprocultivo negativos. IgM a parvovirus B19 > a 10,0, IgG 0,29 (enzimoinmunoanálisis). Serologías negativas a hepatitis A, B, C, VEB, *Cosackie* A y B, *Borrelia burgdorferi*. Orina: normal.

Evolución. Se instauró tratamiento con dexclorfeniramina y corticoides tópicos con evolución favorable de las lesiones cutáneas que habían desaparecido a los 7 días del inicio del cuadro.

Comentarios. El 50% de casos de SPPGC se asocia con infección aguda por parvovirus B19, pero están implicados otros virus y muchos son "idiopáticos". Las manifestaciones cutáneas se atribuyen a la infección vírica del endotelio y epidermis. El diagnóstico diferencial se plantea con púrpura de Schönlein-Henoch, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Gianotti-Crosti y meningococemia. El pronóstico del cuadro es bueno, autolimitado a 7-10 días y no existe tratamiento específico.

13. EVOLUCIÓN DE LA SENSIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS DE LOS UROPATÓGENOS EN LA INFANCIA (1995-2001). C. Ochoa Sangrador, M.I. Santos Fernández, M.F. Brezmes Valdivieso*, V. Marugán Isabel, M.J. García Mangas, A. Carrascal Tejado. Servicios de Pediatría y Microbiología*. Hospital Virgen de la Concha. Zamora

Objetivo. Estudio de la evolución del perfil etiológico y patrón de sensibilidad de los uropatógenos pediátricos en nuestro medio y sus implicaciones sobre la elección de tratamiento antibiótico.

Material y métodos. Análisis retrospectivo de los resultados de los urocultivos de pacientes pediátricos atendidos en los servicios de hospitalización y consulta del Hospital Virgen de la Concha de Zamora en el período 1995-2001. Valoración de la evolución en el número e idoneidad de las muestras, tipos de microorganismos aislados, patrón de sensibilidad a antimicrobianos y su variación en función de la procedencia, edad y características clínicas de los pacientes.

Resultados. De los 5.967 urocultivos revisados (de 3.725 pacientes) resultaron positivos 756 (12,7%) y 948 contami-

nados (15,9%). En los últimos años descendió significativamente ($p < 0,001$) el número de muestras, a expensas de las contaminadas. Los microorganismos más frecuentes fueron *Escherichia coli* (68%), *Proteus mirabilis* (6,2%), *Pseudomonas aeruginosa* (4,2%), *Enterobacter cloacae* (3%) y *Enterococcus faecalis* (2,8%). Por grupos de edad, destaca un alto porcentaje de *Streptococcus agalactiae* (9,3%) en el período neonatal y un mayor predominio de *E. coli* en los mayores de 2 años (79,9%). La sensibilidad global y específica a *E. coli* por antibióticos fue: ampicilina: 37,3/36,7%, amoxicilina-clavulánico: 81,7/93,3%, cefalosporinas 1ª generación: 80,9/95%, cefuroxima: 86,8/99,3%, cefixima: 89/99,2%, cefotaxima: 91,9/100%, gentamicina: 94,5/96,6%, cotrimoxazol: 75,2/77,3%, nitrofurantoína: 78,9/94,9%, fosfomicina: 93,1/100%, asociación cefotaxima-gentamicina: 98,9/100%. La mayoría de las cepas resistentes a cefalosporinas fueron de *P. aeruginosa*, *E. cloacae* y *M. morgani*, mientras que para nitrofurantoina, cotrimoxazol y gentamicina fueron de *E. coli*. En el período estudiado se experimentó una discreta recuperación de sensibilidad de *E. coli* a cotrimoxazol ($p = 0,033$). No encontramos diferencias en la sensibilidad según la edad o tipos de pacientes.

Conclusiones. *E. coli* es el uropatógeno predominante, frente al que mantienen una buena actividad las cefalosporinas, gentamicina, fosfomicina y nitrofurantoina. La sensibilidad a cotrimoxazol se encuentra en el límite que condiciona su utilidad como tratamiento empírico. En pacientes con criterios de riesgo las cefalosporinas de 3ª generación, asociadas o no a gentamicina, constituyen la opción más recomendable. Cefixima oral presenta un adecuado perfil para su uso en pacientes que toleran la vía oral.

14. INCIDENCIA DE MENINGITIS NEUMOCÓCICA EN NIÑOS DE 0 A 23 MESES EN CANTABRIA. ESTUDIO RETROSPECTIVO 1997-2001. L Guerra, M. San Román, E. Pérez Gil, C. López Vilar, V. Madrigal, M.J. Lozano. Hospitalización Pediátrica. S. de Pediatría. H. Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander

Objetivo. Contribuir al conocimiento de la epidemiología de la meningitis neumocócica en España y conocer la incidencia actual de esta enfermedad en Cantabria.

TABLA I.

Año	Casos 0-23 meses	Población 0-23 meses	Tasa/100.000 0-23 meses	Intervalo confianza 95%	Casos 0-11 meses	Población 0-11 meses	Tasa/100.000 0-11 meses	Intervalo confianza 95%
1997	0	7593	0,00	0,00-48,58	0	3.859	0,00	0,00-95,59
1998	1	7.758	12,88	0,33-71,82	1	3.899	25,64	0,65-142,90
1999	1	7.734	12,93	0,33-72,04	1	3.835	26,07	0,66-145,28
2000	0	7.856	0,00	0,00-46,96	0	4.021	0,00	0,00-91,74
2001	2	8.275	24,16	2,93-87,31	2	4.254	47,01	5,69-169,83
Total	4	39.216	10,45	2,78-26,12	4	19.868	20,38	5,49-51,54

Material y métodos. Estudio retrospectivo (1 enero 1997 a 31 diciembre 2001) de los pacientes menores de 2 años, en los que se aisló *Streptococcus pneumoniae* en LCR y/o sangre asociado a signos clínicos y analíticos de meningitis bacteriana. El número de niños y su distribución por edades se obtuvo del Movimiento Natural de las Población de Cantabria. El cálculo estadístico se realizó por el método exacto binomial.

Resultados. Durante los 5 años revisados detectamos 4 pacientes, todos ellos de edad inferior a los 12 meses. Ninguno de los pacientes, exceptuando la edad, presentaban factores de riesgo de enfermedad neumocócica. En la tabla I se refleja las tasas de incidencia, con el intervalo de confianza al 95%, de meningitis neumocócica en niños de 0 a 23 meses y de 0 a 11 meses.

Conclusiones. Nuestro estudio demuestra una incidencia elevada de meningitis neumocócica en Cantabria, particularmente en el primer año de vida (20,13 casos por 100.000 habitantes). La tasa de incidencia, es similar o superior a la encontrada en otras comunidades de nuestro país.

**VIERNES 29 DE NOVIEMBRE
AULA SIETE**

15. MIOCLONÍAS DEL VELO DEL PALADAR EN UNA NIÑA. J.C. Hernando, I. Patallo, J.I. Suárez Tomas, J.M. Pérez Cuesta, M.E. Suárez. Servicio Pediatría. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias

Las mioclonías del velo del paladar consisten en una contracción rítmica e involuntaria de los músculos del velo

del paladar que provocan la emisión de un ruido que se transmite por la trompa de Eustaquio y que se percibe como un sonido metálico (*crek-crek*) en los oídos.

Se consideran como episodios paroxísticos no epilépticos. Es una entidad rara en la edad pediátrica.

El diagnóstico no es dificultoso si se tiene conocimiento de esta entidad, evitando estudios e interconsultas innecesarios, siendo este el objetivo de nuestra comunicación que apoyamos con TV-vídeo doméstico.

Nuestro caso se trata de una niña de 7 años y dos meses de edad, hija única, que como enfermedades previas refieren varicela y una pubarquía precoz aislada. No precisa el tiempo de evolución desde el inicio de la sintomatología.

A la exploración se aprecian las contracciones rítmicas del velo del paladar, y los estudios complementarios: potenciales auditivos, EEG y RNM cerebral fueron normales.

El tratamiento lo iniciamos con piracetan, asistiendo a una mejoría temporal y actualmente no sigue tratamiento alguno, ya que nuestra paciente tolera las molestias sin problema. Nos planteamos la utilización de Sumatriptán de persistir la sintomatología y no desaparecer con el tiempo, como al parecer, es su evolución natural.

16. PRESENTACION FAMILIAR DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA SENSITIVO MOTORA TIPO 1.

L. San Feliciano Martín, F. Fernández, S. de Arriba, S. González, J. Santos Borbujo, L. Monzón. Servicio de Neurología Infantil. Hospital Universitario de Salamanca

Presentamos un caso clínico de una niña de 13 años derivada a nuestra consulta por pie cavo bilateral. Como ante-

cedentes familiares destacan dos familiares en la rama materna diagnosticados de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, una enfermedad hereditaria progresiva que cursa con degeneración de fibras nerviosas motoras y sensitivas con predominio de zonas distales.

Nuestra paciente presentaba desde los 8 años trastornos en la marcha con caídas frecuentes. Fue derivada a traumatología por pies cavos donde pautaron tratamiento ortopédico que no cumplió. A la exploración física destacan pies cavos bilaterales, piernas afiladas en tercio distal, arreflexia osteotendinosa simétrica de miembros inferiores y leve hipostesia en calcetín. No se encontraron otros hallazgos.

Solicitamos analítica básica y valoración neuromuscular. Con el estudio electrofisiológico es diagnosticada de polineuropatía desmielinizante compatible con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 (CMT1).

Por tratarse de una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica dominante, tras el diagnóstico de la niña ponemos en marcha el estudio familiar de CMT1. Se diagnosticó la enfermedad en la madre de la niña, como era de esperar. Están en estudio actualmente las hermanas, un tío materno y un primo de la niña con el fin de determinar quien padece la enfermedad y realizar consejo genético.

17. AFECTACIÓN BULBAR PROGRESIVA COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE LA MIASTENIA GRAVIS JUVENIL. *B. Huidobro, J.M. Merino, M.C. Sánchez, C. Bermejo, I. del Blanco, J.M. Montero. Sección de Escolares. Hospital General Yagüe. Burgos*

Introducción. La *miastenia gravis* juvenil es una entidad poco frecuente que representa el 10-20% de todos los casos de MG. La afectación bulbar como forma de presentación es poco frecuente. Las bases diagnósticas de la MG son la determinación de Ac contra receptor de Ach, test neurofisiológicos y test farmacológico. El tratamiento consiste en la administración de anticolinesterásicos, inmunosupresores, gammaglobulina endovenosa, plasmaféresis y timentomía.

Caso clínico. Niña de 9 años de edad con clínica de 12 días de evolución de afectación bulbar progresiva, como rinolalia, dificultad para la deglución y en la exploración paresia del velo del paladar, ausencia de reflejo nauseoso, voz débil y diplopía en posición extrema de la mirada. Pos-

teriormente, presentó clínica de ptosis palpebral progresiva a lo largo del día. Las exploraciones complementarias revelaron positividad para Ac contra el receptor de Ach, el EMG tras estimulación repetitiva fue compatible con cuadro miasténico. En TAC torácica no se objetivó alteración a nivel tímico. Se realizó test de tensilón con respuesta positiva con mejoría llamativa y transitoria de la clínica. La paciente recibe tratamiento con piridostigmina, corticoides y timentomía realizada en centro de referencia mediante videotoroscopia.

Conclusiones. La afectación bulbar como forma de presentación de la MG es una rareza y obliga a realizar diagnóstico diferencial con otras entidades.

18. ASOCIACIÓN DE TUMOR GERMINAL EXTRACRANEAL Y DISPLASIA CORTICAL. *M.C. Sánchez, J.M. Merino, B. Huidobro, C. Bermejo, I. del Blanco, J. Rodrigo, J.M. Montero. Unidad de Preescolares. Hospital General Yagüe. Burgos*

Introducción. Los tumores germinales extracraneales son raros en los niños y se presentan sobre todo en la línea media. Estos tumores y la displasia cortical han sido relacionados con trastornos de la migración celular. Presentamos una niña con una asociación de epilepsia con displasia cortical que desarrolló posteriormente un tumor germinal extracraneal. Revisamos las características del caso y la literatura.

Caso clínico. Lactante de 14 meses de edad estudiada por tumoración del maxilar superior. Antecedente de epilepsia generalizada resistente a tratamiento desde los 3 meses de edad. En la RMN realizada se apreció alteración morfológica del lóbulo frontal derecho con displasia cortical compatible con polimicrogiria fronto-basal. No se observaron alteraciones a nivel de maxilar superior. A pesar del tratamiento la paciente presentó numerosas crisis convulsivas. A los 14 meses se apreció tumoración maxilar que en RMN se etiquetó de tumor de características malignas. Se realizó intervención quirúrgica realizándose resección parcial. El estudio anatomopatológico evidenció tumor del seno endodérmico. Los niveles de alfafetoproteína en sangre fueron elevados al diagnóstico, con niveles de beta-gonadotropina coriónica normales.

Se realizó tratamiento quimioterápico según protocolo POG con buena tolerancia. Tras 4 ciclos de tratamiento la paciente está en remisión completa (RMN con ausencia de tumor y niveles de alfafetoproteína normales).

Conclusiones. Los tumores germinales y la displasia cortical son dos trastornos asociados a alteraciones de la migración celular. Desconocemos si su asociación es casual o está relacionada.

19. UNA EXTRAÑA PATOLOGÍA: LA HEMIPLEJÍA

ALTERNANTE. *R. García Sánchez, G. Carlone Martín, J.A. Martín García, A. Remesal Escalero, J. Santos Borbujo, L. Monzón Corral. Hospital Clínico Universitario, Salamanca*

La hemiplejía alternante es un raro proceso caracterizado por episodios de hemiparesia o hemiplejía que afectan, de modo alterno, a uno u otro hemicuerpo, junto con síntomas vegetativos acompañantes, y que mejoran con el sueño.

Caso clínico. Varón de dos años y nueve meses sin antecedentes personales de interés. A los dos años y medio acude a urgencias por presentar, desde hacía tres horas y con una instauración brusca, cuadro consistente en una hipotonía de miembros izquierdos, arrastrando el miembro inferior izquierdo en la marcha, e imposibilidad para levantar el brazo homolateral. No había alteración del nivel de conciencia. El resto de la exploración fue normal, así como los estudios analíticos realizados en ese momento. Había padecido algunos episodios de características similares previamente por los que no habían consultado. Es remitido a consulta de Neurología Infantil.

Evolución. En las revisiones posteriores los padres refieren que el niño había presentado nuevos cuadros de la misma morfología, con la peculiaridad de afectar, de forma alternante a un hemicuerpo u otro, acompañados, en ocasiones, de movimientos oculares anómalos, compatibles con *nistagmus*, e hiperhidrosis. Todos desaparecían con el sueño. Las exploraciones fueron normales, al igual que las pruebas complementarias a las que se añadió lactato e ión amonio. El estudio de imagen fue compatible con la normalidad. Tras insistir sobre los antecedentes familiares, la madre confiesa padecer una patología similar desde la infancia, que le había resultado muy limitante. Los dos son etiquetados de hemi-

plejía alternante por lo que se instaura tratamiento con flunarizina (5 mg/d), y desde el inicio del mismo no han presentado ningún episodio similar.

Conclusiones. La hemiplejía alternante es un curioso, y poco frecuente proceso, que debe entrar en el diagnóstico diferencial de imprecisos cuadros que afecten al tono y la fuerza, especialmente si la localización es cambiante. Hasta el momento, los bloqueadores de los canales del calcio se muestran como el tratamiento más eficaz.

20. DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA. A PROPÓSITO DE UN CASO. *A. Gutiérrez Puebla. EAP Galapagar. Madrid*

Resumen. Las distrofias musculares son enfermedades de origen genético de tipo degenerativo que constituyen en sus diversas formas el grupo de enfermedades neuromusculares más común. Su presencia es mundial y no existe actualmente cura ni tratamiento efectivo para detener o revertir su desarrollo.

Se presenta el caso de una niña de origen marroquí de 11 años con distrofia muscular congénita sin déficit de mero-sina, que fue remitida para estudio por presentar rasgos dismórficos y alteraciones motoras sin trastornos cognitivos asociados.

Se trata de una forma poco frecuente de esta patología cuyo diagnóstico ha sido tardío, dado el origen sociocultural de la paciente.

21. SÍNDROME CATCH 22: DESCRIPCIÓN DE UN CASO CLÍNICO. *M. Bengoa Caamaño, E.M. Fernández Pulido, M.A. Arias Consuegra, M. Martín Alonso, R. Payo Pérez, A. García Parrón. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Salamanca*

Objetivos. Describir las características clínicas y evolutivas de un caso de síndrome de deleción del cromosoma 22 (síndrome CATCH 22).

Material y métodos. Revisión de un caso clínico, ingresado en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico de Salamanca.

Resultados. Presentamos el caso de un lactante de 3 meses de edad, que ingresa en nuestro servicio remitido desde el Hospital 12 de Octubre de Madrid para control y seguimiento, diagnosticado intraútero de una cardiopatía fetal en el contexto de una delección del cromosoma 22. El paciente presenta una interrupción del arco aórtico tipo B (intervenida con cirugía correctora a los 7 días de vida), una aplasia tímica sin repercusión inmunológica por el momento, primordios de sexto dedo en ambas manos, hipocalcemia mantenida y dilatación del uréter derecho. Cuando llega a nuestro servicio se mantiene con oxigenoterapia con gafas nasales durante 7 días; alimentación enriquecida con dextrinomaltoza y triglicéridos de cadena media para conseguir una buena curva de ganancia ponderal; cotrimoxazol profiláctico y captopril. Tras el alta se mantiene con la misma alimentación, cotrimoxazol profiláctico, captopril y polivitamínicos y está en seguimiento por las consultas de cardiología e inmunología.

Conclusiones. El síndrome de delección del cromosoma 22 es un síndrome complejo, y de baja prevalencia, que agrupa la presencia de: malformaciones cardíacas, alteraciones inmunológicas e infecciones secundarias a aplasia tímica, hipocalcemia por aplasia de las glándulas paratiroides y alteraciones faciales. El tratamiento y el seguimiento de estos pacientes se debe llevar a cabo entre distintas especialidades dada la variedad de alteraciones que conlleva, consiguiendo así un aumento en la supervivencia.

22. SÍNDROME DE QT LARGO Y

FEOCROMOCITOMA. I. Díez López,

E.J. Ballesteros Gómez, E. Palacín Mínguez,

M. Mata Jorge, F. Conde Redondo, S. Gómez García,

J. Ardura García. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universidad de Valladolid

El síndrome de QT largo está caracterizado por la prolongación de dicho intervalo ECG por encima de 440 ms. Existen formas primarias y secundarias a alteraciones hidroelectrolíticas, medicamentos y determinados tumores.

Presentamos un varón de 12 años que ingresó por cefalea e hipertensión arterial. En su ECG aparece intervalo QT corregido de 480 ms. Las catecolaminas urinarias fueron normales, y las pruebas isotópicas renales demostraron hipo-

plasia e hipofunción renal derecha. Así mismo, se practicó eco-Doppler y arteriografía renales normales. Se trató con atenolol y enalapril, normalizándose la tensión y el ECG.

Cuatro años después nueva elevación de las cifras tensionales, detectándose ecográficamente una masa pararenal derecha (confirmada posteriormente con angio-TAC). Además se evidencia elevación de catecolaminas urinarias e hipercaptación gammagráfica de MIBG-123 a dicho nivel.

Practicada la exéresis de la masa tumoral y nefrectomía, anatomopatológicamente se diagnostica feocromocitoma extrarrenal. Tras la intervención se evidencia normalización tensional y de catecolaminas urinarias, manteniéndose el ECG normal.

Diversos estudios han demostrado síndrome de QT largo en pacientes con feocromocitoma; desapareciendo el mismo en un porcentaje significativo tras su exéresis. Sin embargo, no podemos obviar esta alteración dentro de complejos sindrómicos, como el de Romano-Ward o el de Jervell Lange-Nielsen, asociado este último a hipoacusia.

En nuestro caso por existir antecedentes familiares de sordera, se sospechó una de las formas primarias. El diagnóstico del feocromocitoma planteó la posibilidad de esta forma secundaria.

La dificultad de este caso radica en la coexistencia de estas dos posibles etiologías, siendo la evolución del paciente la que nos indicará la verdadera causa de su proceso.

23. SÍNDROME DE SHPRINTZEN Y GOLDBERG. A

PROPÓSITO DE UN NUEVO CASO. S. García

Saavedra, V. Álvarez Muñoz, C. Martínez-Almoyna

Rullán. Servicio de Cirugía Infantil. Hospital Central de Asturias. Oviedo

La asociación de cierre precoz de suturas craneales, exoftalmos, hipoplasia maxilar, engrosamiento del tejido blando del paladar simulando una fisura palatina por el estrechamiento central, arandactilia y camptodactilia, deformidades esternales, hernias abdominales múltiples, hipotonía, prolapso de la válvula mitral, retraso en el desarrollo psicomotor, etc., son la base del síndrome de Shprintzen y Goldberg, descrito por ambos autores del Hospital Montefiore (Nueva York), en 1982. Es la expresión de un defecto de la fibrilina tipo 1, lo que explica sus relaciones con el sín-

drome de Marfan. Los estudios moleculares apuntan a una neomutación con patrón hereditario autosómico dominante. Existen pocos casos publicados en España y en esta comunicación presentamos un nuevo caso, estudiado y tratado en nuestro Hospital Infantil, hija de padres sanos y dos hermanos sin patología.

Se trata de una niña de 5 años, remitida del Departamento de Pediatría para tratamiento de sendas hernias inguinales bilaterales, de dos meses de evolución y que le producían gran disconfort. Asociaba hernia umbilical desde el nacimiento, y una hernia epigástrica de crecimiento progresivo en los últimos meses. En el Departamento de Pediatría había sido estudiada desde el nacimiento, programándose la intervención de su craneosinostosis a los cuatro meses y de sus dedos en garra a los cuatro años. Se presentan los resultados obtenidos y las características constatadas en la intervención en los tejidos de la pared abdominal, y en los orificios herniarios, que siempre deben ser tenidos en cuenta a la hora de su indicación quirúrgica planteada por el pediatra responsable del paciente, discutiéndose a la vista de la escasa bibliografía existente.

SÁBADO 30 DE NOVIEMBRE SALÓN DE ACTOS

24. DISPLASIA HIPOFISARIA Y SÍNDROME DE FRANÇOISE-HALLERMAN-STREIFF. *G. Carlone, A. Remesal, R. García, J.A. Martín, E. Álvarez, J. Cedeño. Unidad de Endocrinología Infantil. Departamento de Pediatría. Prof. V. Salazar. Hospital Clínico Universitario. Salamanca*

Caso clínico. Varón de 7,8 años remitido a consultas de Neurología y Endocrinología Pediátricas por presentar retraso de crecimiento y mal rendimiento escolar. Estaba siendo evaluado en la Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil por su comportamiento hiperactivo.

Antecedentes familiares. Segundo hijo de padres jóvenes, sanos, no consanguíneos.

Antecedentes personales. Procede de gestación de 38 semanas, en que la madre padeció litiasis urinaria como única incidencia. Parto vaginal eutócico. Peso 2.620 g. El desarro-

llo psicomotor fue lento, con dificultad para el aprendizaje, enuresis nocturna y necesidad de logopedia. Por lo demás está asintomático y no ha tenido enfermedades significativas. Peso y talla siempre fueron inferiores a P3.

Exploración física. Importante retraso pondero-estatural. Peso (17,200 g) < P3. Talla 110 cm (-2,8 DS), siendo la velocidad de crecimiento actual de 3,6 cm/año (-2,5 DS). Segmentos superior a inferior proporcionados. Tiene llamativa hipoplasia mandibulo-facial, hipotelorismo, braquicefalia y perfil de pájaro. El pelo es fino y de implantación baja en la frente. Escroto hipoplásico con testículos altos en resorte. Comportamiento inquieto. El resto de la exploración física está dentro de la normalidad.

Estudio complementario. Cariotipo 46 XY. Hemograma, glucemia, ionograma, calcemia, osmolaridad plasmática y urinaria, perfiles renal y hepático y triglicéridos normales. Leve aumento del colesterol total.

Anticuerpos anti gliadina, anti endomisio y antitransglutaminasa tisular negativos.

Los anticuerpos antitiroideos TG y TPO son, asimismo, negativos.

Son normales la T3 y T4 total y libre y la TSH, ACTH, FSH y LH basales.

Los niveles de IGF I han sido reiteradamente bajos (inferiores a P3) y la IGF BP3 inferior a P10.

La secreción espontánea de GH es pobre y sin pulsatilidad, siendo la concentración media durante la noche de 2,1 ng/mL. Responde a clonidina con pico de 10,4 ng/mL y tras hipoglucemia no se superan los 8,4 ng/mL.

La maduración ósea (TW2) corresponde a 6,5 años y en la RMN se observa una importante disminución del parénquima hipofisario, siendo normal la señal de la neurohipófisis.

Se completa estudio dinámico con test de GH-RH, LH-RH, TSH-TRH, IGF I con GH recombinante.

Juicio clínico. Síndrome de Françoise-Hallerman-Streiff con hipoplasia hipofisaria.

Conducta a seguir. Se ha propuesto tratamiento sustitutivo con GH (en espera de los datos pendientes pensando en una disfunción neurosecretora).

Discusión. Los rasgos faciales del paciente son sugerentes de este síndrome, que justificaría por sí mismo el retraso del crecimiento. El hallazgo de una silla turca casi vacía lleva a realizar el estudio hormonal, que pone de manifies-

to un patrón secretor de GH pobre y sin pulsatilidad, así como niveles muy bajos de IGF I y bajos de IGF BP3.

Los resultados de la respuesta de IGF I a GH exógena, apoyará o no el déficit de GH.

Por otra parte, la respuesta de GH a GH-RH apoyará o no la integridad hipofisaria.

No creemos que exista relación entre este síndrome y la hipoplasia hipofisaria que presenta el paciente, pues en la bibliografía que estamos revisando no encontramos referencias en este sentido.

En relación con la disgenesia hipofisaria, está en curso el estudio genético, en el que se incluirían los genes GH1, rGH, rGH-RH, IGF I, PIT1, PROP1, HESX, etc.

25. HIPERTIROIDISMO NEONATAL. *V. Marugán Isabel, M.J. García Mangas, C. Ochoa Sangrador, M.I. Santos Fernández, M.T. Gil Rivas, T. Casanueva Pascual. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora*

Introducción. El hipertiroidismo congénito es una causa reconocida, pero muy poco frecuente de taquicardia neonatal. La mayoría de los casos se producen en hijos de madres con enfermedad de Graves-Basedow, por paso transplacentario de inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI). No obstante, se requieren altas concentraciones maternas de TSI para producir enfermedad neonatal, por lo que estos casos son muy poco frecuentes. Presentamos un caso de hipertiroidismo neonatal sin antecedente de enfermedad materna, en el que la sospecha y confirmación diagnósticas, permitió un correcto manejo terapéutico de madre e hija.

Caso clínico. Recién nacida mujer que ingresa desde paritorio para control y observación por prematuridad (32 semanas) y febrícula materna. No existen antecedentes patológicos maternos ni familiares de interés. Gestación controlada normal. Parto con cesárea por no progresión del parto, sin signos de sufrimiento fetal. Período neonatal inmediato normal. Apgar: 9/10. Peso al nacimiento 2.020 g.

Durante el ingreso se aprecia irritabilidad y taquipnea con salvas de taquicardia espontáneas y al estímulo que llegan a 250 latidos por minuto. El electrocardiograma muestra en todo momento taquicardia sinusal a ritmos de hasta 240 l/min, sin otras anomalías. Hemograma, bioquímica y

PCR al ingreso normales. Cultivos periféricos y hemocultivos negativos. Se realiza estudio hormonal tiroideo encontrándose un patrón claramente hipertiroidico (TSH: 0,02 mU/L; T4 libre: 8,75 ng/dL; T3 libre: > 29,30 µg/L). Los niveles de TSI eran de 14,1 UI/L y los anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales presentan títulos elevados (anti-tiroglobulina: 27 UI/mL; anti-microsomales: 16 UI/mL). Se realiza una ecografía tiroidea en la que se aprecia ligera hipertrofia de ambos lóbulos con ecoestructura homogénea, aumento de vascularización, sin lesiones nodulares ni quísticas. Un posterior estudio en la madre confirma que ésta presentaba una enfermedad de Graves-Base-dow clínicamente desapercibida.

Se inicia tratamiento antitiroideo con propiltiouracilo (PTU), lugol y propranolol con mejoría clara de la clínica y del patrón hormonal. Suspensión del lugol y propranolol al desaparecer la clínica, y descenso paulatino de las dosis de PTU hasta los 2 meses y medio. Evolución de la niña normal con adecuado desarrollo ponderoestatural y psicomotor. Controles analíticos normales hasta los 4 meses con normalización de TSI.

Comentario. La existencia de taquicardia neonatal, con o sin otros síntomas de tirotoxicosis y aun en ausencia de antecedentes maternos de enfermedad tiroidea, deben hacerlos sospechar hipertiroidismo neonatal. El tratamiento debe ser precoz y ajustado a la evolución hormonal, persiguiendo un adecuado desarrollo eutiroideo.

26. NÓDULO TIROIDEO SOLITARIO. *C. Villafañe Landeira, B. Herrero Mendoza, S. Lapeña López de Armentia, J.P. Martínez Badás, J. Mallo Castaño, B. Robles García. Servicio de Pediatría. Hospital de León*

Introducción. El nódulo tiroideo solitario tiene una prevalencia en adultos de un 3 a un 7% de la población. La prevalencia en la infancia es mucho menor, del orden de un 1,5%. Hay una mayor incidencia en el sexo femenino 4&/1%. El 5-10% de los nódulos tiroideos son cancerosos.

Caso clínico. Niña de 2,5 años con una tumoración laterocervical, previamente había presentado un proceso faringoamigdalario tratado con cefaclor durante una semana. En las 48 horas previas al ingreso se evidencia una tumoración en región lateral derecha del cuello, dolorosa, que aumen-

ta rápidamente de tamaño y se acompaña de fiebre y molestias a la deglución.

Antecedentes personales y familiares sin interés, no enfermedades tiroideas en la familia.

