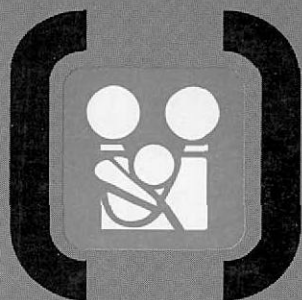


ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRÍA



Por un niño sano
en un mundo mejor

PUBLICACIÓN DE LA **SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA**

Indice

193 **Editorial.** El pediatra en los tiempos del SIDA.
Dra. S. Rodríguez

■ Artículos Originales

195 Frecuencia de enterocolitis necrotizante en recién nacidos policitémicos en relación a la exanguinotransfusión parcial.
Dr. C. Garbagnati et al.

200 Cefaclor y cefadroxilo en el tratamiento de infecciones urinarias pediátricas. *Dra. I. Grimoldi et al.*

205 Epidemiología del síndrome de Down en la provincia de Jujuy.
Dr. J.E. Dipierri et al.

212 Predictores de insuficiencia renal aguda en la lisis tumoral.
Dra. C. Fernández et al.

217 Vacunación contra Hepatitis B en un hospital pediátrico.
Dres. A.M. Figueroa Sobrero y J.C. Beltramino

■ Actualización

222 Síndrome urémico hemolítico. *Dr. R. Exeni et al.*

■ Comunicación Breve

237 Lesiones por virus papiloma humano (HPV) tratadas con láser de CO₂.
Dra. G. Lewitán et al.

242 Pseudolitiasis biliar transitoria asociada a ceftriaxone.
Dr. J. Méndez et al.

■ Comentario

245 Relato de un obstetra. *Dr. M. Sebastiani*

■ Pregunte a los expertos

247 ¿Cuál es realmente el concepto de ictericia temprana asociada a la alimentación a pecho?
Dr. J.M. Ceriani Cernadas

249 Cartas al Editor

251 Indice temático

VOLUMEN 92
NUMERO 4
AÑO 1994



Indice

Editorial	El pediatra en los tiempos del SIDA. Dra. S. Rodríguez	193
Artículos originales	Frecuencia de enterocolitis necrotizante en recién nacidos policitémicos en relación a la exanguinotransfusión parcial. Dr. C. Garbagnati et al.	195
	Cefaclor y cefadroxilo en el tratamiento de infecciones urinarias pediátricas. Dra. I. Grimoldi et al.	200
	Epidemiología del síndrome de Down en la provincia de Jujuy. Dr. J.E. Dipierri et al.	205
	Predictores de insuficiencia renal aguda en la lisis tumoral. Dra. C. Fernández et al.	212
	Vacunación contra Hepatitis B en un hospital pediátrico. Dres. A.M. Figueroa Sobrero y J.C. Beltramino	217
Actualización	Síndrome urémico hemolítico. Dr. R. Exeni et al.	222
Comunicación breve	Lesiones por virus papiloma humano (HPV) tratadas con láser de CO ₂ . Dra. G. Lewitan et al.	237
	Pseudolitiasis biliar transitoria asociada a ceftriaxone. Dr. J. Méndez et al.	242
Comentario	Relato de un obstetra. Dr. M. Sebastiani	245
Pregunte a los expertos	¿Cuál es realmente el concepto de ictericia temprana asociada a la alimentación a pecho? Dr. J.M. Ceriani Cernadas	
	Cartas al Editor	247
	Indice temático	251

Contents

Editorial	The pediatrician in times of AIDS era. Dra. S. Rodríguez	193
Original articles	Frequency of necrotizing enterocolitis related to partial exchange transfusion in polycythemic newborns. Dr. C. Garbagnati et al.	195
	Cefaclor and cefadroxil for treatment of pediatric urinary tract infections. Dra. I. Grimoldi et al.	200
	Epidemiology of Down's Syndrome in the province of Jujuy. Dr. J.E. Dipierri et al.	205
	Predictors of acute renal failure in tumor lysis. Dra. C. Fernández et al.	212
	Vaccination against Hepatitis B in a pediatric hospital. Dres. A.M. Figueroa Sobrero y J.C. Beltramino	217
Review	Hemolytic-uremic syndrome. Dr. R. Exeni et al.	222
Brief communication	Human Papilloma Virus disease therapy with CO ₂ laser. Dra. G. Lewitan et al.	237
	Transient biliary pseudolithiasis associated with ceftriaxone. Dr. J. Méndez et al.	242
Comment	An obstetric report. Dr. M. Sebastiani	245
Ask the experts	Which is the real concept of early jaundice associated with breastfeeding? Dr. J.M. Ceriani Cernadas	
	Letters	247
	Index	251

Editorial

El pediatra en los tiempos del SIDA

Creímos que en medicina todo estaba visto y casi todo escrito. Esperábamos ser testigos de grandes innovaciones en el campo del diagnóstico y de la terapéutica de las enfermedades. Pero la década del ochenta nos deparó un triste privilegio: vivir el descubrimiento y la expansión de una nueva enfermedad. Una enfermedad tan particular que en poco tiempo impregnó todo, cambió conductas, generó miedo, rechazo, prejuicios, desesperanza, angustia, discriminación, conductas morbosas, delitos, exhibicionismo.

¿Qué nos pasó a los profesionales de la salud?, ¿qué nos pasó a los pediatras en esta década, que sin duda pasará a la historia como la década del SIDA?

Los que ya llevábamos algunos años de ejercicio profesional, especialmente en medio hospitalario habíamos visto pacientes muy variados: niños con infecciones intrauterinas, con secuelas a veces devastantes, especialmente en el área neurológica; algunos de ellos con sífilis y fuimos testigos de los conflictos familiares que aparecen ante el diagnóstico de una enfermedad de transmisión sexual. También niños con enfermedades genéticas, donde se ponen de manifiesto sentimientos de culpabilidad, deseos de evitar la concepción, incertidumbre por saber si el niño estará o no afectado cuando ésta se produce. También tuvimos pacientes con enfermedades infectocontagiosas como la tuberculosis, que generan vergüenza, discriminación, rechazo social. Controlamos niños huérfanos o abandonados. Tuvimos que comunicar que la vida corría peligro, que un paciente padecía una enfermedad crónica o incurable, o que con nuestros conocimientos no podíamos hacer otra cosa que paliar su sufrimiento.

Pero ahora estamos frente al SIDA, y el SIDA es todo eso y más. Hacemos el diagnóstico en el niño y descubrimos que los padres y los hermanos también están infectados o enfermos. Las familias de nuestros pacientes están desorganizadas o se destruyen con el diagnóstico. Algunos de

sus integrantes están discapacitados por la drogadicción o por la misma enfermedad que afecta a sus hijos. Cuando uno de ellos enferma o muere, los demás ven como en un espejo lo que les va a ocurrir. Y con la enfermedad o la muerte nos encontramos con que debemos cambiar el interlocutor o el referente para los cuidados y el seguimiento de los pacientes.

Para complejizar aún más, el médico agrega sentimientos particulares a su relación con el paciente. ¿Qué siente cuando se enfrenta por primera vez con un niño infectado? Es muy probable que sienta *miedo*. Miedo al contagio, miedo a que le pase a él lo mismo que a ese niño y a sus padres. Miedo a enfermarse y morir, miedo a ser discriminado por la sociedad, en su trabajo, hasta en su hogar. Piensa: "Esta es una enfermedad compleja, nueva, de la cual conozco poco; éste es un paciente difícil, necesita especialistas, muchos especialistas". Su primer impulso es dejar solo al paciente en el consultorio y salir a buscar. ¿Qué busca? "Y... por lo menos un infectólogo, un asistente social, un psicólogo..."

Busca alguien que se haga cargo, busca escapar, necesita alguien que lo acompañe.

Con el tiempo y el contacto repetido estas sensaciones desagradables desaparecen; el miedo deja paso a una actitud profesional, surge la empatía, encuentra estrategias para acceder a estos pacientes y a sus peculiares familias. Se siente útil y percibe que no sólo está cumpliendo su trabajo, sino que en cierta forma está abriendo un camino.

Si se pudiera caracterizar en forma general al SIDA, se podría decir que es una enfermedad de curso crónico con interurrencias frecuentes, de compromiso multisistémico, con particulares connotaciones familiares y sociales, que aún no tiene tratamiento curativo. Como ninguna otra enfermedad conocida hasta el momento requiere del aporte coordinado de prácticamente todas las especialidades, de todas las áreas del hospital y de diferentes estructuras y organismos de la comuni-

dad. También requiere de una mente abierta, dispuesta a incorporar permanentemente nuevos conocimientos, así como de una actitud flexible y prudente para actuar según el "estado del arte"; un "estado del arte" inigualable por la velocidad de sus cambios.

La experiencia de estos cinco años, breve pero intensa, nos enseña que el seguimiento adecuado de estos pacientes incluye una atención personalizada, con la existencia de un médico referente para cada niño y un manejo ágil de la interdisciplina. El pediatra clínico debiera jugar un rol fundamental como integrador. En el seguimiento longitudinal, es importantísima su labor de puericultor, priorizando los aspectos relacionados con la prevención y con la detección precoz de complicaciones. Deberá actuar como continente de una serie de situaciones familiares e intervenir en la derivación de los padres enfermos, ayudándolos a valorizar su propio cuidado y a tomar conciencia de las actitudes negadoras que frecuentemente interfieren con la búsqueda de asistencia.

Durante las interurrencias, debe aportar una visión totalizadora y ser capaz de orientar la atención, priorizando los aspectos vitales y organizando la participación especializada que con frecuencia es múltiple.

Es muy probable que la presencia de un referente clínico en el seguimiento longitudinal y en las interurrencias juegue un rol importante en nuestro bajo índice de deserción (sólo 6% de los pacientes en seguimiento fueron derivados o perdidos) y en el alto cumplimiento de los controles.

El número de niños infectados y enfermos continuará incrementándose en los próximos años,

dado que no existen terapéuticas curativas ni se han implementado medidas adecuadas de prevención de la infección. El SIDA deberá incluirse frecuentemente como diagnóstico diferencial frente a las más variadas patologías.

Es probable que en poco tiempo esta enfermedad deje de ser "rara" o "novedosa". Todo pediatra tendrá contacto con estos niños enfermos. Es mandatorio entonces que incorpore conocimientos y destrezas que le permitan atenderlos en forma adecuada. Pero en el momento actual, en que hay tanto por conocer sobre la enfermedad, la experiencia individual debe ser capitalizada cumpliendo dentro de lo posible normas de atención e incorporando a los pacientes a protocolos de seguimiento.

Existen numerosos aspectos de la atención del niño HIV+ que deberán ser estudiados y desarrollados en los próximos años. Estos incluyen tópicos tan diversos como estrategias de prevención y detección precoz de complicaciones; profilaxis de infecciones; racionalización de planes de estudio y tratamiento; optimización de los sistemas de atención; prevención de perturbaciones emocionales y alteraciones de la relación madre-hijo (síndrome del niño vulnerable); qué información y cómo ésta debe ser dada al enfermo; incorporación del niño a la escuela y muchos más.

¿Aceptaré el pediatra este desafío? Seguramente sí.

M. Susana Rodríguez
Hospital de Pediatría
"Prof. Dr. J. P. Garrahan"

Artículo original**Frecuencia de enterocolitis necrotizante en recién nacidos policitémicos en relación a la exanguinotransfusión parcial**

Dres. CARLOS GARBAGNATI, JOSE M. CERIANI CERNADAS y STELLA COLONNA*

RESUMEN

Introducción. La policitemia es un factor de riesgo asociado con enterocolitis necrotizante. Un aumento de este riesgo se ha observado luego de la exanguinotransfusión parcial practicada a través de la vena umbilical. A fin de determinar si la vía utilizada en el recambio sanguíneo parcial se relacionaba con la frecuencia de enterocolitis necrotizante se realizó este estudio prospectivo y aleatorio.

Material y métodos. Se incluyeron 130 recién nacidos policitémicos (hematócrito venoso >65%) que requirieron exanguinotransfusión parcial. Cada recién nacido fue asignado al azar a recibir el procedimiento por vena umbilical (n=67) o por arteria-vena periférica (n=63).

Resultados. Ambos grupos fueron semejantes en peso al nacer, edad gestacional, sexo, Apgar al 1° y 5° minutos, valores del hematocrito y las horas de vida al realizar el procedimiento. La incidencia global de enterocolitis fue de 7,6%, pero no hubo diferencias significativas entre los dos grupos: 10,4% en la vía umbilical vs. 4,7% en la periférica (p=0,327). La severidad de la enfermedad también fue similar en ambos grupos. Todos los pacientes tuvieron buena evolución.

Conclusiones. Aunque estos datos muestran que las diferencias no fueron significativas, la probabilidad relativa del riesgo de enterocolitis necrotizante es mayor cuando se emplea la vía umbilical (Odds R=0,429; 95% IC: 0,109-1,688).

Palabras claves: policitemia, enterocolitis necrotizante, recambio sanguíneo parcial.

SUMMARY

Introduction. Polycythemia is a risk factor associated with necrotizing enterocolitis (NEC). An increased risk for NEC following partial exchange transfusion via umbilical venous catheterization has been reported. In order to determine if the route of partial exchange transfusion is related to NEC, a prospective and randomized study was carried out.

Material & methods. A total of 130 polycythemic infants (venous hematocrit >65%) who underwent partial exchange transfusion were included. They were randomly assigned to receive partial exchange transfusion either through an umbilical venous catheterization (n= 67) or a peripheral artery-vein (n=63).

Results. Both groups were similar in gestational age, birth weight, sex, Apgar score at 1 min., mean venous hematocrit before partial transfusion and postnatal age at the time of the exchange. The incidence of NEC in the whole population was 7.6% and no significant difference was found between groups: 10.4% in umbilical venous catheterization vs 4.7% in peripheral artery-vein. The frequency of severe NEC (grade 2) was similar in both groups.

Conclusions. Although our data showed no significant difference in the frequency of NEC post-partial exchange transfusion between groups, there was a slightly increased risk for NEC in the umbilical vein group (OR = 0.429, 95% CI: 0.109-1.688).

Key words: polycythemia, necrotizing enterocolitis, partial exchange transfusion.

ARCH ARG PEDIATR / 1994 / VOL. 92: 195

INTRODUCCION

La policitemia se observa entre un 2% y un 5% de todos los recién nacidos.^{1,2} El cuadro clínico es muy variable, desde la ausencia total de signos anormales hasta la presentación de signos clínicos, principalmente cardiorrespiratorios, renales, neurológicos y gastrointestinales, como manifestación de los órganos más frecuentemente afectados.^{3,4,5}

Entre los problemas gastrointestinales, se han observado distensión abdominal, intolerancia al alimento, residuo y particularmente destacable por su severidad, enterocolitis necrotizante (ECN).^{6,7,8,9}

Algunos estudios han sugerido que el riesgo de ECN en recién nacidos policitémicos se incrementa cuando son sometidos a un recambio sanguíneo a través de la vena umbilical mediante la colocación de un catéter en la misma.^{9,10,11}

Este estudio prospectivo y aleatorio se realizó para determinar si la vía utilizada en la exanguinotransfusión parcial se relacionaba con la incidencia de ECN, comparando la vía umbilical con

* División Neonatología, Departamento de Pediatría. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia: Dr. C. Garbagnati, Potosí 4135 (1181), Buenos Aires.

una vía periférica (arteria-vena periférica), a fin de evaluar la hipótesis de que el procedimiento realizado por la vena umbilical aumentaría la frecuencia de ECN.

Población

El estudio se llevó a cabo en el período comprendido entre abril de 1984 y febrero de 1989 e incluyó a recién nacidos policitémicos que debían ser sometidos a un recambio sanguíneo parcial para el descenso del hematócrito (Hto).

Criterios de inclusión en el estudio:

Recién Nacidos policitémicos comprendidos dentro de los criterios señalados para la indicación del recambio sanguíneo parcial y con las siguientes consideraciones:

- que no presentaran ningún signo de trastorno gastrointestinal (residuo, distensión abdominal y/o sangre en materia fecal) antes del procedimiento.
- que no presentaran malformaciones mayores.
- que no tuvieran signos de infección intrauterina (ictericia, petequias, hepatoesplenomegalia, microcefalia, etc.)
- que no presentaran signos de sepsis bacteriana temprana (shock, hipotensión arterial, apneas).

Un total de 130 recién nacidos cumplieron estos requisitos y fueron incorporados al estudio. Luego de su ingreso se los asignó aleatoriamente, mediante una tabla de números aleatorios, a dos diferentes grupos según la vía a emplear para el recambio sanguíneo: grupo de estudio: vía vena umbilical (n=67) y grupo control: vía arteria-vena periférica (n=63).

MATERIAL Y METODOS

Se definió policitemia cuando el valor de Hto central (vena antecubital) resultó igual o mayor a 65%. La técnica de obtención del Hto fue similar a la descrita anteriormente.¹

La exsanguinotransfusión parcial se realizó utilizando solución fisiológica y el volumen de recambio se calculó según la fórmula:

$$\frac{\text{peso} \times 0,8 \times (\text{Hto real} - \text{Hto deseado} \times 100)}{\text{Hto real}}$$

De acuerdo a las normas del Servicio, el recambio sanguíneo se indicó en aquellos pacientes que tenían un Hto central $\geq 65\%$ y que presentaban signos clínicos anormales o alteraciones de laboratorio (hipoglucemia, dificultad respiratoria, signos neurológicos, etc.) y a aquellos que tenían un Hto central $> 70\%$ tuvieran síntomas o no.

Los pacientes del grupo de estudio fueron canalizados por vena umbilical, utilizando la técnica estéril habitual, con un catéter de polivinilo que fue introducido hasta obtener un libre flujo a través del mismo. La posición del catéter no fue verificada radiológicamente. Se efectuaron recambios con alícuotas de 5 a 10 ml de sangre y solución fisiológica respectivamente, y la duración varió entre 10 y 20 minutos. El catéter fue retirado al finalizar el procedimiento y no se observaron complicaciones ni dificultades durante el mismo.

La vía periférica se realizó mediante la punción de la arteria radial, por donde se extrajo la sangre, y la infusión de solución fisiológica, por vena antecubital. Los volúmenes de extracción e infusión fueron iguales (procedimiento isovolumétrico). La duración fue cercana a los 20 minutos. En 8 recién nacidos (12%) hubo dificultades para continuar con el procedimiento a causa de la infiltración de la vía venosa o arterial. En 6 de ellos se pudo proseguir mediante una nueva punción de otros vasos y en 2 no fue posible localizar la arteria, por lo que se suspendió el procedimiento. En ambos ya se había efectuado más del 60% del recambio programado y el descenso del Hto se consideró adecuado, por lo que no fue necesario repetir la indicación. Asimismo, la evolución clínica fue satisfactoria.

Se consideró el diagnóstico de enterocolitis necrotizante ante la presencia de distensión abdominal, residuo biliar y sangre oculta o macroscópica en materia fecal, acompañados de alteraciones radiológicas: íleo o neumatosis intestinalis y/o aire libre en peritoneo. La severidad se estableció de acuerdo a la clasificación de Bell y colaboradores.¹²

Determinaciones estadísticas: en la comparación de las características de la población se utilizó la prueba de Student y entre aquellos recién nacidos que presentaron o no la enfermedad se emplearon las pruebas de chi cuadrado y de Fisher. Se empleó la relación de probabilidad (odds ratio) para determinar la tendencia del riesgo de presentar ECN según cuál fuera la vía utilizada para el procedimiento.

RESULTADOS

Las características de la población en ambos grupos fueron semejantes (*Tabla 1*). Se emplearon las pruebas de Fisher y de Student para comparar frecuencias y medias.

El nivel del Hto, la frecuencia de recién nacidos que recibieron alimentación y la aparición de síntomas relacionados con la policitemia antes del

TABLA 1
Características de la población en estudio

	Grupo VU n= 67	Grupo A-V n=63
Edad gestacional sem, media (± DE)	38,11 (2,49)	38,55 (2,08)
Peso g, mediana	2600	2785
PAEG n (%)	42 (62,7)	33 (52,3)
BPEG n (%)	20 (30)	22 (35)
Sexo femenino n (%)	35 (53)	24 (38)
Apgar 1º media (± DE)	7,95 (1,82)	7,52 (2,3)
Apgar 5º media (± DE)	9,59 (0,85)	9,39 (1,12)

VU: vena umbilical; A-V: arteria-vena.

PAEG: peso adecuado para la edad gestacional.

BPEG: bajo peso para la edad gestacional.

Nota: ninguna de las diferencias entre las variables fueron estadísticamente significativas.

procedimiento no mostraron diferencias significativas entre los grupos. Asimismo fue similar la edad (en horas) al momento del recambio. (Tabla 2).

Tabla 2
Variables relacionadas con la policitemia y frecuencia de enterocolitis

	Grupo VU n= 67	Grupo A-V n=63
Hto pre ETP, media (± DE)	70,85 (3,08)	70,11 (3,27)
Hto post ETP, media (± DE)	58,13 (5,59)	57,71 (4,75)
Alimentación pre ETP, n (%)	48 (71,6)	43 (68,2)
RN sintomáticos pre ETP n (%)	25 (37,3)	29 (46)
Horas de vida en la ETP media (± DE)	13,5 (9,97)	15,5 (9,27)
Enterocolitis necrotizante n (%)	7 (10,4)	3 (4,7)

VU: vena umbilical; A-V: arteria-vena; Hto: hematocrito.

ETP: exanguinotransfusión parcial; RN: recién nacidos.

Nota: ninguna de las variables presentó diferencias significativas.

La incidencia global de enterocolitis necrotizante fue de 7,6% (10/130). El grupo de la vía umbilical tuvo una incidencia de 10,4% (7/67) y el de la vía periférica, de 4,7% (3/63). Las diferencias no fueron significativas ($p=0,327$, prueba de Fisher, Tabla 2). El riesgo relativo RR: 0,71 (IC 95%: 0,46-1,11), sin embargo hubo una tendencia hacia un mayor riesgo de ECN cuando se empleó la vía umbilical (odds $r=0,429$, 95% IC: 0,109-1,688).

Las formas severas de ECN con neumatosis o perforación (grado 2/3 de la clasificación de Bell) se presentaron con similar frecuencia en ambos grupos: 57% en la vía umbilical y 63% en la periférica. No se observaron diferencias en los antecedentes perinatales ni en las variables relacionadas con la policitemia entre los pacientes con enterocolitis en cada grupo. Todos los recién naci-

dos tuvieron buena evolución, no obstante, 2 debieron ser operados por presentar perforación intestinal y en uno de ellos se realizó colectomía total.

Las características de los pacientes con enterocolitis, independientemente de la vía empleada para el recambio, no fueron significativamente diferentes de las de aquellos que no presentaron la enfermedad (Tabla 3).

TABLA 3
Características clínicas y valores del hematocrito en pacientes con enterocolitis y sin ella

	Sin ECN n=120	Con ECN n=10
Edad gestacional, sem, media (± DE)	38,30 (2,28)	38,30 (2,12)
Peso, g, mediana	2640	2845
Apgar, media (± DE)		
1 minuto	7,6 (2,1)	7,3 (2,6)
5 minutos	9,4 (0,98)	9,7 (0,48)
Hto. pre ETP media (± De)	70,5 (3,17)	69,6 (2,15)
Hto. post ETP media (± De)	56,02 (5,17)	56,8 (4,5)
Hora de vida en la ETP, media (± De)	12,3 (14,6)	10,7 (5,2)
RN alimentados* pre ETP, n (%)	83 (69)	6 (80)
RN sintomática pre ETP, n (%)	52 (43)	3 (30)

ETP: exanguinotransfusión parcial; Hto: hematocrito.

RN: recién nacidos; ECN: enterocolitis necrotizante.

*: en todos la alimentación fue con leche humana.

Nota: las diferencias no fueron significativas.

DISCUSION

La ECN es una entidad compleja que reconoce una etiopatogenia multifactorial. De alguna forma las alteraciones hemodinámicas en el área intestinal han sido implicadas como uno de los mecanismos relacionados. Entre éstos la policitemia ocupa un lugar destacado y es probablemente uno de los principales factores en los recién nacidos de término o con peso superior a los 2000 g.^{6,7,11}

Estudios en animales con policitemia han hallado una reducción del flujo sanguíneo en el aparato gastrointestinal.¹³ En neonatos humanos también ha resultado evidente que la policitemia produce cambios hemodinámicos que pueden alterar el flujo sanguíneo en diversos territorios. Recientemente Swetnam y col.¹⁴ demostraron esas alteraciones hemodinámicas en recién nacidos sintomáticos y los cambios beneficiosos que se producían luego del recambio sanguíneo parcial.

Mas allá de que la policitemia "per se" pueda

alterar la circulación enteral, algunos estudios en recién nacidos humanos hallaron una asociación entre el recambio sanguíneo parcial por vena umbilical y una mayor frecuencia de injurias gastrointestinales.^{9,10,11} Ha resultado difícil definir si las complicaciones intestinales son debidas a la policitemia o al procedimiento en sí y aún es motivo de controversias. Sin embargo, Black y colab.⁹ en un estudio prospectivo observaron que, cuando en un paciente coinciden ambas situaciones –policitemia y recambio sanguíneo– el riesgo de injurias gastrointestinales severas se incrementa significativamente. Ellos encontraron una mayor incidencia de ECN en recién nacidos policitémicos que habían sido tratados con exsanguinotransfusión parcial por vena umbilical, en contraste con aquéllos que no recibieron recambio sanguíneo y que fueron tratados sintomáticamente, pero no compararon diferentes vías en el procedimiento.

Por otra parte, también es evidente que la injuria de la mucosa intestinal puede presentarse en recién nacidos policitémicos no sometidos a recambio parcial. Asimismo, Wilson y colab.¹⁵ observaron que en 4 de 5 recién nacidos de término que presentaron ECN después del recambio sanguíneo, éste se había practicado por vía periférica.

No se conoce bien el mecanismo etiopatogénico de la injuria intestinal en recién nacidos policitémicos sometidos a recambio por la vía umbilical. Tal vez el intestino con compromiso vascular previo debido a la hiperviscosidad o a otra circunstancia desfavorable de las observadas con frecuencia en estos niños (bajo peso de nacimiento, asfixia perinatal), no podría tolerar el daño que significa una alteración brusca del flujo sanguíneo intestinal.

La ECN posterior a la exsanguinotransfusión también podría ser el resultado de la ubicación inapropiada del catéter en la vena umbilical con localización en el sistema porta. Sin embargo, se han descrito pacientes con ECN después del recambio en quienes la ubicación del catéter había sido intratorácica.¹⁶

Al ser la ECN un trastorno multifactorial resulta muy difícil determinar los principales mecanismos fisiopatológicos y existen considerables teorías acerca de este tema.¹⁷

Nuestro objetivo en este estudio fue determinar si la vía umbilical por sí misma aumentaba el riesgo de ECN en recién nacidos policitémicos, en comparación con la vía periférica, teniendo en cuenta que la población de ambos grupos era similar y que todos los pacientes cumplían con la indicación de recambio sanguíneo parcial.

El diseño utilizado no permite evaluar el rol del recambio como tal, ya que no se incluyeron recién nacidos que no hubieran sido sometidos al procedimiento.

Si bien la frecuencia de ECN fue más alta en el grupo con exsanguinotransfusión por vía umbilical, las diferencias no fueron significativas. Sin embargo, es interesante hacer notar que el escaso número de pacientes con ECN en cada uno de los grupos (7 del grupo de la vía umbilical y 3 en el de vía periférica) disminuyó mucho la fuerza de las pruebas estadísticas como para poder establecer comparaciones entre ellos. Aún así la probabilidad relativa del riesgo (odds ratio) de padecer ECN nuestra que el mismo fue más alto en los pacientes en quienes el recambio se realizó por medio de un catéter umbilical.

Es difícil atribuir exclusivamente este mayor riesgo a la vía utilizada, ya que cuando se emplea la arteria-vena periférica el procedimiento es isovolumétrico, es decir entra y sale el mismo volumen de líquido en una misma unidad de tiempo. Por el contrario, en el procedimiento usualmente empleado por la vía umbilical, la salida de sangre y la entrada de solución fisiológica son alternadas. Teóricamente esto podría modificar más sustancialmente el flujo sanguíneo intestinal al producir algún mecanismo de isquemia o "robo" en una mucosa previamente predispuesta por la policitemia. Evidencias halladas en algunos estudios¹⁸, en los que el recambio sanguíneo se practicó isovolumétricamente, extrayendo mediante un catéter colocado en la vena umbilical e infundiendo a través de una vena periférica, demostraron una muy baja frecuencia de alteraciones gastrointestinales posteriores al recambio. Esto apoyaría la teoría de que la técnica isovolumétrica es más apropiada, independientemente de la vía empleada.

Por cierto que el practicar la exsanguinotransfusión parcial en forma isovolumétrica no previene totalmente la aparición de ECN, lo cual queda demostrado por el 5% de incidencia en el grupo con recambio periférico que se observó en nuestro estudio y por otras experiencias ya señaladas.¹⁵

Esto replantea un tema sobre el cual existen considerables controversias y conductas diferentes, como es la indicación del recambio sanguíneo parcial en neonatos policitémicos. En los recién nacidos sintomáticos no parecería haber dudas acerca de los beneficios del recambio y en la gran mayoría de los pacientes, si los signos anormales son realmente debidos a la policitemia, la mejoría clínica es muy rápida. En los recién nacidos asin-

tomáticos es difícil definir quiénes requieren este tratamiento, ya que no surgen claramente sus beneficios ni tampoco se ha demostrado que el pronóstico ulterior sea mejor.⁸ Es probable que en estos neonatos el recambio pueda estar indicado cuando el Hto sea notablemente elevado (>70%) y ésa es la conducta que aún mantenemos nosotros, si bien no está avalada por ningún estudio controlado y por lo tanto, es empírica.

En cuanto al rol del recambio sanguíneo parcial en la etiopatogenia de la ECN en recién nacidos policitemicos, serán necesarios nuevos estudios para su mejor identificación.

Mientras tanto es probable que el empleo de las técnicas que produzcan menores alteraciones en el flujo intestinal, tal como serían las isovolumétricas, podría disminuir el riesgo de ECN en estos neonatos. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Ceriani Cernadas, J.M.; Garbagnati, C.; Lupo, E.: *Policitemia neonatal: incidencia y factores perinatales asociados*. Arch Arg Pediatr 1983; 81: 19-24.
2. Wirth, F.H.; Golberg, K.E.; Lubchenco, L.O.: *Neonatal hyperviscosity: incidence*. Pediatrics 1979; 63: 833-36.
3. Hathaway, W.E.: *Neonatal hyperviscosity*. Pediatrics 1983; 72: 567-69.
4. Wiswell, T.E.; Cornish, J.D.; Northam, R.S.: *Neonatal polycythemia: frequency of clinical manifestations and other associated findings*. Pediatrics 1986; 78: 26-30.
5. Ceriani Cernadas, J.M.; Garbagnati, C.: *Frecuencia de las manifestaciones clínicas asociadas a policitemia neonatal y su correlación con algunas variables perinatales*. Arch Arg Pediatr 1988; 86: 10-16.
6. Leake, R.D.; Thanopoulos, B.; Nieberg, R.: *Hyperviscosity syndrome associated with necrotizing enterocolitis*. Am J Dis Child 1975; 129: 1192-4.
7. Hakanson, D.O.; Oh, W.: *Necrotizing enterocolitis and hyperviscosity in the newborn infant*. Pediatrics 1977; 90: 458-61.
8. Black, V.D.; Lubchenco, L.O.; Koops, B.L. et al: *Neonatal hyperviscosity: Randomized study of effect of partial plasma exchange transfusion on long-term outcome*. Pediatrics 1985; 75: 1048-53.
9. Black, V.D.; Rumack, C.M.; Lubchenco, L.O.; Koops, B.L.: *Gastrointestinal injury in polycythemic term infants*. Pediatrics 1985; 76: 225-31.
10. Livaditis, A.; Wallgren, G.; Faxelius, G.: *Necrotizing enterocolitis after catheterization of the umbilical vessels*. Acta Pediatr Scand 1974; 63: 277-82.
11. Wilson, R.; del Portillo, M.; Schmidt, E. et al: *Risk factors for necrotizing enterocolitis in infants weighing more than 2000 gr*. Pediatrics 1983; 71: 19-22.
12. Beel, M.J. et al: *Neonatal necrotizing enterocolitis, therapeutic decisions based on clinical staging*. Ann Surg 1978; 187: 1.
13. Le Blanc, M.H.; D'Cruz, C.; Pate, K.: *Necrotizing enterocolitis can be caused by polycythemia in the newborn dog*. Pediatr Res 1984; 18: 332 A.
14. Swetnam, S.M.; Yabek, S.M.; Alverson, D.C.: *Hemodynamic consequences of neonatal polycythemia*. J Pediatr 1987; 110: 443-7.
15. Wilson, R.; Kanto, W.P.; Mc Carthy, B.J. et al: *Age at onset of necrotizing enterocolitis: An epidemiologic analysis*. Pediatr Res 1982; 16: 82-4.
16. Thamgavel, M.; Pomenance, J.; Raj, C.: *Catheter tip localization during umbilical venous exchange transfusion and necrotizing enterocolitis*. Pediatrics 1982; 69: 799-800.
17. Garbagnati, C.: *Enterocolitis necrotizante*. En *Neonatología práctica*, Ceriani Cernadas J.M.; 2da. Edición. Editorial Panamericana. Buenos Aires, 1991.
18. Hein, H.A.; Lathrop, S.S.: *Partial exchange transfusion in term, polycythemic neonates: absence of association with severe gastrointestinal injury*. Pediatrics 1987; 80: 75-8.

Artículo original

Cefaclor y cefadroxilo en el tratamiento de infecciones urinarias pediátricas

Dres. IRENE GRIMOLDI*, RAUL RUVINSKY**, JUAN M. CASELLAS***, RAMON EXENI*,
PATRICIA LANDA**, MARIA A. IRIBARREN*** y ALICIA FARINATI***

RESUMEN

Introducción. La elevada incidencia de infección urinaria (I.U.) en pediatría, junto al aumento de la resistencia de las cepas de *Escherichia coli* en nuestro medio, determina la necesidad de buscar nuevas opciones terapéuticas. Para ello se ha comparado la efectividad y tolerancia de cefaclor (CCL) vs. cefadroxilo (CDX) para el tratamiento de la I.U. en pacientes pediátricos.

Material y métodos. Se trataron 60 pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 7 y 156 meses portadores de I.U. Se realizó un estudio multicéntrico comparativo, al azar, en el que se utilizó CDX a 30 mg/kg/día o CCL a 40 mg/kg/día, ambos cada 12 horas por vía oral. La duración del tratamiento fue de 3 y 10 días para infección urinaria baja (I.U.B) e infección urinaria alta (I.U.A.) respectivamente, de acuerdo a los criterios de localización utilizados.

Resultados. La erradicación del germen inicial fue de 90,3% en los tratados con CCL vs. 93,1% en los tratados con CDX. En I.U.A se logró la curación en el 94,4% con CCL y 84,6% con CDX y en I.U.B. 100% y 81,8% respectivamente, siendo las diferencias estadísticamente no significativas, independientemente de la localización.

Conclusiones. Ambos antimicrobianos demostraron ser efectivos para el tratamiento de la I.U., presentando los dos muy buena tolerancia oral, CCL presentó mejor actividad frente a las cepas de *E. coli* aisladas, por lo que consideramos que es una alternativa efectiva para el tratamiento de la IU en pediatría.

Palabras claves: resistencia bacteriana, efectividad, tolerancia oral.

SUMMARY

Introduction. The high incidence of urinary tract infection (UTI) in pediatrics, and the increment in the antibiotic resistance of *Escherichia coli* (*E. coli*) species determines the attempt to find new therapeutic options. The effectiveness and tolerance of Cefaclor (CCL) vs. Cefadroxilo (CDX) in the treatment of UTI in the pediatric population had been compared.

Material and methods. A multicentric, comparative and randomized study was performed. Sixty infants and children (age 7 months to 156 months) were included. The population was divided by scores in two groups according to localization of UTI: 36 patients were diagnosed with high UTI and 24 patients, with low UTI.

The patients were treated either with CDX 30 mg/kg/day or CCL 40 mg/kg/day administered both orally and every 12 hours. The treatment lasted 10 days in case the UTI was considered high and 3 days when it was diagnosed as low.

Results. During treatment the absence of organisms was 90,3% in patients treated with CCL vs 93,1% in those who received CDX. In the group with high UTI, treatment was effective in 94,4% of the patients treated with CCL and 84,6% of those treated with CDX. In the group with low UTI, 100% and 81,8% of effectiveness respectively.

The differences are not statistically significant and are not related to localization.

Conclusions. Both drugs showed to be effective for the treatment of UTI. Oral tolerance was very good, but CCL had better activity against isolated strains of *E. coli*, considering this drug and effective option for treatment of UTI in pediatric population.

Key words: bacterial resistance, efficacy, oral tolerance.

INTRODUCCION

Las infecciones urinarias (I.U.) ocupan el tercer lugar en frecuencia dentro de la patología infecciosa pediátrica en nuestro medio. En el período de la lactancia prevalecen luego de las infecciones

respiratorias altas y bajas y la enfermedad diarreica. En este período las I.U. prevalecen en el sexo masculino pero luego predominan en las niñas. Se estima que hasta 1/3 de las I.U. pediátricas tienen localización renal aunque no siempre se manifiestan signos o síntomas que permitan su sospecha.

El tratamiento de las I.U. pediátricas en algunos países no ofrece mayores dificultades por registrarse todavía una adecuada respuesta a la mayoría de los antibióticos. En Argentina, la resis-

* Hospital de Niños de San Justo, Prov. Buenos Aires.

** Hospital "Dr. Carlos G. Durand". Capital Federal.

*** Centro de Estudios en Antimicrobianos, Martínez, Prov. Buenos Aires.

tencia de *Escherichia coli* (*E. coli*), especie responsable del 90-95% de las infecciones urinarias bajas (I.U.B.) en pediatría y del 80-85% en mujeres adolescentes, es del 60% para aminopenicilinas y del 30-40% para cotrimoxazol.¹ Hemos demostrado en cepas seleccionadas que esta resistencia es a muy alto nivel.²

En el caso de ampicilina o amoxicilina las CIM 50 de estas cepas resistentes están por encima de 2.000 mg/l debido a que es frecuente la hiperproducción de beta-lactamasas de tipo TEM-1, lo que da lugar además a que, aproximadamente un 20-30% de estas cepas, sean también resistentes a ampicilina-sulbactama y a amoxicilina clavulanato.^{3,4} Para trimetoprima-sulfametoxazol, pudimos comprobar la resistencia a trimetoprima en más del 70% de las cepas de *E. coli* resistentes, con un valor de CIM 50 de 1.000 mg/l.²

Esta elevada resistencia determina las fallas terapéuticas ya que, a pesar de la excelente biodisponibilidad urinaria de ampicilina, amoxicilina y trimetoprima, no pueden alcanzar los niveles necesarios para superar la concentración a la que son resistentes las cepas de *E. coli* mencionadas.

Ante estas dificultades y ante la imposibilidad de usar hasta el momento quinolonas en pacientes pediátricos, se hace necesario disponer de otras alternativas.

Cefaclor (CCL) es una cefalosporina oral con muy buena actividad sobre estafilococos, estreptococos beta-hemolíticos, neumococos, *N. catarrhalis* y muchas cepas de *Haemophilus spp.*, razón por la cual es un antimicrobiano eficaz en el tratamiento de infecciones respiratorias altas.

Dado que en los países desarrollados ampicilina, cotrimoxazol y cefaloxina pueden usarse sin inconvenientes, no se intentó en los mismos el empleo de CCL en las I.U.

Sin embargo, en los primeros estudios in vitro realizados con CCL se comprobó que era más activo que cefalexina y cefadroxilo frente a *E. coli* debido a su mayor afinidad sobre las proteínas ligadoras de penicilinas 1A, 1B y 3, a su buen pasaje a través de la membrana externa y a su mayor actividad sobre beta-lactamasas tipo TEM-1.

Dada la particular capacidad de hiperproducir beta-lactamasas que presentan las cepas argentinas de *E. coli*, Casellas y col. efectuaron un estudio in vitro para verificar la hipótesis de la supuesta eficacia de CCL.⁶ Para ello ensayaron 100 cepas aisladas sucesivamente de la orina de pacientes portadores de I.U. que fueran simultáneamente resistentes a ampicilina y trimetoprima-sulfametoxazol. Comprobaron que CCL presentaba activi-

dad sobre el 93% de estas cepas, superando en eficacia a aminopenicilinas más sulbactama, cefalosporinas de primera generación y nitrofuranos.

CCL alcanza un nivel urinario de 200 a 300 mg/l y un nivel sérico de 15 mg/l luego de la administración de una dosis de 40 mg/kg, p.o.⁷, de los cuales 1/3 parte se estima que se concentra en tejido renal (basado en experiencias con animales).⁸ Las CIM 90 para las cepas de *E. coli* hiperproductoras de beta-lactamasa TEM-1 es de 4 mg/l (Casellas y col. experiencias no publicadas). Por ello puede esperarse de CCL una buena actividad en este tipo de infecciones.

En investigaciones previas, Casellas y colaboradores demostraron la buena actividad de CCL sobre las cepas de *E. coli* aisladas de I.U.⁹ y también hemos comprobado por curvas de muerte efectuadas con orinas de voluntarios y por poder bactericida sérico que CCL posee una buena actividad bactericida frente a una cepa de *E. coli* hiperproductora de beta-lactamasa TEM-1.⁴

Posteriormente se demostró que CCL resultó altamente efectivo en I.U.B. en mujeres.¹⁰

Cefadroxilo (CDX) es una cefalosporina oral de primera generación frecuentemente utilizada en pediatría para el tratamiento de las I.U. y que, tal como el CCL, se administra dos veces por día.

OBJETIVO

Comparar la efectividad terapéutica de CCL vs. CDX, vía oral en el tratamiento de las I.U. en pacientes pediátricos.

Población

Ingresaron al estudio pacientes pediátricos que cumplieron las siguientes condiciones:

Criterios de inclusión:

- Ambos sexos,
- edad entre 2 meses y 14 años,
- pacientes que no registraron hospitalizaciones en los 3 meses previos al estudio,
- con uno o más de los siguientes síntomas sugestivos de I.U.: fiebre, anorexia, dolor abdominal y/o lumbar, vómitos, alteración del estado general, polaquiuria, disuria, incontinencia, enuresis, hematuria, orina turbia,
- cuya infección urinaria permitiera antibioterapia por vía oral en ausencia de sintomatología digestiva,
- que no hubieran sufrido instrumentaciones o cateterismo de la vía urinaria y que no presentaran malformaciones urológicas conocidas,
- que no hubieran recibido antibióticos de ningún tipo en las últimas dos semanas,

h) Con diagnóstico confirmado por un examen cito-bacteriológico de la orina que demostrara:

- bacteriuria de 10^4 o más UFG/ml y más de 5 leucocitos por campo de 400 x en el sedimento urinario (en el caso de que se aislara más de 1 especie, el cultivo debía repetirse).

Criterios de exclusión:

- a) Edad menor de 2 meses o mayor de 14 años,
- b) pacientes que requirieran a criterio del investigador la utilización de antibióticos parenterales,
- c) que presentaran antecedentes de alergia a beta-lactámicos,
- d) insuficiencia renal o hepática,
- e) malformaciones de la vía urinaria obstruida o vejiga neurogénica,
- f) déficit inmunitario:
 - Neutropenia menor de 1.500 polinucleares neutrófilos por mm^3 .
 - Pacientes HIV positivos.
- g) síndrome de malabsorción,
- h) cepas recuperadas del urocultivo que fueran resistentes a ambos antibióticos comparativos.

Muestra: Se constituyó con 60 pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento empleando el método de tabla de números, previo consentimiento oral de los padres.

El estudio fue realizado en el Hospital de Niños de San Justo y en la División de Pediatría del Hospital Durand. Fecha: junio 1992-junio 1993.

MATERIAL Y METODOS

Conducción del estudio

Primera consulta: Antes del tratamiento se efectuó el estudio clínico del paciente y la toma de muestras de orina y de sangre para el cultivo. A continuación se inició el tratamiento administrando de acuerdo a la asignación al azar:

- CCL 40 mg/kg/día cada 12 hs.
- CDX 30 mg/kg/día cada 12 hs.

La duración del tratamiento fue de 10 días ó 3 días, dependiendo de las siguientes condiciones:

- 10 días: niño menor de 1 año o primer episodio de I.U. o fiebre o dolor lumbar, signos sospechosos de infección urinaria alta (I.U.A.).
- 3 días: niño mayor de 1 año o signos de I.U.B. en los que se hubiera descartado I.U.A. Se realizó control clínico evolutivo y urocultivo a las 48-72 hs (intratratamiento) y a los 7-15 días (postratamiento).

Estudios bacteriológicos

Se efectuó estudio del sedimento urinario en fresco con contraste de fase (400 x), coloración de

gram y urocultivo.

Se consideraron infectados los pacientes que presentaron más de 10^4 UFC/ml de un cultivo monomicrobiano y sedimento con 5 leucocitos por campo o más. La identificación bacteriana se realizó por métodos convencionales y en los casos en que se aislaron cepas de *E. coli* (en el cultivo inicial y posterior) se intentó diferenciar persistencia de reinfección utilizando el equipo API (Merck Química), Enterotube (Roche) o el esquema propuesto por Stock G. y col.¹²

Se determinó la sensibilidad a CCL y CDX por medio de monodiscos de 30 meg (Bioanalítica Argentina) y por CIM según recomendaciones de la NCCLS M7 A2.

CCL fue provisto por Laboratorio Dow Lepetit-Argentina.

CDX provisto por Laboratorio Argentina-Argentina.

Se consideraron sensibles las cepas cuya CIM para CCL y CDX fue menor o igual a 8 mg/l.

Otras determinaciones

- Capacidad hemolítica de las cepas de *E. coli*: se inoculó el cultivo de *E. coli* en fase logarítmica en placas de agar base Columbia (Merck Química) adicionadas de 3% de sangre ovina incubando a 35° C y observando la presencia de hemólisis a las 48 hs. Se realizó una posterior incubación adicional a 4 -12° C y otra lectura a las 48 hs.

- Determinación de la hemoaglutinación manosa-resistente en las cepas de *E. coli*: Se efectuó por el método descrito por Evans D.G.¹²

- Determinaciones en sangre: Se realizaron estudios del título de anticuerpos anti O en sangre circulante frente a las cepas de bacilos gramnegativos mediante el método de Casellas J.M. y col. Se consideraron significativos títulos iguales o mayores a 1/500.

Se efectuó recuento y fórmula leucocitaria y eritrosedimentación.

Items para establecer la localización de la I.U.

A los fines de evaluar los resultados del tratamiento se estableció un puntaje para determinar la localización de la I.U.

- Hipertermia > 38°C
- Dolor lumbar
- Leucocitosis > 10.000 (>70% neutrófilos)
- ESD >25 mm/1ra hora o PCR >40 mg/%
- Cilindros leucocitarios
- Anticuerpos circulantes > 1/500
- Cepa hemolítica
- Densidad urinaria < 1015

Se consideró I.U.A. si estaban presentes la mitad o más de los items. Si no alcanzaba el puntaje

pero se detectaban cilindros leucocitarios y/o anticuerpos circulantes, también se incluyó como I.U.A. Se consideró probable I.U.B. al estar presentes menos de la mitad de los ítems evaluados.

Criterios de evaluación

El diagnóstico final se basó en los criterios clínicos y bacteriológicos.

Se consideró curación clínica la desaparición de los síntomas y signos comprobados o manifestados en el examen clínico pretratamiento. La persistencia de algunos de ellos se consideró mejoría clínica y la de la mayor parte, fracaso clínico.

La desaparición en ambos cultivos del germen recuperado inicialmente se consideró curación bacteriológica o eficacia. La desaparición en el primer control del germen inicial con recuperación de otro en el segundo cultivo se consideró reinfección. La persistencia del germen inicial (igual biotipo y antibiograma) en el primer control y el segundo se consideró fracaso bacteriológico.

Análisis estadístico

El método empleado fue la determinación de los límites de confianza para la diferencia entre dos proporciones independientes.

RESULTADOS

En este trabajo fueron incluidos 60 niños cuyas edades oscilaron entre los 11 meses y 13 años (Tabla 1).

TABLA 1
Pacientes incluidos en el estudio

Pacientes	Mujeres	Varones	Edad X (meses)	Rango de edad (meses)
60	57	3	60	11-56

De 36 pacientes con I.U.A., 18 recibieron CCL y 18 CFX. De 24 pacientes con I.U.B., 13 recibieron CCL y 11 CFX.

En la Tabla 2 puede observarse la sensibilidad y CIM 90 de las bacterias recuperadas en el cultivo inicial.

En las Tablas 3 y 4 se describen la distribución de las bacterias aisladas y rangos de CIM teniendo en cuenta la localización de la I.U.

En la Tabla 5 se detallan los porcentajes de erradicación y persistencia prescindiendo de la localización de la I.U.

Los resultados del tratamiento con CCL y CDX en función de la localización de la I.U. se presentan en la Tabla 6.

De acuerdo a lo observado en la Tabla 5 se

TABLA 2
Sensibilidad y CIM 90 de las bacterias recuperadas en el cultivo inicial

Antimicrobianos	S* (%)	S.I.** (%)	R (%)	CIM 90 (mg/l)
CCL n: 31	97	3	0	4
CDX n: 29	70	15	15	32

S: Sensible.

S.I.: Sensibilidad intermedia.

R.: Resistente.

* Significación de la diferencia de proporciones: CCL fue significativamente más sensible que CDX ($p \geq 0,0001$).

** Respecto a sensibilidad intermedia (S.I.), fue mayor para CDX, con baja potencia estadística.

Tablas 3 y 4: Distribución según localización de los gérmenes recuperados en el cultivo inicial y su sensibilidad a CCL y CDX (rangos de CIM).

TABLA 3
I.U.A. N = 36

Cultivo inicial Germen recuperado	Nº	Rango de CIM (mg/l)	
		CCL n=17	CDX n=16
<i>E. coli</i>	34	0,12-16	1-64
<i>P. mirabilis</i>	2	0,5-1	2-8

TABLA 4
I.U.B. N = 24

Cultivo inicial Germen recuperado	Nº	Rango de CIM (mg/l)	
		CCL n=12	CDX n=11
<i>E. coli</i>	23	0,5-16	2-128
<i>K. pneumoniae</i>	1	2	4

TABLA 5
Resultado del tratamiento en función del antimicrobiano utilizado

Droga	Curación	Re-inf	Persistencia	Total
CCL	24	4	3	31
CDX	24	3	2	29
Total	48	7	5	60

registró erradicación del germen en el 90,3% del grupo CCL (28/31) y en el 93% del grupo CDX (27/29), sin diferencias porcentuales significativas.

En la Tabla 6 se registraron los resultados obtenidos según localización de la I.U. En las I.U.A. se erradicó el germen en el 94,4% (17/18) del grupo CCL vs 100% del grupo CDX (18/18), sin diferencias porcentuales. En las I.U.B. el 84,6% (11/13) del grupo CCL

TABLA 6
Resultado del tratamiento en función del antimicrobiano utilizado y la localización de la I.U.

	CCL				CDX				Total
	C	RI	P	Sub-total	C	RI	P	Sub-total	
IUA	14	3	1	(18)	16	2	0	(18)	36
IUB	10	1	2	(13)	8	1	2	(11)	24
Total	24	4	3	31	24	3	2	29	60

C: Curación
 RI: Reinfección
 P: Persistencia

vs 81,8% del grupo CDX. Tampoco se registraron diferencias porcentuales significativas.

CONCLUSIONES

1- En el grupo tratado con CCL la erradicación del germen inicial fue del 90,3% vs. 93,1% en los tratados con CDX.

2- CCL erradicó el 94,4% del germen inicialmente recuperado en niños catalogados como I.U.A., en tanto que CDX lo consiguió en el 84,6%.

3- En los pacientes considerados como I.U.B., CCL logró la erradicación en el 100% de los gérme-

nes iniciales mientras que CDX con el 81,8%.

4- El análisis comparativo de los resultados referidos a la erradicación del germen causal de la I.U., para los dos antimicrobianos en estudio, resultó estadísticamente no significativo ($p > 0,5$), independientemente de la localización.

COMENTARIO

En los pacientes tratados con CCL hubo uno con I.U.A. por *E. coli* en el que persistió el germen (CIM CCL 0,25 mg/l) y dos con I.U.B. por *E. coli* (CIM 2 y 4 mg/l respectivamente). En los tratados con CDX hubo persistencia en 2 pacientes con I.U.B. por *E. coli* (CIM 8 y 128 mg/l respectivamente).

La ausencia de efectos adversos con los antimicrobianos estudiados reafirmaron la buena tolerancia oral de las cefalosporinas en pediatría.

Los criterios seguidos para la localización de la I.U. ya han sido empleados por nuestro grupo de trabajo, demostrando una vez más su utilidad para presumir I.U.A. de I.U.B., decidir tiempo de tratamiento y evaluar los resultados obtenidos considerando que las cepas estudiadas presentaron un 97% de sensibilidad frente a Cefaclor y, por los resultados obtenidos en ambos grupos de pacientes, pensamos que es una buena alternativa para el tratamiento de la I.U. pediátrica. ■

BIBLIOGRAFIA

- Programa COBAC. Subcomisión de antimicrobianos de SADEBAC (AAM). Editorial Asociación Argentina de Microbiología-Buenos Aires. 1992 (en prensa).
- Morosini, I.; Negri, M.C.; Casellas, J.M. et al: Niveles de resistencia a trimetoprima en cepas de *E. coli* aisladas de materiales clínicos. Act Infect 4: 102-107, 1989.
- Casellas, J.M.; Negri, M.C.; Morosini, M.I. et al: Alteración de los parámetros de sensibilidad a aminopenicilinas con el empleo asociado de sulbactama. 4º Congreso Panamericano de Enfermedades Infecciosas. Caracas 1989. Abstract 108 IV-1.
- Casellas, J.M.; Arenosos, H.; Soutric, J. et al: Estudio comparativo *in vitro* e *in vivo* de tres asociaciones de inhibidores suicidas de beta lactamasas. Rev. Española Quimioterapia 6: 289-297, 1993.
- Curtis, N.A. et al: Affinities of penicillin-binding proteins of *E. coli* K 12 and their antibacterial activity. Antimic Agents Chemot 16: 533-5, 1979.
- Casellas, J.M.; Farinati, A.E.: Infecciones urinarias extrahospitalarias en el sexo femenino. Laboratorio Lepetit (Eds) pp 16-26. Buenos Aires, 1992.
- Mc. Cracken, G.Jr.; Ginsburg, C.M.: Pharmacokinetics of Cefaclor in infants and children. Current Chemot. 2: 882-884, 1972.
- Sullivan, H.R.; Due, S.L.; Kan, D. et al: Metabolism of (14C) cefaclor: a cephalosporin antibiotic in three species of animals of laboratory. Antimic Agents Chemot 10: 630-638, 1976.
- Casellas, J.M.; Villar, H. et al: Curvas de matanza con orinas de voluntarios que recibieron cefpodoxina. Rev Argent Infect Vol. VI 3-10, 1992.
- Casellas, J.M.; Bogetti, H.; Iribarren, M.A. et al: Efectividad comparativa de cefalosporinas y trimetoprima-sulfametoxazol en el tratamiento de I.U. bajas en mujeres sexualmente activas. II Congreso de la Sociedad Arg. de Infectología Abs. N° 77 1992.
- Stock, G.; Mohnblatt, E.; Farinati, A.: Esquema para la biotipificación de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*: su aplicación en el laboratorio microbiológico clínico. V Congreso Argentino de Microbiología Abs. E. 28 Mar del Plata 1988.
- Evans, D.J.; Dupont, H.L.; 14 et al: Hemoagglutination patterns of enterotoxigenic and enteropatogenic *E. coli* determined with human, bovine, chicken and guinea pig erythrocytes in the presence and absence of mannose. Infect Immun 23: 336-343. 1979.

Artículo original**Epidemiología del síndrome de Down en la provincia de Jujuy**

Dres. JOSE E. DIPIERRI* , RODOLFO C. QUINTEROS**, EMMA ALFARO* y MARIA ROMERO**

RESUMEN

Introducción. El síndrome de Down (SD) es la anomalía numérica más frecuente de los cromosomas autosómicos y representa la principal causa genética de retardo mental. Si bien existen abundantes estudios a nivel mundial y latinoamericano, se desconocen las características de presentación de esta patología en la provincia de Jujuy (República Argentina). El objetivo de este trabajo fue analizar la epidemiología del SD en esta provincia y compararla con las de la literatura.

Material y métodos. A partir de distintas fuentes de información se establecieron y/o estimaron las siguientes variables: incidencia expresada en tasa de SD/10.000 nacimientos totales, tipo de anomalía cromosómica (TAC) (trisomía 21 simple y por translocación), distribución por sexo (proporción sexual) (PS), recurrencia familiar de trisomía 21 libre (RF), promedio de la edad materna (EM) y paterna (EP), promedio del peso al nacimiento (PN), paridad, porcentaje de metrorragia por mes de gestación y estacionalidad (E).

Resultados. La incidencia de SD fue de 13,8/10.000 RN. El TAC más frecuente fue la trisomía 21 libre (98,07%), seguida por la trisomía 21 por translocación (1,93%). No se detectaron mosaicismos y el 100% de las translocaciones fueron "de novo". No se observó ninguna particularidad en relación a PS. La RF fue del 0,97%. La EM promedio fue de 32,40 ± 8,14 años y la EP de 34,94 ± 9,26 años. Los PN de los niños SD se ubicaron en categorías de peso bajas con un PN promedio de 2.963,94 ± 601,49 g. Para 5 pariciones o más las madres de los niños con SD registraron un porcentaje superior de nacimientos al de las madres de la población control y el 45,89% de ellas fueron mayores de 35 años de edad al momento del nacimiento de un niño con SD. El 18,93% de los embarazos Down presentaron metrorragias y de éstas el 46,7% ocurrieron en el primer trimestre. En cuanto a E se observó que el mayor porcentaje correspondió a otoño (28,3%), seguido por verano (27,8%), invierno (23,4%) y primavera (20,5%).

Conclusiones. Se compararon estos resultados con los de la literatura concluyéndose que, en general, son similares a los encontrados en otros estudios realizados en distintos países del mundo y especialmente de Latinoamérica y que las variaciones halladas con respecto a algunos parámetros, TAC y paridad, pueden atribuirse probablemente a las características étnicas y a las pautas reproductivas culturales de la población estudiada.

Palabras claves: síndrome de Down, epidemiología, provincia de Jujuy

SUMMARY

Introduction. Down's syndrome (DS) is the most frequent numerical anomaly of the autosomic chromosomes and it represents the main genetic cause of mental retardation. Although there are many studies worldwide, including Latin American, the characteristics of presentation of this pathology in Jujuy province are still unknown. The goal of this paper was to analyse the epidemiology of Down's syndrome in this province.

Materials and methods. From different sources of information the following variables were established and/or estimated: incidence (rate of DS/10.000 total newborns), type of chromosomal abnormality (TCA) (free trisomy 21 and by translocation), sex distribution (sex ratio, SR), family recurrence (FR), mean maternal and paternal age (MA and PA), mean birth weight (BW), delivery, percentage of methrorragia by month of gestation, and seasonality (S).