Exploración física. Tumoración laterocervical derecha a nivel de tiroides, de 4 cm, de consistencia dura, dolorosa, no crepitación, no adenopatías. ORL: tímpano derecho deslustrado, no abscesos en cavidad oral. Resto de exploración normal. Exámenes complementarios: Rx cuello: aumento de partes blandas en área tiroidea con imágenes gaseosas en su interior. Ecografía: crecimiento del lóbulo tiroideo derecho, heterogéneo, con aumento de vascularización compatible con proceso inflamatorio agudo. TC de cuello: no se observan fistulas de comunicación con la vía aérea o con el esófago. Esofagograma: no imágenes de trayecto fistuloso. Hemograma: leucocitos 11.600 (N 35, L 55, M 8); PCR 12; VSG 38. Bioquímica: calcitonina y tiroglobulina, normales. Función tiroidea: T4 l 1,15 ng/dL (0,9-1,9), TSH 7,86 μ U/mL (hipotiroideo > 7). Inmunología: ac antimicrosomales 13,9 UI/mL (0-35), ac antitiroglobulina 25,6 UI/mL (0-40). Gammagrafía tiroidea Tc 99: nódulo no captador a nivel de lóbulo tiroideo derecho. PAAF: se obtiene material de aspecto purulento. En el Gram no se observan gérmenes. Anatomía patológica: polinucleares neutrófilos, células estromales, células histiocitarias que fagocitan abundantes polinucleares neutrófilos, no se observa celularidad neoplásica, compatible con proceso inflamatorio agudo. Cultivos aerobios y anaerobios (-). Serología vírica (-).

Se establece el diagnóstico de tiroiditis supurada aguda, iniciándose tratamiento antibiótico parenteral con amoxicilina-clavulánico. La evolución fue favorable con desaparición de la fiebre, del dolor y disminución del tamaño de la tumoración hasta su desaparición sin precisar escisión quirúrgica.

Discusión. La tiroiditis supurada aguda es un proceso poco frecuente. Suele precederse de infección respiratoria. Se afecta más el lóbulo inferior izquierdo. Las vías de diseminación pueden ser hematogena o por extensión directa desde un absceso retrofaringeo, una fistula tiroglosa infectada o una perforación anterior del esófago. Los agentes causales más frecuentes son gérmenes anaerobios: *Eikenella corrodens*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*. Otros gérmenes implicados son: *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, pudiendo también encontrarse infecciones mixtas de anerobios y aere-

bios. Ante la existencia de tiroiditis supuradas de repetición debe descartarse la existencia de un resto del conducto tirogloso o una fistula del seno piriforme.

La función tiroidea: suele ser normal, aunque se ha descrito la aparición de hipertiroidismo en tiroiditis supurada por *Aspergillus*. El tratamiento consiste en antibióticos específicos según germen y antibiograma, incisión y drenaje.

27. HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA: DOS FORMAS CLÁSICAS DE PRESENTACIÓN.

S. Campuzano Martín, I. Málaga Diéguez, M. de Los Arcos Solas, M. Fernández Fernández, B. Fernández Colomer. Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Oviedo. Asturias

Antecedentes. La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) constituye un grupo de enfermedades, donde debido al déficit de alguna de las enzimas que intervienen en la esteroidogénesis adrenal (la más frecuente la 21-hidroxilasa), se produce un error en la síntesis de gluco y mineralocorticoides, acumulándose los metabolitos previos al error enzimático en forma de andrógenos adrenales. La incidencia aproximada de la enfermedad es 1/15.000, con una elevada morbimortalidad.

Las formas clásicas de presentación son la virilización de los genitales externos en las niñas, y la deshidratación hipernatrémica secundaria a una pérdida excesiva renal de sal en los niños. El tratamiento se basa en la corrección farmacológica del déficit de cortisol y aldosterona.

Métodos. Presentamos dos casos clínicos (un varón y una mujer), ambos neonatos, diagnosticados de HSC, con distintas formas de presentación, ingresados en el Servicio de Neonatología de nuestro Hospital durante el año 2001.

Resultados. Caso 1: varón (46 XY) de 15 días de vida que ingresa por cuadro de pérdida de peso, irritabilidad, macroginitosomía e hiperpigmentación de genitales. Na⁺ 113 mMol/L, K⁺ 7,5 mMol/L. Na⁺ urinario 59 mMol/L. Estudio hormonal: aumento de 17 OH-progesterona, androstendiona y actividad de renina plasmática. Diagnóstico: HSC (déficit de 21-hidroxilasa) forma pierde sal. Tratamiento: hidrocortisona i.v. a dosis de estrés y aporte i.v. de Na⁺. Tratamiento crónico: hidrocortisona v.o. a dosis sustitutiva basal, fludrocortisona y aporte vo de Na⁺.

Caso 2. Mujer (46 XX) recién nacida que ingresa por presentar genitales ambiguos, hipertrofia de clítoris, labios mayores hiperpigmentados. Na⁺ 140 mMol/L, K⁺ 4,5 mMol/L. Estudio hormonal: aumento de 17 OH-progesterona, androstendiona y actividad de renina plasmática. Diagnóstico: HSC (déficit de 21-hidroxilasa) forma virilizante. Tratamiento: hidrocortisona i.v. a dosis sustitutiva basal y aporte suplementario de Na⁺. Posteriormente, se añade fludrocortisona.

Conclusiones. Las formas clásicas de presentación de la HSC son la pierde sal y la virilizante, siendo importante en ambas un diagnóstico precoz para iniciar un tratamiento farmacológico sustitutivo. La instauración de programas de cribaje neonatal facilitarían el descenso de la morbimortalidad de estos pacientes.

28. "PUBERTAD PRECOZ Y ADELANTADA IDIOPÁTICAS: DIFERENCIAS CLÍNICAS Y ANTROPOMÉTRICAS DE LAS NIÑAS TRATADAS CON ANÁLOGOS DE LA GNRH". S. de Arriba Méndez, F. Fernández Pastor, S. González de la Gándara, L. San Feliciano Martín, J. Prieto Veiga. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Introducción. El tratamiento de pubertad precoz o adelantada idiopática actualmente más utilizado son los análogos de la GnRH. Este es un tratamiento caro que debe mantenerse, generalmente, por un período largo de tiempo. Aunque existen numerosos estudios que indican la mejoría de la talla final en niñas así tratadas, también existe alguno que no obtiene esos resultados positivos.

Objetivo. Valorar las diferencias clínicas y antropométricas de las niñas de nuestra sección de Endocrinología Pediátrica, con pubertad precoz o pubertad adelantada idiopática tratadas con agonistas GnRH o sin tratamiento.

Material y métodos. Estudio retrospectivo de 12 pacientes diagnosticadas de pubertad precoz o adelantada en el Servicio de Endocrinología pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Valoramos al diagnóstico: edad, antecedentes familiares y personales, motivo de consulta, peso, talla, talla diana, tensión arterial, estadios de Tanner, edad ósea y pronóstico de talla adulta (PrTa). Valoramos, posteriormente, cómo van evolucionando estos parámetros con o sin tratamiento.

Resultados. (valores medios) El cociente edad ósea/edad cronológica medio disminuye de 1,16 a 1,11 en el grupo tratado, mientras que aumenta de 1,12 a 1,14 en las no tratadas.

	PrTa inicial	PrTa final	Talla proyectada	Talla diana
Tratadas	159,34 cm	159,12 cm	163,36 cm	155,65 cm
No tratadas	161,56 cm	158,54 cm	160,90 cm	154,48cm

Conclusiones

- Todas las niñas, tratadas y no tratadas, superan la talla diana.
- En las niñas tratadas, la talla proyectada es superior al pronóstico de talla adulta al diagnóstico, mientras que disminuye en el grupo no tratado.
- La talla final proyectada mejora más en las niñas tratadas respecto a la talla diana.
- El pronóstico de talla adulta empeora en las no tratadas, respecto a las tratadas durante la evolución.
- Se puede considerar que el tratamiento frenador con análogos de la GnRH es beneficioso para la talla final.

29. CETOACIDOSIS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES. F. Manzano Recio, J. Prieto Veiga, J. Cedeño Montaña, E. Álvarez Aparicio. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Salamanca

Introducción. La cetoacidosis (CA) en el debut de la diabetes infantil es una situación todavía frecuente y grave, debida al retraso en el diagnóstico de la enfermedad. Un diagnóstico más precoz, podría evitar que el niño llegara a esta situación de enfermedad grave.

Objetivos. Conocer el número de niños que ingresa en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico de Salamanca con el diagnóstico de diabetes tipo 1 (debut) y en situación de cetoacidosis.

Pacientes y métodos. Se realiza un estudio retrospectivo donde revisamos las historias clínicas de 90 niños procedentes de Salamanca y provincia, de edad inferior a 15 años e ingresados en la Unidad de Endocrinología Pediátrica de nuestro hospital, con el diagnóstico de diabetes tipo 1 durante los años 1989-2000.

Tenemos en cuenta los siguientes parámetros:

- Número de pacientes en un período de estudio de 12 años (1989-2000).
- Subperíodos de 6 años: pA (1989-1994) y pB (1995-2000).
- Edad y sexo de los niños.
- Número de niños que presentan cetoacidosis al debut, globalmente y por períodos.
- Porcentaje de niños con cetoacidosis y relación con las diferentes edades.
- Dividimos las CA en: leves = pH entre 7,15-7,29; *moderadas* = pH entre 7 y 7,14; *graves* = pH < 7.

Resultados

- En el período de estudio aparecen en nuestro medio 90 casos de DM1: 37 en el pA y 53 en el pB.
- La edad de los niños osciló entre 0,9 y 14,7 años (media = 8,55 años).
- La distribución por sexos fue: 46 varones (51%), y 44 mujeres (49%).
- *Globalmente* los debut en forma de CA son 30/90 (33,3%): 16 leves (54%), 8 moderadas (26%), 6 graves (20%).
- *Período A = 13/37 (35,1%)*: 8 leves (61,5%), y 5 moderadas (38,5%).

Las CA leves se reparten así por edades: en el grupo de 0-4 años: 37%; en el de 5-9: 38%; y en el de 10-14 años: 25%.

Las CA moderadas así: en el grupo de 0-4 años: 60%, en el de 5-9: 20% y en el de 10-14 años: 20%.

- *Período B = 17/53 (32,07%)*: 9 leves (52,9%), 2 moderadas (11,7%), y 6 graves (35,2%).

Las CA leves se reparten así por edades: en el grupo de 5-9 años: 56% y en el de 10-14 años: 44%.

Las CA moderadas así: en el de 5-9: 50% y en el de 10-14 años: 50%.

Las CA graves así: en el grupo de 0-4 años: 50%; en el de 5-9: 33%; y en el de 10-14 años: 17%.

- Por sexos no se observan diferencias significativas.

Conclusiones

- Nuestros hallazgos coinciden con la literatura en lo referente al debut de la diabetes en forma de cetoacidosis.
- Este hecho fisiopatológico es algo menos frecuente en los últimos años; sin embargo, en los niños más pequeños, la incidencia y la gravedad, sigue siendo muy importante en nuestro medio.

30. GASTOS QUE ORIGINAN LOS INGRESOS HOSPITALARIOS A CAUSA DE LA DIABETES.

F. Manzano Recio, J. Prieto Veiga, J. Cedeño Montaña, E. Álvarez Aparicio. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Salamanca

Introducción. La diabetes tipo 1 (DM1) se descompensa con frecuencia por diferentes causas y los niños requieren ingreso hospitalario para su tratamiento.

Objetivos. Conocer el número de reingresos hospitalarios y los gastos producidos a causa de la diabetes (sin tener en cuenta el ingreso por el debut), en los niños controlados en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico de Salamanca.

Pacientes y métodos. Se realiza un estudio retrospectivo donde se revisan las historias clínicas de 73 niños con DM1, < 15 años, e ingresados en nuestro servicio a causa de la diabetes durante los años 1989-2000.

Valoramos los siguientes parámetros: edad y sexo de los niños. Número de historias evaluadas. Subperíodos de 6 años: pA (1989-1994) y pB (1995-2000). Subperíodo C (2000-2002). Número de ingresos globales y por períodos. Causas por las que ingresan los niños. Gastos que originan dichos reingresos.

Resultados

- La edad de los niños osciló entre 0,9 y 14,7 años (media = 8,55 años).
- La distribución por sexos fue: 46 varones (51%), y 44 mujeres (49%).
- Se evalúan 73 historias clínicas de niños DM1, de los cuales precisan ingreso hospitalario 44 (60%). En el pA se evalúan 24 e ingresan los 24 niños (100%); en el pB 49 e ingresan 20 (40%) ($p = 0,001$).
- *El número total de ingresos son 102*: 66 en el pA (media/2,75), y 36 en el pB (media/1,8).
- Los 102 ingresos *suponen globalmente 362 días*: 260 en el pA ($260:24 = 10,8$ días media/número), y 102 en el pB ($102:20 = 5,1$ días media/número) ($p = 0,002$).
- *Los gastos de alojamiento, manutención, cuidados y tratamiento*, por cada día de ingreso en el hospital durante el pA fueron de 198'33E (33.000 pts); en el pB los gastos por los mismos conceptos, ascienden a 240'4E (40.000 pts/día y número).

Por tanto:

260 días x 198'33E = 51.566'84E (8.580.000 pts de gastos en el pA).

102 días x 240'4E = 24.521'29E (4.080.000 pts de gastos en el pB).

27.045'54E (4.500.000 pts) es el ahorro total en el pB respecto del pA

- Los gastos por cada permanencia media son:
10,8 días x 198'33E = 2.142E (356.400 pts) de gastos/permanencia/niño en el pA
5,1 días x 240'4E = 1.226E (204.000 pts) de gastos/permanencia/niño en el pB
915'94E (152.400 pts) es el ahorro en el pB respecto de pA por gastos/permanencia/niño

- Las causas de los reingresos son: hiperglucemias, intolerancias digestivas y educación diabetológica.

Para corroborar lo que pretendemos demostrar, añadimos los datos de los ingresos producidos a causa de la diabetes durante los últimos tres años en nuestro hospital, período a partir del cual la educación diabetológica corre a cargo de la Unidad de Pediatría del Hospital Clínico:

Durante los años 2000-2002 (pC) aparecen en nuestro medio 25 casos nuevos de diabetes, de los cuales reingresan solamente 2 niños (8%), con una media de 2 días por niño. Si los 18 nuevos casos los unimos al período B, suman 67, de cuyo total reingresan 12, lo que supone un 17,9%.

Conclusiones. Existe un significativo, gradual e importante descenso de los reingresos según los períodos: pA, pB pC y pC ampliado (100, 40, 8 y 17,9%), hecho también observado en el número de días medios en el hospital por niño (10,8 en pA, 5,1 en pB, 2 en pC y 3,1 en pC ampliado).

Todo ello supone un importante ahorro económico, que atribuimos a una mejor aplicación de los conocimientos médicos, y a una mejor y más dedicada Educación Diabetológica.

31. ENFERMEDAD CELÍACA EN NIÑOS Y

ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS

TIPO 1. Pacientes estudiados en el Hospital Clínico

Universitario de Valladolid. *I. Sola, M. Mata,*

G. Santos, F. Hermoso, C. Calvo, M. Alonso. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Valladolid

Objetivo. Valoración de los niños diabéticos tipo 1 de 0 a 15 años en la Consulta de Endocrinología de nuestro hospital diagnosticados desde 1983 hasta el año 2002 con el fin de efectuar cribaje periódico de enfermedad celiaca (EC).

Resultados. De un total de 94 pacientes, 6 de ellos presentan la asociación entre EC y diabetes mellitus (DM), originando una prevalencia de 6,4%, similar a la encontrada en otros estudios. En la población general la prevalencia de EC es de 0,5-1%; por tanto, en los pacientes con diabetes tipo 1 es unas diez veces superior a la esperada.

En un solo caso la EC se diagnosticó antes que la diabetes. En otros dos, el diagnóstico fue concomitante aunque ya había signos clínicos previos de EC y en otros tres, tras aparecer la DM se detectó EC sin síntomas clínicos. Finalmente, en uno de los diabéticos de reciente diagnóstico, en el cribaje de EC se ha evidenciado anticuerpos antiendomiso y genética de EC positiva con biopsia yeyunal normal.

En el período 1983-1999 se detectaron dos casos y los 4 restantes entre 2000-2002. No se han encontrado en los controles periódicos del resto del grupo histórico de niños diabéticos nuevos diagnósticos de EC en su seguimiento.

De los seis pacientes con EC+DM, sólo uno presenta asociación con otras enfermedades autoinmunes (enfermedad de Graves-Basedow). Entre los familiares de nuestros pacientes no encontramos individuos afectados de EC u otras enfermedades autoinmunes, exceptuando DM e hipertiroidismo.

Conclusiones. No se aprecian diferencias relevantes en cuanto a forma de presentación y evolución de la diabetes con respecto al grupo de diabéticos no celiacos.

Aunque la prevalencia de EC+DM de nuestro grupo no difiere de la observada en la literatura, es de destacar que se ha conseguido a expensas del incremento de pacientes con esta asociación en los dos últimos años.

Se plantea la posibilidad de un incremento casual o verdadero de la asociación de ambas enfermedades. En el momento actual no está esclarecido que la alteración inmunológica de la EC precipite o desencadene la DM. En nuestra observación, el diagnóstico de ambos procesos ha sido concomitante en la mayoría de los casos.

32. PATRONES DE INGESTA DE FIBRA EN NIÑOS

DE CASTILLA Y LEÓN. *J.M. Bartolomé Porro,*

M.J. Castro Alija, M.T. Cantero Tejedor, M.P. Redondo

del Río, M. Alonso Franch. Unidad de Nutrición

Pediátrica. Hospital Universitario. Valladolid

Introducción. El papel de la fibra en la laxación normal y en la prevención de ciertas enfermedades crónicas, así

TABLA I. MEDIA Y DESVIACIÓN TÍPICA DE LA INGESTA DE FIBRA

Edad	Niños			Niñas			Edad	Niños			Niñas		
	n	media	DE	n	media	DE		n	media	DE	n	media	DE
1	34	12,81	2,76	39	13,23	3,72	10	121	16,75	5,44	81	16,33	5,00
2	32	12,82	3,19	32	12,39	4,23	11	116	18,03	7,11	105	17,10	5,00
3	45	13,90	4,84	43	12,73	5,18	12	75	18,00	5,18	58	18,00	5,38
4	55	15,06	5,02	45	14,32	3,44	13	68	18,91	6,40	58	19,87	16,26
5	54	14,84	4,37	53	14,75	4,94	14	95	19,05	6,03	83	16,18	5,61
6	73	16,13	4,59	85	14,59	3,96	15	98	20,42	7,04	98	16,30	5,67
7	100	16,50	5,68	82	16,08	5,24	16	100	19,71	6,86	92	15,91	4,72
8	97	16,51	4,69	104	16,48	4,65	17	74	21,71	7,18	94	17,92	6,88
9	115	16,95	5,45	100	16,06	5,71	18	58	18,80	6,87	93	15,76	6,46

como las recomendaciones de ingesta están relativamente bien precisadas en el adulto. Por el contrario, en el niño existen aún controversias, especialmente en lo referente a definición de las necesidades y se conocen pocos datos epidemiológicos de su ingesta en la edad pediátrica.

Objetivos. Conocer la cantidad y calidad de la fibra ingerida por la población infantil de nuestra Comunidad Autónoma.

Material. 2.874 niños de 1 a 18 años (Tabla I).

Metodos. Se realizó una encuesta dietética de recordatorio de 24 horas y dos registros prospectivos de dos días no consecutivos incluyendo un festivo. Se dieron instrucciones previas sobre la forma de rellenar los cuestionarios y de valorar cuantitativa y cualitativamente la dieta. La transformación de alimentos a nutrientes se realizó con las Tablas de Composición de Alimentos y el programa informático Nutrición y Salud del Profesor Mataix. Se desglosó la fibra total en soluble e insoluble. El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático SPSS 10.0, estimando los parámetros centrales y de dispersión, los percentiles para cada variable, así como la densidad nutricional de la fibra dentro de la dieta y los índices de calidad y adecuación de la dieta con respecto a la fibra. Finalmente, se determinaron los grupos de alimentos que más contribuyeron al aporte de fibra.

Resultados. La ingesta media de fibra se recoge en g/día en la tabla I. El porcentaje de ingesta de fibra respecto a las recomendaciones existentes fue superior al 100%, tanto en niñas, como en niños hasta los 10 años, mientras que a partir de esta edad se situó por debajo del 80% en todos los grupos. De igual forma se comportaron los índices de ade-

cuación y de calidad nutricional de la dieta con respecto a la fibra. En todos los grupos la fibra insoluble predominó sobre la soluble, para un total de 55% de fibra insoluble, 45% de soluble. Los grupos de alimentos que más contribuyeron al aporte de fibra fueron las frutas con un 22% y los cereales con un 19%, y entre los que menos se sitúan las verduras con un 9% y los frutos secos 1%, las legumbres y la bollería aportaron cada uno un 10% al consumo total de fibra, con variaciones en función de la edad. Se discute la importancia de estos hallazgos y se comparan con estudios similares.

Conclusión. El aporte de fibra, suficiente hasta la edad de 10 años, es marcadamente deficitario a partir de esa edad. Globalmente predomina la ingesta de fibra soluble. Las verduras fueron uno de los grupos de alimentos que menos contribuyeron al aporte total de fibra, mientras que las frutas y los cereales los que más contribuyeron.

33. PATRONES DE INGESTA DE ANTIOXIDANTES EN NIÑOS DE CASTILLA Y LEÓN. *M.T. Cantero Tejedor, M.J. Castro Alija, J.M. Bartolomé Porro, M.P. Redondo del Río, M. Alonso Franch. Unidad de Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario. Valladolid*

Introducción. En los últimos años existe un interés creciente en todos los ámbitos acerca del papel que desempeña el estrés oxidativo en el desarrollo de diversas patologías y el posible efecto protector de ciertas sustancias antioxidantes presentes en la dieta. Por este motivo es de gran importancia conocer cuáles son las ingestas en sustancias antio-

TABLA I.

Edad	Carotenos (µg)		Vitamina E (mg)		Vitamina C (mg)		Cobre (µg)		Zinc (mg)		Selenio (µg)	
	niños	niñas	niños	niñas	niños	niñas	niños	niñas	niños	niñas	niños	niñas
1	552,6	643,0	1,80	1,97	31,5	46,3	641,3	484,3	2,47	2,52	21,0	22,3
2	2.117,7	2.443,7	2,81	3,68	67,8	65,4	823,5	973,5	3,78	4,01	27,3	28,1
3	1.481,3	1.597,9	4,84	4,73	89,0	73,1	1.119,4	1.195,8	4,11	4,81	28,3	28,3
4	2.049,1	1.796,1	6,25	6,12	87,1	77,9	1.065,3	1.127,3	4,39	4,85	35,8	32,6
5	1.690,8	1.680,7	6,09	7,41	72,7	79,8	1.299,5	1.111,7	5,21	4,84	33,4	33,7
6	1.569,7	1.719,3	7,10	6,08	85,6	85,7	1.230,1	1.113,4	5,26	4,52	36,1	30,3
7	1.537,2	2.233,8	7,34	7,65	85,1	90,1	1.235,2	1.116,4	5,20	5,02	35,5	35,4
8	1.563,3	2.033,7	6,66	6,72	88,7	95,7	1.173,3	1.189,6	5,28	5,00	32,5	32,1
9	1.802,6	1.920,2	7,37	7,14	94,5	85,9	1.155,0	1.193,1	5,25	5,28	33,5	32,3
10	1.548,6	1.909,2	7,98	6,89	89,1	98,0	1.116,3	1.200,9	4,98	5,36	34,4	36,2
11	2.460,8	2.021,7	8,36	7,32	109,9	82,4	1.245,6	1.139,3	5,40	5,29	37,3	32,2
12	1.450,0	2.857,5	7,39	8,93	87,6	107,0	1.156,4	1.168,3	5,13	5,17	34,1	37,9
13	1.674,5	2.057,3	9,06	8,38	87,7	94,7	1.179,0	1.118,5	5,54	5,00	37,5	34,9
14	1.832,7	1.943,4	8,59	7,81	88,2	80,8	1.301,7	1.278,0	6,00	5,48	40,7	32,1
15	2.517,2	1.967,8	8,62	8,27	103,5	85,4	1.422,7	1.148,5	6,67	5,25	48,9	36,0
16	1.631,9	1.577,0	10,16	8,33	87,2	85,4	1.283,3	1.006,3	6,34	5,02	40,8	32,7
17	2.088,8	1.996,2	10,81	9,08	104,1	94,4	1.438,2	1.156,7	6,47	5,29	42,5	35,0
18	1.444,2	1.905,4	9,52	8,15	102,9	83,5	1.389,9	1.105,2	6,39	5,10	44,6	34,3

oxidantes de la población infanto-juvenil de nuestra Comunidad Autónoma, teniendo en cuenta que existen escasos estudios al respecto, especialmente en la población infantil.

Objetivos. Conocer la ingesta de nutrientes con función antioxidante (carotenoides, vitamina E, vitamina C, zinc, cobre y selenio) en la población infanto-juvenil de Castilla y León y compararla con las recomendaciones oficiales (DRI).

Material. Muestra representativa de la población infanto-juvenil de Castilla y León (n=2.874).

Métodos. Encuesta dietética de recordatorio de 24 horas y dos registros prospectivos de dos días no consecutivos incluyendo un festivo. La transformación de alimentos a nutrientes se realizó con las Tablas de Composición de Alimentos de Souci-Fachmann-Kraut. El análisis estadístico mediante el programa informático SPSS 10.0, estimando los parámetros centrales y de dispersión, los percentiles para cada variable, así como el índice de adecuación nutricional para cada nutriente.

Resultados (Tabla I)

Conclusiones. La ingesta de vitamina A es adecuada hasta los 13 años y baja entre los 14 y 18 en ambos sexos.

La proporción de beta-caroteno con respecto a la vitamina A total que ingiere esta población es mayor en las niñas que en los niños a todas las edades.

El consumo de vitamina E en la población objeto del estudio es insuficiente en ambos sexos a todas las edades, salvo en los niños a los 6 y 7 años.

Los escolares de Castilla-León consumen cantidades diarias de vit. C y cobre por encima de las DRI a todas las edades.

Los aportes de zinc y selenio son adecuados hasta la edad de 8 años quedando, a partir de los 9, por debajo de las recomendaciones.

SÁBADO 30 DE NOVIEMBRE AULA SEIS

34. MORTALIDAD PRECOZ EN UN CASO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. *J.G. Santos García, A. Blanco Quirós, C. Valbuena Crespo, M.J. Gallego Fuentes, M. Escorial Briso-Montiano, I. Sola Casado. Servicio de Pediatría. H. C. Universidad de Valladolid*

Introducción. La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad poco frecuente en la edad infantil, pero con graves complicaciones que pueden conducir a la muerte del paciente en los primeros días tras el diagnóstico.

Caso clínico. Niño de 12 años de edad con cuadro clínico de corta evolución de dolor osteoarticular, astenia y fiebre. En la exploración física presenta adenopatías múltiples, hiperplasia de encías, úlceras mucosas y hepatoesplenomegalia. Al ingreso presenta 256.200 leucocitos/mm³ con un 95% de blastos en la extensión de sangre periférica. En la biopsia de médula ósea se diagnosticó infiltrado de mieloblastos correspondiente a M1 de la clasificación FAB. Se inicia tratamiento quimioterápico según protocolo SHOP-LANL-2001. Presenta empeoramiento clínico tras la primera semana de ingreso demostándose en la TAC cerebral hemorragias múltiples. Falleció tras 10 días de ingreso.

Discusión. La LMA presenta una incidencia baja en la edad pediátrica y suele encontrarse clínica antes del diagnóstico. Existe un 15% de mortalidad precoz (antes de iniciar el tratamiento o en los primeros días del mismo). Las principales complicaciones son: leucostasis por interacción de los blastos con las células endoteliales vasculares, con clínica pulmonar y/o hemorrágica. Síndrome de lisis tumoral con alteraciones metabólicas: hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hipercaliemia.

35. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA CONGÉNITA.

A. Remesal, D. Fernández, M. Muriel, G. Mateos, L. San Feliciano, M.J. Hernández. Departamento de Pediatría Prof. V. Salazar. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

La leucemia congénita representa el 10% de las leucemias diagnosticadas en edad pediátrica. La forma de presentación suele cursar con infiltrados leucémicos en tejidos extrahematopoyéticos, siendo la piel uno de los más afectados. Así mismo, el 90% de los casos presentan t (4,11) asociada lo que infiere mal pronóstico.

Dada la rareza de este proceso, las peculiaridades de la presentación clínica y las características citogenéticas, nos parece de interés comunicar este caso.

Caso clínico. Niña de 7 meses que presenta 2 lesiones fijas, nodulares con infiltración subcutánea de 3 x 2 cm, eri-

temato-violáceas, no dolorosas, estables, de 3 meses de evolución.

En la exploración presenta palidez de mucosas, se objetivan las lesiones cutáneas, hepatomegalia de 2 cm, sin otros hallazgos patológicos.

Biopsia de lesiones dérmicas: infiltración por leucemia linfoblástica de células B precursoras. Pancitopenia. Frotis de sangre periférica 100% linfocitos. Bioquímica, perfil hepático, estudio coagulación, proteinograma, inmunoglobulinas normales. Médula ósea: infiltración 61% de células blásticas con inmunofenotipo de leucemia linfoblástica aguda PRO-B con marcadores mieloides aberrantes. Índice ADN 1. Estudio citogenético: el 50% de las células cuantificadas en muestra de médula ósea muestran t (4,11) (q2,1; q2,3). Estudio por hibridación *in situ*, 50% de las células presentan 11q 2,3. No blastos en LCR. Radiografía de tórax, ecografía abdominal, estudio cardiológico, ecografía transfontanelar normales. Gammagrafía ósea, aumento captación difusa en maxilares y huesos cigomáticos. HLA padres no compatible.

Se realiza tratamiento con protocolo SHOP 99 muy alto riesgo. Recibe trasplante de sangre de cordón de donante no emparentado; actualmente en día +150, libre de enfermedad y con buen implante.

Comentarios. Lesión nodular en la piel debe ser estudiada histológicamente.

Suele ser de células más inmaduras (PRO B) y asociar la t(4,11) lo que infiere mal pronóstico. Tratamiento con quimioterapia intensiva y TMO en primera remisión, que es el tratamiento que se ha realizado en nuestra paciente.

36. TUMORES INFANTILES EN EL ÁREA DE SALUD DE "EL BIERZO": 1988-2001. M^a J. Palomo de los Reyes, M^a I. Alonso Rodríguez, M^a T. González Martínez, I. Fidalgo Álvarez. Servicio de Pediatría. Hospital del Bierzo

Objetivos. Conocer la incidencia del cáncer infantil en el Área de Salud del Bierzo, así como las características epidemiológicas, clínicas y administrativas de los casos diagnosticados durante el período comprendido entre 1988 y 2001.

Material y métodos. Se diseñó un estudio descriptivo retrospectivo con recogida de datos de todos los niños meno-

res de 15 años diagnosticados de cualquier tipo de cáncer durante el período referido. Los datos de población proceden del Censo del INE de 2001. Se completaron los datos de mortalidad con el Registro Civil.

Resultados. Se diagnosticaron un total de 18 casos en el período reseñado, lo que supone una incidencia anual en la población infantil de 7 por cien mil, inferior a la referida por la Sociedad de Oncología Pediátrica (13,2 por cien mil). Diez de los 18 casos pertenecieron al grupo hematológico (50%), siguiendo en incidencia los del SNC (3) y tumores óseos (2) que suponen un 17 y 11% respectivamente. Aunque la aparición cronológica fue regular: uno o dos casos al año, destaca la ausencia de diagnósticos durante los años 1990, 1996 y 1997, con un máximo de 5 diagnósticos anuales durante 1998.