Results. The rate of DS was of 13.8/10.000 newborn. The most frequent TCA was the free trisomy 21 (98.07%) followed by trisomy 21 due to translocation (1.93%). Mosaicism were not detected and 100% of the translocation were "de novo". No peculiarity was observed in relation to SR. The FR was 0.97%. Mean MA was 32.4 ± 8.14 years old and mean PA was 34.94 ± 9.26 years old. The BW of DS children corresponded to low-weight categories, averaging BW of 2.963,94 ± 601.49 g. For 5 or more parturitions the mothers of DS children registered a higher percentage of births than that of mothers of the control group and 45.89% of them were older than 35 years old at the moment of the birth of DS child. Of the DS pregnancy cases, 18.93% presented methrorragia and of this 46.7% occurred in the first three months. Concerning S, it was observed that the highest percentage corresponded to autumn (28.3%) followed by summer (27.8%), winter (23.4%) and spring (20.5%).

Conclusions. These results were compared to those of literature and their significance was analyzed concluding that, in general, they were similar to those found in other studies conducted in different countries around the world and specially in Latin America and that the variations found in some parameters, such as the TCA and pregnancy, may probably be attributed to the ethnic characteristics and the reproductive and cultural behavior of the population analyzed.

Key words: Down's syndrome, epidemiology, Jujuy province

* Instituto de Biología de la Altura (INBIAL)-Universidad Nacional de Jujuy (UNJUY). Unidad de Genética Médica. Hospital de Niños de Jujuy.

** Servicio de Neonatología. Hospital Pablo Soria.

INTRODUCCION

El síndrome de Down (SD) es la anomalía numérica más frecuente de los cromosomas autosómicos que afecta al recién nacido¹ y la principal causa de retardo mental de origen genético, en los países industrializados.²

Se trata de la primera aberración cromosómica descrita en el hombre. En 1959 Lejeune y col.³ precisaron la etiología de esta cromosopatía al identificar un cromosoma acrocéntrico pequeño y supernumerario en el cariotipo de individuos con el fenotipo SD. Estudios citogenéticos y moleculares⁴ más recientes sugieren que la causa suficiente del SD es una región crítica confinada a un corto segmento de 400 a 3.000 kilobases que abarca probablemente el área comprendida entre los loci D21S55 y COL6A1, localizada en la parte proximal de la banda 22.3 del brazo largo del cromosoma 21(21q 22.3). Sin embargo, no se excluye la participación de otros segmentos del par 21, ya que se ha sugerido que la región crítica podría incluir también la banda 21q22.2 y parte de la banda distal 21q22.1.⁵

El SD es una cromosopatía que ha sido informada en todos los países y grupos étnicos. No existen datos confiables para todas las poblaciones; sin embargo, considerando la patogénesis del SD, puede asumirse que su incidencia es probablemente del mismo orden de magnitud a nivel mundial.⁶

Las variaciones interpopulacionales observadas corresponderían a diferencias en la distribución por grupo etario materno. Es decir que la incidencia del SD estaría afectada por la estructura etaria de la población considerada y sus patrones reproductivos.⁷

El diagnóstico prenatal sistemático es un nuevo factor introducido recientemente que afecta la incidencia del SD, sobre todo en los países desarrollados.⁸ Desde esta perspectiva, resulta de interés epidemiológico y con un valor heurístico conocer la incidencia del SD en un área del país con particularidades étnicas y culturales, donde estos estudios prenatales no se han expandido en la población. A este interés se suma el hecho de que hasta el momento se desconoce la incidencia provincial del SD al nacimiento.

El objetivo de este trabajo fue analizar diversos aspectos de la epidemiología del SD en la provincia de Jujuy a fin de establecer y/o estimar las siguientes variables: *incidencia, tipo de anomalía cromosómica, distribución por sexo, recurrencia familiar, edad materna y paterna, peso al nacimiento, paridad, metrorragia en los embarazos de niños con SD y estacionalidad.*

MATERIAL Y METODOS

Los datos analizados procedieron de dos fuentes de información distintas:

a) ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) modalidad Monitor-Jujuy. Corresponde a los niños con mongolismo (n=21) nacidos en la Maternidad del Hospital Pablo Soria (miembro participante del ECLAMC, Código N° 805), durante los años 1986-1990. La población control de esta muestra se encuentra constituida por los nacimientos sucedidos consecutivamente en el mismo período (n=15.251).

b) UGM (Unidad de Genética Médica, Hospital de Niños de Jujuy). Corresponde a los pacientes de distintas edades (n=207) referidos a la UGM para estudio genético desde el año 1977 a 1990.

Las variables estudiadas fueron las siguientes: a) incidencia expresada en tasa de SD/10.000 nacimientos totales; b) tipo de anomalía cromosómica (trisomía 21 simple y por translocación); c) distribución de SD según sexo (proporción sexual); d) recurrencia familiar de la trisomía 21 libre; e) edad materna y paterna; f) peso al nacimiento; g) paridad; h) porcentaje de metrorragia por mes de gestación; i) estacionalidad de los nacimientos con SD.

Debido a que las muestras ECLAMC y UGM se constituyen a partir de dos grupos diferentes de pacientes, con distinto tipo de información para cada una de ellas, en la primera se analizaron las variables a, c, e, f, g; y en la segunda las variables b, c, d, e, f, g, h, i.

Los estudios citogenéticos se realizaron a través de las técnicas convencionales de cultivo de linfocitos de sangre periférica. Las técnicas de bandeado cromosómico⁹ se aplicaron únicamente a los casos de translocación y en promedio se analizaron 3 ó 4 metafases con métodos estándar (coloración Giemsa al 3%) por paciente.

Para la comparación de las varianzas del peso al nacimiento se utilizó la prueba de Fisher.¹⁹

RESULTADOS

Sobre un total de 15.251 nacimientos en el Hospital Pablo Soria, en el período considerado, se detectaron 21 casos de SD diagnosticados clínicamente (tasa de 13,8/10.000 RN). En ese mismo período se registraron 210 niños con diversas malformaciones distintas al SD, lo que indica que el SD representa aproximadamente el 9% del total de los malformados nacidos en este hospital. La frecuencia observada concuerda con la calculada para Latinoamérica, ya que en ese mismo período la tasa de SD para el ECLAMC monitor fue de 14,8/10.000 (sobre un total de 1.198.894 RN)¹⁰, la que,

en general, coincide con la encontrada en otras partes del mundo, la cual oscila en torno a 1/600 a 1/800 nacimientos.^{1,7} La tasa precedentemente expuesta significa que en la Maternidad del Hospital Pablo Soria se produce el nacimiento de 1 niño con SD cada 726 nacimientos.

El 98,07% (n=203) de los 207 niños con SD estudiados citogenéticamente en la UGM presentaron una trisomía 21 simple. En los 4 restantes se detectó una trisomía 21 por translocación (1,93%). De éstas eran: uno 21q/21q; dos 21q/14q; uno 21q/13q. Ninguno de los padres de estos 4 niños era portador de una translocación, lo que significa que el 100% de los SD por translocación eran "de novo". No se registró ningún caso de mosaicismo, probablemente debido al escaso número de metafases estudiadas por paciente.

La proporción sexual (V/M) en las muestras UGM y ECLAMC fue de 1,27 y 1,57 respectivamente.

En la muestra UGM se detectaron dos familias con recurrencia de trisomía 21 libre (0,97%). En ellas no se registró mosaicismo parental ni antecedentes de consanguinidad.

En la muestra UGM el promedio de EM fue de 32,40 ± 8,14 años (n=206 mujeres) y la Ep de 34,94 ± 9,26 años (n=203 varones). Estas cifras coinciden con las previamente informadas en otros estudios, los que señalan que la edad materna avanzada es el principal factor relacionado a la ocurrencia del SD.^{1,8} En la *Tabla 1* se presenta la distribución de nacimientos en la población control y en las muestras ECLAMC y UGM, según los distintos grupos etarios maternos. Como puede observarse, las muestras UGM y Monitor-ECLAMC presentan un aumento de los nacimientos después de los 35 años, en relación a la población general. En la

muestra UGM el 45,89% de las madres eran mayores de 35 años de edad al momento del nacimiento del niño Down.

Aunque el número de individuos que integra la muestra Monitor-ECLAMC es muy bajo para realizar generalizaciones, en la *Tabla 2* se incluye el peso al nacimiento ordenado por rangos, juntamente con los de las muestras UGM y de la población control. En las muestras de niños con SD se observa un aumento de los porcentajes en el rango de bajo peso al nacimiento (BPN=1.500 a 2.500 g), en comparación a la población general. El promedio de peso al nacimiento en la muestra UGM, para 195 niños en los cuales se registró este dato, fue de 2.963,94 ± 601,49 g. Este promedio fue significativamente inferior ($p < 0,05$) al determinado para la totalidad de la provincia en el año 1990 por Dipierri y col.¹⁵

En la *Tabla 3* puede observarse la distribución de la paridad de las tres muestras. Cuando se agrupan los datos en igual y mayor a 5 y en menor de 5 pariciones, las muestras UGM y ECLAMC presentan 42,8% y 32,37% respectivamente. Estos porcentajes son mayores al de la población control (18,9%).

En la muestra UGM el 18,93% de las mujeres presentaron metrorragia en algún momento del embarazo. En la *Tabla 4* se detalla la ocurrencia de metrorragia de acuerdo al mes de gestación. El porcentaje correspondiente al primer trimestre fue del 46,7%.

Respecto del número de nacimientos de niños con SD en las distintas estaciones, en la muestra UGM se observaron los siguientes porcentajes: otoño con 28,3%, seguido por verano (27,8%), invierno (23,4%) y primavera (20,5%).

TABLA 1
Distribución de nacimientos según rango etario materno en las muestras Monitor-ECLAMC, UGM y población control

Rango Etario	Monitor ECLAMC 1986-1990		U G M 1977-1990		Población control 1986-1990	
	N	%	N	%	N	%
<19	2	9,52	17	8,21	2972	20,23
20-24	2	9,52	29	14,01	4580	31,18
25-29	3	14,29	25	12,08	3027	20,61
30-34	5	23,81	39	18,84	1810	12,32
35-39	6	28,57	51	24,64	927	6,31
40-44	2	9,52	44	21,26	292	1,99
>45	1	4,76	2	0,97	22	0,15
NE	0	0,00	0	0,00	1059	7,21
Total	21	100,00	207	100,00	14689	100,00

TABLA 2
Peso al nacimiento según rango de peso en las muestras Monitor-ECLAMC, UGM y población control

Rango de peso (g)	Monitor ECLAMC 1986-1990		U G M 1977-1990		Control 1986-1990	
	N	%	N	%	N	%
500-1000	0	0,00%	0	0,00%	119	0,81%
1000-1500	0	0,00%	3	1,45%	258	1,76%
1500-2000	2	10,00%	10	4,83%	368	2,52%
2000-2500	4	20,00%	34	16,43%	753	5,15%
2500-3000	5	25,00%	41	19,81%	2721	18,60%
3000-3500	6	30,00%	78	37,68%	5643	38,57%
3500-4000	2	10,00%	24	11,59%	3041	20,78%
4000-4500	1	5,00%	5	2,42%	677	4,63%
4500-5000	0	0,00%	0	0,00%	70	0,48%
5000- +	0	0,00%	0	0,00%	6	0,04%
NE	0	0,00%	12	5,80%	976	6,67%
Total	20	100,00%	207	100,00%	14632	100,00%

TABLA 3
Paridad en las muestras Monitor-ECLAMC, UGM y población control

Paridad	Monitor ECLAMC 1986-1990		U G M 1977-1990		Control 1986-1990	
	N	%	N	%	N	%
1	1	4,76%	47	22,71%	4137	28,17%
2	6	28,57%	35	16,91%	3080	20,97%
3	3	14,29%	26	12,56%	2194	14,94%
4	2	9,52%	27	13,04%	1525	10,38%
5	5	23,81%	33	15,94%	999	6,80%
6	1	4,76%	12	5,80%	677	4,61%
7	1	4,76%	8	3,86%	448	3,05%
8	1	4,76%	6	2,90%	259	1,76%
9	0	0,00%	4	1,93%	155	1,06%
10	1	4,76%	4	1,93%	206	1,40%
NE	-	-	5	2,42%	1008	6,86%
Total	21	100	207	100	14688	100

TABLA 4
Número y porcentaje por mes de gestación de los embarazos con metrorragias en la muestra UGM

	Mes							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Número	9	5	8	9	6	3	5	2
Porcentaje	23,08	12,82	20,51	23,08	15,38	7,69	12,82	5,12

TABLA 5
Tasa de natalidad provincial y número de nacidos vivos entre 1985-1990

	Años					
	1985	1986	1987	1988	1989	1990
Tasa de natalidad	30,8	33,0	30,7	29,0	27,3	25,2
Nº nacidos vivos	14365	15236	14551	13969	13450	12684

(Fuente: Departamento de Bioestadísticas, MBS, Provincia de Jujuy)

TABLA 6
Porcentaje de los tipos de anomalías cromosómicas en este estudio comparadas con registros mundiales

	Total	Trisomía 21 libre	Translocación	Mosaicismo	Cariotipos raros
Datos agrupados*					
N	17.738	16.471	762	410	95
Porcentaje		92,86	4,30	2,31	0,53
Rango		80-98,2	0-9	0-9	0-10
Este estudio					
N	207	203	4	0	0
Porcentaje		98,07	1,93	0	0

* Datos extraídos de Al-Awadi et al., 1987

DISCUSION

La tasa de 13,8/10.000 RN sería representativa de la tasa provincial de SD ya que en el Hospital Pablo Soria se verifican aproximadamente 1/3 de todos los nacimientos provinciales ($n = 3.550$ en el año 1990). Se trata de una cifra alarmante si se tiene en cuenta que: 1) en la provincia no se realizan actividades de prevención del SD, tales como el diagnóstico prenatal; 2) existe escasa infraestructura, especialmente en el interior de la provincia, para afrontar los esfuerzos que demandan la rehabilitación y reinserción social de los individuos trisómicos; 3) el alto costo social y económico implicados en estos esfuerzos.

Inciden en esta tasa las pautas culturales y reproductivas de la población, las que se caracterizan por: 1) la elevada tasa de natalidad provincial, con tendencia a decrecer ($\bar{X} = 29,3 \pm 2,7$, entre 1985-1990) (Tabla 5); 2) el tamaño de las hermandades (Tabla 3) y 3) la tendencia de la población a reproducirse a una edad materna avanzada (Tabla 1).

Los porcentajes de SD por trisomía simple y por translocación en este estudio caen dentro de los rangos reportados en otros estudios (Tabla 6),¹¹ sin embargo, comparativamente, la frecuencia de trisomía por translocación es baja y la de trisomía

21 libre es alta. No se dispone de una única explicación para comprender estas diferencias que quizás podrían atribuirse: 1) al tamaño de la muestra; 2) a las particularidades étnicas de la población estudiada, constituida en su mayor parte por individuos nativos de la región y 3) también, como en el caso de la incidencia, a las características reproductivas de la población.

En lo que se refiere a la proporción sexual, los datos de este trabajo coinciden en general con las series de otros autores, las que indican que el síndrome de Down es más frecuente en el hombre que en la mujer en una proporción de 3:2.^{1,8} Sin embargo en la muestra UGM existen diferencias entre la proporción sexual observada (1,27) y la esperada (1,50) de acuerdo a la bibliografía,^{1,8} las que podrían explicarse por el hecho de que esta muestra estuvo constituida por individuos no nacidos consecutivamente.

La trisomía 21 libre en más de un hijo de una misma familia es un hecho excepcional, ya que el riesgo de recurrencia en familias con un niño afectado con SD, estimado sobre la base de datos empíricos y prenatales,¹² es muy bajo (entre el 1 y 2%). Las siguientes hipótesis se han propuesto para explicar la recurrencia familiar de trisomía 21 libre: 1) mosaicismo parental; 2) predisposición genética a la no disyunción; 3) factores ambientales coadyuvantes (hipotiroidismo, toxinas, etc.); 4) azar. Recientemente, Pangalos y col.,¹³ recurriendo al análisis de polimorfismos del DNA en el brazo largo y en la región pericentromérica del cromosoma 21, llegaron a la conclusión que, con excepción del mosaicismo parental observado en el 23% de las familias estudiadas, no se han identificado otros factores genéticos predisponentes, atribuyéndose al azar la principal causa de la recurrencia familiar de trisomía 21 libre.

Se han postulado diversas hipótesis para comprender la relación entre aneuploidía y edad materna avanzada: 1) relajación de la selección natural contra embriones cromosómicamente anormales; 2) envejecimiento de los ovocitos; 3) toxi-

nas ambientales.¹² La implicancia de la edad materna avanzada en el SD, como así también en otras trisomías autosómicas (trisomía 13, 18) y sexuales (47,XXX, 47,XXY), adquiriría mayor relevancia a partir de los recientes hallazgos que aporta la biología molecular respecto del origen del cromosoma supernumerario. Utilizando polimorfismos del DNA se pudo determinar que la no disyunción paterna para la trisomía 21 es poco frecuente, aproximadamente del 5%¹⁴ y que, por lo tanto, en la mayoría de los casos el cromosoma 21 supernumerario proviene de un error en la disyunción de la meiosis materna I ó II.¹³ Estas frecuencias respecto del origen, materno o paterno, del cromosoma 21 son bastante distintas de las reportadas previamente en las décadas del 70 y 80¹ recurriendo al análisis de los polimorfismos cromosómicos del brazo corto del par 21, los que indicaban que el 40% de las no disyunciones en el SD eran de origen paterno.

De acuerdo a Stoll y col.,⁸ algunos estudios son concluyentes en cuanto a que las primigestas, independientemente de la edad, tienen mayor riesgo de presentar un embarazo con SD. Sin embargo, tanto en las muestras UGM como Monitor-ECLAMC el porcentaje de primigestas es menor que en la población control (Tabla 3). Comparativamente, según Alfi y col.,¹⁶ los hijos de primigestas añosas (mayores de 35 años) tienen mayor riesgo de presentar SD que los niños de madres de la misma edad nacidos en posiciones subsiguientes. En la muestra UGM sólo el 3,9% de los SD primogénitos nacieron de madres mayores de 35 años de edad. Este porcentaje es inferior al encontrado por Stoll y col.⁸ para una población francesa que no presentaba diferencias significativas con la población control. Estos resultados señalan que probablemente la única alternativa viable para reducir parcialmente la incidencia de las cromosopatías ligadas a edad materna aumentada, en regiones del país como la provincia de Jujuy, donde los estudios de diagnóstico prenatal no se han expandido en la población, sea la planificación familiar. Desgraciadamente no existe a nivel de las políticas provinciales y/o nacionales de salud ningún plan de regulación y control de la natalidad,

ni siquiera para aplicarse a otros problemas de clara connotación socioeconómica. La disminución de la tasa de natalidad a nivel provincial (Tabla 5) marca una tendencia natural de la población hacia una regulación de los nacimientos, pero de ningún modo puede interpretarse que estos datos sean el resultado de políticas de salud y sociales específicas.

En lo que concierne a la metrorragia del primer trimestre, a los fines comparativos no se dispone de ninguna información de referencia sobre este dato en la población jujeña, pero el porcentaje es lo suficientemente alto para llamar por sí solo la atención y reflejaría indirectamente el hecho de que el SD presenta una alta letalidad prenatal (70-80%).¹⁷

Respecto a la variable estacionalidad, el hallazgo de este trabajo coincide con el de Stoll y col.⁸ en una población francesa, pero no con el de otros autores, los que encuentran una asociación entre estacionalidad de nacimiento y SD.¹⁸

A través de este trabajo se ha intentado recoger y comprender la información disponible sobre el modo de presentación de esta cromosopatía en la provincia de Jujuy como un eventual aporte a las políticas de salud que podrían encararse para prevenirla.

CONCLUSIONES

La principal conclusión que permite establecer el presente estudio es la siguiente:

1) Que en general los resultados encontrados son similares a los reportados en otros estudios realizados en distintos países del mundo y especialmente de Latinoamérica.

Agradecimiento

Los autores agradecen muy especialmente a las técnicas del Laboratorio de Citogenética de la UGM, Haydée Donaldson y Encarnación Jeréz, sin cuya colaboración este trabajo no hubiera podido concretarse. Asimismo hacen extensivos estos agradecimientos al ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) y a su conductor, el Dr. Eduardo Castilla, ya que este trabajo fue parcialmente realizado con datos de estudio. ■

BIBLIOGRAFIA

1. De Grouchy, J.; Turleau, C.: *Atlas des maladies chromosomiques*. 2ème Edition. Expansion Scientifique Française, Paris, 1982.
2. Pueschel, S.M.: *Clinical aspects of Down syndrome from infancy to adulthood*. Am J of Med Genet, 1990; Suppl 7: 52.
3. Lejeune, J.; Gautier, M.; Turpin, R.: *Etudes des chromosomes somatiques en neuf enfants mongoliens*. C R Acad Sci (Paris), 1959; 248: 1721.
4. Mac Cormick, M.K.; Schinzel, A.; Petersen, M.B.; Stetten, G.; Driscoll, D.; Cantu, E.S.; Tranebjaerg, I.; Mikkelsen, M.; Antonarakis, S.E.: *Molecular genetics approach to the*

- characterization of the "Down Syndrome Region" of chromosome 21. *Genomics*, 1989; 5: 325.
5. Korenberg, J.R.; Kawashima, H.; Pulst, S.M.; Allen, L.; Magenis, E.; Epstein, Ch. M.: *Down Syndrome: toward a molecular definition of the phenotype*. *Am J Med Genet*, 1990; Suppl 7: 91.
 6. Zellweger, H.; Simpson, J.: *Chromosomes in man*. SIMP, W. Heinemann Medical Books Ltd., 1977.
 7. Castilla, E.; Villalobos, H.: *Malformaciones congénitas. Estudios de malformaciones asociadas*. I. Epidemiología. UGM-ECLAMC, Maracaibo, Venezuela, 1977.
 8. Stoll, C.; Alembik, Y.; Dott, B.; Roth, M.P.: *Epidemiology of Down syndrome in 118.265 consecutive births*. *Am J Med Genet*, 1990; 7: 79.
 9. Seabright, M.: *A rapid banding technique for human chromosomes*. *Lancet*; II: 971.
 10. XXIII ECLAMC RIO91 Documento Final. Editado por Graça Dutra. XXIII Reunión Anual del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas. 1992 Río de Janeiro.
 11. Al-Awadi, S.A.; Farag, T.I.; Teebi, A.S.; Naguib, K.K.; Al-Othman, S.A.; Sundareshan, T.S.; Krishna Murthy, D.S.: *Down syndrome in Kuwait: Cytogenetic profile in 635 cases and comparative study with world wide surveys*. *J Kwt Med Assoc*, 1987; 21: 191.
 12. Verp, M.S.; Simpson, J.L.: *Amniocentesis for cytogenetics studies*. In: *Chorionic Villus Sampling: Fetal Diagnosis of Genetic Diseases in the First Trimester* (Edit. by Brambati B, Simoni G, Fabro S.). 1985; 13.
 13. Pangalos, C.G.; Conover Talbot, C.; Lewis, J.G.; Adelsberger, P.A.; Petersen, M.B.; Serre, J.L.; Rethoré, M.O.; De Bolis, M.C.; Parent, P.; Schinzel, A.A.; Binkert, F.; Boue, J.; Corbin, E.; Croquette, M.F.; Gilgenkrantz, S.; De Grouchy, J.; Bertheas, M.F.; Prieur, M.; Raoul, O.; Serville, F.; Siffroi, J.P.; Thepot, E.; Lejeune, J. and Antonarakis, S.E.: *DNA polymorphism analysis in families with recurrence of free trisomy 21*. *Am J Hum Genet*, 1992; 51: 1015.
 14. Antonarakis, S.E.; and the Down Syndrome Collaborative Group: *Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 using DNA polymorphism analysis*. *N Engl J Med*, 1991; 324: 872.
 15. Dipierri, J.E.; Ocampo, S.B.; Suárez, D.; Olguin, M.E.M. de: *Peso al nacimiento y altura en la Provincia de Jujuy*. Cuadernos FHYCS N° 3, 1992, 156-166.
 16. Alfi, O.S.; Chang, R.; Azen, S.P.: *Evidence for genetic control of nondisjunction in man*. *Am J Hum Genet*, 1980; 32: 477.
 17. Opitz, J.M.; Gilbert-Barness, E.F.: *Reflections on the pathogenesis of Down syndrome*. *Am J Med Genet Suppl*, 1990; 7: 38.
 18. Videbeck, P.; Nielsen, J.: *Chromosomes abnormalities and season of birth*. *Hum Genet*, 1984; 65: 221.
 19. Beiguelman, B.: *Curso Práctico de Bioestadística*. Revista Brasileña de Genética 2° Edición, 1988.

PEDIATRÍA DEL PASADO

El nacimiento de Johann Wolfgang Goethe (1749-1832)

La madre sufrió durante 3 días tras las cortinas a cuadros azules y blancos y cuando el niño vino al mundo, tenía la cara tan negra que se le creía ahogado. No respiraba ni daba signo alguno de vida. La comadrona, cuya ignorancia —cuenta Goethe— había sido la causa de todo el mal, ya que en aquella ciudad no había médico tocólogo, hizo uso de un medio radical: introdujo al bebé en una vasija llena de vino caliente, después de lo cual se reanimó y comenzó a vivir.

T.F.P.

Artículo original**Predictores de insuficiencia renal aguda en la lisis tumoral**

Dres. CRISTINA FERNANDEZ, PEDRO DE SARASQUETA, JOSEFA RODRIGUEZ, PATRICIA BREYTER y MARIA A. FERNANDEZ BARBIERI*

RESUMEN

Introducción. Los niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) o linfoma no Hodking (L no H) pueden presentar espontáneamente o durante la quimioterapia severos desórdenes metabólicos. El término "síndrome de lisis tumoral" ha sido usado para describir los cambios clínicos y bioquímicos observados en esta situación. Algunos de estos efectos se asociaron a insuficiencia renal aguda (IRA).

Material y métodos. Fueron estudiados 24 pacientes (n: 17) con LLA e hiperleucocitosis >75.000 glóbulos blancos/mm³ y (n: 7) con L no H estadios III y IV.

Todos los pacientes fueron tratados con hiperhidratación E.V. 3.000 ml/m²/día, alcalinización y allopurinol, tratando de mantener una diuresis mayor de 3 ml/kg/hora y un pH urinario entre 7 y 8.

Resultados. Desarrollaron IRA 4 pacientes (16%). La hiperuricemia $>$ de 10 mg/dl fue observada en todos los casos de IRA.

Diuresis menor (\bar{X} : $1,8 \pm DS 0,4$ ml/kg/hora) también se constató en los casos con IRA ($P < 0,05$).

En los niños con IRA fueron hallazgos frecuentes la hiperfosforemia, hiperpotasemia e hipocalcemia, sin embargo estos cambios fueron tardíos próximos a la aparición del fallo renal.

Conclusión. La persistencia de hiperuricemia $>$ de 10 mg/dl y diuresis $<$ 2 ml/kg/hora durante la quimioterapia deben alertar al pediatra acerca del desarrollo de IRA en niños con LLA e hiperleucocitosis o L no H.

Palabras claves: insuficiencia renal aguda, lisis tumoral, leucemia linfoblástica aguda, linfoma no Hodking.

SUMMARY

Serious metabolic disorders have been reported to occur spontaneously, or during quimiotherapeutic treatment, in children with acute lymphoblastic leukemia or non Hodking lymphoma. The term "tumor lysis" has been used to describe the clinical and biochemical changes observed in this situation. Some of these side effects are associated to ARF. 24 patients with ALL (n: 17) and hyperleucocytosis (>75.000 white blood cells/mm³) and NHL (n: 7) stages III and IV were studied in order to search the factors leading to ARF during chemotherapy. All cases were treated with IV hyperhydration (3.000-4.000 ml/m²/day), alkaline therapy and allopurinol. The objective was the maintenance of diuresis above 2 ml/kg/hour and urine pH between 7 and 8. Four patients developed ARF. The cases of ARF had lower diuresis during hyperhydration (\bar{X} : $1.8 \pm DS 0.4$ ml/kg/hour) than the cases without ARF ($P < 0.05$). Hyperphosphoremia, hyperkalemia and hypocalcemia were frequent in cases with ARF, however these finding appeared too late, close to the onset of ARF. Persistent hyperuricemia above 10 mg/dl and diuresis below 2 ml/kg/hour during chemotherapy should alert the pediatrician about the development of ARF in children with ALL and hyperleucocytosis or NHL.

Key words: acute renal failure, tumor lysis, acute lymphoblastic leukemia, non Hodking lymphoma.

ARCH ARG PEDIATR / 1994 / VOL. 92: 212

INTRODUCCION

Los niños con LLA y L no H grados III y IV pueden presentar espontáneamente o como consecuencia de la quimioterapia graves complicaciones metabólicas.^{1,2,3} El término "síndrome de lisis tumoral" ha sido empleado para describir las alteraciones clínicas y bioquímicas (hiperuricemia, hiperfosforemia, hipocalcemia e hipercaliemia) observadas en esta condición.

Estas alteraciones clínicas y bioquímicas se aso-

cian en algunos casos a insuficiencia renal aguda (IRA).⁴

Aunque se han postulado diferentes mecanismos patogénicos de la IRA asociada a lisis tumoral en la clínica no todos los pacientes con lisis tumoral presentan IRA.⁴ Resulta importante por lo tanto, analizar qué cambios bioquímicos se asocian con la presentación de IRA, a fin de realizar un diagnóstico precoz y una terapéutica apropiada.

OBJETIVO

Se revisaron las historias clínicas de 24 niños con LLA y L no H (III y IV) con riesgo de padecer lisis tumoral, a fin de detectar aquellas variables

* CIM 61-Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
Correspondencia: Dra. Cristina Fernández. Combate de los Pozos 1881. Capital Federal.

bioquímicas que se relacionaron con la aparición de IRA y que permitirían anticipar su iniciación.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron las historias clínicas de 24 niños afectados de LLA y L no H (III y IV). Los pacientes con LLA incluidos fueron aquellos que presentaron una cuenta de glóbulos blancos mayor de 75000/mm³. El diagnóstico de LLA y L no H (grados III y IV) se efectuó según criterios previamente descriptos.^{5,6}

Establecido el diagnóstico se realizó quimioterapia antineoplásica de acuerdo a los protocolos de uso actual en nuestra institución.

La terapéutica hidroelectrolítica antes y durante la quimioterapia consistió en la administración de suficientes fluidos endovenosos (3.000 ml/m²/día) como para producir una diuresis mayor de 3 ml/kg/h con un pH mayor de 7,0 y menor de 8,0. Para esto último se indicó en la infusión endovenosa bicarbonato de sodio (40 mg/l) y en algunos casos, una concentración mayor de sodio aportada como ClNa.

Se administró además allopurinol en una dosis inicial de 200 mg/m² seguida de 100 mg/m² cada 8 horas.

A los efectos del estudio se definió como IRA, desarrollada durante la quimioterapia, a la presencia de los siguientes datos positivos:⁴

a) El incremento al doble o más de la creatinina sérica durante la quimioterapia en relación a un valor normal para la edad o a un aumento de la creatinina sérica mayor de 1 mg/dl en las siguientes 72 h luego del inicio de la quimioterapia.

b) La presencia de cambios metabólicos observados en la IRA (hiperpotasemia y acidosis metabólica).

Se definieron asimismo los siguientes parámetros:⁴

Hiperuricemia	(>10 mg/dl)
Hipocalcemia	(< 8 mg/dl)
Hiperpotasemia	(> 6 mEq/dl)
Hiperfosforemia	(> 6 mg/dl)

En los resultados se presentan los valores como ($\bar{X} \pm DS$) para cada uno de los parámetros analizados en los grupos con IRA o sin ella, al ingreso del paciente y en los días sucesivos hasta la instalación de la IRA, estableciendo las diferencias estadísticas por medio del test de Mann-Whitney. Las diferencias de frecuencia de ambos grupos fueron analizadas por medio del test exacto de Fischer.

Asimismo se analizó la frecuencia de valores anormales de las variables seleccionadas en los grupos con fallo renal y sin él al ingreso y durante los días sucesivos hasta la presentación de la IRA.

RESULTADOS

Cuatro pacientes desarrollaron IRA durante la quimioterapia (Tabla 1). Un niño presentó IRA al segundo día de la quimioterapia y los restantes 3 al cuarto día del tratamiento.

TABLA 1
Variables bioquímicas en ambos grupos antes de desarrollar la IRA

	No IRA (N: 20)	IRA (N: 4)
Hiperuricemia >6 <10 mg/dl	2	0
>10 mg/dl (+)	0	4
Hiperpotasemia >6 mg/dl	0	1
Hipocalcemia <8 mg/dl	0	2
Hiperfosforemia >6 mg/dl	0	2

Tres pacientes fueron hemodializados y dos fallecieron debido a infecciones sistémicas. En la Tabla 1 se presentan las frecuencias de los casos con valores anormales de las variables seleccionadas en ambos grupos de pacientes antes de desarrollar el fallo renal.

Pudo comprobarse que los casos con IRA presentaron frecuentemente complicaciones metabólicas (hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosforemia e hipocalcemia) antes del desarrollo del fallo renal. El grupo que no tuvo IRA mostró hiperuricemia > 6 mg/dl en el 10% de los casos.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el recuento de glóbulos blancos entre los pacientes con LLA e IRA (\bar{X} : 139.666 ± 127.186) y LLA sin fallo renal (\bar{X} : 167.535 ± 76.883) ($p > 0,05$).

En el Gráfico 1 puede observarse que los valores mayores de ácido úrico y menores de diuresis horaria fueron estadísticamente diferentes ($p < 0,01$ y $< 0,05$ respectivamente) entre los grupos con fallo renal y sin él desde el primer día de evolución. Estas diferencias se incrementaron en los días sucesivos hasta la aparición de la IRA.

Por lo contrario los valores de calcemia, fosforemia y potasemia fueron semejantes en los grupos con y sin IRA en los dos primeros días de evolución y se tornaron diferentes estadísticamente sólo al tercer día de evolución muy cerca de la aparición de la IRA. (Gráfico 2)

Por su parte la creatininemia presentó diferencias estadísticamente significativas a partir del segundo día de estudio. (Gráfico 3)

DISCUSION

La IRA es reconocida como una de las complicaciones más severas en los pacientes pediátricos con

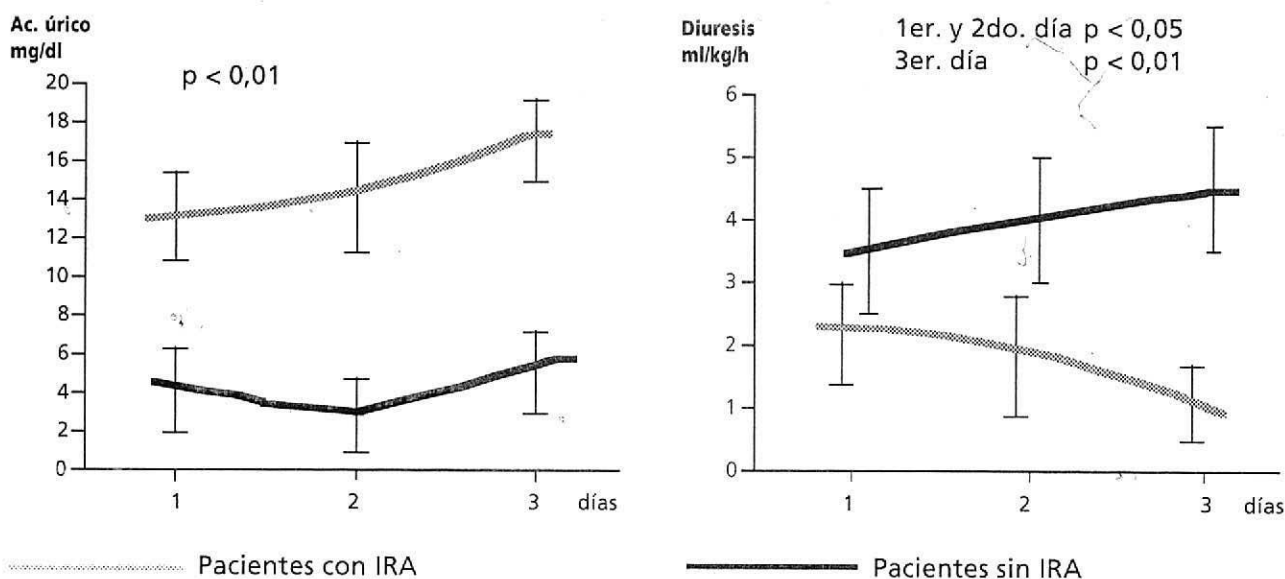


GRÁFICO 1
Valores en \bar{X} y DS para ácido úrico y para diuresis en los días previos al desarrollo de IRA

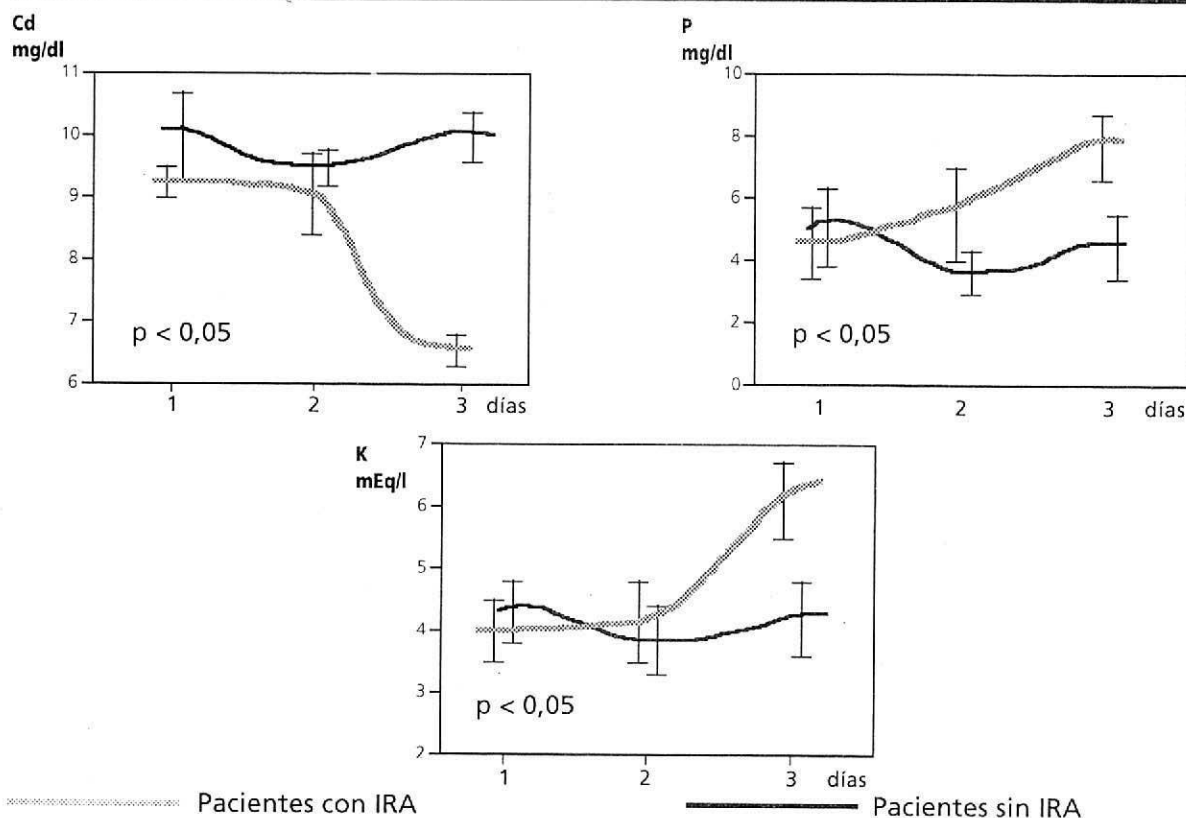


GRÁFICO 2
Valores en \bar{X} y DS de ciertas variables analizadas durante los días previos al desarrollo de IRA

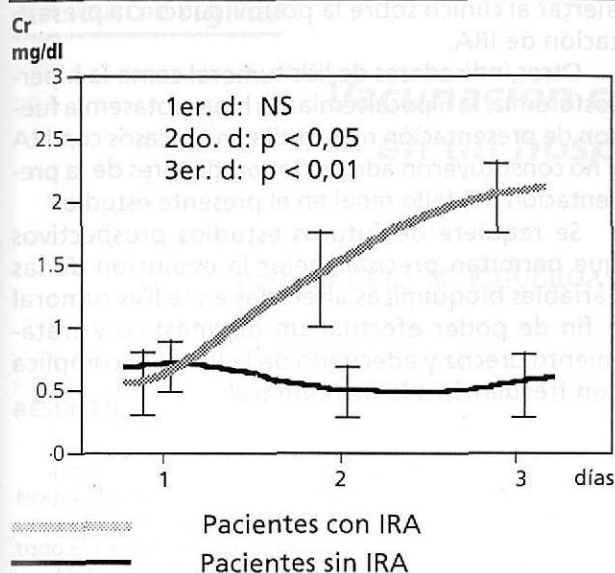


GRÁFICO 3

Valores en \bar{X} y DS para creatinina en los días previos al desarrollo de IRA

LLA y L no H grados III y IV.

A pesar de su reconocimiento y de un tratamiento profiláctico con un alto flujo de fluidos endovenosos, alcalinización de la orina y la utilización de allopurinol, 4 entre 24 niños (16%) en riesgo de esta condición presentaron IRA y 2 de ellos fallecieron, habiendo contribuido probablemente esta complicación a la presentación de infecciones sistémicas que fueron las causas finales de la muerte.

Esta frecuencia (16%) es semejante a la del 20% de la IRA en la lisis tumoral comunicada por otros autores,⁴ si se excluyen de este trabajo los casos con IRA previa a la quimioterapia como se realizó en el presente estudio.

Existe la suposición de que una mayor extensión de la masa tumoral se relaciona con un mayor riesgo de la lisis tumoral e IRA. Sin embargo esta afirmación no ha sido comprobada.

En un estudio al respecto no hubo relación entre la presencia de lisis tumoral e IRA con los valores de deshidrogenasa láctica, el recuento de blancos en la LLA y la hiperuricemia.⁴

Se requieren estudios prospectivos que analicen éstas y otras variables relacionadas a la masa tumoral a fin de precisar mejor esta relación.

La nefropatía secundaria a la hiperuricemia es la causa reconocida más ampliamente como desencadenante de IRA en pacientes con linfoma y leucemia.^{7,8}

El mecanismo postulado de la nefropatía y la IRA por hiperuricemia sostiene que el incremento de producción de ácido úrico por la rápida proliferación y destrucción celular desencadena hiperuricemia, uricosuria y depósito de ácido úrico en las nefronas.

En el presente trabajo se comprobó hiperuricemia constante en los pacientes con IRA, lo que afirma la probable contribución de esta alteración metabólica en la producción de la IRA, aunque también pudo observarse hiperuricemia sin el desarrollo del fallo renal.

Estos hallazgos son contradictorios con el trabajo de Bruder Stapleton y colaboradores,⁴ que no comprobaron hiperuricemia en ningún paciente sin IRA y observaron 4 con IRA que no tuvieron esta alteración metabólica.

Las razones de estas diferencias no pueden obtenerse del presente estudio ya que el diseño de esa investigación fue distinto.

A diferencia de lo observado con la hiperuricemia, la hiperfosforemia no fue constante en los pacientes con IRA como la observada en el trabajo antes comentado⁴ y además, a diferencia de esta investigación en la que un tercio de los pacientes sin IRA tuvieron niveles séricos elevados de fósforo, en nuestro trabajo no hubo esta complicación metabólica en los niños sin fallo renal.

Por otra parte, en los pacientes con IRA tanto la hiperfosforemia, la hipocalcemia y la hiperpotasemia se presentaron recién al tercer día de quimioterapia, lo que limita el valor de estas variables en la predicción de la presentación de la IRA.

Tres de los pacientes con IRA tuvieron fallo renal severo requiriendo hemodiálisis con mejoría rápida de la función renal, aunque 2 de ellos fallecieron días más tarde debido a infecciones sistémicas.

El niño restante resolvió rápidamente la IRA con tratamiento de sostén y sin diálisis. Se ha postulado que la relativamente rápida evolución de la IRA en pacientes con linfoma y LLA podría deberse a una nefropatía vasomotora relacionada a ciertos mediadores como la adenosina liberada por la lisis tumoral.⁸

De importancia clínica como predictor de la IRA fue la diuresis observada durante la quimioterapia y la hiperhidratación. Los pacientes con IRA presentaron menos diuresis durante la hiperhidratación en los días que precedieron al fallo renal en comparación con un grupo sin IRA.

La magnitud de la menor diuresis observada en el presente trabajo en los niños con IRA no fue tan notable como en el trabajo antes comentado.⁴ En

dicha investigación la diuresis horaria del grupo con IRA fue $1 \pm 0,02$ ml/kg/h y $3,7 \pm 0,3$ ml/kg/h en el grupo sin fallo renal. En cambio, en nuestro estudio la diuresis horaria del grupo con IRA fue de \bar{X} 2 ml/kg/h en los dos primeros días de evolución y \bar{X} 1,5 ml/kg/h en el tercer día. A su vez el grupo sin fallo renal tuvo una diuresis de \bar{X} 3,5 ml/kg/h durante todos los días de estudio.

CONCLUSIONES

La hiperuricemia y la diuresis horaria igual o menor a 2 ml/kg/h durante la hiperhidratación y el inicio de la quimioterapia son datos que deben

alertar al clínico sobre la posibilidad de la presentación de IRA.

Otros indicadores de lisis tumoral como la hiperfosforemia, la hipocalcemia y la hiperpotasemia fueron de presentación más tardía en los casos con IRA y no constituyeron adecuados predictores de la presentación del fallo renal en el presente estudio.

Se requiere de futuros estudios prospectivos que permitan precisar mejor la evolución de las variables bioquímicas alteradas en la lisis tumoral a fin de poder efectuar un diagnóstico y tratamiento precoz y adecuado de la IRA que complica con frecuencia a la lisis tumoral. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Cohen, L.F.; Balowje; Margrath, I.T.: *Acute Tumor-Lysis Syndrome*. Am J Med 108; 68: 486-491.
2. Mondallyu, J.; Zachee, P.; Verbeckmoes, R. et al: *Acute renal failure due to tumor lysis, induced severe phosphate load in a patient with Burkitt's lymphoma*. Clin Nephrol 1984; 22: 47-50.
3. Zusman, J.; Brown, D.M.; Nesbit, M.E.: *Hyperphosphatemia, hyperphosphaturia and hypocalcemia in acute lymphoblastic leukemia*: NEJM 1973; 289: 1335-1340.
4. Stapleton Bruder, F.; Strother, D.; Roy, Sh. et al: *Acute renal failure at onset of therapy for advanced stage Burkitt lymphoma and B cell acute lymphoblastic leukemia*. Pediatrics 1988; 82: 863-869.
5. Bennet, J.M.; Catovsky, D.; Marie-Therese, D. et al: *Proposals for the classification of the acute leukemias*. Br. J Haematol 1976; 33: 451-458.
6. Murphy, S.B.: *Classification, staging and end results of treatment of childhood non Hodgkin lymphomas* - Semin Oncol. 1980; 7: 332-9.
7. Radaelli, L.; Fossati-Bellani, F.; Gasparini, M. et al: *Acute renal failure in 11 children with non Hodgkin lymphoma*. Proc Eur Dial Transpl Assoc 1981, 18: 531-536.
8. Andreali, S.P.; Clark, J.H.; Guire, W.A.: *Purine excretion during tumor lysis in children with acute lymphocytic leukemia receiving allopurinol*. J Pediatr 1986; 109: 292-296.
9. Conger, J.D.; Falk, S.A.; Guggenheim, S. et al: *A micropuncture study of the early phase of acute urate nephropathy*. J Clin Invest 1976; 58: 681-689.

Artículo original**Vacunación contra Hepatitis B
en un hospital pediátrico**

Dres. ANGELA M. FIGUEROA SOBRERO y JUAN C. BELTRAMINO*

RESUMEN

Introducción. En el mes de septiembre de 1987, en el Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" de Santa Fe, se ofreció un programa gratuito de vacunación contra la hepatitis B a todo el personal hospitalario.

Material y métodos. Se empleó Engerix B, vacuna de ADN recombinado que contiene el antígeno de superficie purificado.

Ocho meses después de comenzado el plan, sólo el 14% del personal hospitalario había recibido la vacunación completa.

Se realizaron tareas de promoción y difusión mediante afiches y entrevistas personales que hacían hincapié en las formas de evolución de la enfermedad y las características de la vacuna.

A los catorce meses de comenzado el plan, se logró que el porcentaje de vacunados completos ascendiera de un 14% a un 54%.

Conclusiones. Los resultados de la campaña muestran que se deben realizar esfuerzos educacionales continuos y más específicos sobre los planes de vacunación anti hepatitis B, para lograr mayores y mejores resultados entre la población considerada de alto riesgo.

Palabras claves: programa de vacunación, hepatitis B, personal hospitalario, actitudes.

SUMMARY

Introduction. A free-of-charge vaccination program against hepatitis B available to all hospital personnel was initiated in September 1987 at the Children's Hospital "Ricardo Gutiérrez" in Santa Fe.

Material & methods. The ADN recombinated vaccine with the purified surface antigen (Engerix B) was utilized.

After eight months only 14% of the staff had completed the total three vaccination doses.

A promotion and education campaign, including printed material and personal information about the benefits and nature of hepatitis B vaccine and the ways of evolution of hepatitis B, was instituted.

Fourteen months later the percentage completing the vaccination scheduled rise from 14% to 54%.

Conclusions. In order to be successful, more specific and continuous health educational efforts among high-risk group should be made to achieve wider and better results of the vaccination program against hepatitis B.

Key words: vaccination program, hepatitis B, hospital personnel, attitudes.

ARCH ARG PEDIATR / 1994 / VOL. 92: 217

INTRODUCCION

La hepatitis B es una de las varias hepatitis de etiología virósica. Anteriormente llamada hepatitis sérica, hepatitis de larga incubación o ictericia sérica homóloga. El agente etiológico es el virión DANE o HBV (hepatitis B virus), el único virus de hepatitis B cuyo núcleo está constituido por ADN.

En un 11% de los afectados, la hepatitis B puede evolucionar hacia la cronicidad (portación viral asintomática, cronificación persistente, enfermedad crónica activa, cirrosis o cáncer de hígado); en un 1%, hacia la muerte precoz por hepatitis fulminante, y en 88% puede autolimitarse.

Se calcula para la población general una incidencia anual de hepatitis B de 0,1%; para los médicos y odontólogos, del 2%, y para los cirujanos del 5%.¹

Es de muy fácil transmisión por sangre, saliva, leche materna, semen y secreciones vaginales.²

Se considera a la hepatitis B como enfermedad de transmisión sexual y su infectividad hasta 25 veces mayor que la posible por el virus HIV (virus de inmunodeficiencia humano).³

La infección habitualmente ocurre por inoculación directa de viriones (transfusión de sangre o de productos hemáticos contaminados, o por inyección con aguja infectada), por contacto íntimo con un infectado (contacto sexual, madre y recién nacido)⁴, por exposición profesional accidental con sangre infectada (personal de laboratorio, de unidades de diálisis

* Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de Santa Fe.
Correspondencia: Angela M. Figueroa Sobrero. Presidente
Perón 130. (3100) Paraná, Entre Ríos.

y oncología, cirujanos, patólogos, obstetras, dentistas, etc.), en personas promiscuas⁵, o por transmisión vertical madre-niño.⁶

Los adictos a drogas endovenosas que se prestan o intercambian agujas son frecuentemente afectados.⁷

La prevalencia de marcadores serológicos del HBV es significativamente mayor entre el personal hospitalario, frecuentemente expuesto a sangre y sus derivados, que entre la población general. Los estudios realizados sobre el personal hospitalario han demostrado claramente que la frecuencia de anticuerpos (AC) HBV aumenta en relación directa a la duración del empleo de los trabajadores de la salud en el hospital.⁸

En el Centro Médico de Soroka, Israel, la prevalencia de marcadores HBV aumentó de 8%, luego de 1 año, a 32,3% luego de 11 años de trabajo en ese nosocomio.⁹

La vacunación previa al comienzo del empleo en un hospital puede disminuir e incluso abolir el estado de portador y sus peligros.¹⁰

La vacunación es costo-efectiva si anualmente uno o más pacientes de hepatitis B se evitan entre 6500 trabajadores.^{11,12} Su costo tiende a restringir su uso hacia el personal considerado de más alto riesgo.^{13,14}

Existen vacunas inocuas y específicas de ADN recombinado que contienen el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B purificado producido por ingeniería genética. Estas vacunas son totalmente seguras y pueden ser utilizadas en mujeres embarazadas.¹⁵

En el mes de agosto de 1987, el Ministerio de Bienestar Social de la provincia de Santa Fe, ofreció la vacunación contra la hepatitis B a todo el personal hospitalario. La vacunación se realizó con "Engerix B" de Smith Kline Biologicals, vacuna de ADN recombinado que contiene el antígeno de superficie del virus purificado por ingeniería genética. Ninguna sustancia de origen humano es usada en su manufactura. Cada dosis de la vacuna está contenida en 1 ml y consiste en 20 microgramos de antígeno adsorbido en 0,5 mg de hidróxido de aluminio.

OBJETIVO

En el siguiente trabajo se evalúa el grado de aceptación y rechazo del plan de vacunación entre el personal hospitalario, calculando los porcentajes de vacunados en distintas áreas de trabajo del hospital y definiendo los motivos de incumplimiento del plan de vacunación.

MATERIAL Y METODOS

La investigación se realizó en el Hospital de

Niños "Ricardo Gutiérrez" de Santa Fe, durante el período que abarcó desde el mes de septiembre de 1987 hasta julio de 1989. Comenzó a vacunarse en el mes de mayo de 1988, 8 meses después de haber comenzado el plan, y habiéndose cumplido el tiempo necesario para completar la inmunización, se realizó un corte.

La inyección fue realizada en la región deltoidea intramuscular profunda siguiendo el plan de tres dosis, la segunda al mes de la primera y la tercera a los seis meses de la segunda.

Se empleó el método de encuesta que fue llevado a cabo mediante la confección de un cuestionario anónimo que incluía las siguientes variables:

- 1) ¿Se vacunó?
- 2) Si fue vacunado ¿cuántas dosis recibió?
- 3) ¿Presentó reacciones secundarias que cree relacionadas con la vacuna?
- 4) Si recibió menos de las tres dosis, ¿por qué fue?
- 5) Si no se vacunó ¿cuál fue el motivo?
- 6) Tarea que realiza en el hospital.

Este cuestionario se realizó el día de pago al personal, persona a persona, por una misma encuestadora, y fue anónimo.

Se repitió este procedimiento, a los ocho, diez y veintidós meses de iniciada la campaña.

Estadística: fue aplicada X².

RESULTADOS

Se logró encuestar a un 77% del personal hospitalario: 88 médicos (32%), 133 enfermeras (47%), 33 personas que correspondían al personal de servicios (12%) y 25 al personal de laboratorio (9%).

Los resultados de la encuesta evidenciaron que un porcentaje muy bajo del personal del hospital presentaba el esquema de vacunación completo. A ellos se los identificó como "vacunados" y dicha población alcanzó un 14% (Tabla 1) ($p < 0,001$).

Llamó la atención que siendo el grupo de

TABLA 1
Proporción de vacunados contra hepatitis B del personal del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" de Santa Fe, en mayo de 1988

POBLACIÓN	ENFERMERAS		MÉDICOS		P. SERVICIOS		LABORATORIO		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Vacunados	20	15	8	9	10	30	0	0	38	14
Menos de 3 dosis	76	57	49	56	13	40	5	20	143	51
Ninguna dosis	37	28	31	35	10	30	20	80	98	35
Total	133	100	88	100	33	100	25	100	279	100

bioquímicos uno de los de más alto riesgo, presentara la cifra más alta de abstención.

El 51% del total de población en estudio presentó incompleto su plan de vacunación, y el 35% no había recibido ninguna dosis.

Un 67,4% de la población había comenzado tarde la vacunación, por lo que al tiempo de la primera encuesta, se hallaba en plan.

El 1° de julio de 1988, dos meses más tarde de comenzada la tarea de difusión y promoción, se evidenció un notable incremento en el número de vacunados que, de un 14%, ascendió a un 25% ($p < 0,001$) (Tabla 2); ascenso evidenciable sobre todo en el grupo de médicos y enfermeras.

TABLA 2

Proporción de personal vacunado contra hepatitis B en el Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" de Santa Fe, en julio de 1988 (luego de dos meses de promoción y difusión)

POBLACIÓN	ENFERMERAS		MÉDICOS		P. SERVICIOS		LABORATORIO		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Vacunados	30	23	29	33	10	30	0	0	69	25
Menos de 3 dosis	76	57	41	47	20	61	14	56	151	54
Ninguna dosis	27	20	18	20	3	9	11	44	59	21
Total	133	100	88	100	33	100	25	100	279	100

Se valoró este dato como una respuesta positiva a la tarea de difusión emprendida, por lo que se decidió continuar con la misma.

Las razones de rechazo a la vacunación y de plan incompleto son detalladas en la Tablas 3 y 4 respectivamente.

El 1° de julio de 1989, catorce meses después, coincidiendo con la suspensión de la provisión gratuita de vacunas por parte del Ministerio de Bienestar Social, se decidió evaluar la cobertura alcanzada.

Un 54% del personal hospitalario había completado su esquema de vacunación (Tabla 5) ($p < 0,001$).

La diferencia en número de personal (20 personas) al cabo de transcurridos estos 14 meses, corresponde al cambio normal de personal en nuestro hospital (licencias, jubilación, renuncias, despidos).

Cabe destacar que sólo el 1% del total de la población vacunada atribuyó reacciones adversas

TABLA 3

Causas por las que no se vacunó - 1/7/1988

CAUSAS	ENFERMERAS	MÉDICOS	PERSONAL DE SERVICIO	PERSONAL DE LABORATORIO	PORCENTAJE	TOTAL
Temor a efectos secundarios	5	4	1	2	20,3	12
Temor a que la vacuna cause otra enfermedad	3	2	0	2	11,8	7
No cree que la hepatitis B sea tan grave	1	0	0	0	1,7	1
No cree poder enfermar de hepatitis B	4	1	0	0	8,5	5
OTRAS						
Padeció la enfermedad	4	0	0	0	7,0	4
No tenía ganas	1	4	0	0	8,5	5
Olvido	1	3	0	0	7,0	4
No está en edad	1	0	0	0	1,7	1
Embarazo probable (manifestaron creer estar embarazadas)	6	1	1	1	15,0	9
Presenta espasmos bronquiales	1	0	0	0	1,7	1
Desinformación	0	1	1	1	5,0	3
Padeció paperas	0	1	0	0	1,7	1
No estaba en el hospital cuando comenzaron a vacunar	0	1	0	1	3,4	2
Hepatopatía	0	0	0	1	1,7	1
Para no ser conejo de indias de países desarrollados	0	0	0	1	1,7	1
Falta experiencia en uso de vacuna	0	0	0	1	1,7	1
Desconfianza	0	0	0	1	1,7	1
Totales	27	18	3	11	100,0	59

a la vacuna. La reacción más citada fue el ardor local en el sitio de la inyección, lo cual coincide con lo descrito en la bibliografía.^{16,17}

DISCUSION

El presente estudio pone de manifiesto la reticencia a la vacunación contra la hepatitis B por parte de los trabajadores de la salud, en quienes se esperaba una amplia respuesta al plan instaurado. Sorprendentemente demostró que existía un ma-

TABLA 4
Causas por las que recibió
menos de tres dosis-1/7/1988

CAUSAS	ENFERMERAS	MÉDICOS	PERSONAL DE SERVICIO	PERSONAL DE LABORATORIO	PORCENTAJE	TOTAL
Olvido	20	7	5	2	22,5	34
Reacciones adversas atribuidas a dosis anteriores	6	0	0	1	4,7	7
En plan	38	28	14	10	59,5	90
Mala información	2	0	0	1	2,0	3
OTRAS						
Cuadro gripal	2	0	0	0	1,3	2
Estaba con junta médica	2	0	0	0	1,3	2
Embarazo probable	2	2	1	0	3,3	5
Tuvo hepatitis	2	0	0	0	1,3	2
Con licencia	1	0	0	0	0,7	1
No había vacuna	0	4	0	0	2,7	4
Miedo a reacción alérgica	1	0	0	0	0,7	1
Totales	76	41	20	14	100,00	151

por temor por los riesgos que implica vacunarse que por la enfermedad en sí. Ello estuvo directamente relacionado con la falta casi total de información fidedigna que existió al tiempo de comenzar el plan, sobre la hepatitis B, su naturaleza, alta infectividad, gravedad de sus secuelas y la efectividad e inocuidad de la vacunación.