Al igual que en otras series existió un predominio en varones (61%), perteneciendo el 66% de los casos al grupo de edad menor de 5 años que supone un aumento de incidencia estadísticamente significativo.

El 72% de los casos fueron diagnosticados antes de las 48 horas de ingreso siendo el tiempo máximo para el diagnóstico de 14 días, que correspondió a un feocromocitoma extra-adrenal.

Se trasladaron el 100% de los casos, siendo los Hospitales de referencia La Paz (77%), Central de Asturias (11%), Ramón y Cajal y Hospital Clínico de Salamanca (5%).

A pesar de la gravedad, de la morbilidad y de las elevadas necesidades de apoyo familiar y personal de estos enfermos, sólo en 4 de los casos nos fue remitido desde el Hospital de nivel 3 el informe clínico del paciente trasladado.

Conclusiones. La incidencia anual de cáncer en la población infantil del Área de salud del Bierzo es de 7 por cien mil.

La incidencia anual en los niños menores de 5 años es del 19 por cien mil.

Al igual que en otras series existe un predominio en varones y edades tempranas, siendo este último estadísticamente significativo.

La estirpe tumoral predominante es la hematológica.

En nuestra área son trasladados el 100% de los procesos tumorales.

La comunicación reglada es decir mediante documento escrito con el hospital de referencia es exclusivamente unidireccional en el 78% de los casos.

37. ENFERMEDAD DE GAUCHER. REVISIÓN DEL TEMA A PROPÓSITO DE UN CASO DE DIAGNÓSTICO PRECOZ. A. Remesal, M. Muriel, D. Fernández, J. Ortiz, G. Carlone, A. Hernández. Departamento de Pediatría Prof. V. Salazar. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

La enfermedad de Gaucher, a pesar de ser la enfermedad de depósito más frecuente está infradiagnosticada, por la gran variabilidad de manifestaciones clínicas que presenta explicada parcialmente por la gran heterogeneidad del defecto genético subyacente. El registro nacional cuenta con 210 casos. Se ha podido establecer una correlación genotipo-fenotipo para las mutaciones más frecuentes, como N370S que origina un fenotipo no neuronopático (tipo 1).

Caso clínico. Niña de 3 años que presenta cuadros repetidos en 10 meses de adenomegalia submandibular derecha y lesiones petequiales. En uno de estos episodios que coincide con fiebre alta, esplenomegalia de 6 cm y hepatomegalia de 5 cm ingresa en nuestro centro y se diagnostica de síndrome mononucleósico por CMV, además se objetiva TTPA de 78,6 s y Ac antifosfolípido y anticoagulante lúpico positivos. Revisión a los 2 meses sin visceromegalia y con reducción de la adenopatía. A los 5 meses consulta por adenomegalia de la misma localización con tamaño de 4 cm, esplenomegalia y hepatomegalia de 2 cm. Exámenes complementarios Hb 11,7 g/dL, leucocitos 5.980/mm³, plaquetas 154.000/mm³, reticulocitos 56.000; estudio hierro, función hepática y proteinograma normales. VSG 14 mm/h, TTPA 47,40 s, resto coagulación normal. Colesterol 134 mg/dL y triglicéridos 54 mg/dL, Apo A 98,6 mg/dL, Apo B 83,3 mg/dL. Ac ANA -, Ac anticardiolipina IgM -, IgG + débil, inmunoglobulinas y complemento normales. Serología hepatitis B, C, VIH negativa. PAAF ganglio linfático con alteraciones de enfermedad de Gaucher. Médula ósea infiltración por células de Gaucher. Actividad β glucosidasa ácida 0,26nM/mg.pr.h. Actividad quitriotriosidasa 19.420 nM/mL-h. Fosfatasa ácida elevada.

Ecografía abdominal, esplenomegalia moderada. Estudio cardiológico, gammagrafía ósea, fondo de ojo normales. RMN columna vertebral normal, mínimas alteraciones de señal en diáfisis femorales y tibiales. Análisis molecular compatible con enfermedad de Gaucher heterocigota para N370S. Estudio familiar, hermana portadora de L444P.

En tratamiento con imiglucerasa desde hace 6 meses con evolución favorable.

Comentarios. La utilidad de la PAAF ante adenopatías recidivantes permite en muchos casos diagnosticar la etiología del proceso. Enfermedad de Gaucher como posible diagnóstico ante hepatoesplenomegalia, petequias y adenopatías. La determinación de fosfatasa ácida puede ser útil para el diagnóstico, pero no específica. Niveles de quitotriosidasa para valoración de la respuesta al tratamiento enzimático sustitutivo. Necesidad de estudio genético familiar tras un diagnóstico *de novo*. Queda por definir la evolución del anticoagulante lúpico y del Ac antifosfolípido con tratamiento.

38. SÍNDROME HIPER IgM: A PROPÓSITO DE DOS

CASOS. *P. Bahillo Curieses, T. Cantero Tejedor, F.J. Ballesteros Gómez, P. Solís Sánchez, S. Gómez García, R. Cambrero Martínez**. Servicio de Pediatría Hospital Universitario de Valladolid. *Servicio de Inmunología Hospital La Paz de Madrid

Introducción. Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades causadas por alteraciones cualitativas o cuantitativas de uno o más componentes del sistema inmunitario, que determinan la mayor susceptibilidad a padecer infecciones con características de gravedad y/o frecuencia atípicas. El tipo de infección guarda relación con la clase de inmunodeficiencia (celular, humoral, combinada, etc.). Presentamos dos casos de niñas afectas de síndrome de hiper IgM no ligado a X.

Casos clínicos

Caso 1: niña de 3 años de edad sin antecedentes familiares de interés ni consanguinidad, que presenta infecciones óticas de repetición desde los 8 meses. Previo al diagnóstico presenta nuevo episodio de otitis, que se complica con neumonía y posterior bacteriemia por *S. pneumoniae* y *Corynebacterium* sp, junto a muguet bucal y crecimiento de *Candida albicans* en heces. Las cifras séricas de IgG e IgA son prácticamente indetectables con cifras elevadas de IgM. El estudio de poblaciones linfocitarias es normal, así como la respuesta proliferativa a mitógenos. Presenta hipocrecimiento ponderoestatural, en parte atribuible a que la niña tiene síndrome de CHARGE.

Caso 2: niña de dos años de edad, hija de padres consanguíneos y sin antecedentes familiares de interés, que presenta infecciones óticas desde los 4 meses de edad. Ha padecido dos gastroenteritis y una bronconeumonía. En el momento del diagnóstico presenta una otitis supurada de 3 meses de duración, resistente a tratamiento. Las cifras séricas de IgG e IgA son prácticamente indetectables, con cifras de IgM elevadas. La respuesta proliferativa a mitógenos es normal, y presenta una disminución de CD3 y CD4 con resto de poblaciones linfocitarias normales. Presenta un hipocrecimiento ponderoestatural asociado.

Conclusiones. El síndrome hiper IgM es una inmunodeficiencia primaria rara caracterizada por infecciones piogénicas de repetición, asociadas con marcado descenso de niveles séricos de IgG e IgA con cifras normales o aumentadas de IgM. La mayoría de los casos (70%) son ligados a X, aunque también existen formas esporádicas y autosómicas recesivas.

39. INFLUENCIA DE LAS VARIANTES GENÉTICAS DEL RECEPTOR β_2 -ADRENÉRGICO EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DEL ASMA.

I. Díez López*, J.J. Tellería Orriols, S. Muntión Olave**, A. Blanco Quirós**, A. Armentia Medina***.**

*Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. **Laboratorio de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. ***Servicio de Alergias. Hospital U. Río Hortega de Valladolid.

El asma es un desorden fenotípicamente heterogéneo caracterizado por la inflamación crónica de las vías aéreas, síntomas respiratorios intermitentes, hiperactividad bronquial y obstrucción reversible. Su prevalencia se ha incrementado en los últimos años, afectando en nuestra región al 8% de la población y en determinadas áreas hasta el 12% de la población infantil.

En la etiopatogenia se involucran factores genéticos y ambientales, presentando un rasgo de herencia complejo. En los últimos años, se han planteado diversas estrategias para su estudio: valoración de posibles genes candidatos en poblaciones de pacientes, valoración de la influencia de las diferentes variantes de presentación (polimorfismos) de aquellas proteínas que intervienen en el desarrollo de los

TABLA I.

	Polimorfismo aa. 16			Polimorfismo aa. 27		
	Arg/Arg	Arg/Gly	Gly/Gly	Gln/Gln	Glu/Gln	Glu/Glu
Asma (63)	13	35	15	23	30	10
Asma + taquifilaxia (17)	7	6	4	11	6	0
Asma+no taquifilax (46)	6	29	11	12	24	10
Población general	17	29	18	30	20	14

mecanismos alérgicos y su posible aplicación a futuras estrategias terapéuticas (farmacogenómica).

Una de las regiones a estudio es la referente al receptor β_2 -adrenérgico, codificado en el cromosoma 5q31-q32. Es una proteína transmembrana con actividad de estimulación intracelular. Se han descrito 9 polimorfismos, siendo los más frecuentes los de la posición en el aa16 y 27. Trabajos previos han demostrado que la frecuencia de aparición de estos en la población asmática y no asmática es similar, pero bien pudieran influir en la expresión clínica del asma y su respuesta al tratamiento.

Presentamos el estudio de las variantes polimórficas del receptor β_2 -adrenérgico (variantes alélicas aa16 y aa27) y su respuesta al tratamiento (aparición o no de taquifilaxia) en una población de pacientes diagnosticados de asma en la edad pediátrica frente a un grupo control de la población general. Se recogen otros datos referentes a edad, sexo, tipo de fármaco utilizado y respuesta terapéutica.

Se analizan 63 pacientes asmáticos y 64 casos de población general. Los resultados se recogen en la tabla I:

No existe diferencia estadística ($p > 0,05$) entre los hallazgos de las variantes polimórficas respecto al grupo asma y el no asma. Es significativa ($p < 0,05$) las diferencias aparecidas en las variantes polimórficas aa16 y aa27 dentro del grupo asma entre aquellos individuos que llegan a desarrollar taquifilaxia y los que no. No existe ningún individuo con la variante Glu/Glu en el aa27 que presente taquifilaxia ($p = 0,008$).

Conclusiones. En nuestro medio la distribución de las variantes alélicas del receptor β_2 -adrenérgico es semejante entre la población asmática y la general, no siendo un factor predictivo de padecimiento o no de asma. Existe un posible papel protector en el desarrollo de taquifilaxia, la presencia de la variante del aa27Glu/Glu, en aquellos individuos afectados de asma. Este hecho pudiera facilitar el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas en estos casos.

40. PITIRIASIS LIQUENOIDE VARIOLIFORME

AGUDA DE MUCHA-HABERMANN (PLEVA).

M.J. Soilán Adán, A.L. Martínez Jiménez, L. Ramírez González*, I. Fidalgo Álvarez. Servicio de Pediatría. Hospital del Bierzo. MIR Med Fam Com**

La pitiriasis liquenoide varioliforme aguda de Mucha-Habermann (PLEVA) es una entidad dermatológica poco frecuente de etiología desconocida aunque se intuye un posible origen autoinmune, pudiendo influir otros factores como el estrés, la toxoplasmosis o VIH positivo.

Caso clínico. Varón de 9 años de edad admitido por un exantema de 40 días de evolución, pruriginoso con enrojecimiento difuso de toda la superficie corporal, que respeta mucosas. Fiebre durante los tres últimos días. Se diagnosticó de pitiriasis rosada y se instauró un tratamiento con hidratante. A los 15 días persisten las lesiones e incluso empeoran, a la vez que aparece fiebre y empeoramiento progresivo del estado general y afectación de mucosas tres días antes del ingreso.

Padres afectados de psoriasis. Antecedentes de síndrome hiperquinético.

Peso 32.600 g. Talla 143 cm. Lesiones cutáneas generalizadas, más concentradas en miembros, zona glútea, tórax y pliegues inguinal y axilar. El exantema está constituido por pápulas eritematosas, descamativas, sobre todo a nivel de pliegues, y pápulo-vesículas microulceradas, afectación de mucosa ocular y faríngea con hiperemia y pequeñas microulceraciones. Lesiones de eritema y microulceras en genitales.

Datos complementarios. Hemograma, bioquímica, estudio de coagulación e inmunoglobulinas normales. Cultivo de frotis faríngeo y lesiones cutáneas negativo. Radiografía de tórax y ecografía abdominal normal. ANA positivos. Biopsia cutánea: infiltrado linfocítico perivascular, extravasación de eritrocitos y edema intracelular y extracelular.

Evolución: se instaura tratamiento tópico con sustancias hidratantes y antibióticos, primero cloxacilina i.v. y posteriormente eritromicina oral con escasa modificación de las lesiones durante el período de hospitalización.

Comentarios. Es una enfermedad de posible origen autoinmune, relacionada con el estrés, la toxoplasmosis o la condición de VIH positivo. Clínicamente se caracteriza por exantema generalizado y pruriginoso, con rara afectación de cara y de mucosas, caracterizado por una erupción polimorfa de lesiones cutáneas en diferentes estadios que evolucionan de forma aguda desde pápulas eritematosa a lesiones de carácter púrpuro-necrótico-vesículo-pustuloso con componente hemorrágico purpúrico. Suelen coexistir lesiones en diferentes estadios. La enfermedad crónica puede asociarse a un linfoma T cutáneo CD30+. La biopsia confirma el diagnóstico: infiltrado linfocítico perivascular en papilas y dermis reticular, extravasación de eritrocitos, acantosis, edema intra e intercelular y grados variables de necrosis. En estadios finales puede existir erosión, ulceración, vasculitis o paraqueratosis.

El tratamiento de la enfermedad se establece en función de la respuesta cutánea y se han utilizado antibióticos orales como la eritromicina, PUVA, corticoides y metotrexato.

SÁBADO 30 DE NOVIEMBRE AULA SIETE

41. CORTICOIDES PRENATALES Y MORBILIDAD

NEONATAL. *J. Rodríguez Calleja, J.L. Fernández Calvo, P. Bahillo Curieses, A. Mayo Íscar. Hospital Universitario del Río Hortega. Hospital Clínico Universitario. Valladolid*

Introducción. Los corticoides prenatales se usan para la maduración pulmonar fetal y para disminuir la mortalidad neonatal. Su empleo se ha relacionado con un aumento de patologías neonatales como complicaciones infecciosas, retraso de crecimiento intrauterino, insuficiencia suprarrenal o síndrome de Cushing.

Objetivos. Analizar la morbilidad neonatal en los tratados con corticoides frente a los no tratados.

Material y métodos. Realizamos un estudio de casos y controles de todos los prematuros nacidos en los hospitales del Río Hortega y Universitario de Valladolid en los años 1996 y 1997. Los pacientes fueron clasificados según el número de ciclos recibidos (de 0 a 3 ciclos). Para evitar la prematuridad como factor de confusión se clasificó a los recién nacidos según la edad gestacional (de 23 a 27, de 28 a 32 y de 33 a 36 semanas). Se valora en cada grupo variables somatométricas, respiratorias, hemodinámicas, infecciosas, neurológicas y analíticas. Mediante regresión múltiple estudiamos la relación entre el número de ciclos con las variables cualitativas utilizamos el test de la ji al cuadrado. Para la comparación de medias de variables continuas utilizamos la t de Student. Los intervalos de confianza para proporciones se calcularon utilizando la aproximación normal cuando fue posible, y en caso contrario utilizando la distribución binomial. Calculamos la odds ratio, junto con sus IC al 95%, para medir el riesgo que presentaban los individuos que tomaban corticoides, respecto a los que no, de presentar algunas complicaciones. Se consideraron significativos valores de p inferior a 0,05.