La primera evaluación (Tabla 1) mostró la escasa respuesta que el programa de vacunación instaurado logró entre el personal hospitalario.

Muchas de las razones invocadas por los profesionales como causas de este incumplimiento (olvido, temor a efectos secundarios, etc.) fueron similares a las argumentadas por las madres de los niños que concurren a nuestro hospital con los planes de vacunación incompletos de sus hijos.

Consideramos que las personas que comenzaron tarde su vacunación lo hicieron por temor a sus

TABLA 5
Proporción de vacunados contra
hepatitis B del personal del Hospital de Niños
"Ricardo Gutiérrez" de Santa Fe,
en julio de 1989

POBLACIÓN	ENFERMERAS		MÉDICOS		P. SERVICIOS		LABORATORIO		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Vacunados	67	58	51	58	15	49	7	29	140	54
Menos de 3 dosis	29	25	18	20	11	35	4	16	62	24
Ninguna dosis	20	17	19	22	5	16	13	55	57	22
Total	116	100	88	100	31	100	24	100	259	100

efectos secundarios. Retrasaron la iniciación de su inmunización hasta comprobar la falta de efectos secundarios entre los primeros vacunados.

Este estudio pone de manifiesto una vez más que, para lograr una buena cobertura con un plan de vacunación, es necesario educar previamente a la población susceptible sobre las características de la vacuna, inocuidad, efectos secundarios, uso en otros países, etc.

En nuestro hospital, una vez afrontado el problema de falta de información fidedigna, se logró aumentar la tasa de vacunados de un 14% a un 54% ($p < 0,001$) luego de 14 meses de labor. Porcentaje considerable si lo comparamos con los alcanzados en otros hospitales: menos el 28% en el Presbyterian Hospital en Nueva York¹⁶, 25% en el Minneapolis Veterans Administration Hospital en Minneapolis, 39,3% en el Assaf Harofeh Medical Center en Tel Aviv y 54% en el Saint Paul Ramsey Medical Center.¹⁸

Creemos que nuestros resultados se deben al acercamiento directo, persona a persona, planteado por otros grupos de trabajo.¹⁸

Como conclusión creemos que se deben realizar grandes esfuerzos para instaurar un programa nacional de vacunación para los trabajadores de la salud, que incluya como proceso previo la información, educación y propaganda verídica y a nivel popular de sus beneficios y objetivos. La existencia en dicho programa de vacunas específicas protegería la salud del personal hospitalario, disminuiría la susceptibilidad a las enfermedades transmisibles y proveería un ambiente de trabajo más saludable.

BIBLIOGRAFIA

1. Wainstein, C.; Di Gregorio, F.; Díaz Lestrem, M.: *Hepatitis B.: Recomendaciones para el manejo de pacientes*. M.C.B.A.- Secretaría de Salud Pública. Correo de la SAP 1988; 3, 1: 11-14.
2. Peter, G.; Giebink, G.; Hall, C.; Plotkin, S.: *Red Book Enfermedades infecciosas en pediatría*. 20Ed Buenos Aires, Editorial Med Panamericana, 1988: 193-194.
3. *New Guidelines from the CDC on HIV and HBV (news)*. RN 1991; 59, 9: 12.
4. Tan, C.C.; Guan, R.; Yap, I. y col.: *Horizontal or vertical transmission of hepatitis B virus? A serological survey in family members of hepatitis B carriers in Singapore*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1991; 85: 656-659.
5. Barrett, C.L.; Austin, H.; Louv, W.C. et al: *Risk factors for hepatitis B virus infection among women attending a clinic for sexually transmitted diseases*. Sex Trans Dis 1992; 19: 14-18.
6. Farghdy, A.G.; Hassan, E.M.; Gawish, S. y col.: *Vertical transmission of HBsAg in Alexandria*. J Egypt Publ Health Assoc 1990; 65: 377-390.
7. *Control of communicable diseases in man*. 5ta. Ed. New York: Abram S. Benenson Ed, 1990; 201-207.
8. Struve, J.; Aronsson, B.; Frenning, B. y col.: *Prevalence of hepatitis B virus markers and exposure to occupational risks likely to be associated with acquisition of hepatitis B virus among health care in Stockholm*. J Infect 1992; 24: 147-156.
9. Sikuler, E.; Dvilansky, A.; Skibin, A. y col.: *Hepatitis B antigen and antibody among staff members of an Israel hospital and Kibbutz population*. Vox Sang 1978; 34: 25-28.
10. Denticio, P.; Zavoiani, A.; Volpe, A. y col.: *Hepatitis B virus infection in hospital staff: epidemiology and persistence of vaccine-induced antibodies*. Vaccine 1991; 9: 438-442.
11. Mauskopf, J.A.; Bradley, C.J.: *Benefit-cost analysis of hepatitis B vaccine programs for occupationally exposed workers*. J Occup Med 1991; 33: 691-698.
12. Baddick, M.R.; Tar-Ching, A.W.: *Immunization against hepatitis B among NHS staff in West Midlands Regional Health Authority*. Brit Med 1989; 298; N° 6699.
13. Follett, E.A.C.; Symington, I.S.; Cameron, M.G.: *Experience with hepatitis B vaccination in nurses in a hospital for the mentally handicapped*. The Lancet 1987; II: 728-731.
14. Francis, D.: *Worldwide elimination of hepatitis B transmission: We have the way, we need the will*. JAMA 1989; 261: 2400-2401.
15. Levy, M.; Koren, G.: *Hepatitis B vaccine in pregnancy: maternal and fetal safety*. Am J Perinatol 1991; 8: 227-232.
16. Lewy, R.: *Immunizations among hospital personnel*. J Occup Med 1987; 29: 433-436.
17. Guan, R.; Wong Yong, L.; Smith, R.: *Clinical evaluation of a yeast recombinant hepatitis B vaccine in healthy hospital staff in Singapore*. An Acad Med Singapore 1988; 61: 1942-1956.
18. Scapa, E.; Karpuch, J.; Waron, M. y col.: *Attitude of hospital personnel toward hepatitis B vaccination*. Am J Gastroent 1989; 84: 400-402.

*Lo que lleva mucho tiempo aprender,
lleva también mucho tiempo olvidar.*

SÉNECA

Actualización**Síndrome urémico hemolítico**

Dres. RAMON EXENI*, EDUARDO LOPEZ**, SUSANA DEVOTO***, MARIA M. CONTRINI***,
 MARIA F. DE ROSA****, JULIO SANCHEZ AVALOS*, GUILLERMO GALLO**,
 FERNANDO MENDILAHARZU*** y CARLOS A. GIANANTONIO****

ARCH ARG PEDIATR / 1994 / VOL. 92: 222

INTRODUCCION

El síndrome urémico hemolítico (SUH) está ya incorporado a la nosología pediátrica y a la medicina en general.

Para esto ha cumplido las etapas habituales, que, como veremos, no han sido desarrolladas en ciertos aspectos, en su totalidad.

Inicialmente C. Gasser, en su quehacer de hematólogo, encontró la perla y describió en rasgos generales el SUH.

Poco tiempo después se identificaba la clínica del síndrome y sus complicaciones, tratamiento y pronóstico en el Hospital de Niños de Buenos Aires.

Casi al mismo tiempo R. Habib describía la patología a nivel de los vasos renales, recalando la característica trombótica de las lesiones.

Luego, comenzaron rápidamente investigaciones sobre la patogenia del SUH, que profundizaron su conocimiento, aún cuando sin aclararla totalmente ni arrojar resultados que modificasen su tratamiento.

También en el Hospital de Niños se demostró la existencia de una faz alejada y sombría de la lesión renal, al señalarse la alta frecuencia de insuficiencia renal crónica alejada.

No sólo existen amplios bolsones de ignorancia

en cuanto a patogenia y fisiopatología del síndrome, sino que también los hay en la faz clínica, sobre todo en lo relativo a las secuencias extrarenales.

Más recientemente, luego del hallazgo de M. Karmali, se ha aclarado la etiología bacteriana del SUH y en gran medida la epidemiología de las infecciones por *E. Coli Verotóxico*.

Si bien la mortalidad en la etapa aguda ha llegado a un nivel aceptable, no se ha progresado en la limitación del daño tisular.

Existe una sensación generalizada de impotencia, en cuanto a que, controladas las disfunciones orgánicas agudas, el proceso está en realidad librado a su evolución espontánea.

En los próximos años se esperan progresos en una terapéutica eficaz, y, muy probablemente, en la prevención del SUH con metodologías vigentes para el manejo de las epizootias endémicas.

La puesta a punto de los conocimientos sobre el SUH será de gran utilidad para pediatras generales y nefrólogos pediátricos para quienes estos pacientes son motivo frecuente de consulta y tratamiento.

Nota de la redacción:

Esta actualización se llevó a cabo bajo la coordinación general de Ramón Exeni. Su Introducción fue escrita por Carlos Gianantonio. El capítulo sobre Asociación de *Escherichia coli* productora de Verotoxina y SUH, fue desarrollado por Eduardo López, Susana Devoto, María Marta Contrini y María Fabiana de Rosa. De Definición y Etiología, Epidemiología, Clínica, Diagnóstico y Tratamiento, se ocuparon Ramón Exeni y Fernando Mendilaharzu. Julio Sánchez Avalos describió las Manifestaciones Hematológicas y su tratamiento y finalmente Guillermo E. Gallo enfocó los distintos aspectos de la Patología.

En este número se publica la *primera parte* que incluye Introducción, Asociación de *Escherichia coli* productora de Verotoxina y SUH, Epidemiología, Clínica, Diagnóstico y Tratamiento.

En el próximo número se publicará la *segunda parte* con los capítulos restantes y la Bibliografía completa.

- * Servicio Nefrología.
Hospital de Niños de San Justo.
- ** División Pediatría.
Hospital de Niños R. Gutiérrez.
- *** Unidad 9-Infectología.
Hospital de Niños R. Gutiérrez.
- **** Bióloga. Becaria Conicet.
- # Servicio Hematología.
Hospital de Clínicas.
- ## Servicio Patología.
Hospital Juan P. Garrahan.
- ### Servicio Nefrología.
Hospital Juan P. Garrahan.
- #### Departamento de Pediatría.
Hospital Italiano de Buenos Aires.

DEFINICION Y ETIOLOGIA

Recibe esta denominación el síndrome clínico caracterizado por insuficiencia renal aguda, plaquetopenia, anemia hemolítica, a lo que se agrega en un número variable de pacientes, el compromiso del sistema nervioso central y la hipertensión arterial.

Toma creciente importancia el conocimiento de la afectación de otros órganos (páncreas, corazón) que puede tener trascendencia clínica en algunos pacientes.

Es, sin duda, la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda en pediatría. Hensley¹ en 1952 informa la asociación de anemia hemolítica y glomerulonefritis. Gasser² en 1955 describe la enfermedad, y Gianantonio³ en 1964 publica la primera serie importante de niños afectados, un hito fundamental en el conocimiento del síndrome, ya que a partir de sus publicaciones se identificó, jerarquizó y difundió en todo el mundo. Desde entonces se sucedieron numerosísimos trabajos relacionados con su etiología, fisiopatología, tratamiento, así como excelentes revisiones.⁴

Se han producido en la última década avances muy importantes, especialmente en lo referente a su etiología.

Hubo gran confusión en los últimos años, reconociéndose este síndrome en diversas circunstancias, sin llegar a comprenderse la diversidad de formas clínicas, recurrencias, formas familiares, hasta que en la década del 80 surgen algunos intentos de clasificar a los pacientes.

Drummond⁵ en 1985 clasifica el síndrome urémico hemolítico (SUH) en cinco grupos, que incluyen:

- 1) Infantil, no asociado a procesos infecciosos previos.
- 2) Hereditario y recurrente.
- 3) Postinfeccioso, secundario a infecciones por *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*.
- 4) Secundario a lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, hipertensión maligna.
- 5) Asociado a embarazo, contraceptivos orales, ciclosporina A, mitomicina.

Kaplan⁶ clasifica etiológicamente al SUH en lo que creemos representa una división más acorde con los diversos aspectos que presenta la enfermedad.

A. Idiopática

B. Secundaria a:

1) Infecciones con clara asociación con el SUH: *E. coli* 0157-H7- *Shigella dysenteriae* tipo 1-*S. pneumoniae*.

2) Infecciones circunstanciales: *Salmonella typhi*,

Campylobacter jejuni, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Pseudomonas*.

Bacteroides, virus Portillo, Cocksackie, echovirus, influenza, Epstein Barr Rotavirus, HIV, Microtobiote.

4) Formas genéticas, autosómicas recesivas y formas dominantes.

5) Asociada a drogas: contraceptivos orales, ciclosporina A, mitomicina.

6) Embarazo, postransplante (médula ósea, riñón). Asociado a glomerulopatías. Asociado a procesos malignos.

7) Formas recurrentes: esporádicas, autosómicas recesivas o dominantes. Postransplante.

Una división muy importante es la de SUH típico que presenta antecedentes de diarrea (D+), endémico en nuestro país, asociado a verotoxinas y otra variedad que no presenta diarrea en sus pródromos y es llamado atípico o D-.

Podemos agregar una forma de reciente descripción, el SUH consecutivo a errores congénitos del metabolismo de la cianocobalamina⁷ que describiremos más adelante. Desarrollaremos la asociación de SUH con los gérmenes productores de verotoxina.

ASOCIACION DE *ESCHERICHIA COLI* PRODUCTORA DE VEROTOXINA Y SINDROME UREMICO HEMOLITICO

Desde la descripción original de Gasser y las excelentes publicaciones del grupo argentino mucho se ha avanzado en el manejo de estos pacientes, tanto en la terapéutica del fallo renal como en la coagulopatía. Por otra parte se han mencionado distintos agentes como responsables etiológicos según se vio en la clasificación y observamos en la *Tabla 1*. Sin embargo la mayoría de ellos deben ser considerados hallazgos anecdóticos más que agentes causales de la forma clásica del SUH, aunque en los últimos tiempos se han publicado diversos trabajos sobre esta enfermedad, originados prin-

TABLA 1
Agentes infecciosos asociados a síndrome urémico hemolítico

Bacterias	Virus	Otros
<i>Campylobacter jejuni</i>	Cocksackie	Vacuna DPT
<i>E. coli</i> enterohemorrágica productora de citotoxinas	Epstein-Barr	V. Antipolio
<i>Shigella dysenteriae</i> 1	Echo	Microtobiotes
<i>Salmonella typhi</i>	Influenzae	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sarampión (?)	
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	Portillo (?)	

principalmente en Canadá, USA y Argentina, acerca de la participación de citotoxinas bacterianas producidas especialmente por algunos serotipos de *Escherichia coli* y a ello nos referiremos a continuación.

Producción de toxinas por bacterias enteropatógenas

En general, las bacterias enteropatógenas producen distintos tipos de toxinas que tienen características inmunológicas diferentes y provocan diferentes patologías en el hombre. Las características más importantes de estas toxinas, así como su mecanismo de acción principal, se pueden observar en la *Tabla 2*.

El concepto de enterotoxina ha sido empleado tradicionalmente para describir aquellas toxinas bacterianas que provocan pérdida neta de fluidos por secreción aumentada de éstos, produciendo diarrea por alteración de mecanismos fisiológicos, sin causar daño tisular ni lesión del enterocito. Si los causan en cambio las llamadas citotoxinas, cuyo ejemplo más típico y mejor estudiado es la citotoxina producida por la *Shigella dysenteriae* tipo 1.^{8,9}

Esta citotoxina es una proteína con un peso molecular de 70.000 daltons. Su estructura molecular consiste en dos cadenas polipeptídicas: la cadena "A" presenta una fracción activa llamada A1 que penetra al enterocito, inhibiendo la síntesis proteica al inactivar catalíticamente la fracción 60S del ribosoma citoplasmático y más específicamente el factor 1 de elongación de las cadenas peptídicas que está presente en los ribosomas. La fracción "B" es responsable de la adherencia de la toxina a los receptores de la membrana celular del eritrocito.⁹

¹² Estas toxinas (también llamadas verotoxinas), al

ser potentes inhibidores de la síntesis proteica, provocan la muerte celular. Estudios realizados en animales, así como en cultivos celulares, demostraron que inyectada intraperitonealmente en ratones les provoca la muerte con lesiones multiparenquimatosas^{10,11}, mientras que en el asa ileal aislada de conejo provoca acumulación de líquido y electrólitos, siendo el contenido habitualmente hemorrágico; en cultivos de tejidos provoca lisis de algunas células de mamíferos.¹²

Debido justamente a que las citotoxinas provocaban acumulación de fluido en el asa intestinal del conejo, también fueron denominadas "enterotoxinas", pero su mecanismo de acción es totalmente diferente del de las enterotoxinas "clásicas" anteriormente mencionadas, ya que éstas no causan daño tisular ni déficit en la absorción de agua y electrólitos.^{1,8,9,13} Estas citotoxinas son producidas por las cepas de *Shigella*, fundamentalmente por la *Shigella dysenteriae* tipo 1. Algunas cepas de *S. flexneri* y otras pocas de *S. sonnei* y *S. boydii* pueden también producirlas, pero con la diferencia de que mientras todas las cepas de *S. dysenteriae* tipo 1 producen la shigatoxina en grandes cantidades, las otras lo hacen en cantidades mucho menores (entre 10 y 1000 veces menos).^{14,15} En 1977, Konowalchuk aisló de algunas cepas de *E. coli* toxinas con las mismas características que la shigatoxina y las llamó verotoxinas.¹⁶ El serotipo de *E. coli* O157: H7 demostró ser uno de los mayores productores de citotoxinas. Otras cepas de *E. coli*, como algunas enteropatógenas clásicas (EPEC), son productoras de citotoxinas (verotoxinas) pero en cantidades menores¹⁷; sin embargo, el serotipo O26: H11 es un alto productor de citotoxinas; tanto es así, que actualmente la mayoría de los investiga-

TABLA 2
Toxinas bacterianas producidas por agentes enteropatógenos

Denominación	Sinónimo	Mecanismo	Cambio fisiopatológico	Agentes productores
Enterotoxina I	enterotoxina termo-lábil	activa la adenilciclase no hay daño tisular	absorción de H ₂ O y secreción de H ₂ O y sales hacia la luz del intestino	<i>E. coli</i> <i>V. cholerae</i> <i>Campylobacter</i> <i>Salmonella</i> (la mayoría de las cepas) <i>C. perfringens</i> (?)
Enterotoxina II	enterotoxina termo-estable	estimula la guanilciclase	similar a la enterotoxina termo-lábil	<i>E. coli</i> algunas cepas
Citotoxinas (2 tipos)	verotoxinas	inhibe la síntesis proteica	daño tisular con muerte celular	<i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1 <i>E. coli</i>
-Tipo I	verotoxina 1 (similar a las toxinas de la <i>Shigella</i>)			
-Tipo II	verotoxina 2			

dores lo consideran no un serotipo de EPEC sino más bien una cepa enterohemorrágica (EHEC).

Estas verotoxinas o citotoxinas de las cepas de *E. coli* similares a la shigatoxina producida por la *Shigella dysenteriae* tipo 1 sólo difieren en tres nucleótidos en la cadena de ADN y en un solo aminoácido en su estructura molecular.^{18,19} Es de destacar que la toxina elaborada por cepas de *E. coli* que no es neutralizada por anticuerpos contra la toxina de *Shigella* se denomina actualmente verotoxina II o citotoxina II. Aunque ambas citotoxinas se diferencian inmunológicamente, presentan características biológicas similares, idéntico mecanismo de acción y aparentemente, similar receptor.²⁰

La mayoría de los conocimientos sobre la infección por VT resultan a partir de la investigación de un serotipo, 0157:H7. Este serotipo tiene la propiedad bioquímica de no fermentar el sorbitol, que permite diferenciarlo del resto de las cepas de *E. coli* de materia fecal.^{21,22} Por lo tanto es práctica su recuperación en la mayoría de los laboratorios clínicos.²³ Por otro lado, más de 50 serotipos OH diferentes han sido asociados a enfermedad humana y se está obteniendo mayor información de los serotipos no-0157^{24,25} (Tabla 3).^{26,30}

Finalmente, cabe destacar que la producción de verotoxinas está "codificada" por la presencia de distintos bacteriófagos que parasitan estos serotipos de *E. coli*.^{20,31}

Manifestaciones clínicas de las cepas de *E. coli* productoras de citotoxinas (verotoxinas o shigatoxinas simil)

Las dos enfermedades relacionadas con la producción de verotoxinas que han sido mejor estudiadas son la colitis hemorrágica y el síndrome urémico hemolítico. La colitis hemorrágica es un proceso en general autolimitado, caracterizado por un comienzo agudo con diarrea con sangre macroscópica, que puede estar precedido por diarrea líquida y cólicos abdominales. Se diferencia de la colitis inflamatoria porque habitualmente no hay fiebre y no se observan células polimorfonucleares en el extendido de materia fecal (no hay por lo tanto exudado inflamatorio). En algunos pacientes los estudios radiológicos contrastados muestran defectos del llenado homogéneo de la luz intestinal, dando una imagen de pseudotumor o impresión digital.³²⁻³⁴ Estos hallazgos son más frecuentes de observar en la región ileocecal. Son también características de la diarrea sanguinolenta que se presenta asociada a SUH, enfatizando así la relación existente entre estos dos síndromes.²⁴

TABLA 3
Serotipos de *Escherichia coli*
enterohemorrágico aislados en humanos

Serotipo	Tipo de toxina	Síndrome clínico
04:NM	I,II	CH
05:NM	I	SUH-CH
06:NM	ND	CH
016:H6	I/II	?
026:H-	I,II	CH-SUH
026:H11	I,II	CH-SUH
038:H21	ND	CH
045:H2	I	CH
050:NM	I	CH
050:H7	II	CH
055:H-	II	SUH
055:H6	II	SUH
055:H7	II	?
055:H10	ND	SUH
082:H8	I/II	?
091:NM	ND	CH
091:H21	II	?
0103:H2	I	CH
0105ac:H18	ND	SUH
0111:NM	I,II/II	CH-SUH
0111:H5	I	DIARREA
0111:H8	I,II	CH-SUH
0111:H11	I	?
0111:H34	I	?
0113:H21	II	SUH
0114:H4	I	CH
0118:H30	II	?
0119:H6	I	CH
0121:H19	I,II	CH,SUH
0125ac:NM	I	CH,SUH
0126:H8	I	?
0128ab:NM	I,II,I/II	CH
0128ab:H2	I/II	?
0128ab:H8	I	?
0128ab:H25	II	?
0145:NM	I	CH
0146:H21	I	?
0153:H25	I/II	?
0157:NM	I	CH
0157:H7	I,II,I/II	CH,SUH
0163:H19	ND	SUH
0165:H25	II	SUH

Abreviaturas:

NM= no móvil

Tipo de toxina: I= productora de SLT-I; II= productora de SLT-II; I/II= productora de ambas; ND= productora de toxina no determinada.

Síndrome clínico: CH= colitis hemorrágica; SUH= Síndrome Urémico Hemolítico;

?= Síndrome no descrito en la literatura.

En 1982 hubo brotes de esta patología en dos diferentes regiones de EE.UU., que fueron estudiados por el Centro de Control de Enfermedades (CDC). Se demostró que estaban relacionados con un serotipo de *E. coli* hasta entonces extremadamente raro en ese país: 0157:H7.³² Cuadros simila-

res se observaron en Canadá, Japón, otras regiones de EE.UU. y el Reino Unido.³⁵⁻³⁸

Este serotipo de *E. coli* se disemina de persona a persona.³⁹ Dos de los brotes epidémicos en EE.UU. se relacionaron con carne picada mal cocida^{32,40} y un brote de Canadá, con leche no pasteurizada.⁴¹ Esta enfermedad está ampliamente distribuida y afecta a distintos grupos etarios.

Algunos datos preliminares parecen indicar que los reservorios de este serotipo serían el tracto digestivo de animales y alimentos de este origen.^{42,43} Incluso en una investigación efectuada en muestras de carne vacuna, porcina y ovina obtenidas en el comercio minorista se encontró este serotipo en alrededor de 1-4% de las muestras.⁴⁴ En Argentina hay un solo trabajo publicado al respecto, pero sobre cepas aisladas de vacunos en 1977.⁴⁵ Sin embargo, se desconocen el ciclo biológico y cómo llegan al hombre.

Se considera la colitis hemorrágica como la infección clásica del tracto gastrointestinal por EHEC, pero también puede producirse diarrea acuosa inespecífica, diarrea sanguinolenta, así como colonización intestinal asintomática.⁴⁶ La diarrea generalmente tiene mayor duración en los niños que en los adultos; se ha observado que la duración de la diarrea por *E. coli* 0157:H7 en niños es de $9,1 \pm 2,0$ días en comparación de $6,6 \pm 1,1$ días en adultos.³⁶

Aunque se han descrito varias complicaciones raras relacionadas a estas cepas⁴⁷, el mayor riesgo de la infección entérica es el desarrollo de anemia hemolítica microangiopática (SUH).

La asociación entre SUH y verotoxinas ha sido reconocida esencialmente en la forma clásica del síndrome. Las primeras observaciones fueron publicadas por Karmali y col. sobre 40 pacientes con SUH. Se detectó verotoxina en materia fecal en el 60% de los casos, especialmente en aquéllos en los que se aisló *E. coli* 0157:H7, y en el 75% de los enfermos se demostró infección por citotoxinas de *E. coli* por métodos microbiológicos y/o serológicos.⁴⁸ Estos datos fueron confirmados luego por diferentes autores, incluyendo trabajos de investigación realizados en Argentina, ya sea en casos esporádicos como en brotes de diarrea asociada a SLT como en colitis hemorrágica donde el SUH ha ocurrido como complicación en uno o más casos.^{25,48,49,50,51} La asociación de esta infección con otras formas del síndrome es poco clara, aunque Steele y col.⁵² aislaron cepas productoras de SLT (serotipo 06:H12) de la materia fecal de un paciente con SUH postparto que no estuvo precedido por diarrea; Stenger y col.⁵³ aislaron cepas productoras

de SLT del serotipo 0111 de una mujer joven en tratamiento con anticonceptivos orales, los que son un factor de riesgo conocido para SUH.⁵⁴

El síndrome urémico hemolítico ocurre como manifestación de una cascada de eventos que se producen como respuesta a una lesión aguda del endotelio vascular. En los niños se observa trombocitopenia, anemia hemolítica con crenocitos, fallo renal agudo con trombos intravasculares y en algunas oportunidades, síntomas neurológicos. Si bien los adultos pueden desarrollar SUH, ellos tienen menos daño renal y mayor compromiso neurológico cuando la infección está relacionada a EHEC, tal como *E. coli* 0157:H7. Aún se desconocen las razones de las diferencias relacionadas con la edad en las manifestaciones clínicas de estas infecciones por organismos productores de SLT.

Mecanismo de acción de las citotoxinas producidas por *E. coli*

Los organismos que producen citotoxinas o shigatoxinas símil (SLT) son llamados *E. coli* enterohemorrágicos (EHEC) por su capacidad de producir diarrea sanguinolenta, *E. coli* productora de toxina shiga-like por producir toxina similar a la de *Shigella dysenteriae* 1, o *E. coli* productora de verotoxina porque la toxina que producen tiene efecto citopático irreversible sobre líneas de células Vero (luego se observó el mismo efecto sobre células HeLa).

Aparentemente, estas cepas presentan un plásmido de 60 megadalton (MDa) que codifica la producción de fimbrias que son importantes para la adherencia de los microorganismos a la mucosa intestinal, efecto que fue demostrado en cultivos de tejidos de células intestinales Henle 407.⁵⁵ El 99% de las cepas de *E. coli* 0157:H7 posee este plásmido, aislado también en el 77% de las cepas de *E. coli* 026:H11, pero que además está presente en otros serotipos, todos ellos altamente productores de citotoxinas.⁵⁶ Cabe destacar que la adherencia a la mucosa intestinal aumenta de manera notoria la virulencia del microorganismo, como se demostró en el conejo.⁵⁷ Recientemente algunos autores han demostrado otros mecanismos de adherencia no vinculados a las fimbrias en la *E. coli* 0157:H7 que también juegan un rol preponderante en el primer paso de la patogénesis (la adherencia).⁵⁸

El mecanismo patogénico fundamental es la producción de citotoxinas de estos gérmenes. Los EHEC producen una o más toxinas de la familia de las shigatoxinas (SLT). La SLT-I es esencialmente idéntica a la shigatoxina producida por *S. dysen-*

teriae tipo 1.⁵⁹ Se denomina también Verotoxina 1. Algunas EHEC producen una toxina funcional y estructuralmente relacionada con SLT-I, pero inmunológicamente diferente. Esta toxina, llamada SLT-II (o VT-2) parece tener mayor variación en su estructura que SLT-I. Además de las cepas que producen SLT-I o SLT-II también hay EHEC que producen ambas o más de una variante de SLT-II.⁶⁰ Se desconoce aún qué toxina o asociación de las mismas es más virulenta, aunque existen datos que sugieren que las cepas productoras de SLT-II exclusivamente serían más agresivas.^{61,62} Sin embargo, todas estas toxinas tienen actividades biológicas idénticas. Todas tienen una subunidad de unión (Subunidad B) que se une a glicolípidos neutros de las células de mamíferos. El receptor habitual es una ceramida trihexosida llamada GB₃ (globotriazolceramida)⁶³⁻⁶⁵; la SLT-II (una variante de SLT-I) puede unirse a un glicolípido neutro diferente llamado GB₄. Ambos receptores se encuentran presentes en las células intestinales del colon. Luego de que las toxinas se unen, penetran en la célula y la subunidad A, que es la porción enzimáticamente activa de la molécula de la toxina, remueve desde un sitio específico del RNA ribosomal 28S un residuo de adenina simple.⁶⁶⁻⁶⁹ Esta actividad N. glicosidasa del RNA produce una inhibición irreversible de la síntesis proteica debido a que la adenina extraída es crítica para la unión del factor de elongación-1- aminoacetil, dependiente del t-RNA, al ribosoma.^{70,74}

Las toxinas son funcionalmente idénticas y están estructuralmente relacionadas. Todas tienen una copia única de la subunidad A, con múltiples copias de subunidad B (generalmente cinco). Aunque SLT-I y SLT-II no estén relacionadas inmunológicamente, comparten grandes áreas de DNA. La relación de DNA entre ambas es menor del 66% y dentro de la familia de SLT-II existe un 95% de homología, aunque se ha descrito una variante en el cerdo, menos homologable.^{18,75-77}

En general, los anticuerpos contra SLT-I no neutralizan la actividad tóxica de SLT-II. Los anticuerpos policlonales contra SLT-II neutralizan todos los miembros de la familia de SLT-II, aunque algunos monoclonales no neutralizan todas las formas de SLT-II.

Durante varios años se estudiaron dos de los aspectos más importantes del SUH: el daño del endotelio vascular y su consecuencia inmediata, los trastornos de la coagulación, aceptándose que el primero es el defecto central en la patogenia de este síndrome.^{6,78-80} En este sentido, examinando por microscopía electrónica los capilares afectados

en el SUH, se observa edema de las células endoteliales con aumento del espacio subendotelial⁸¹, lo que produce un adelgazamiento de la pared del capilar con disminución de su luz. Cambios similares se observan en el conejo cuando se inyecta SLT-I, lo que parece sugerir que las células endoteliales son el sitio de acción de la toxina.⁸² El análisis de la acción de la verotoxina I sobre las células endoteliales *in vitro* demuestra que aquella provoca importantes lesiones en las células.⁸³ Además, se ha demostrado que grandes cantidades del receptor GB₃ están presentes en las células renales.^{84,85} Las lesiones de los capilares producirían depósitos de fibrina con la hemólisis, el agregado de plaquetas y la trombocitopenia consiguiente. Se han formulado algunas variantes de estas hipótesis, tales como la posibilidad de que tanto las células endoteliales, como los eritrocitos y las plaquetas puedan ser dañadas por la acción directa de las citotoxinas. Asimismo se han descrito aumento de los factores plasmáticos que producen agregación plaquetaria⁸⁶ y elevación del Factor VIII (Von Willebrand).^{86,87} Este factor está aumentado durante la fase aguda del SUH, retornando a sus valores normales durante la convalecencia. Como se sabe, este factor, que provoca agregación plaquetaria y trombocitopenia⁸⁶, es producido por las células endoteliales. De ahí que al resultar lesionadas éstas, podría haber liberación y elevación plasmática de dicho factor.⁸⁸ Se ha informado también disminución de la prostaciclina plasmática, debido a la disminución del factor estimulante de su producción vascular^{89,90}, lo que provocaría agregados plaquetarios. Sin embargo, otros autores no observaron tal alteración.⁹¹

Otra hipótesis sería que las citotoxinas causan lesiones en las células intestinales, dañando el epitelio con reproducción de bacterias en el corion y pasaje de endotoxinas al torrente circulatorio, provocando una reacción tipo Schwartzman con microtrombos, anemia hemolítica microangiopática y fallo renal. Sin embargo, la falta de detección de niveles séricos de endotoxinas en estos pacientes⁹² parece contradecir esta hipótesis.

Evidencia del rol de las verotoxinas en la génesis del SUH

Estudios recientes de la etiología del SUH en Argentina^{49,93} sugieren que la causa más frecuente del síndrome es la *Escherichia coli* productora de citotoxina.⁴⁸

De Cristóforo y col.⁹³ encontraron verotoxina libre en materia fecal en 8 de 18 (44%) muestras de pacientes con SUH. Novillo y col.⁹⁴ demostraron

citotoxina libre en materia fecal en 15 de 49 (31%) pacientes. López y col.⁴⁹ evaluaron pacientes con SUH, como así también niños sanos en Buenos Aires. En aquéllos en los que se pudo obtener muestras completas (coprocultivo, aislamiento de *E. coli* para hibridación de DNA para los genes de la toxinas, materia fecal para ensayos de neutralización de la toxina, muestras pareadas de suero para anticuerpos para SLT I y/o II), 96% de los pacientes con SUH tuvieron asociación con *E. coli* productora de SLT (Tabla 4).

El 91% de los pacientes había tenido un episodio previo de diarrea, en su mayoría sanguinolenta. No se encontró otra causa relacionada con el SUH en estos pacientes. Las toxinas se demostraron con más frecuencia en la materia fecal de aquellos niños cuya enfermedad diarreica había finalizado más recientemente; las materias fecales con toxinas positivas fueron obtenidas $4,5 \pm 4,3$ días después de finalizar la diarrea, y aquéllas con toxina negativa fueron obtenidas $10,4 \pm 8,6$ días después de finalizada la diarrea ($p < 0,05$). No hubo una única prueba para detectar SLT positivo en todos los pacientes con SUH. Es interesante destacar que dos de cuatro pacientes que no tuvieron el pródromo clásico de gastroenteritis presentaron evidencia de infección por *E. coli* productora de SLT. Por otro lado, ninguno de los niños sanos tuvo toxina libre en materia fecal, coprocultivo positivo para *E. coli* 0157:H7 o microorganismos con DNA positivo por sonda. Sin embargo, 20% de niños sanos presentaron títulos de anticuerpos para SLT I y/o II, quizás, sugiriendo que niños sanos tuvieran experiencia previa con las citotoxinas, ya sea por un

cuadro clínico que pasa desapercibido o en forma asintomática.

Este hallazgo inesperado se entendió mejor cuando se evaluaron niños de edad y sexos similares, con diarrea, durante la temporada de prevalencia del SUH.

Nuestros últimos estudios prospectivos realizados en el Hospital de Niños de Buenos Aires muestran que en un período de 5 años, la frecuencia de gastroenteritis asociada a SLT es cercana al 26%. Esta elevada frecuencia de enteritis en relación a SLT es 10 veces mayor que en el resto del mundo, donde estos organismos han sido pensados sistemáticamente.⁹⁵ La mayoría de estas infecciones no evolucionaron a SUH. El riesgo de los pacientes con enteritis de desarrollar SUH es menor del 5%. En 3% de los pacientes estudiados se observaron anomalías parciales compatibles con SUH, tales como trombocitopenia, anemia hemolítica, uremia elevada, proteinuria y/o hipertensión.⁹⁶ Esta baja frecuencia podría deberse a la interacción de fenómenos complejos, incluyendo el desarrollo intestinal y receptores endoteliales, desarrollo sérico e inmunidad secretoria, inmunidad pasiva a partir de leche materna, anticuerpos transplacentarios y riesgos de exposición (Tablas 5 y 6).⁹⁶

El diagnóstico de diarrea asociada a citotoxinas se basó en el hallazgo de toxina libre en materia fecal, anticuerpos séricos, sondas positivas, aislamiento de cepas productoras de toxinas en el coprocultivo. Sólo el 33% de los niños sin SUH tuvieron diarrea sanguinolenta, comparado con el

TABLA 4
Evidencia de SLT en niños argentinos

	N° positivos/N° estudiados (%)		
	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Material fecal			
SLT-I y/o SLT-II libre en MF	15/31 (48)	9/31 (29)	0/19
SLT-I y/o SLT-II por probe de DNA <i>E. coli</i> 0157:H7 en coprocultivo	4/51 (8)	3/44 (7)	0/25
	1/51 (2)	2/44 (4)	0/25
Suero			
SLT-I y/o SLT-II al ingreso	34/51 (67)	9/44 (21)	4/20 (20)
Seroconversión	7/13 (54)	8/30 (27)	-
Aumento de cuatro títulos	6/12 (50)	1/1 (100)	-

Nota: Grupo I: niños con SUH.
Grupo II: niños con diarrea pero sin SUH.
Grupo III: niños sanos.

TABLA 5
Detección de citotoxinas (verotoxinas) en materia fecal*

	N° total realizados		
	(+)	(%)	
Diarrea acuosa	72	19	26,4
Diarrea sanguinolenta	218	56	25,7
Síndrome urémico hemolítico	51	17	33,3

* Ambas toxinas (SLT-I y/o SLT-II)

TABLA 6
Pacientes c/diarrea sanguinolenta controlados prospectivamente que desarrollaron SUH y/o anomalías parciales

	SUH y/o anomalías parciales	SUH y/o anomalías parciales	
		Si	No
Diarrea	citotoxina (+)	6	50
sanguinolenta	citotoxina (-)	5	157

Fisher exact p=0,03

79% de niños con SUH ($p < 0,005$).

En pacientes con diarreas sanguinolentas y citotoxinas (I) en materia fecal seguidos prospectivamente, el desarrollo de SUH y/o anomalías parciales presentes en dicha patología es más frecuente que en aquéllos con diarrea sanguinolenta y citotoxinas negativas.

Ningún niño con diarrea acuosa desarrolló SUH y uno solo presentó trombocitopenia.

Un hallazgo adicional, que surge de estudios recientes⁴⁷, es que los miembros de la familia de un caso índice a menudo tienen evidencias de infección asintomática reciente o pasada con *E. coli* productora de SLT (Gráfico 1). Esto no nos sorprendió, ya que la diseminación de persona a persona de estos organismos ha sido demostrada en un brote de una guardería en EE.UU.³⁹ El estudio de los convivientes algunas veces permite relacionar un episodio de SUH con infección por SLT cuando el paciente ha sido recibido muy tarde en la evolución de su enfermedad como para detectar toxina libre u organismos productores de toxina en mate-

ria fecal. Además, hemos observado que en casos de SUH familiar que ocurrieron en años diferentes, el segundo niño afectado tuvo enfermedad relacionada con la toxina. Esto es diferente a lo informado en el resto del mundo, donde la frecuencia de SUH es mucho menor. Por lo tanto, los casos de SUH familiar que no se presentan relacionados en el tiempo generalmente representan variantes hereditarias del síndrome.⁹⁷

La frecuencia tan alta de enteritis asociada a SLT en Argentina explica la alta prevalencia de SUH. Además, esto sugiere que el grupo etario de mayor riesgo lo es debido al riesgo de infección temprana. Aún se desconoce por qué los pacientes menores de 6 meses de vida presentan mucha menor frecuencia de la enfermedad. Se han realizado estudios recientes en modelos animales que sugieren que los receptores intestinales para la toxina⁹⁸ y adherencia de los organismos⁹⁹ no están presentes en el momento del nacimiento y comienzan a desarrollarse progresivamente después.

Con el reconocimiento reciente de que el SUH es causado generalmente por *E. coli* productora de SLT, deben reevaluarse las diferencias geográficas de incidencia de SUH. En particular, debe explicarse la baja frecuencia de enfermedad grave en Argentina. Nosotros sospechamos que estas características geográficas van a persistir. Esto se relacionaría con las diferencias de patrones de infección e inmunidad. La alta prevalencia de *E. coli* productora de SLT como causa de diarrea en Argentina probablemente continúe causando infección frecuente y precoz que se verá reflejada en la ocurrencia de SUH a una menor edad. Los anticuerpos relacionados a pasaje transplacentario y leche podrían ser comunes en Argentina debido a la frecuencia de exposición y probablemente van a permitir conocer aspectos de la enfermedad que aún no se entienden.

Teniendo en cuenta el avance en las investigaciones y el hecho de que Argentina presenta la mayor incidencia mundial de SUH, se impone estudiar esta patología a la luz de los datos que surgen de la literatura.

Queda por dilucidar además la cadena epidemiológica en nuestro país, para estar en condiciones de generar mecanismos de detección temprana de esta patología, así como acciones preventivas y quizás, en el futuro, un tratamiento etiológico.

EPIDEMIOLOGIA

Es creciente el interés por esta enfermedad entre los pediatras de todo el mundo. Predomina claramente en Argentina, estimándose¹⁰⁰ una inci-

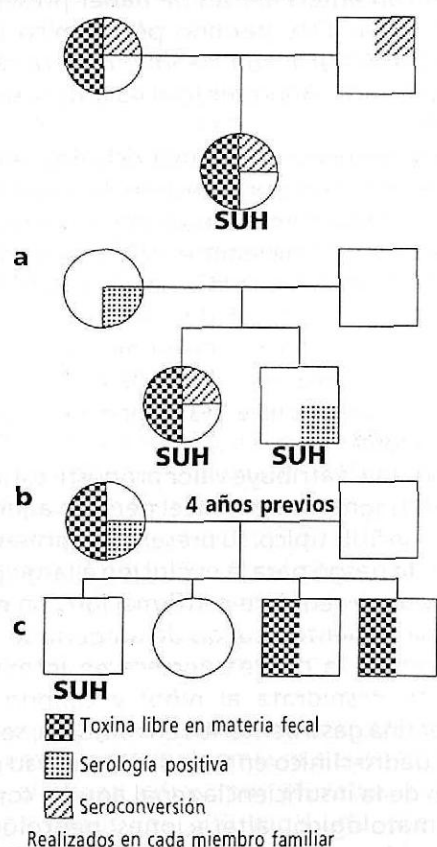


GRÁFICO 1

Evidencia de infección con organismos productores de SLT en tres familias

dencia 7 a 10 veces mayor que en zonas de alto riesgo del Noroeste de USA.

Se estima haber superado los 6.000 niños desde las primeras publicaciones de Gianantonio.

La dificultad para conocer en forma exacta el número se debe a que se produce un subregistro por la gran cantidad de centros estatales y privados que manejan estos pacientes y que hace difícil conocer el número exacto. Se estima una incidencia de 7 pacientes por cada 100.000 niños y alrededor de 200 nuevos por año. Difícilmente algún país supere los 2 pacientes por cada 100.000 niños.

La edad de presentación tiene un rango que ha variado en los últimos años. El promedio de la mayoría de los centros oscila entre los 11 y los 13 meses, registrándose el mayor número entre los 6 y los 24 meses.

Se han registrado en los últimos años variaciones llamativas, siendo un ejemplo el período 1982-1988 en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez¹⁰¹, donde sobre 383 internaciones, el promedio fue de 20,4 meses con un rango entre 3 y 84. En años anteriores, el promedio fue, sobre 678 casos entre 1957 y 1982, de 12,7 meses. La época de mayor incidencia se sitúa entre septiembre y marzo, pero se registran pacientes durante todo el año.

Sin ser un rasgo constante, predomina en niños de buen nivel socioeconómico. En lo referente a la incidencia en otros países, ninguno llega al nivel que se alcanza en Argentina.

En Inglaterra¹⁰² se registran 103 casos en 1986 y 116 en 1987, lo que representa un índice de 1,01 y 1,14 por 100.000 niños.

En Canadá las cifras oscilan entre 2,78 en la región de Alberta y 0,97 en Ontario.¹⁰³

En Sudáfrica, el oeste de USA, Francia, Australia, Holanda, se reportan gran número de casos.

No existe predominio de varones o niñas en las series con gran número de pacientes.

Recientemente Brandt¹⁰⁴ señaló que, entre diciembre de 1992 y marzo de 1993 en Washington State (USA), debido al consumo de carne contaminada con *E. coli* 0157:H7, desarrollaron SUH 38 pacientes sobre 497 que tuvieron diarrea aguda.

CUADRO CLINICO

Nuestra descripción corresponde al cuadro clínico del SUH típico, clásico o D+.

El período prodrómico está dominado por las manifestaciones gastrointestinales. La diarrea sanguinolenta, dolor abdominal, distensión, vómitos, son acompañantes habituales en el inicio de las manifestaciones clínicas del SUH.

En los pacientes que presentan la forma predominante en nuestro país, típico o D+, que reconoce como agente etiológico la infección por gérmenes productores de verotoxina, podemos afirmar que la casi totalidad de ellos tiene diarrea con sangre, reflejada como mucosidad rosada, o materia fecal conteniendo cantidades variables de sangre.

En este período, los diagnósticos diferenciales son variados y debemos tener extremo cuidado en adoptar conductas agresivas que, en estos pacientes, pueden tener consecuencias imprevisibles. Puede confundirse con colitis ulcerosa, invaginación intestinal, apendicitis aguda. Sin embargo debemos resaltar que las alteraciones que presenta el tubo digestivo, especialmente el colon, y que serán descritas más adelante, explican la presentación en algunos pacientes de complicaciones como infartos colónicos, hemorragias, necrosis intestinales.

El prolapso rectal es una manifestación frecuente y su presencia debe hacer sospechar la enfermedad aún en etapas precoces de la misma. López y col.¹⁰⁵ describen mayor cantidad de secuelas en pacientes con antecedentes de haber presentado prolapso rectal. Este período prodrómico puede también presentarse con fiebre y catarro de vías aéreas superiores. Representó el 43% de la serie de Gianantonio.³

En la mencionada epidemia ocurrida en Washington State (USA) por ingestión de carne contaminada en establecimientos de comida rápida, se presentaron entre diciembre 92 y marzo del 93, 497 casos de gastroenteritis por *E. coli* 0157:H7, habiendo desarrollado 38 de ellos SUH.

Del grupo, 36 (95%) presentaron diarrea con sangre, 3 (8%) prolapso rectal, 3 (8%) debieron ser sometidos a colectomía y 1 (3%) presentó perforación del colon.

Serebruany¹⁰⁶ atribuye valor pronóstico a la aparición de hipoproteïnemia en el período agudo. En los niños con SUH típico, su presencia representaría un factor de riesgo para la evolución a largo plazo. Es obvio que se requiere confirmación con mayor número de pacientes. Luego de un período variable de tiempo, la diarrea decrece en intensidad, (raramente deshidrata al niño) y cuando todo parece ser una gastroenteritis en remisión, se desarrolla el cuadro clínico en toda su intensidad con la aparición de la insuficiencia renal aguda, compromiso hematológico, alteraciones neurológicas, hipertensión arterial y manifestaciones extrarrenales que configuran un complejo sintomatológico que adquiere diferentes grados de severidad.

Insuficiencia renal aguda

Se presenta, con diversos grados, en el 100% de los casos.

Es reconocido que es la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda en edad pediátrica.

Algunos niños presentan alteraciones mínimas, sólo detectables con exámenes de laboratorio, pero la mayoría desarrolla un fallo renal agudo muy severo con períodos de oligoanuria prolongados. Se presenta en los primeros días de la enfermedad.

La duración de la oligoanuria es muy variable, desde horas hasta períodos extremos de 73 días. Los casos de la serie de Gianantonio mostraron períodos de anuria de 4 a 38 días con una media de 10,8 días. Nuestra experiencia¹⁰⁷ es similar, entre 2 y 39 días con una media de 8,8 días. Es variable la proporción de niños, del 5 al 8%, que no registran período oligoanúrico. Estamos convencidos de que hay muchos casos leves que pasan inadvertidos, especialmente en epidemias de diarrea sangui-nolenta.

Los pacientes ingresan con retención hidrosalina, que va desde un ligero edema bpalpebral, hasta severos cuadros de hipervolemia con repercusión hemodinámica que obliga a medidas urgentes que incluyen procedimientos dialíticos.

A las alteraciones cardíacas provocadas por la hipervolemia, se agrega el daño miocárdico provocado por la acidosis metabólica que describiremos más adelante, los trastornos de conducción provocados por la hiperpotasemia y el daño propio de la enfermedad sobre la función cardíaca. Todos estos parámetros deben ser evaluados en el manejo de estos pacientes. El examen de orina muestra la presencia de hematuria macroscópica, entre el 12% de la estadística de Gianantonio, el 30% de Habib¹⁰⁸ y el 26% de nuestros niños.

La hematuria microscópica se comprueba en el 100% de los casos. El grado de proteinuria es variable; el 13% de nuestros pacientes presentaron proteinuria en rango nefrótico.

Pueden detectarse manifestaciones de daño tubular proximal, glucosuria, hiperaminoaciduria, bicarbonaturia. Estudiamos 8 niños en etapa aguda, comprobando el compromiso tubular proximal.¹⁰⁹

El filtrado glomerular sufre un deterioro rápido y la uremia, la creatinemia se elevan rápidamente. Se alcanzan cifras muy elevadas, superando muchos niños los 400 mg% de uremia con creatininas superiores a 7 mg%.

La consecuencia inmediata de la caída del filtrado glomerular son las alteraciones hidroelectrolíticas.

Estos trastornos juegan un rol protagónico en esta etapa, ya que de su control depende la vida del niño.

Hiperpotasemia

Es la complicación más temible y la que requiere un control más estricto. Varias causas concurren para provocar la elevación del potasio. Las principales son: 1) falta de eliminación renal, 2) aporte proteico excesivo, 3) acidosis metabólica (por cada 0,10 de descenso de pH, el K se eleva en 0,4 mEq/l), 4) convulsiones prolongadas, 5) infecciones, 6) aporte exógeno de K, 7) hemorragias digestivas, 8) reabsorción de hematomas, 9) hemólisis, 10) necrosis tisular, 11)afección suprarrenal.

El aumento del K trae aparejadas anomalías en el sistema musculoesquelético, digestivo, cardiovascular. Las primeras incluyen debilidad muscular, parestesias, parálisis flácidas. Náuseas, vómitos, dolor abdominal son manifestaciones digestivas.

El mayor peligro son sus efectos sobre la conductividad cardíaca. Las elevaciones muy marcadas, más de 7 mEq/l, inducen a una rápida depresión de la conductividad cardíaca, arritmias y muerte.

El electrocardiograma muestra elevación de la onda T; cuando la conducción se deprime, el intervalo PR se prolonga, el QRS se ensancha, y si la hiperpotasemia no es rápidamente corregida, la fibrilación ventricular es su consecuencia.

Hiponatremia

Responde al mecanismo de hiponatremia dilucional. Las manifestaciones neurológicas son su complicación más grave. Los niños que descienden su natremia a cifras menores de 125 mEq/l están expuestos a alteraciones del SNC que van desde una ligera irritabilidad, períodos de letargia, sopor, hasta severos cuadros de convulsiones y coma.

En las correcciones rápidas de la natremia, se describe como complicación la mielinolisis.¹¹⁰

No existen alteraciones típicas electroencefalográficas ni en el examen del LCR.

Hipocalcemia

Debe controlarse a fin de evitar sus manifestaciones. Estas son: motoras-contracciones musculares, calambres, fasciculaciones, hipertonia muscular-sensitivas-parestesias, déficit de sensibilidad superficial y profunda, laringoespasma, broncoespasma, convulsiones tonicoclónicas que no responden a la administración de anticonvulsivantes, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma.

No se conoce la causa de la hipocalcemia en la insuficiencia renal aguda. Masry¹¹¹ postula resistencia del hueso a la acción de la hormona paratiroidea.

Estudiamos¹¹² niños con SUH en su etapa aguda, analizando los factores que regulan el metabolismo fosfocálcico. Los resultados mostraron elevaciones muy llamativas en los niveles de fósforo, parathormona, disminución de la 1.25 HCC con tasa plasmática de osteocalcina normales.

Acidosis metabólica

Como todo niño con insuficiencia renal aguda, estos pacientes presentan acidosis metabólica normoclorémica con anión restante elevado.

Debemos tener en cuenta sus efectos y muy especialmente los referidos al músculo cardíaco. Cuando la acidemia es severa la contractilidad cardíaca se deprime.

La función miocárdica se afecta en minutos, fenómeno relacionado con disminución de la entrada de calcio a la célula a través de los canales L. Otros efectos son vasodilatación arterial y disminución de la resistencia periférica que puede conducir a hipotensión, edema pulmonar, hipoxia tisular y fibrilación ventricular.

Todo esto debe ser tenido en cuenta al evaluar estos pacientes, ya que a todas estas manifestaciones provocadas por la acidosis metabólica debemos agregar las provocadas por los trastornos del potasio, el calcio y las alteraciones directas sobre el corazón que describiremos más adelante.

Hipertensión arterial

Frecuente en la etapa aguda, responde inicialmente a mecanismos de sobrecarga de volumen.

Grunfeld¹¹³ estudió 19 niños en etapa aguda, encontrando elevación de la renina en 17 de ellos.

Su frecuencia es similar en las diversas series, 43% en Holanda, 40% en Sudáfrica, 52% en la serie de Repetto, 55% en la de Gianantonio, 40% en nuestra casuística.

Puede ser transitoria, cediendo rápidamente o afectar severamente al paciente, siendo causa de muerte. De 58 casos reportados por Gianantonio, 6 (10%) presentaron hipertensión severa con fallo cardíaco refractario al tratamiento.

Manifestaciones neurológicas

Gasser en su primera descripción² enfatizó la importancia de las manifestaciones provocadas por el compromiso del SNC. El rango de alteraciones es de gran amplitud. Desde ligera irritabilidad, somnolencia, cambio de carácter hasta severos cuadros con convulsiones, coma, rigidez de descere-

bración, alteraciones respiratorias que incluyen el paro respiratorio de origen central. La frecuencia varía en las diversas publicaciones.

En la serie con mayor número de pacientes, Gianantonio¹¹⁴ reporta el 41% de sus 678 niños. En Australia, Rooney¹¹⁵ encuentra compromiso neurológico en 13 de 25, siendo lo más llamativo que 10 de ellos presentaron coma. No es habitual ver en nuestros pacientes una proporción tan elevada que presenten compromiso neurológico severo. Si bien se presentan casos muy graves, representan un porcentaje menor que el informado en las series mencionadas.

En un estudio colaborativo del sudoeste de los Estados Unidos¹¹⁶, de 229 niños, el 8% presentó coma al ingreso, el 23% tuvo convulsiones durante la internación.

Complicaciones neurológicas adicionales se manifestaron en 23 pacientes, 10 de los cuales presentaron coma durante la internación. Se registró ceguera cortical en 3 niños, hemiparesias en 3 y 13 de los 23 tuvieron convulsiones en algún momento del desarrollo de la enfermedad.

En todo paciente que presente compromiso neurológico deben descartarse los desequilibrios metabólicos que puedan manifestarse a través del sistema nervioso central.

Debemos descartar los trastornos del metabolismo del agua y el sodio, hiponatremia, hipernatremia, intoxicación hídrica, síndromes de hiperosmolaridad relacionados a la hiperglucemia por déficit de insulina y aporte de soluciones de glucosa a través de la diálisis peritoneal, deshidratación hipertónica, hipocalcemia, hipomagnesemia, acidosis metabólica severa, uremia elevada, hipertensión arterial, encefalopatía hipertensiva.

Se deduce la importancia de mantener al paciente con todos los parámetros dentro de límites normales, para luego evaluar la posibilidad de que las manifestaciones neurológicas se deban a la microangiopatía trombótica del SNC.

El estudio de estos pacientes se benefició con el advenimiento de la tomografía axial computada y la resonancia magnética que muestran, ya en etapas precoces, las alteraciones que se describirán en el capítulo de Patología: hemorragias, infartos etc.

Los métodos invasivos como la punción lumbar deben valorarse cuidadosamente. La plaquetopenia, los trastornos de coagulación, el edema cerebral representan un riesgo que debe evaluarse ante los pocos beneficios obtenidos en aquellos pacientes en los que se efectuó este procedimiento. No hay todavía experiencia en número importante de pacientes, pero parecen ser muy promi-

sorios los resultados de los métodos tomográficos por emisión de positrones¹¹⁷ que detectan anomalías regionales del flujo y metabolismo cerebral.

Alteraciones pancreáticas

El compromiso pancreático en el SUH comenzó a llamar la atención con los trabajos de Loo¹¹⁸ en 1977, quien describe pacientes con hiperglucemia.

La incidencia de afectación pancreática varía entre el 8 y el 10% en las diversas series publicadas.

No se conoce la real incidencia, debido a que no hay estudios prospectivos que hayan buscado específicamente el compromiso pancreático en todos los pacientes estudiados. Al respecto es de destacar la discordancia entre las manifestaciones clínicas y las alteraciones encontradas en las autopsias, en las que los hallazgos de daño tisular fueron los que siguieron en frecuencia al riñón, al SNC y al colon.

Las manifestaciones clínicas son la hiperglucemia severa, pudiendo llegar al coma hiperosmolar. Los niveles de insulina son inadecuadamente bajos en relación al nivel de la glucemia. Deben extremarse los cuidados en niños sometidos a diálisis peritoneal donde los niveles de glucemia se elevan por la absorción de glucosa del líquido dialítico.

Los pacientes pueden recuperarse ad-integrum, quedar con curvas de tolerancia a la glucosa anormales o presentar diabetes.