Resultados. Los neonatos incluidos fueron 208:105 no tratados y 103 tratados, de los cuales 25 recibieron múltiples ciclos. Se asoció el empleo de corticoides con una menor necesidad de ventilación mecánica ($p < 0,05$). El empleo de múltiples ciclos se asoció a una menor incidencia de membrana hialina, en el grupo de edad gestacional de 28 a 32 semanas, y mayor frecuencia cardíaca ($p < 0,05$). El aumento de un ciclo de corticoides supuso un aumento de 2,556 latidos por minuto por término medio. No se encontró asociación entre incidencia de sepsis neonatal y el empleo de corticoides teniendo en cuenta variables de confusión, como bolsa rota, corioamnionitis y fiebre intraparto. En relación con las variables somatométricas se observó una disminución significativa de la talla al nacimiento a medida que aumentaba el número de ciclos empleados; sin alteración significativa de peso. El perímetro cefálico disminuyó con el aumento de ciclos en los recién nacidos de 33 a 36 semanas ($p < 0,05$). Se observó un menor efecto de los corticoides sobre la somatometría cuando el tiempo entre la última dosis y el parto era mayor de 200 horas. Agrupamos a estos recién nacidos con los que no recibieron corticoides y los estudiamos en el grupo de edad de 33 a 36 semanas; obtenemos una disminución del peso, talla y perímetro cefálico

al nacimiento con la administración de múltiples ciclos frente a un único ciclo ($p < 0,05$).

Conclusiones. A pesar de la posible disminución de la incidencia de la membrana hialina y de una menor necesidad de ventilación mecánica se han observado efectos perniciosos sobre la somatometría del recién nacido, si bien, éstos no serían lo suficientemente graves como para rechazar la posibilidad de tratamiento con múltiples ciclos. Dado el carácter retrospectivo del estudio no se pueden establecer recomendaciones sobre si se debe emplear un único ciclo o múltiples. Para responder a esta pregunta hay varios ensayos clínicos aleatorios multicéntricos abiertos hoy en día, cuyos resultados sentarán las bases de futuras recomendaciones.

42. NEURODESARROLLO Y CORTICOIDES

ANTENATALES. *P. Bahillo Curieses**, *J.L. Fernández Calvo**, *J. Rodríguez Calleja***, *M.A. Maniega Rubio****, *A. Mayo Íscar*****. *Servicios de Neonatología Hospital Universitario de Valladolid y **Hospital Universitario Río Hortega. ***Servicio de Psicología Hospital Universitario de Valladolid. ****Departamento Estadística Universidad de Valladolid

Introducción. La terapia prenatal con corticoides pretende sustituir la exposición que ocurre in útero a corticoides endógenos, persiguiendo una maduración de diversos órganos y sistemas, entre los que destacan el pulmón y el cerebro, con efectos favorables en la disminución de la mortalidad neonatal. En los últimos años y extrapolando los resultados de estudios experimentales, existe debate sobre los efectos a largo plazo en el desarrollo neurológico.

Objetivo. Evaluar el neurodesarrollo de los niños cuyas gestaciones llegaron a término, y que recibieron antenatalmente corticoides.

Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo entre enero de 1996 y diciembre de 1997 en nuestros hospitales, de amenazas de parto prematuro que llegaron a término. Se obtienen datos de historias clínicas, entrevistas a padres y profesores y pruebas psicométricas. El tamaño muestral inicial es de 30, quedando reducido a 19 casos por diversas razones.

Resultados. El único corticoide administrado es la betametasona. Sólo el 21% recibe ciclos múltiples de corticoi-

des, predominando el ciclo único. En el 89,5% de los casos se administran tocolíticos asociados a la corticoterapia. El 68,4% reciben la primera dosis de corticoides a la edad gestacional de 31-35 semanas, siendo la mediana de tiempo transcurrido entre la última dosis de corticoides y el parto de 600-1.000 horas. El 100% de nuestros casos no presenta patología neurológica y tiene un desarrollo psicomotor estrictamente normal. El 21% de ellos presenta alteraciones del comportamiento (autocastigo y agresividad). El rendimiento escolar y las relaciones con otros niños son adecuados. El 47,36% son hiperactivos cuando este aspecto es valorado por los padres mediante el cuestionario abreviado de Conners, mientras que sólo lo son un 5,55% cuando lo evalúan los profesores. Cuando evaluamos la memoria mediante el test de McCarthy de aptitud y psicomotricidad para niños, obtenemos valores normales no encontrando que tengan menor memoria, obteniendo incluso puntuaciones superiores en diferentes apartados.

Conclusiones. 1. Ningún niño presenta patología neurológica. 2. No encontramos alteraciones del neurodesarrollo. 3. No podemos concluir que los niños sean hiperactivos. 4. Existe un porcentaje de alteraciones del comportamiento pendientes de catalogación. 5. El uso antenatal de betametasona no tiene efectos deletéreos sobre la memoria. 6. No encontramos alteraciones en el rendimiento escolar ni en las relaciones con otros niños.

43. ACONDROPLASIA: DIAGNÓSTICO PRENATAL Y EVOLUCIÓN PRECOZ. I. Del Blanco, J.M. Montero,

B. Huidobro, M.C. Sánchez, C. Bermejo, P. Aparicio.
Unidad de Neonatología. Hospital General Yagüe. Burgos

Introducción. La acondroplasia es la causa más frecuente de nanismo de miembros cortos con una prevalencia variable de 1:12.000-1:77.000. Está definido clínicamente por macrocefalia, raíz nasal deprimida, acortamiento rizomélico de miembros, mano en tridente y lordosis lumbar. Es importante para su diagnóstico la historia familiar, la exploración clinicoradiológica y la ecografía prenatal capaz de diagnosticar un elevado número de casos, aunque el diagnóstico definitivo es el estudio genético del gen de la acondroplasia.

Caso clínico. Recién nacida mujer procedente de embarazo que cursó con diabetes gestacional, infección urinaria y anemia. Amniocentesis cariotipo (46,XX). Ecografía prenatal a las 33 semanas sugestiva de displasia esquelética tipo acondroplasia heterocigota. Parto eutócico a las 39 semanas de edad gestacional. La exploración neonatal reveló una facies tosca con raíz nasal hundida, tórax en campana, abdomen prominente, extremidades superiores e inferiores cortas a expensas de huesos proximales. La ecocardiografía y ecografías craneal y abdominal fueron normales. La radiografía de esqueleto confirmó el diagnóstico. El estudio genético está pendiente de resultado.

Durante el primer año su talla ha evolucionado en percentiles inferiores a P3, el peso en percentil 25 y el perímetro cefálico en percentil 90. El desarrollo psicomotriz ha sido normal, salvo leve hipoacusia derecha. La analítica fue normal. El control radiológico no ha mostrado nuevas alteraciones.

Conclusiones. Es posible el diagnóstico prenatal de las displasias óseas por medidas ecográficas de huesos largos, pelvis y cráneo. El fenotipo característico y las exploraciones complementarias confirman el diagnóstico. Es necesario el seguimiento evolutivo para controlar el desarrollo de las extremidades, esqueleto axial, obesidad y trastornos del sistema nervioso central (hidrocefalia).

44. SUFRIMIENTO FETAL Y ENFERMEDAD DE

HIRSCHSPRUNG. *E. Mora González*, D.B. Rodríguez Barredo, T. Reyero López, J.R. Galván Robles*. Servicio de Neonatología* y Ginecología-Obstetricia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander*

La presencia de meconio en el líquido amniótico se considera un signo de distrés fetal. Puede ir acompañado de alteraciones en el registro cardiotocográfico.

La enfermedad de Hirschsprung tiene un defecto en la motilidad intestinal y en algunos casos estará dificultada la expulsión de meconio.

Presentamos el caso de un recién nacido de 41+6 semanas de edad gestacional con ecografías prenatales normales. Parto inducido con prostaglandinas por embarazo prolongado. Presentación cefálica, registro cardiotocográfico

con deceleraciones variables en el período expulsivo. Se realiza parto con ventosa para abreviar expulsivo. Amniorrexis de 5 horas de evolución con líquido amniótico claro. Nace varón con Apgar 3-5 (al minuto y 5 minutos respectivamente) que precisó reanimación tipo III. pH de cordón umbilical 6,6. Después de la reanimación persiste hipotonía marcada y arreflexia. A las 5 horas de vida mantenía acidosis metabólica compensada con pH 7,42, pCO₂ 28 mm Hg, bicarbonato 18 mmol/L, E.B. -5,2 y lactato 42 mg/dL. A las 8 horas de vida presenta movimientos tónico-clónicos de extremidades de predominio en hemicuerpo derecho. Se trata con fenobarbital a dosis habituales. Eco cerebral y EEG a la semana de vida normales. La clínica neurológica mejora en los 5 primeros días de vida.

Realiza la primera deposición mediante estimulación rectal al 5º día de vida. Tres días después presenta distensión abdominal con febrícula y vómitos. Hemograma, PCR, iones y gasometría normales. Rx de abdomen: distensión abdominal con signos de obstrucción. Enema opaco compatible con enfermedad de Hirschsprung.

Es sabido que la aparición de acidosis intraútero estimula el peristaltismo intestinal e impide el aclaramiento de meconio en el líquido amniótico. Pensamos que debido al aganglionismo la eliminación de meconio puede estar dificultada. Esto explicaría la existencia de líquido amniótico claro y sufrimiento fetal intraparto asociado (deceleraciones variables profundas y pH de cordón umbilical de 6,6).

Resaltamos la asociación de líquido amniótico claro con sufrimiento fetal intraparto en la enfermedad de Hirschsprung, por no haberlo visto publicado en la literatura revisada por nosotros.

45. DRENAJE PERITONEAL EN RN GRAN

PREMATURO AFECTO DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE. *I. Díez López, A. Pino Vázquez, J.M. Bartolomé Porro, N. San José, E.M. Palacín Mínguez, E. Burón Martínez. Servicio de Neonatología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid*

La enterocolitis necrotizante es una enfermedad grave que afecta con mayor frecuencia a RN prematuros: 10% < 1.500 g, > 50% en < 1.000 g. La etiopatogenia no está clara.

Como factores de riesgo descritos aparecen la prematuridad extrema como principal factor, la asfixia, el distrés respiratorio, alteraciones hemodinámicas, una alimentación enteral precoz hiperosmolar y de gran volumen, la poliglobulia y las transfusiones repetitivas, entre otros. La clínica se caracteriza por alteraciones digestivas (mayor retención gástrica, distensión abdominal, abdomen doloroso a la palpación, enrojecimiento de la pared), así como síntomas generales: apnea y/o bradicardia, hipotensión, siendo muy característico la plaquetopenia. A la terapéutica clásicamente utilizada (estabilización, antibioticoterapia, reposo digestivo), asociado o no a laparotomía exploratoria y resección de zonas perforadas en pacientes con sospecha de perforación intestinal, se suma actualmente la utilización del drenaje peritoneal como alternativa terapéutica conservadora o de estabilización inicial. La mortalidad global de enterocolitis asciende hasta el 40% si existe perforación, la recidiva suele ser escasa.

Presentamos el caso de un RN pretérmino de 27 semanas de gestación y peso al nacimiento de 960 g (P50). Gestación controlada, recibiendo la madre indometacina a las 19 semanas durante 7 días y posteriormente durante 14 días más desde la 25 semana hasta el parto. Maduración pulmonar con betametasona (6 dosis). Ingreso 48 h previas al parto por amniorrexis procedente de clínica privada. Parto vaginal por fórceps. Al nacimiento se entuba, ventilándose con presión positiva y O₂ al 100%. Apgar 4/5. Se instila surfactante a los 10 min, siendo trasladado a nuestro Servicio iniciándose ventilación mecánica en modalidad SIMV. Se inicia aportes tróficos desde el 2º día de vida con leche materna. A los 8 días de vida se produce cuadro brusco de empeoramiento, inestabilidad hemodinámica, distensión abdominal y enrojecimiento en zona fosa ilíaca derecha en pocas horas de evolución. La Rx presenta neumoperitoneo y la ecografía confirma la existencia de líquido libre. Se decide, ante inestabilidad de hemodinámica, practicar drenaje peritoneal, con salida de contenido peritoneal. Se inicia reposo digestivo mediante alimentación parenteral que se mantiene 14 días, antibioticoterapia de amplio espectro (cefotaxima, gentamicina y claudamicina) y soporte hemodinámico (dopamina y dobutamina). Ante mejoría clínica y Rx se retira drenaje al 4º día de evolución. Cultivo de líquido estéril. Tras reintroducción de la alimentación por vía digestiva

mediante fórmula elemental y posteriormente fórmula de pretérmino, el paciente no vuelve a presentar episodios digestivos de estas características.

En el manejo de la perforación intestinal en el RN de bajo peso, el uso del drenaje peritoneal se puede presentar en una doble perspectiva terapéutica: como manejo inicial de estabilización previo cirugía o como terapéutica "conservadora" definitiva, como ocurrió en nuestro paciente.

Presentamos este caso, por la precocidad y agresividad de la presentación del cuadro clínico y su favorable evolución con el uso de esa técnica.

46. INFLUENCIA DE LA UNIDAD DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN LA INCIDENCIA DE PARTOS MÚLTIPLES. RESULTADOS PERINATALES. *S. Castrillo, I. Sola, T. Cantero, E. Palacín, M.P. Aragón.*

Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Valladolid

Objetivos. Conocer la incidencia de nacimientos dobles y triples en nuestro hospital y relacionarla con la incidencia nacional, antes y después de la puesta en marcha de las técnicas de reproducción asistida.

Describir la morbilidad asociada a ambos grupos de recién nacidos: prematuridad, crecimiento intrauterino, asfixia perinatal y malformaciones congénitas.

Material. Serie de partos dobles y triples ocurridos en el Hospital Universitario Valladolid en dos períodos separados entre sí por 20 años de intervalo; primer período 1980 y 81, segundo 2000 y 01, previo y posterior al comienzo de la reproducción asistida en nuestro país.

Datos del Instituto Nacional de Estadística sobre nacimientos simples, dobles y triples en España en el mismo intervalo. Revisión bibliográfica.

Resultados. El incremento de partos gemelares a nivel nacional (8,23 y 14,88 %) y local (9,2 y 20,4%), entre los dos períodos estudiados es estadísticamente significativo con RR: 1.831 (IC 95%: 1.765-1.835).

Los partos triples aumentaron a nivel nacional de forma significativa, 0,0862% en el primer período y 0,39% en el segundo período, RR:4.52.

La atasa de trillizos en el HUV es de 0,31% en el último período estudiado, sin diferencia significativa con respecto a la del resto del país (0,39%).

Conclusiones. El número de partos múltiples se ha incrementado de forma significativa desde la década de los 80 hasta la actualidad. Los partos gemelares se han multiplicado por 1,8 y los tripletes por 4,5, en probable relación con la puesta en marcha y generalización de las Unidades de Reproducción Asistida.

Dado el alto riesgo de prematuridad y mortalidad neonatal de estos pacientes, obliga a la mayor asignación de recursos sanitarios en las Unidades neonatales.

Las tasas obtenidas en nuestro Hospital son similares a las nacionales en los tripletes y ligeramente superiores en gemelares, pero sin diferencias significativas.