La alteración más llamativa es la oclusión trombótica de la microvasculatura pancreática con isquemia y disfunción de los islotes. Es de destacar la indemnidad en el páncreas exocrino; las pruebas funcionales que lo evalúan son normales.

La patogenia de las alteraciones en la microvasculatura es poco conocida, pero sabemos que el páncreas es extremadamente sensible a daño en la microcirculación.

Se han propuesto varias teorías: injuria por acción inmunológica, daño endotelial con trastornos en la reactiva molécula oxígeno, virus. Algunos pacientes desarrollan los trastornos en el período agudo, otros como el descrito por Andreoli¹¹⁹ se presentó 9 años después del cuadro inicial, habiendo comenzado el paciente con poliuria, polidipsia, adelgazamiento, glucemia de 706 mg%. La tomografía computada mostró extensas calcificaciones en el páncreas. Las pruebas funcionales evaluando el páncreas exocrino fueron normales. Se desconoce la patogenia de las alteraciones tardías. En el caso de Andreoli, los anticuerpos anti-insulina o de las células de los islotes fueron negativos durante la fase aguda. Otro paciente, estudiado por

Taylor¹²⁰, mostró en fase tardía diabetes y pruebas funcionales demostrando daño pancreático exocrino.

Brandt¹⁰⁴ durante la epidemia de Washington, documenta intolerancia a la glucosa en 3/38 y pancreatitis en 4/38.

Alteraciones cardiovasculares

El músculo cardíaco muestra alteraciones en su funcionamiento en pacientes con SUH bajo dos circunstancias distintas. En algunos pacientes, son el resultado de trastornos del metabolismo hidroelectrolítico. El exceso de agua y sodio provoca sobrecarga cardíaca; la hipocalcemia, la hiperpotasemia, la acidosis metabólica producen trastornos de conducción en el músculo cardíaco. La hipertensión arterial es uno de los trastornos de importancia en niños con SUH y será tratada más adelante. La hipertrofia ventricular izquierda con insuficiencia cardíaca es una de sus consecuencias. Es particularmente severa en niños con formas predominantemente arteriolares, caracterizadas por extensas proliferaciones de la íntima.

El corazón puede sufrir las consecuencias de la microangiopatía trombótica (MAT) en forma directa, aunque no es una localización frecuente de la misma.

Existen descripciones de Poulton¹²¹, Upahd-yaya¹²² y Siegler¹²³ de pacientes con compromiso miocárdico intrínseco y evidencias de daño a través de la elevación de las enzimas, alteraciones electrocardiográficas y manifestaciones clínicas claramente demostrativas de isquemia miocárdica. Los niños presentaron taquicardia, manifestaciones ecocardiográficas de dilatación del ventrículo izquierdo con déficit en su contractilidad y, en el caso de Siegler, shock cardiogénico y muerte. Existen también descripciones de miocarditis¹²⁴ producidas en niños con SUH en los que se encontraron títulos altos de anticuerpos neutralizantes para antígenos del virus Cocksackie B4.

En la serie de Gianantonio se reporta el 30% de pacientes con compromiso miocárdico en las autopsias examinadas.

En la epidemia de Washington en 1993, alteraciones cardiovasculares fueron comprobadas en 11 de 38 pacientes, manifestándose como disfunción miocárdica y derrames pericárdicos.

Síndrome urémico hemolítico recurrente

Minuciosamente revisado por Kaplan¹²⁵ lo define como un segundo o subsecuente episodio de SUH que ocurre después de la recuperación de un episodio previo del síndrome.

Como señala este autor, es necesario diferenciarlo con los pacientes con PTT que presentan frecuentemente recurrencias.

La recurrencia es excepcional en niños con SUH con la forma típica D+ y se asocia a otras formas clínicas que mencionaremos a continuación.

Formas familiares

La recurrencia es muy frecuente en las formas autosómicas recesivas y lo es menos en la forma dominante.

Se reportan formas recurrentes en 8 de 30 pacientes (27%), ó 23 de 70 (30%) en la serie de Kaplan.

No debe confundirse con la afectación simultánea de varios miembros de la familia en pacientes con la forma típica D+ del SUH.

Anormalidades del complemento

Es significativo el hallazgo en un grupo de pacientes con SUH, déficit de C3 durante las recurrencias. Uno de ellos mostró en 4 de 5 episodios, caída de C3 y factor B sugiriendo activación de la vía alterna del complemento.

Zachwieja¹²⁶ reporta una familia con SUH recurrente e hipocomplementemia. Es difícil evaluar estos hallazgos, ya que anomalías de C3 se encuentran también en formas típicas D+.¹²⁷

SUH recurrente con disminución de la producción de prostaciclina

Levin¹²⁸ comunica el hallazgo de un inhibidor de la producción de prostaciclina en 6 pacientes con SUH atípico; dos de ellos presentaron formas recurrentes.

Taylor¹²⁹ discute el papel de las prostaciclina en pacientes con SUH asociado a diarrea. Encuentra disminución de la síntesis de PGI₂ pero concluye que sus datos son insuficientes para atribuir a las prostaciclina la patogénesis del SUH "típico".

Asociado a embarazo

Es excepcional, se describe un paciente con recurrencia a los 5 años del primer episodio.¹³⁰

Recurrencia y contraceptivos orales

Existen varias comunicaciones^{131,132,133}, algunas poco convincentes¹³⁴ y donde el rol que jugaron los contraceptivos es poco claro.

Recurrencia y enfermedades malignas

Existe una sola comunicación en un paciente con adenocarcinoma de próstata.¹³⁵ Hubo recuperación completa después de los dos episodios.

Errores congénitos del metabolismo de la cianacobalamina y su asociación con el SUH

Una vez revisadas todas las formas del SUH, concluimos que no hay descripciones en recién nacidos. Una compleja asociación de casos que presentan microangiopatía trombótica, acidemia metilmalónica y trastornos en el metabolismo de la vitamina B12 fueron publicados recientemente, afecta etapas precoces de la vida. Ilmerslund¹³⁶ y Grasbeck¹³⁷ habían llamado la atención sobre la asociación de proteinuria persistente y defectos en la absorción intestinal de vitamina B12. La acidosis tubular proximal aislada, sin síndrome de Fanconi, se asocia con acidemia metilmalónica.¹³⁸

Los trastornos en el metabolismo de la vitamina B12 conducen a acidemia metilmalónica y homocistinuria.

Baumgartner¹³⁹ y otros autores^{140,141} describen niños que presentaron vómitos, falta de progreso en el peso desarrollando rápidamente un severo cuadro con hipotonía, letargia, pancitopenia, hipoproteinemia, defectos en la coagulación. Rápidamente, estos niños presentaron acidosis metabólica refractaria al tratamiento, hemorragia gastrointestinal, hemólisis, insuficiencia renal aguda. Se comprobaron además alteraciones pulmonares con evidencia de daño pulmonar intersticial. Fallecieron todos antes del 5º mes.

Tan llamativa asociación llevó a estudios metabólicos que demostraron niveles elevados en sangre de ácido metilmalónico y homocisteína.

Debe efectuarse el diagnóstico diferencial con trastornos del metabolismo de la cobalamina que no presenta SUH, tiene otra evolución y se presenta en otra edad, aunque puede tener comienzo neonatal.

La anatomía patológica mostró trombos glomerulares y arteriales, signos evidentes de injuria endotelial. Tromboembolismo pulmonar, con neumonitis intersticial se correlacionaron con las manifestaciones clínicas pulmonares.

Esteatosis y hemosiderosis hepática fueron hallazgos constantes. Atrofia de la mucosa gástrica con quistes se registraron en 5 pacientes. El compromiso del SNC fue poco llamativo en relación a las manifestaciones neurológicas presentadas por estos niños. Sólo se comprobaron algunos cambios vasculares leves y evidencias de desmielinización en uno.

La explicación del mecanismo íntimo que lleva a semejante conjunto de alteraciones es compleja.

Se acepta que la elevada cantidad de homocisteína en plasma provoca tromboembolias que afectan, en este caso, predominantemente el riñón y el pulmón.

La homocisteína provoca daño endotelial, injuria mediada por la generación del peróxido de hidrógeno, con aparición posterior de microangiopatía trombótica renal. Estimula además el metabolismo plaquetario y de las prostaglandinas, agravantes de la injuria endotelial. Avalan estas observaciones las alteraciones del metabolismo de la homocisteína en pacientes con insuficiencia renal crónica¹⁴² y su papel en la patogénesis del SUH "de novo" en pacientes trasplantados o en rechazo de trasplante con evidencias ultraestructurales en injuria endotelial.

También se explican las alteraciones hepáticas, esteatosis, como manifestación del daño provocado por la elevada tasa plasmática de homocisteína.

No se encuentran explicaciones a la presencia de quistes en la mucosa gástrica, con ausencia de células parietales y principales.

Síndrome urémico hemolítico y trasplante renal

Gran confusión se produjo cuando aparecieron publicaciones que mostraban una alta incidencia de recidivas de SUH en niños trasplantados.^{143,144}

La confusión aumentó al mezclarse pacientes trasplantados que presentaban SUH consecutivo a la administración de ciclosporina, con la aparición de SUH "de novo" en pacientes cuya enfermedad original había sido otra nefropatía.

El grupo de Minesotta¹⁴⁴ reporta 17 pacientes con SUH trasplantado, con recurrencia en 7 de ellos.

Surgieron diferentes trabajos, con diversos resultados, en niños y en adultos, pero los resultados de Gagnadoux¹⁴⁵, Repetto¹⁴⁶ y Bassani¹⁴⁷ muestran claramente que la recidiva es excepcional en estos pacientes.

Debe quedar claro que en la forma típica D+, abrumadoramente más frecuente en Argentina, la recurrencia es excepcional.

Bosnib¹⁴⁸ en 1985 revisa la literatura y encuentra 29 casos de microangiopatía trombótica (MAT). De ellos, 19 tenían recurrencia de SUH o PTT y 10 MAT "de novo". No había diferencias entre los que habían recibido riñones de cadáver o donante vivo relacionado o medicados con azatioprina o ciclosporina A. Repetto reporta 14 pacientes trasplantados con sólo una recurrencia en forma aparentemente familiar. Bassani coincide en sus resultados, con 18 niños con SUH "clásico" trasplantados sin ninguna recurrencia.

Mochon¹⁴⁹ reporta un paciente con SUH que habiendo sido trasplantado, presentó una recurrencia con alteraciones neurológicas, infarto cere-

bral, típicas del período agudo del SUH. Concluimos que una suma de factores deben ser tenidos en cuenta al evaluar estos pacientes: tipo de SUH, típico, atípico, familiar con alteraciones en el metabolismo de la prostaciclina, administración de ciclosporina, rechazo inmunológico.

De todo lo expuesto se deduce que el trasplante renal es una indicación que no ofrece ninguna duda en el SUH típico, debiendo evaluarse en las otras formas, con mayor riesgo de recurrencia. Es de gran importancia en nuestro país donde la enfermedad es tan frecuente y el número de niños trasplantados con SUH representa el 18%⁴² del total de injertos pediátricos, contra el 5% de las mayores estadísticas.

Cameron¹⁵⁰ coincide con la necesidad de evaluar cada experiencia teniendo en cuenta los diversos factores que influyen en la evolución de estos niños, de acuerdo a su etiología, forma clínica, etc.

Síndrome urémico hemolítico atípico

Como se mencionó anteriormente, la heterogeneidad en las causas que provocan SUH provocó gran confusión, especialmente en lo referente a las diferencias entre el SUH "típico" D+ y el "atípico" D-.

Se reconoce como SUH "atípico" el que no presenta diarrea en sus pródromos, con un cuadro clínico más severo con mayor cantidad de secuelas y mayor frecuencia de recurrencias. A diferencia del denominado "típico", el SUH "atípico" D- o esporádico afecta niños de toda edad y carece de pródromos. Puede ser familiar y frecuentemente recidiva. Presenta compromiso multisistémico, hipertensión arterial severa y evoluciona a la insuficiencia renal crónica en mayor proporción que los D+. La evolución y el compromiso neurológico lo asemejan mucho a la PTT.

Se consideran factores asociados al SUH D-: consanguinidad, niños mayores, sin incidencia estacional, falta de pródromos o muy insidiosos, distintos del SUH D+, hipertensión grave, compromiso neurológico severo, recuento de polimorfocitos normal, anomalías del complemento y del metabolismo de las prostaciclina, predominio del compromiso arteriolar en la anatomía patológica, recidivas frecuentes, evolución a la insuficiencia renal crónica, indicación de plasmaféresis y mal pronóstico en la mayoría de los casos.

Los factores genéticos deben ser tenidos en cuenta. Tanto el tipo de transmisión autosómico recesivo como dominante han sido reportados en estos niños.

Los síntomas prodrómicos pueden ser vómitos,

fiebre, erupción maculopapular, infecciones respiratorias altas, ictericia.

La insuficiencia renal aguda es progresiva y persiste por largos períodos.

La hipertensión arterial es severa y resistente al tratamiento.

El compromiso neurológico compromete seriamente al paciente. Se describen hemorragias e infartos cerebrales. Es difícil el diagnóstico con la PTT, cuando la involucración neurológica es importante.

El laboratorio muestra una anemia hemolítica microangiopática típica.

El recuento de polimorfonucleares es normal, a diferencia del SUH D+ en el que es alto. Los autores ingleses le atribuyen gran importancia como factor pronóstico. En nuestra experiencia y en la mayoría de las llevadas a cabo en nuestro país se discute la importancia que se le debe atribuir. Es necesario un estudio prospectivo para aclarar este tema. Las plaquetas muestran su activación y el aumento de su destrucción, acortamiento del tiempo de vida, falta de agregación, aumento de los niveles plasmáticos de los factores plaquetarios como la serotonina y el factor de crecimiento derivado de plaquetas, con caída de la concentración intraplaquetaria. Estos cambios son característicos del SUH D- y su presencia es considerada útil en el diagnóstico de las recidivas, más en caso de caída del contenido de serotonina (sensible marcador de estas recaídas), aun con plaquetas periféricas con

recuento normal.

Se constatan anomalías en la producción de PGI₂ durante las recaídas del SUH D-. Algunos autores atribuyen un rol protagónico en la patogenia de esta enfermedad a un defecto heredado o adquirido de la síntesis de PGI₂.

La anatomía patológica muestra cambios predominantemente arteriales, lo que explica la gravedad de la hipertensión arterial y lo severo de las manifestaciones clínicas.

La evolución es tórpida. El fallo renal crónico es muy frecuente; la muerte puede producirse en una recaída por la gravedad de las manifestaciones neurológicas, la hipertensión, la coagulopatía y las sobreinfecciones que complican la evolución de estos niños.

Se aplican terapéuticas que no tienen indicación en el SUH D+, tales como la infusión de prostaciclina y el intercambio plasmático.

La experiencia es variada, con éxitos y fracasos, requiriéndose mayor número de pacientes para evaluar correctamente la aplicación de estos procedimientos terapéuticos.

El trasplante renal representa la única opción en los casos terminales pero el riesgo de recurrencia es alto, representando un dilema la diferenciación entre las recurrencias y los cambios vasculares provocados por los inmunosupresores, especialmente la ciclosporina A, así como el rechazo agudo o crónico.

De acuerdo a lo señalado en la Nota de la redacción al pie de la página 222, en el próximo número de **Archivos** se publicará la segunda parte de esta Actualización.

PERINATOLOGIA

Vº Congreso Argentino

organizado por la Sociedad Argentina de Pediatría
y la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires

12, 13 y 14 de Junio de 1995

Centro Cultural General San Martín (Buenos Aires)

Temas centrales: *Asfixia, Nutrición y Farmacología perinatal*

Invitados del exterior:

Obstetricia: William Frazer (Canadá) • Charles Rodeck (Reino Unido) • Roberto Goldemberg (Estados Unidos)
Neonatología: Fernando Moya (Estados Unidos) • Ricardo Uauy (Chile/USA) • Charles Palmer (Estados Unidos)

Informes: Sociedad Argentina de Pediatría

Coronel Díaz 1971 • (1425) Buenos Aires • Telefax: 821-8612 / 5033 / 5393 / 2318 (de 13 a 18 hs.)

Comunicación breve**Lesiones por virus papiloma humano (HPV) tratadas con láser de CO₂**

Dras. GRACIELA LEWITAN*, GRACIELA PELLERANO**, Lic. ESTELA REYES***,
Dres. EDGARDO CHOUELA**** y MARTA A. TRAVERSO*****

RESUMEN

Los condilomas acuminados en genitales de niñas premenárquicas suscitan problemas diagnósticos así como sociológicos y terapéuticos, ya que implican la sospecha de abuso sexual infantil. En esta comunicación se presenta a una niña de 6 años de edad con esta patología. Se detalla la conducta diagnóstica y terapéutica del equipo multidisciplinario interviniente. Se destaca el éxito terapéutico obtenido con el empleo del láser de CO₂.

Palabras claves: lesión HPV, abuso sexual infantil, láser de CO₂.

SUMMARY

HPV disease in young girls' genitalia drive to diagnostic, sociologic and therapeutic problems, because they imply the suspicion of sexual abuse in a child.

We present a six years old female patient with this pathology. We detail the diagnostic and therapeutic behaviour of the multidisciplinary group in charge. We record the therapeutic success of the treatment with CO₂ laser.

Key words: HPV infection, child sexual abuse, CO₂ laser.

ARCH ARG PEDIATR / 1994 / VOL. 92: 237

INTRODUCCION

La terapéutica de la condilomatosis vulvar florida varía desde los tratamientos locales (topificaciones con ácido tricloroacético, podofilino, 5-fluoruracilo, interferon Alfa), hasta los tratamientos quirúrgicos (electrocoagulación, criocirugía y cirugía con láser de CO₂).

No es una patología hallada frecuentemente en niños, aunque los últimos trabajos indican un aumento de la misma. Si bien la infección por HPV en las niñas premenárquicas es considerada enfermedad de transmisión sexual, se discuten otras vías de transmisión.

En esta comunicación, se presenta el tratamiento quirúrgico con láser de CO₂ en una niña de 6 años y el enfoque multidisciplinario de su patología.

MATERIAL Y METODOS

R.M., de 6 años de edad, es internada en el Servicio de Pediatría del Hospital Argerich, por presentar condilomatosis vulvar y perianal floridas, derivada por la Unidad de Dermatología. Fue atendida por un equipo multidisciplinario integrado por: pediatra, dermatólogo, ginecólogo, psicólogo y asistente social. Se decidió dar intervención judicial sospechándose abuso sexual de menor (*Fotografía 1*).

Se efectuaron exámenes clínicos y de laboratorio, incluyéndose la rutina hematológica, HIV, VDRL, siendo los resultados normales. Simultáneamente al examen de los genitales externos, se extrajeron muestras de flujo vaginal con hisopos alginatados Calgyswab type 1, solicitando el cultivo para Chlamydia trachomatis, Mycoplasma h y Mycoplasma t. Se envió material citológico para tinción según Papanicolau y se cultivaron fauces y recto.

Se estudiaron los contactos familiares: madre, padre y una hermana.

El tratamiento de los condilomas acuminados se efectuó con el equipo de láser de CO₂ marca Ray Cord, industria argentina, diseñado por CITEFA. Previa antisepsia local se comenzaron a fotocoagular las lesiones en modo continuo con potencia entre 12 y 15W. Se empleó el láser focalizado

Departamento Materno-Infantil. Unidad Dermatología. Hospital Gral. de Agudos Dr. C. Argerich.

* Ginecóloga Pediatra.

** Sección Fotomedicina.

*** Psicóloga Equipo de Maltrato Infantil.

**** Unidad Dermatología.

***** División Pediatría.

Correspondencia: Graciela Lewitan. Mansilla 2558, (1425) Capital Federal, Tel.: 961-7039/962-2915.



FOTOGRAFÍA 1

como bisturí, incidiendo las lesiones de mayor tamaño en su base, en forma desenfocada, fotocoagulando la base de las mismas y las lesiones restantes. Se excedió la zona comprometida en 4-5 mm. Previo a la intervención quirúrgica, se procedió, bajo anestesia general, a la medición del orificio himeneal con regla milimetrada y se efectuó una vaginoscopia utilizando vaginoscopio de Cameron-Muller con camisa de 20 mm.

En el acto quirúrgico se extrajo material que se envió para anatomía patológica e hibridación molecular in situ.

Para el diagnóstico psicológico, se utilizaron los muñecos anatómicamente correctos de Teach-A-Bodies, diseñados por June Harnest, Texas.

RESULTADOS

Siendo el examen de flujo vaginal positivo para *Trichomona vaginalis* y *Gardnerella vaginalis*, se instauró tratamiento con metronidazol 20 mg/kg/día durante 7 días y para *Mycoplasma t* se medicó con eritromicina 50 mg/kg/día durante 15 días (Tabla 1).

En cuanto a los contactos familiares (Tabla 2),

TABLA 1
Estudios, resultados y tratamientos realizados a la paciente

Estudio	Resultado	Tratamiento
Examen de flujo vaginal	Trich. y Gardnerella Mycoplasma t.	metronidazol eritromicina
citología rutina	negativo para coilocitos normal	
HIV	negativo	
VDRL	negativo	
cultivo de fauces	negativo para gonococo	
cultivo rectal	ídem	
anatomía patológica	lesión HPV	láser CO ₂ + TCA 30%
hibridación molecular	HPV 6-11	

fueron medicados con metronidazol y norfloxacina durante igual período, tanto la madre como el padre. Su hermana recibió metronidazol a igual dosis.

Una vez que cedió el componente infeccioso agregado (Fotografía 2), se evaluaron en equipo las posibilidades terapéuticas, decidiéndose la intervención quirúrgica con láser de CO₂ (Fotografía 3). Los tratamientos locales con topicaciones propuestos por otros autores no podían ser utilizados en esta niña por la dificultad que ofrecía para ser examinada, el tamaño de las lesiones y la falta de colaboración familiar.

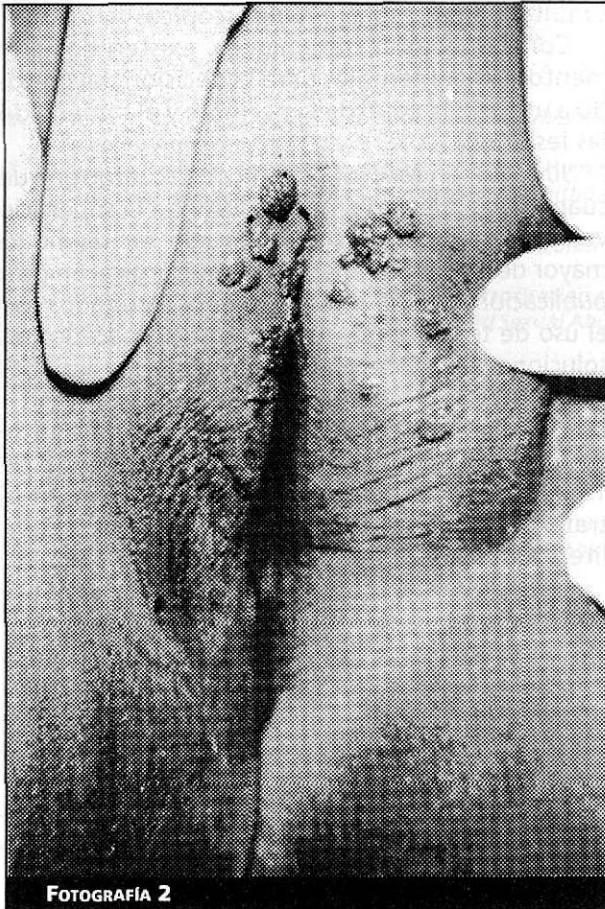
Durante el examen vaginoscópico, se constató una vagina de 7 cm de largo, cuello uterino mame-lonado, congestivo con abundante secreción serosa. El orificio himeneal medía 25 mm de diámetro horizontal, siendo la membrana himeneal discontinua, cubierta de lesiones condilomatosas.

La evolución posquirúrgica fue tórpida con requerimientos intensivos de tratamiento local. El resultado anátomo-patológico confirmó el diagnóstico clínico de lesión por HPV, siendo la hibridación molecular in situ positiva para los tipos 6-11.

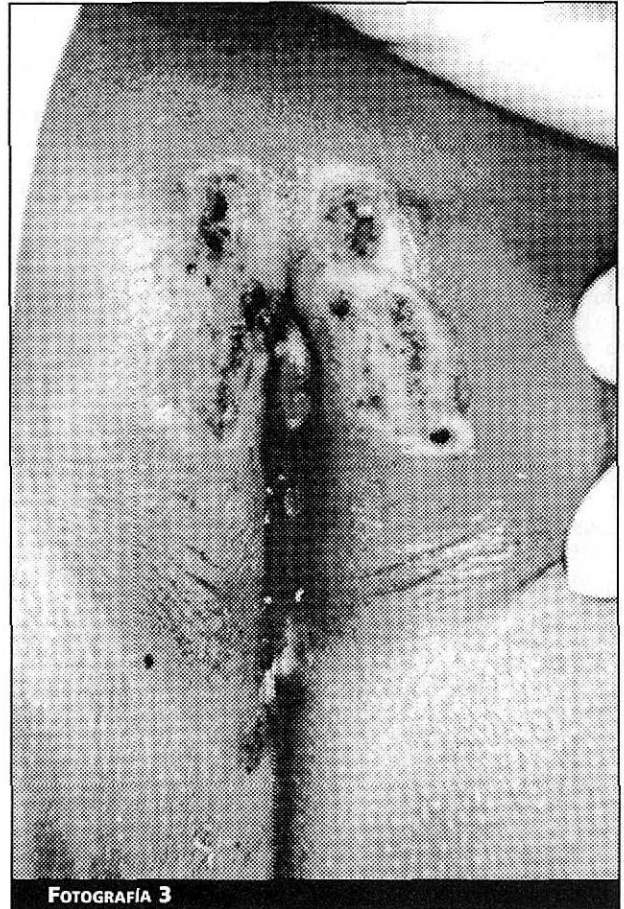
Se completó tratamiento con topicaciones locales con ácido tricloroacético al 30% en un condiloma remanente de horquilla vulvar, en hora 12.

TABLA 2
Resultado y tratamiento en contactos familiares

Contacto familiar	Resultado	Tratamiento
madre	Gardnerella v.	metronidazol
padre	Mycoplasma t.	norfloxacina
hermana (5 años)	Gardnerella v.	metronidazol



FOTOGRAFÍA 2



FOTOGRAFÍA 3

Los controles bimestrales efectuados durante un año después del alta han confirmado la ausencia de lesiones (Fotografía 4).

Las entrevistas psicológicas se efectuaron con los progenitores juntos y separados; se utilizaron horas de juego diagnósticas y con muñecos anatómicamente correctos. La consideración de los datos recabados durante las distintas estrategias revelaron en estos padres: falta de contención primaria, historia de abandono, aislamiento social, hostilidad, baja autoestima, inmadurez emocional y procedencia de familias con pobres sistemas de relaciones emocionales.

La niña manifestó interés por el material, se sobreexcitó, y armó escenas que, por su contenido (intercambio sexual), no correspondían al nivel de desarrollo psicosexual esperado para su edad; además, necesitó mucho tiempo para armar la situación traumática. La utilización de los muñecos anatómicamente correctos reveló conductas compatibles con sexualidad adulta.

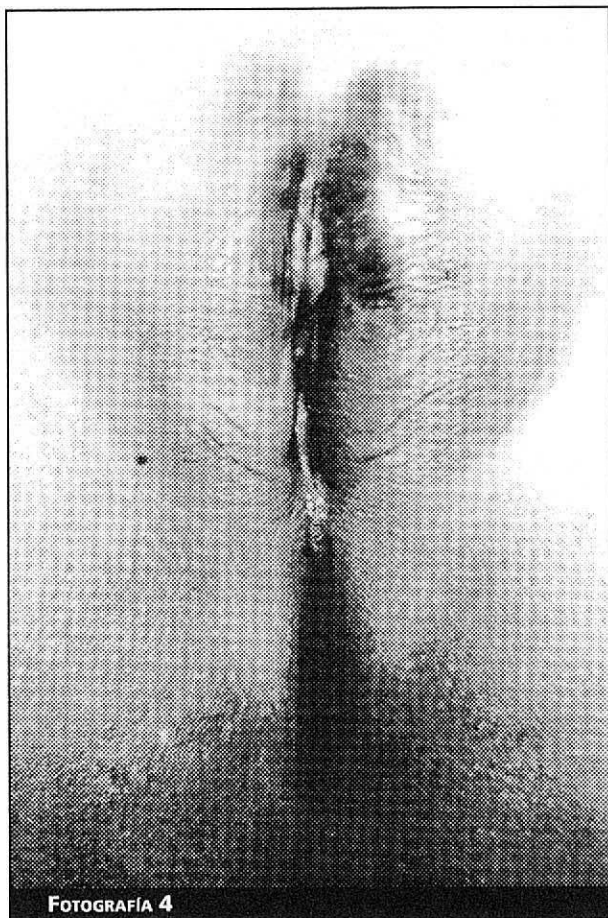
DISCUSION

Los condilomas acuminados vulvares en niñas

premenárgicas son adquiridos por contacto sexual o por otras vías (autoinoculación¹, contacto con familiares infectados, fomites², bañaderas, ropa interior³). En la literatura hay coincidencia acerca de que difícilmente pueda descartarse el abuso sexual si las lesiones de HPV se encuentran asociadas a gérmenes de transmisión sexual y/o a alteraciones de la anatomía himeneal.^{3,4,5,6} En nuestra paciente, la presencia de condilomas asociados a *Gardnerella*, *Trichomona vaginalis*, *Mycoplasma*, alteraciones anatómicas de la membrana himeneal, como también la insistente resistencia de la niña al examen físico, los hallazgos en el juego con los muñecos anatómicos y el *Mycoplasma* en el exudado uretral del padre, son un conjunto de elementos que se consideran de alta sospecha de abuso sexual.²⁰ Por ello, el equipo de Violencia Familiar del hospital decidió la internación de la paciente y la intervención judicial.