47. TRATAMIENTO CONSERVADOR DE LA FIMOSIS CON ESTEROIDES TÓPICOS. R. Páez,

A. Rodríguez, R. González, P. Barca*, F. Hidalgo*.

*Servicio de Pediatría y *Servicio de Cirugía Infantil.*

Hospital Virgen de la Vega. Salamanca

Se presenta estudio preliminar de la eficacia del tratamiento conservador de la fimosis con esteroides tópicos. A lo largo de 3 meses hemos tratado y seguido 30 niños que presentaban fimosis sin patologías locales asociadas, de edades comprendidas entre 3 y 5 años. Fueron tratados con betametasona tópica al 0,05% durante 1 mes, en que la primera semana se aplicaba la pomada sobre el prepucio mañana y noche y a partir de entonces las aplicaciones se acompañaban de la maniobra de retracción paulatina del prepucio. Hemos observado que tras el mes de tratamiento, en la mayoría de los casos, la piel desciende sin dificultad y en algunos casos es necesario liberar las adherencias prepuciales.

Debido al corto tiempo de seguimiento, no hemos apreciado recidivas ni secuelas, aunque en la bibliografía se habla de hasta un 7% de recidivas.

Tras este protocolo recientemente aplicado, pensamos que el niño con fimosis debe ser tratado en primera elección con esteroides tópicos. Es importante la colaboración de los padres, ya que son los que realizan el tratamiento. El pediatra debe conocer y prescribir el tratamiento, aunque deben ser también controlados y vigilados por el cirujano pediatra.

48. CUERPO EXTRAÑO INTRAHEPÁTICO: ACTITUD

A SEGUIR. E. Vázquez*, A.G. Andrés*, R. Torres*,

O. González*, A. Periañez*, L. De Celis.**

**Servicio Pediatría, **Servicio Cirugía Pediátrica. Hospital Virgen de la Vega. Salamanca*

Los accidentes por cuerpos extraños son relativamente frecuentes en pediatría, sobre todo entre el primer y segundo año de vida.

Teniendo en cuenta el comportamiento de la infancia, no es de extrañar que el niño se lleve a la boca cualquier objeto que le resulte atractivo o que esté a su alcance, o incluso que trate de introducirse en sus orificios naturales apareciendo cuerpos extraños ingeridos, aspirados, en nariz, oído o vagina. Dependiendo de la localización y naturaleza del cuerpo extraño se requieren medidas más o menos urgentes.

Menos usual resulta, sin embargo, la penetración de cuerpos extraños punzantes en vísceras a través de vía subcutánea.

Presentamos el caso de un varón de 19 meses de edad remitido para valoración quirúrgica urgente por presentar una aguja de costura en lóbulo hepático derecho. Aunque no existía antecedente claro de traumatismo, los padres acuden al Servicio de Urgencias por objetivar una pequeña erosión en hemitórax derecho.

El objeto de esta presentación es establecer una discusión entre las distintas posibilidades terapéuticas y presentar bibliografía relativa a casos similares, lo cual nos hizo decantarnos por una actitud expectante.

49. UTILIDAD DE LA PROYECCIÓN TÓRAX EN DECÚBITO LATERAL BILATERAL CON RAYO HORIZONTAL (DLBRH) EN EL DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA DE BRONCOASPIRACIÓN DE CUERPO EXTRAÑO. J. Mallo, S. Lapeña,

L. Herráez*, A. Díaz, C. Villafaña, B. Robles.

*Servicio de Pediatría. *Servicio de Radiodiagnóstico.*

Hospital de León

Introducción. La broncoaspiración de cuerpo extraño es una entidad frecuente en la infancia con máxima incidencia en menores de 2-3 años. La sospecha se suele basar en una

historia clínica compatible y en la radiología. Presentamos los casos clínicos de dos pacientes en los que el diagnóstico de sospecha se realizó mediante el mismo procedimiento.

Caso 1. Lactante varón de 12 meses con antecedentes personales y familiares sin interés, remitido a la consulta de Alergología Infantil al haber presentado varios procesos de espasticidad bronquial sin respuesta favorable a broncodilatadores, corticoides inhalados y orales en los últimos 3 meses. Rehistoriada la madre, refiere dudoso episodio de atragantamiento con un puré de verdura y pollo al 9º mes de vida. La exploración física y las pruebas complementarias realizadas fueron normales, a excepción de la Ig E total elevada (208) Y radiología de tórax (DLBRH) compatible con atrapamiento aéreo en pulmón derecho por posible cuerpo extraño intrabronquial.

Caso 2. Lactante varón de 7 meses con antecedentes personales y familiares sin interés, que presenta episodio de atragantamiento coincidiendo con ingesta de un trozo de turrón dado por un familiar, resolviéndose en el Centro de Salud sin expulsión aparente al exterior por lo que es remitido a urgencias. La exploración física fue inicialmente normal objetivándose disnea, tos y sibilancias en las 48 h siguientes, realizándose radiología de tórax (DLBRH) compatible con atrapamiento aéreo en pulmón izquierdo.

La evolución en ambos casos fue favorable tras extracción mediante broncoscopia de un hueso de pollo y un fragmento de almendra respectivamente.

Comentarios. En nuestra opinión, la proyección de tórax en decúbito lateral izquierdo y derecho con rayo horizontal asociada a una cuidadosa anamnesis puede ser de gran utilidad para el diagnóstico de sospecha de broncoaspiración de cuerpo extraño en niños de corta edad no colaboradores para realizar proyecciones en inspi-espriación forzada, o cuando éstas no hayan sido concluyentes.

50. MASAS OVÁRICAS EN EL RECIÉN NACIDO.

V. Álvarez Muñoz, C. Martínez-Almoyna Rullán, S. García Saavedra. Servicio de Cirugía Infantil. Hospital Central de Asturias. Oviedo

El advenimiento de la ecografía prenatal ha traído consigo el aumento en la incidencia de aparición de patología anexial en el período neonatal, lo que provoca innumera-

bles disyuntivas a la hora de enfocar el diagnóstico y tratamiento de estas tumoraciones.

Sin duda cabe suponer que muchas de estas masas antes pasaban desapercibidas y quizás aún lo hagan, lo que nos lleva a plantearnos el dilema de hasta qué punto debemos inclinarnos por una actitud conservadora (seguimiento ecográfico) o indicar alguna maniobra terapéutica.

Tras el nacimiento se produce una caída brusca en los niveles de HCG y estrógeno, mientras que la FSH y la LH se elevan hasta los tres meses de vida para después estabilizarse. De este modo, se podría esperar que, hacia los seis meses de vida, estas tumoraciones, en su mayoría de naturaleza quística, desapareciesen al alcanzarse el equilibrio hormonal.

A lo dicho anteriormente cabe apuntar que, debido al elevado riesgo de torsión, hemorragia, obstrucción intestinal o perforación con peritonitis, aquellos quistes mayores de 5 centímetros de diámetro deben abordarse quirúrgicamente. Así mismo, los que presenten signos ecográficos de "precipitación" han de ser explorados quirúrgicamente ante la posibilidad de tratarse de una neoplasia o una torsión intraútero.

En esta comunicación hacemos hincapié en estos conceptos y describimos someramente las distintas actitudes terapéuticas (aspiración, decapitado, cistectomía, ooforectomía, ooforopexia) aplicables en estos casos. Así mismo, presentamos nuestra serie de quistes neonatales intervenidos, la mayoría mediante técnica laparotómica convencional así como cuatro casos resueltos mediante abordaje laparoscópico.

51. VALORACIÓN EVOLUTIVA DE LA CIRUGÍA NEONATAL COMO PRESTACIÓN SANITARIA DE REFERENCIA AUTONÓMICA. C.M. Martínez-

Almoyna Rullán, S. García Saavedra, V. Álvarez Muñoz, P. Solís. Servicio de Cirugía Pediátrica y U. Codificación. Hospital Central de Asturias, Oviedo

La cirugía neonatal (CN) ha sufrido un gran descenso en los últimos 15 años. Planteada siempre dentro de la cartera de servicios de un Servicio de Cirugía Infantil de referencia y de ámbito, como mínimo pluriprovincial o autonómico, exige una cuidada organización, unos presupues-

tos elevados y una alta preparación de un equipo multidisciplinario constituido por cirujanos infantiles, neonatólogos, y personal de enfermería. Revisamos su situación en los últimos 6 años (1995-2000) en una Comunidad Autónoma (CA) de 1.100.000 habitantes, con un Servicio de Cirugía Pediátrica (SCP) de referencia.

Material y métodos. Se realiza un estudio retrospectivo y descriptivo de todos los casos quirúrgicos de 0-30 días operados en el período 1/1995 - 12/2000 por el SCP, incluyendo datos clínicos, diagnósticos CIE-9MC, grupos relacionados de diagnósticos (GRD), peso específico de los GRD y peso total anual de los GRD. Se revisan los partos anuales, el registro de abortos legales (AL), y el registro de malformaciones congénitas de la CA (Grupo de trabajo de Mortalidad Perinatal, y Registro de Defectos Congénitos). Se utiliza el SPSS 8.0 para toda validación estadística. Se considera patología quirúrgica propia del SCP la patología digestiva, urogenital, pulmonar, fisuras labiopalatinas, manos y linfangiomas.

Resultados. 1. Se operan 127 neonatos en el período 1995-2000 ($21 \pm 7,90/\text{año}$), cuyos diagnósticos se agrupan en 14 distintos GRD. Únicamente tres de ellos aparecen todos los años. 2. El peso total de GRD/año (complejidad de los niños operados) aumenta desde el 2,79 (año 1995) hasta el 4,32 (año 2000) ($p < 0,001$), con un pico máximo de 8,41 en 1998 ($p < 0,05$). 3. Los partos anuales de la CA ascienden de 6.512 en 1995 a 6.671 en 2000, con un mínimo de 6.285 en 1998. La tasa de fecundidad por mujer fértil entre 15 y 49 años disminuye de 23,6% en 1995 a 24,4% en 2000. 4. La tasa de AL en la CA oscila entre el 8,7 por cada mil mujeres fértiles entre 15 y 49 años en 1995 (2.327) al 6,6 por mil en 2000 (1.828). Los casos de AL tras el diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas en la CA oscilan entre 21 y 41 casos anuales. El máximo de malformaciones teóricamente propias del SCP oscila entre el 0% en 1995 al 13% en 2000, con un pico del 29% en 1999 (media $16,7\% \pm 9,7$), equivalente a un máximo adicional de $5,8 \pm 3,8$ neonatos /año y un 25% de mayor actividad quirúrgica anual, con mayor complejidad en la CN del SCP.

Conclusiones. La CN mantiene una baja prevalencia desde la década de los noventa. Independientemente de mejoras de calidad siempre obligadas, no existen posibilidades de aumento cuantitativo de pacientes a medio plazo, dada la baja natalidad y los AL, que siempre exigirían mejo-

ras organizativas con un gran componente político, y un probable traslado de pacientes a PSS suprarregionales basándose en razones de coste-eficacia y coste-efectividad.

52. ESCLEROSIS TUBEROSA: REVISIÓN DE CASOS EN UN SERVICIO DE NEUROLOGÍA INFANTIL.

S. Jiménez Treviño, I. Málaga Diéguez, J. De Juan Frígola, A.C. Rodríguez Dehli. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Introducción. Trastorno multisistémico, de herencia AD de penetrancia alta, con clínica muy variable. Prevalencia estimada de 1/10.000-15.000 hab. Varios cromosomas implicados: Gen TSC2(CM16), gen TSC1(CM9) y mutación en CM11.

Consta de manifestaciones cutáneas (manchas hipomelanóticas en 90% de pacientes, angiofibromas faciales, fibromas ungueales y placas de piel achagrinada); neurológicas (retraso mental en 50-60%, crisis convulsivas en más del 90% y tumores cerebrales); oftalmológicas en 50-75% de pacientes (astrocitoma, hamartomas en forma de placas y áreas acrómicas); renales (angiomiolipomas y quistes renales); cardíacas (rabiomiomas y alteraciones de conducción); y en otros órganos (pulmonares, óseas, intestinales. etc.).

Neuropatológicamente hay varias lesiones: nódulos subependimarios (tienden a calcificarse), tubérculos corticales y defectos del manto cortical.

Material y métodos. 7 casos de esclerosis tuberosa se han diagnosticado y seguido en en la Unidad de Neuropediatria. Realizamos un análisis retrospectivo de las historias clínicas.

Resultados. 6 de los 7 casos eran niñas, y 1 niño. El motivo de consulta en 5 de los casos fueron crisis convulsivas, y en 2 causas cardiológicas. La edad de comienzo de la sintomatología fue en los 6 primeros meses de vida en 6 pacientes, y 1 a los 7 años. Todos presentaron crisis convulsivas (5 crisis parciales motoras complejas, 2 espasmos en flexión, 1 ausencias y 3 asociaron varios tipos de crisis), alteración del EEG, requiriendo para su control más de un fármaco. 6 de los 7 pacientes presentaban alteraciones neurorradiológicas, 5 con nódulos subependimarios calcificados, 2 tuberosomas, 2 heterotopias en SNC y 1 atrofia cerebral corticosub-

cortical. 5 presentaron afectación cutánea, todos con manchas hipomelanóticas típicas, 1 angiofibromas y 1 fibromas periungueales. En 5 se detectaron antecedentes familiares, 2 heredados del padre y 3 de la madre. 2 tuvieron alteraciones cardiológicas: rabdomiomas y alteraciones de la conducción. 2 presentaron afectación renal, en forma de quistes y angiomiolipomas. 1 presentó alteraciones oculares en forma de hamartoma retiniano.

Conclusiones. Hemos de sospechar esclerosis tuberosa ante la asociación de crisis convulsivas y manchas hipomelanóticas. Una vez realizado el diagnóstico debemos recordar que es un proceso multisistémico y buscar otras alteraciones en los distintos órganos y sistemas del organismo.

El tratamiento de las crisis epilépticas es rebelde necesitando generalmente politerapia.

53. SÍNDROME DEL NIÑO ZARANDEADO. *A. Calvo, S. Campuzano, I. Málaga, J. De Juan, M. Crespo.*

Departamento de pediatría. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo

Introducción. El síndrome del niño zarandeado (SNZ) fue descrito por primera vez en los años 70. Su incidencia en nuestro país no está bien establecida, si bien en otros lugares la UE se estima en torno al 12,8 por 100.000. Desde entonces sus características clínicas y diagnósticas han sido bien establecidas. Se manifiesta clínicamente por irritabilidad, somnolencia, vómitos, dificultades alimentarias durante días o semanas, generalmente en lactantes menores de 6 meses, asociado todo ello a hallazgos radiológicos (hemorragias intracraneales y hematomas subdurales), oftalmológicos (hemorragias retinianas, edema de papila) en ausencia de otras patologías que justifiquen estos hallazgos.

Caso clínico. Lactante de 4 meses remitido a urgencias por un cuadro de irritabilidad y rigidez espinal de 24 horas de evolución. Antecedentes personales: gestación 39 semanas; parto por cesárea por sospecha de CIR no confirmada. Período neonatal sin incidencias. Había precisado ingreso cuatro días antes del debut del cuadro en el hospital de

día por sospecha de invaginación intestinal no confirmada. El padre refería haber sacudido enérgicamente al niño previamente al inicio de la sintomatología. Exploración física: fontanela tensa no abombada, postura en opistótonos y contractura de ambos trapecios a nivel nuchal. Palidez mucocutánea. Perímetro craneal 42,3 cm (P40-50). No se observaron signos externos de maltrato. Estudios complementarios: hemograma, bioquímica, PCR, coagulación, serología TORCH, CMV en orina, hemocultivo, sistemático y sedimento de orina, urinocultivo, gasometría, aminoácidos y ácidos orgánicos en orina normales. PH-metría gastroesofágica normal. LCR: líquido hemático en 2 estudios diferentes (al ingreso y 48 horas después), xantocromía positiva en una tercera punción, resto normal. Cultivo de LCR para virus y bacterias negativo en ambas ocasiones. Fondo de ojo: edema de papila bilateral con hemorragias retinianas en ojo izquierdo. EEG al ingreso normal. EEG a las 2 semanas del ingreso: lentificación occipital izquierda.

Estudios de imagen: radiografías simples de columna, tórax, abdomen y extremidades normales. Ecografías craneal y cervical, normales. Tránsito gastroesofágico: compatible con RGE. TAC craneal al ingreso: hidrocefalia tetra-ventricular con aumento del espacio subaracnoideo frontotemporal izquierdo. TAC a las dos semanas del ingreso: contusión hemorrágica occipital derecha y hemorragia subaracnoidea frontal. RNM a las 3 semanas del ingreso: hematoma subdural subagudo izquierdo y atrofia e higroma subdural derecho. TAC a las 4 semanas del ingreso: hematoma subagudo frontal izquierdo y atrofia e higroma subfrontal derecho.

Evolución. Durante el ingreso el paciente permaneció neurológicamente estable, observándose incrementos progresivos del perímetro craneal hasta situarse en el percentil 90. Sucesivos controles oftalmológicos y de imagen continuaron siendo patológicos. Ante los hallazgos encontrados y habiendo sido descartadas otras patologías se realizó el diagnóstico de SNZ. Creemos importante resaltar que ante todo traumatismo craneoencefálico en lactantes el pediatra debe mantenerse alerta ante la posibilidad de este síndrome.

Programa Científico

XV Memorial “Guillermo de Arce-Ernesto Sánchez Villares”

SALAMANCA 29 Y 30 DE NOVIEMBRE DE 2002

Viernes 29 de noviembre

- 15:30 Entrega de documentación.
- 16:00 **Comunicaciones libres**
(tiempo de lectura, incluida la discusión 10 min).
- 17:30 **Inauguración y bienvenida. Conferencia:**
Dr. L. Castaño: “Importancia de la genética en pediatría: A propósito de la diabetes”.
- 18:30 MESA REDONDA: **Diabetes mellitus**
Moderador: *Dr. J. Prieto*
Panelistas: Dra. C. Luzuriaga (Santander), Dr. J. Prieto (Salamanca), Dra. F. Hermoso (Valladolid).
- 21:30 **Cena de confraternidad.** Casino de Salamanca. Palacio de Figueroa, Salamanca.

Sábado 30 de noviembre

- 09:00 **Comunicaciones libres**
(tiempo de lectura, incluida la discusión 10 min).
- 10:30 Presentación y entrega del Premio Nestlé de Nutrición Infantil 2002 “**Guillermo Arce y Ernesto Sánchez Villares**”.
- 11:00 Pausa-café.
- 11:30 - **Memorial “Arce-Sánchez Villares”:**
Presentación: Dr. V. Salazar.
D. Alberto Estella Goytre: “D. Guillermo, D. Ernesto y la Salamanca de aquel entonces”.

- **Entrega de la medalla del XV Memorial:** Lectura del Acta de Concesión.

- **Conferencia de Clausura:**

Presentación: Dr. M. García Fuentes.

Dr. J. Rodríguez Soriano: “Nacimiento y desarrollo de la nefrología pediátrica. Una historia vivida”.

- **Clausura del Memorial.**

Información:

- **Sede:**
Facultad de Medicina
Sesiones plenarias: Salón de Actos
Comunicaciones: Aulas 6 y 7.
Campo Universitario “M. Unamuno” Salamanca.
Tel. 923 294 540
- **Secretaría Científica:**
Hospital Clínico Universitario. Departamento de Pediatría. Paseo de S. Vicente, 58-182. 37007 Salamanca.
Tel. 923 291 423. Fax 923 291 131.
salazar@usal.es
- **Secretaría Técnica:**
Ergon Time, S.A. C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (MADRID). Tel. 91 636 29 30. Fax 91 636 29 31.
ergontime@ergon.es

Normas de publicación

El **Boletín de Pediatría** tiene como finalidad la publicación y divulgación de trabajos relacionados con la patología médica y quirúrgica del niño y del adolescente, así como de cualquier aspecto relacionado con su salud y con su calidad de vida. El Boletín de Pediatría es el órgano de expresión de las actividades científicas, profesionales y sociales de la **Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León**.

CONTENIDO

- El Boletín de Pediatría consta de las siguientes secciones:
- **Originales:** Trabajos de investigación clínica o básica, efectuados con un diseño analítico de encuestas transversales, estudio de casos y controles, estudios de cohorte y ensayos controlados. El número de citas no debe ser superior a 40 y el de figuras y/o tablas no debe exceder conjuntamente de 8. Se recomienda que el número de firmantes no sea superior a 6.
 - **Casos Clínicos:** Descripción de uno o, preferentemente, de varios casos clínicos de especial interés, cuya observación suponga una aportación al conocimiento de la enfermedad. El número de palabras no debe ser superior a 1.500, el de citas bibliográficas a 20 y el de figuras y/o tablas no debe exceder conjuntamente de 4. Se recomienda que el número de firmantes no sea superior a 5.
 - **Cartas al Director:** Discusión en relación con trabajos publicados recientemente en el Boletín de Pediatría con opiniones, observaciones o experiencias que, por sus características, puedan resumirse en un texto que no supere 750 palabras, 10 citas bibliográficas y 1 tabla o figura. El número de firmantes no debe ser superior a 4.
 - **Revisiones:** Revisión de algún tema de actualidad que no esté abordado de esa manera en libros o monografías de uso habitual. La extensión del texto no debe superar las 3.000 palabras.
 - **Otras secciones:** El Boletín de Pediatría tiene también otras secciones, como Editoriales, Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos, Informes Técnicos, Formación Continuada, Conferencias y Artículos Especiales, que son encargados por el Comité de Redacción del Boletín. Los autores que deseen colaborar espontáneamente con estas Secciones deben consultar previamente con la Dirección del Boletín.

PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

Los trabajos deben ser inéditos y no estar sometidos simultáneamente a proceso de evaluación o aceptación en otras revistas. En el caso de que se hayan publicado de forma parcial, por ejemplo como resúmenes, deberá indicarse en el texto. Los autores son los responsables de obtener los permisos para la reproducción de textos, tablas o figuras de otras publicaciones, permisos que deben obtenerse de los autores y de los editores de las mismas.

Los trabajos se presentarán en formato DIN A4, a doble espacio y con márgenes no inferiores a 2,5 cm, ordenados en páginas separadas del siguiente modo: página titular, resumen y palabras clave, texto, bibliografía, tablas, figuras, pies de tablas y/o de figuras. Todas las páginas deberán numerarse de manera correlativa en las esquinas superior o inferior derechas, comenzando por la Página titular.

1. Página Titular

Debe contener los datos siguientes:

- Título del trabajo.
- Lista de autores (nombre y uno o dos apellidos), con el mismo orden que deben aparecer en la publicación.
- Departamento/s o Institución/es en donde se ha/n realizado el trabajo.
- Nombre, dirección postal, teléfono y dirección de correo electrónico de la persona a la que debe dirigirse la correspondencia.
- Si el trabajo ha sido financiado debe indicarse el origen y numeración de dicha financiación.
- Fecha de envío.

2. Resumen y palabras clave

El **Resumen** es uno de los apartados más importantes del manuscrito, porque a través de él se obtiene la información básica del estudio en los índices bibliográficos. Su extensión no debe ser superior a 250 ni inferior a 150 palabras, estructurándose un esquema similar al del manuscrito: los Originales con introducción y objetivos, material o pacientes y métodos, resultados, y conclusiones; las Notas Clínicas con introducción, caso/s clínico/s y conclusiones; y las Revisiones con objetivo, desarrollo, conclusiones.

Al final de la página en que figure el Resumen deben incluirse de 3 a 8 **Palabras Clave**, ordenadas alfabéticamente y relacionadas con el contenido del trabajo, siendo aconsejable el empleo de términos que coincidan con descriptores listados en el *Medical Subject Headings* de *Index Medicus*.

3. Título, Resumen y Palabras Clave en inglés

Debe incluirse una correcta traducción al inglés del título, resumen y palabras clave. Esta traducción podrá ser elaborada por la redacción del Boletín.

4. Texto

Se recomienda la redacción del texto en impersonal y con muy pocas abreviaturas que, en su caso, deben adaptarse a las empleadas internacionalmente, definiéndolas en el momento en que aparezcan por primera vez en el texto. No deben incluirse abreviaturas en el Título ni en el Resumen. Cuando se empleen más de 3 abreviaturas, deberán describirse conjunta y específicamente en una Tabla.

Las recomendaciones para los distintos apartados del texto son las siguientes:

- **Introducción:** debe ser breve, con la información imprescindible para que el lector comprenda el texto posterior, sin pretender la revisión exhaustiva del problema y sin contener tablas ni figuras. En el último párrafo se deben indicar de manera clara el o los objetivos del trabajo.
- **Material o Pacientes y métodos:** debe describir claramente los criterios de selección del material o de los pacientes del estudio, el diseño del mismo y las técnicas utilizadas, con detalles suficientes para que puedan reproducirse estudios similares, refiriendo con detalle los métodos estadísticos y el poder de significación. Cuando proceda, se mencionará la obtención de consentimiento informado y la aprobación del estudio por el "Comité Ético de Investigación Clínica" de las instituciones donde se han realizado. Las referencias a fármacos deben hacerse mediante sus nombres genéricos. Las unidades de parámetros parclínicos y de laboratorio deben ajustarse a las normas internacionales.
- **Resultados:** deben describirse únicamente los datos más relevantes, sin interpretarlos y sin repetirlos en el texto cuando ya se han referido en las tablas o en las figuras.
- **Discusión:** Se deben exponer las opiniones personales de los autores sobre el tema, destacando: 1) el significado y la aplicación práctica de los resultados obtenidos; 2) las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las que pueden ser válidos los resultados; la relación con publicaciones similares y su comparación con aspectos concordantes y discordantes; y 4) las indicaciones y directrices

para futuras investigaciones. Debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema, así como reiterar conceptos que hayan sido expuestos en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo ni se deben extraer conclusiones que no estén basadas en los resultados obtenidos.

5. Bibliografía

Las citas bibliográficas deben ser numeradas por el orden de aparición en el texto, en donde se referirán entre paréntesis. La referencia de artículos de revista se hará así: autores (empleando el o los apellidos seguido de la inicial del nombre, sin puntuación, y separando cada autor por una coma), el título completo del artículo en el idioma original, el nombre abreviado de la revista (las indicadas en *List of Journals Indexed del Index Medicus*, , año de aparición, volumen, primera página y última página. Deben mencionarse todos los autores cuando sean 6 o menos; cuando sean 7 o más se citarán los 6 primeros añadiendo después "et al". Un estilo similar se empleará para las citas de libros. Ejemplos:

- *Artículos en revistas:* Ruiz M, Coll MJ, Pampols T, Giros M. X-linked adrenoleukodystrophy: Phenotype distribution and expression in spanish kindreds. *Am J Med Genet* 1998; 76: 424-426.

- *Autor corporativo:* Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (Suppl. 7): 8-96.

- *Libro completo:* Fejerman N, Fernández-Alvarez E. *Neurología pediátrica*. Segunda edición. Buenos Aires: Panamericana; 1997.

- *Capítulo de libro:* Casado Flores J, Serrano A. Coma por traumatismo craneoencefálico en la infancia. En: Casado Flores J, Serrano A (eds). *Coma en pediatría*. Madrid: Díaz de Santos; 1997. p. 129-136.

La bibliografía debe estar actualizada, siendo recomendable la citación de trabajos publicados en castellano que sean considerados relevantes para los autores. No deben incluirse en la bibliografía citaciones del estilo de "comunicación personal", "en preparación", o "en prensa".

6. Tablas

Deben ser numeradas en *caracteres romanos* por orden de aparición en el texto. No sobrepasarán el tamaño de un folio y se remitirán en hojas separadas. Si se utilizan abreviaturas, deberán explicarse en la leyenda correspondiente. Cuando se haya efectuado un estudio estadístico se indicará la técnica empleada y el nivel de significación. Debe evitarse la presentación de los mismos datos en texto, tablas y figuras.

7. Figuras

Tanto se trate de gráficos, dibujos o fotografías, se numerarán en *caracteres árabes* por orden de aparición en el texto. Deben entregarse en papel o en copia de fotografía nítida en blanco y negro (no diapositiva) de un tamaño máximo de 20,3 por 25,4 cm. Las letras, números y símbolos que aparezcan en las figuras deben ser claros y uniformes, y de tamaño suficiente para que la reducción de la figura no conlleve a que sean ilegibles. En el dorso de la figura debe adherirse una etiqueta en la que figuren: número de la figura, nombre del primer autor y orientación de la misma, por ejemplo, con una flecha. Las figuras se entregarán en un sobre, sin montar. Las microfotografías deben incluir escala e indicación de los aumentos.

Eventualmente es posible la reproducción de fotografías o de dibujos en color, siempre que sea aceptado por el Comité de Redacción y exista un acuerdo económico previo de los autores con la editorial. Si se reproducen fotografías con rostros de pacientes, éstos no deben resultar identificables y, si lo son, deben acompañarse de un permiso escrito de los padres en los que autoricen su reproducción. Los pies de figuras aparecerán en una hoja conjunta, indicando en ellos el título de la figura, breves observaciones y abreviaturas de la misma, de modo que se comprenda cada figura sin necesidad de leer el artículo.

ENVÍO DE LOS TRABAJOS ORIGINALES

Debe enviarse **un trabajo original con un juego de tabla y de figuras** al:

Director del Boletín de Pediatría
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas
Facultad de Medicina/Universidad de Cantabria
Cardenal Herrera Oria s/n
39011 Santander

El trabajo debe acompañarse de una carta de presentación firmada por todos los autores, en la que deben expresar

la originalidad del estudio y la cesión de los derechos de propiedad en caso de publicación del trabajo.

El envío, mediante correo postal o mensajero, debe hacerse en un sobre de papel fuerte, protegiendo el manuscrito con cartón, si se considera necesario, evitando la utilización de clips y no doblando las figuras. Debe adjuntarse un **disquete informático** con el texto del manuscrito en formato Word o similar, indicando en la etiqueta el nombre del fichero, sistema operativo y programa utilizado.

El envío simultáneo del manuscrito por correo electrónico al Director del Boletín (pedhfj@humv.es) no exime del envío postal o por mensajero indicado anteriormente.

Antes de enviar el trabajo se recomienda releer el texto, corregir los errores del mismo, revisar la numeración de la bibliografía, tablas y figuras y, finalmente, **comprobar el contenido del envío:**

- Carta con firma de todos los autores
- Página titular con título, lista de autores, nombre y dirección del Centro, financiación, teléfono, correo electrónico, y fecha de envío.
- Resumen y palabras clave en castellano y, si es posible, en inglés
- Texto
- Bibliografía (en hojas aparte)
- Tablas (en hojas aparte)
- Leyendas de las tablas (en hoja aparte)
- Leyendas de las figuras (en hoja aparte)
- Figuras identificadas y protegidas
- Carta de permiso si se reproduce material
- Consentimiento firmado por los padres en su caso

Para una información más amplia se recomienda consultar:

1. Manual de Estilo. Medicina Clínica. Barcelona: Doyma; 1993.
2. Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997; 336: 309-316.