Los gérmenes hallados en el examen de flujo son considerados de transmisión sexual por muchos autores,^{6,7,8} aunque no sean los clásicamente descritos (gonococcia, sífilis).

Con respecto a la medida del diámetro hori-



FOTOGRAFÍA 4

zontal del himen, los autores coinciden en que más de 5 mm. indican probable abuso,^{9,10,11,12} aunque como único hallazgo no justifica una denuncia.¹³ La medida del orificio himeneal bajo anestesia general, como fuera efectuada en nuestra paciente, es la máxima medida que se puede obtener por la relajación generalizada, por lo cual no es más que un dato a tener en cuenta, que se suma a los otros hallazgos clínicos y de laboratorio.¹⁴ El hallazgo de remanentes de himen es prácticamente índice de abuso sexual, como lo refieren otros autores.^{5,7,8}

Algunos autores¹⁵ refieren la importancia del colposcopio en la evaluación de niñas sexualmente abusadas, mientras que otros¹⁶ consideran al ojo desnudo tan eficiente como el uso del colposcopio; esto podría provocar daño tisular en este tipo de mucosas no estrogenizadas al efectuar la maniobra de tracción de los labios mayores y visualización

simultánea bajo control colposcópico.

Con respecto al tratamiento, existen dos elementos fundamentales para la decisión del método a utilizar: la edad de la paciente y el tamaño de las lesiones.

Junto a Franger y col.² estamos de acuerdo en que cuando está afectada más del 60% de la superficie vulvar o las lesiones confluyen con un diámetro mayor de 1 cm, se prefiere la vía quirúrgica. En otra publicación,³ se han referido buenos resultados con el uso de topicaciones con ácido tricloroacético en soluciones de concentración creciente, en lesiones por HPV sin sospecha de abuso sexual.

El uso de las soluciones de alcohol con resina de podofilino está en discusión en niños menores de 12 años. Con respecto a la podofilotoxina en el tratamiento de condilomas en niños, no existe aún literatura (Dr. Campion- comunicación personal).

Gale y Muram¹⁸ consideran que el tratamiento de elección, aun en lesiones poco extensas o únicas en niños, es el del láser de CO₂ por la poca tolerancia de estos pacientes a los tópicos locales. Acordamos con ellos que los resultados cosméticos son buenos y que el cuidado del posoperatorio inmediato es fundamental.

Es evidente que son necesarias más experiencias quirúrgicas para evaluar la eficacia del método utilizado, no sólo en la resolución de las lesiones sino en la aparición de recidivas, recordando la dificultad de erradicar completamente el virus y la posibilidad de reinfecciones. Junto a Boyd y col.⁴ remarcamos la importancia del seguimiento de estas niñas.

Solucionar médicamente el cuadro clínico de la condilomatosis vulvar florida es derretir la punta del iceberg, sin tomar en cuenta lo que se halla en la profundidad. En el manejo de estas niñas, la relación médico-paciente debe ser cauta, respetuosa, suave, sin apresuramientos, sin provocar rupturas que impidan el proceso posterior, el examen ginecológico, los exámenes complementarios;¹⁹ debemos lograr además, la confianza de los tutores de la joven, consiguiendo su atención globalizada, para facilitar la detección del probable "perpetrador" y para que los tutores comprendan la importancia de la protección y el cuidado de estas jóvenes en el futuro.^{21,22} El equipo multidisciplinario cobra aquí una importancia fundamental para el estudio, tratamiento y protección de estas pacientes. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Davis, A.; Emans, J.: *HPV Autoinoculation: A Case Report*. Adol Ped Gyn 1989; 2: 165-166.
2. Franger, J.: *Condylomata Acuminata in Prepubescent Females*. Adol Ped Gyn 1990; 3: 38-41.
3. Pereyra Pacheco, B.: *Vulvar Infection Caused by Human Papilloma Virus in Children and Adolescent without Sexual Contact*. Adol Ped Gyn 1991; 4: 136-142.
4. Boyd, A.S.: *Condylomata Acuminata in the Pediatric Population*. AJDC vol. 144 July 1990.
5. Adams, J.A.: *A Proposed System for the Classification of Genital Findings in Children with Suspected Sexual Abuse*. Adol Ped Gyn 1992; 5: 73-75.
6. Emans, J.: Adol Ped Gyn 1988; 1: 157-163.
7. Emans, J.: *Genital Findings in Sexually Abused, Symptomatic and Asymptomatic, Girls*. Pediatr 1987; 79: 778-85.
8. Pokorny, S.: *Conformation of the prepubertal hymen*. Am J Obst Gyn 1987; 157: 950-6.
9. Cantwell, H.: *Vaginal Inspection as it Relates to Child Sexual Abuse in Girls under Thirteen*. Child Ab Neg 1983; 7: 171-176.
10. White, S.T.; Ingram, D.: *Vaginal Introital Diameter in the Evaluation of Sexual Abuse*. Child Ab Neg 1989; 120: 251-7.
11. Emans, J.: *Guidelines for the Evaluation of Sexual Abuse of Children*. Pediatrics 1987; 2: 254-260.
12. Claytor, R.: *Evaluating Child Sexual Abuse/Regarding Ano-genital Injury*. Clin Pediatr 1989; 28: 9; 419-422.
13. Gardner, J.: *Descriptive Study of Genital Variation in Healthy, Nonabused Premenarchal Girls*. J Pediatr 1992; 120: 251-7.
14. Emans, J.: J Pediatr 1992; 120: 258-260.
15. Teixeira, W.: *Hymenal colposcopic examination in sexual abuse*. Am J Forensic Med Pathol 1980; 2: 209-215.
16. Muram, D.: *Child Sexual Abuse - Genital Tract Findings in Prepubertal Girls. I. The Enaided Medical Examination*. Am J Obs Gyn 1989; 160: 333-335.
17. Gale, Ch.; Muram, D.: *The Surgical Treatment of Condyloma Acuminata in Children*. Adol Ped Gyn, 1990; 3: 189-190.
18. Hegger, A.: *Introital Diameter as the Criterion for Sexual Abuse*. Pediatrics 1990; 85; 2: 222-223.
19. Herman-Giddens, M.: *Diagnosis of Child Sexual Abuse in Children with Genital Warts*. ADJC 1991; 145: 126.
20. Herman-Giddens, M.: *Prepubertal Female Genitalia: Examination of Sexual Abuse*. Pediatrics 1987; 80: 203-208.
21. Linbland, F.: *Child Sexual Abuse (Physical Examination)*. Acta Paed Scand 78: 935, 1989.
22. Hammerschlag, M.: *False Positive Results with the Use of Chlamydial Antigen Detection Tests in the Evaluation of Suspected Sexual Abuse in Children*. Pediatr Infect Dis 1988; 7: 11-14.

SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA**II Congreso Argentino de Adolescencia**

16-19 de Agosto de 1995

organizado por SAP-Filial Mendoza

Bandera de los Andes 2603 - V.N. - Guaymallén
5521 Mendoza • Teléfono 210000 Int. 496-425

Comunicación breve***Pseudolitiasis biliar transitoria asociada a ceftriaxone*****Dres. JOSE MENDEZ, DIEGO PAINCEIRA, ADRIAN BROWN y JORGE MARTINEZ (h)*****RESUMEN**

Se presenta un niño de 9 años que se interna en nuestro hospital por presentar un cuadro de meningococemia.

Se medica desde el inicio con ceftriaxone. Al sexto día de tratamiento comienza con dolor abdominal localizado en hipocondrio derecho.

Se comprueba por ecografía la presencia de litiasis biliar.

Finalmente señalamos la evolución favorable al suspender la medicación una vez concluido el tratamiento.

Palabras claves: *pseudolitiasis, ceftriaxone.*

SUMMARY

We present the case of a 9 years old child, who was admitted to our hospital with meningococemia.

Treatment was begun immediately with ceftriaxone. On the sixth day the patient presented abdominal pain referred to the right upper quadrant.

Ultrasound showed the presence of gallstones. Finally we observed a favorable evolution after therapy was completed.

Key words: *pseudolithiasis, ceftriaxone.*

ARCH ARG PEDIATR / 1994 / VOL. 92: 242

INTRODUCCION

Ceftriaxone es el agente más potente contra *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae*, siendo su CIM 90 de 0,025 mg/l.¹ Tiene buena difusión a los tejidos y alcanza niveles bactericidas en LCR; tiene una vida media prolongada (mayor 7 hs), lo que permite administrarla una vez al día.

La vía de excreción es renal en un 50% y hepática en un 40%.

En 1986, Schaad y col. describieron precipitaciones en la vesícula biliar de un adolescente asociadas con el tratamiento con ceftriaxone, recibiendo a partir de ese momento el nombre de pseudolitiasis biliar transitoria debido a que este fenómeno desaparece al interrumpir la medicación.

OBSERVACION CLINICA

Se trata de un niño de 9 años de edad, de raza amarilla, que se internó en nuestro hospital con diagnóstico de meningococemia.

La enfermedad actual comenzó 24 hs antes del ingreso, con síndrome meníngeo y petequias dis-

minadas, alternando períodos de irritabilidad y obnubilación.

No presentaba al ingresar ningún factor pronóstico desfavorable según los criterios de Stiehm y Damrosch.

El tratamiento se inició con restricción hídrica (2/3 de necesidades basales), ceftriaxone a 100 mg/kg/día a pasar en goteo en 30 minutos y dexametasona a 0,6 mg/kg/día.

La evolución fue favorable hasta el sexto día de tratamiento, en que refirió dolor abdominal de moderada intensidad.

El examen clínico reveló dolor en hipocondrio derecho, con signo de Murphy positivo y las imágenes ecográficas revelaron microlitiasis múltiple vesicular con vesícula biliar de forma y tamaño normal, sin dilatación de la vía biliar (*Fotografías 1 y 2*).

Se destaca que no se obtuvieron antecedentes personales ni familiares de patología hepatobiliar previa al ingreso al hospital.

Cumplidos los 7 días de tratamiento con ceftriaxone, el paciente fue dado de alta. Una semana más tarde, la sintomatología había desaparecido.

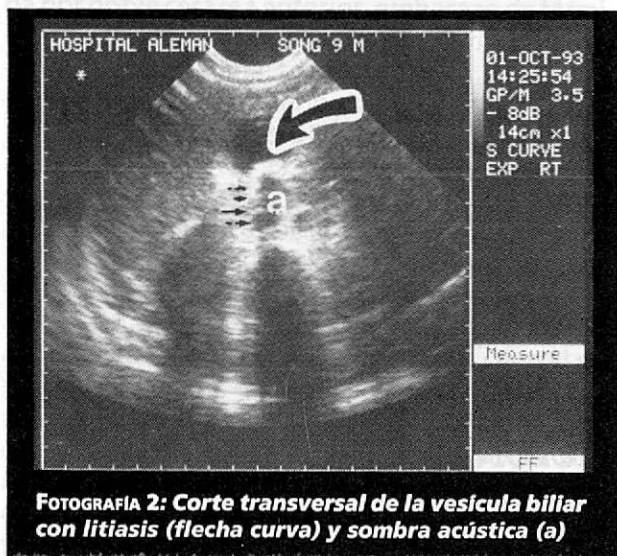
A los 4 meses se realizó ecografía de control, que evidenció total ausencia de imágenes litiásicas vesiculares y excluyó además compromiso renal y del árbol urinario (*Fotografía 3*).

* Servicio de Pediatría. Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. José Méndez. Pueyrredón 1640 (1118) Bs. As. Argentina.



FOTOGRAFIA 1: Corte longitudinal a través de la vesícula demostrando litiasis (flecha grande) con sombra acústica (flechas pequeñas)



FOTOGRAFIA 2: Corte transversal de la vesícula biliar con litiasis (flecha curva) y sombra acústica (a)



FOTOGRAFIA 3: 90 días postratamiento con Ceftriaxone, vesícula biliar sin imágenes litiasicas

DISCUSION

El diagnóstico de pseudolitiasis biliar asociado a ceftriaxone se realizó utilizando criterios clínicos y ultrasonográficos recogidos de la experiencia de Schaad y col.²

La aparición de la sintomatología se produjo al sexto día de tratamiento. Tanto la edad del niño, como el inicio del compromiso abdominal, coinciden con lo observado en la literatura.

Se conoce que la vía de excreción de ceftriaxone es hepática en un 40%. Se postula como causa probable de pseudolitiasis a la formación de barro biliar debido a la interacción existente entre ceftriaxone, calcio y sales biliares, formando como resultado final una sal de calcio y ceftriaxone que es diferente del barro biliar asociado a colesterol.

En la pseudolitiasis biliar asociada a ceftriaxone, se observan finos gránulos de material arenoso, conteniendo sólo pequeñas cantidades de colesterol y bilirrubina y grandes cantidades de sales de calcio.

Actualmente no se conocen factores patógenos predisponentes, pero se han observado diferencias entre la administración de la droga en bolo vs. goteos lentos y la aparición de la sintomatología.

Se propone el término de pseudolitiasis biliar transitoria porque ésta desaparece finalizada la administración de la droga, representando por lo tanto un único efecto colateral.³ Se puede observar hasta en un 40% de los niños severamente enfermos tratados con altas dosis de ceftriaxone, pero se presentarán síntomas clínicos sólo en un 20% de los mismos.

Como conclusión final, coincidiendo con Schaad y col., proponemos que cualquier paciente que, recibiendo ceftriaxone, presentara dolores abdominales de tipo cólico debería ser estudiado con ecografías seriadas y estudios bioquímicos adecuados.

Agradecimiento

Al Dr. Pfister del Servicio de Ecografía del Hospital Alemán.

BIBLIOGRAFIA

1. Mandell, G.L.; Douglas, R.G.; Bennett, J.E.: *Enfermedades infecciosas, Principios y Práctica*. Cefalosporinas, p. 256-267, Buenos Aires, Ed. Panamericana, 1993.
2. Schaad, U.B.; Wedgwood-Krucko, J.; Tschaeppler, H.: *Reversible ceftriaxone associated biliary pseudolithiasis in children*. Lancet. 1988; II: 1411-3.

3. Schaad, U.B.; Suter, S.; Gianella-Borradori, A.; Pfenninger, J.; Auckenthaler, R.; Bernath, O. y col.: *A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children*. N Engl J Med 1990; 322: 141-7.
4. Jacobs, R.F.: *Ceftriaxone associated cholecystitis*. Pediatr Infect Dis 1988; 7: 434-36.
5. Pigran, C.; Pahissa, A.; Gropper, S.; Sureda, D.; Martínez Vázquez, J.M.: *Ceftriaxone-Associated biliary pseudolithiasis in adults (letter)*. Lancet. 1989; II: 165.
6. Kirejczyk, W.; Crowe, H.; Mackay, I.; Quintiliani, R.; Cronin, E.: *Disappearing "Gallstones": Biliary pseudolithiasis complicating ceftriaxone therapy*. AJR 1992; 159: 329-330.

SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA

**II JORNADAS NACIONALES
DE MEDICOS RESIDENTES,
MEDICOS EN FORMACION
Y BECARIOS EN PEDIATRIA.**

**ENCUENTRO DE PEDIATRAS JOVENES
DEL CONO SUR.**

30 de Noviembre - 2 de Diciembre 1995

Centro Cultural General San Martín
Buenos Aires - Argentina

Comentario

Relato de un obstetra

Dr. MARIO SEBASTIANI*

ARCH ARG PEDIATR / 1994 / VOL. 91: 245

Liliana tiene un hijo de 8 años, Julián, y hace dos años tuvo un desprendimiento normoplacentario con una muerte fetal. En este tercer embarazo, atendido por mí, tenía una cesárea programada por doble cesárea anterior, embarazo de término. Cuatro días antes de la fecha prevista, siendo las 23 horas, Liliana tuvo un nuevo desprendimiento normoplacentario con una muerte fetal. El feto, de sexo masculino, pesó 3500 gramos aproximadamente. El nombre designado fue Germán. La operación cesárea se inició con una paciente en malas condiciones dado que se encontraba en estado de shock debido a una marcada hipovolemia. Durante la intervención se deterioró aún más, a punto tal que el anestésista solicitó ayuda a otro anestésista de quirófano central y a Unidad Coronaria, dado que las probabilidades de un paro cardíaco eran marcadas. Se transfundieron cuatro litros de sangre y tres litros más de soluciones salinas y crioprecipitados. Una vez concluida la operación saqué fotos al cuerpo del bebé en distintas posiciones, como solemos hacer en casi todos los casos de muerte fetal, y me reuní con el marido, Pedro. Le confirmé la muerte de su hijo antes de nacer así como las dificultades extremas a las que se había enfrentado su mujer durante la operación cesárea. Le informé además que su mujer, Liliana, iba a ser trasladada a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) del hospital debido a las probables complicaciones derivadas del acto quirúrgico, anestésico y transfusional. Pedro escuchó como pudo mi relato dado que se encontraba muy confundido, preocupado, agobiado por tantas malas noticias y probablemente con mucho miedo. Pensé que su estado emocional era lógico y no lo morigeré en los más mínimo, dado que Liliana realmente se encontraba en un estado muy delicado.

Igualmente comencé nuestro ritual de intentar que Pedro viera a su hijo fallecido. Al principio, como suele ser común en estos casos, me informé que prefería no verlo; pero mis palabras fueron convincentes con respecto a los beneficios de esta modalidad para la resolución del duelo, por lo que accedió a verlo y a tocarlo. En silencio durante un minuto observó a su hijo y acompañó con mirada esquiva el recorrido anatómico que hacía con mis palabras. Quedó tranquilo y trasladó sus pesares al estado de salud de su mujer.

Mientras Liliana era trasladada a UTI me encontré nuevamente con él y con su hijo Julián a quién le comunicó por primera vez que su hermano había fallecido. Inmediatamente el niño me preguntó si podía verlo, a lo que Pedro se opuso diciéndole que no era el momento y que lo hablaríamos luego. Debo admitir que aproveché la intervención de Pedro para esquivar una situación incómoda y dedicarme a lo que más me preocupaba que era la llegada de Liliana a UTI y a mi necesidad de entrevistarme con el médico interno para darle mi relato sobre la situación. Liliana tuvo un episodio de metrorragia muy importante a la hora de la cesárea lo que se interpretó como una coagulación intravascular diseminada. Se efectuó el tratamiento clínico y la paciente dejó de sangrar.

Siendo las 9 de la mañana siguiente me encuentro una vez más con Pedro y Julián y me encuentro optimista sobre la evolución de Liliana, dado que se había despertado, estaba extubada, lúcida, con buena diuresis y volvía a su habitación en Maternidad. Julián nuevamente me preguntó si podía ver al bebé a lo cual contesté que lo iba a consultar con su madre. También le informé que seguramente su hermano Germán ya se encontraba en Anatomía Patológica para su estudio. Traté de explicar qué significaba Anatomía Patológica lo mejor que pude. Julián no me presionó aunque

* Médico obstetra. Hospital Italiano. Buenos Aires.

no quedó muy satisfecho. A las pocas horas volví y me encontré con Liliana sin sueros, sin tubos endotraqueales y sin sondas. Hablamos durante un rato muy largo a solas repasando todo este desgraciado episodio.

Posteriormente entraron Pedro y Julián, quien como era de esperar volvió a la carga con su hermano Germán. "¿Doctor, puedo ver a mi hermanito?". "Julián -le contesté- tu hermano Germán seguramente debe estar en Anatomía Patológica o en la morgue porque lo están estudiando. Pronto tendremos las fotos y las vamos a poder ver juntos". Mi respuesta me resultaba desagradable, dado que en realidad no sabía bien qué hacer. Nunca había pasado por una situación similar y me sentía muy presionado. Luego de intercambiar algunas frases con Pedro y Liliana, Julián preguntó dónde iba a estar el cuerpo de Germán. Le expliqué que luego del estudio anatómo-patológico iba a ser sepultado, a lo cual Julián me hizo el siguiente comentario: "Doctor, antes de que lo entierren ¿no lo podré ver un poquito?"

Esta frase modificó toda mi actitud vacilante y tartamuda ante un terreno desconocido e inexplorado. Le pedí a Gerardo, un residente que estaba conmigo, que me acompañara a buscar el cuerpo de Germán. Gerardo, curiosamente, estaba ávido de aprender cómo manejar una situación que yo, en realidad, no sabía manejar. En una de las salas de Anatomía Patológica encontramos a tres residentes que, a pesar de lo avanzado de la tarde, aún trabajaban y hacían la macroscopía de los órganos de Germán. Pregunté dónde y cómo se encontraba el cuerpo luego de la evisceración, a lo cual la Dra. Mónica me contestó que ella misma se había encargado de efectuarla y que el cuerpo había sido suturado con mucho cuidado por lo que estaba "muy presentable". Lo fui a buscar a la morgue con la ayuda del cabo de guardia quien en silencio me lo entregó. No es la primera vez que tomamos estas conductas lejos del nacimiento para mostrarle el cuerpo a los padres, sobre todo en los casos en que, por la gravedad del caso, no podemos ejercer esta conducta en sala de partos. Tomé el cuerpo de Germán que se encontraba envuelto en una sábana blanca y papel madera de empaque. Lo llevamos junto con Gerardo a la Maternidad. Lo dejé en el office de enfermería; entré en la habitación de Liliana y expliqué qué era lo que iban a ver. Julián me escuchó atentamente y ansioso. Volví con el cuerpo de Germán, me senté cerca de la cama de Liliana, quién espontáneamente hizo un espacio para él; desarrollé las sábanas y mostré finalmente el cuerpo de Germán.

Liliana lo tocó tiernamente reconociendo lo lindo que era. Presuroso Julián imitó a su madre y retiró rápidamente la mano preguntándome por qué estaba helado. Di las explicaciones del caso, y presuroso hizo el siguiente comentario: "Mi hermanito está muy blanco porque dentro de la panza de mamá no hay sol!". Les comuniqué a todos que los iba a dejar solos con Germán durante unos minutos, y que aguardaría afuera para que tuvieran el máximo de intimidad. A los pocos, no tan pocos, minutos Pedro me dijo que ya era suficiente y que podía retirar el cuerpo de Germán y devolverlo a su morada. Al día siguiente Liliana me contó que Julián se encontraba callado pero no ansioso y que no había hecho comentario alguno ni a favor ni en contra de la situación vivida. A los 45 días Liliana me comentó que Julián estaba bien pero nunca más había vuelto a mencionar el episodio de la muerte de su hermano, lo que le preocupaba de alguna manera. Sugerí hablar con el pediatra.

REFLEXION

Nunca antes había pasado por una situación similar. Diría en cambio que en casi el 100% de los casos he logrado que los padres vieran y a veces hasta tocaran a sus hijos fallecidos en el útero; inclusive hemos publicado nuestra experiencia al respecto. La mayoría de las veces esta conducta o estilo nos ha sido agradecida.

Como obstetra comprendo que mi relación no se circunscribe a la madre, sino que por el contrario suelo tener en cuenta la presencia del padre; creo que debería recordar más veces que muchos abuelos aguardan afuera de la sala de partos o pegados a un teléfono esperando la buena nueva. También he asistido a partos con la presencia de hermanos en sala de partos, pero nunca antes había manejado el duelo con un hermano vivo de un feto muerto. Es más, pienso que sin querer invadí un terreno pediátrico, algo que no es ni mi estilo ni mi voluntad.

¿Actué con corrección? ¿Existen antecedentes? En los niños ¿son mejores las fantasías que los recuerdos? ¿Respeté los derechos de Julián o invadí su privacidad y fui cómplice de su curiosidad? ¿Resolví una situación de tensión o actué en base a la presión de Julián? Tengo muchas preguntas y pocas respuestas.

Creo haber actuado bien. Entiendo que la prudencia indica que se puede o se debe consultar con un pediatra o con un psicoterapeuta infantil; no lo hice! Igualmente me someto al juicio futuro de Julián así como del resto de mis colegas. ■



Pregunte a los expertos

□ **¿Cuál es realmente el concepto de ictericia temprana asociada a la alimentación a pecho?**

Existen múltiples evidencias de que los niveles de bilirrubinemia son más elevados en los recién nacidos que se alimentan a pecho. Hasta hace unos años se suponía que esto ocurría sólo en los niños con ictericia que aparecía luego de la primera semana de vida y se prolongaba durante varias semanas más. Esta última presentación es bastante infrecuente (entre el 1 al 3% de los bebés que amamantan) y no tiene una etiología definida. La ictericia temprana en bebés que toman pecho es la que se presenta en los primeros días de vida y debe ser considerada como un hecho natural ya que en la inmensa mayoría de los neonatos los niveles de bilirrubinemia son moderados y no conllevan ningún riesgo para los bebés de término sanos. Maisels y Gliford encontraron que en recién nacidos de término alimentados a pecho, el percentilo 50 de los valores de bilirrubinemia era de 7,3 mg% y el percentilo 97 era de 15,6 mg% en comparación con 5,6 y 12,4 mg%, respectivamente, en los bebés que tomaban fórmula. Las causas de estos mayores valores sanguíneos de bilirrubina en asociación con la lactancia materna no están bien definidos y varias son las teorías que se han implicado. Algunos lo asocian con un menor ingreso calórico que induciría una disminución de la captación hepática de bilirrubina. Varios estudios han tratado de explicar el fenómeno a través de la presencia en la leche de ciertas madres de algunos compuestos que elevarían los niveles plasmáticos de bilirrubina. Una de las sustancias más implicadas sería la lipoproteína lipasa que si está en mayores concentraciones, aumentaría a su vez los ácidos grasos no esterificados en el intestino. Estos ácidos grasos pasan a la circulación y en el hígado producen una inhibición de la conjugación de la bilirrubina. Otro posible mecanismo es que los ácidos grasos no esterificados actúen en la misma luz intestinal favoreciendo la reabsorción de bilirrubina. Un estudio controlado realizado por nosotros demostró que el contenido de grasa en la leche de madres cuyos recién nacidos presentaban ictericia a las 48 h de vida, era significativamente mayor que en la leche de las madres de neonatos sin ictericia. Este contenido más alto de grasa

podría "per se" incrementar la absorción de bilirrubina en el intestino, aumentando el circuito entero hepático de la misma y por lo tanto la oferta al hígado.

Ninguna de estas teorías está plenamente confirmada y es muy probable que la etiología de esta ictericia temprana sea multifactorial y otras sustancias (tales como las sales biliares), difieran entre las madres en forma cuantitativa y cualitativa y puedan estar implicadas.

□ **Un aspecto que el pediatra enfrenta con frecuencia es definir si debe suspender temporariamente la lactancia ante un neonato con ictericia importante. Por ej. ¿cuál sería la conducta que Ud. aconseja en un recién nacido de término de 3,3 kg, sano, alimentado a pecho y que presenta a los 4 días de vida 18 mg% de bilirrubinemia?**

Según nuestro criterio en la gran mayoría de las veces no es necesario suspender la lactancia. En el ejemplo presentado la indicación es efectuar un nuevo control clínico, con determinación de la bilirrubinemia, 18 a 24 horas más tarde. Mientras tanto es conveniente sugerir a la madre que ponga al bebé al pecho con la mayor frecuencia posible, ya que el aumento en el número de las mamadas muy probablemente contribuya a reducir los niveles de bilirrubina. Si a pesar de ello el control posterior muestra que la bilirrubinemia supera los 20 mg% suele estar indicada la fototerapia. Sólo si la bilirrubina continúa ascendiendo, aún bajo la fototerapia, y los niveles son mayores de 23 mg% indicamos una suspensión temporaria (12 a 24 horas) de la alimentación a pecho. En estos casos, por demás infrecuentes, somos muy cuidadosos en explicar bien a la madre el porqué de la medida, estimulándola para que se extraiga la leche y continúe con el amamantamiento luego de la suspensión.

□ **¿Cuál puede ser el plan de estudios en un recién nacido de término con ictericia en los primeros días de vida?**

Lo necesario es que primordialmente se cuente con dos elementos básicos: un buen interrogatorio detallado de los antecedentes familiares y mater-

nos durante el embarazo y el parto y un cuidadoso examen clínico. Para esto último el bebé debe estar desnudo y bajo una muy buena fuente de luz natural o luz blanca. Si la ictericia comienza en las primeras 24 horas y cualquiera sea la intensidad del color en la piel, deben solicitarse: bilirrubinemia total y directa, grupo rh y prueba de Coombs en la madre y el neonato, frotis para ver morfología eritrocitaria, hematócrito/hemoglobina y recuento de reticulocitos. Si la ictericia comienza después de las 24-36 horas de vida se debe solicitar bilirrubinemia sólo cuando clínicamente se suponga que los valores son elevados y en esos casos la ictericia se observará en la cara, tórax y abdomen. En general si todo el cuerpo está amarillo la bilirrubinemia suele superar los 18 mg%. Si el bebé toma pecho no es necesario ningún otro estudio a menos que la bilirrubinemia sea mayor de 16 mg% y si se alimenta con fórmula si supera los 13 mg%. En estas situaciones se solicitarán los análisis ya mencionados (grupo, Coombs, etc).

- **Hay bebés de término que se mantienen ictericos más allá de los 10-12 días de vida, pero presentan un buen estado general y su crecimiento es adecuado. ¿Cuál debe ser la actitud del pediatra?**

Si el bebé toma el pecho, probablemente la ictericia se deba a ese motivo. Sin embargo es conveniente contar con algunos datos básicos para descartar otras etiologías. La causa más frecuente de ictericia prolongada a predominio indirecto en neonatos de término es la incompatibilidad ABO, por lo tanto se le debe preguntar a la madre sobre su grupo sanguíneo y el de su bebé. De no tenerlos ambos deben ser agrupados. Otra causa es el hipotiroidismo congénito por lo que siempre conviene averiguar si donde nació el bebé le practicaron pesquisa mediante la determinación de TSH o T3. De no ser así debe solicitarse.

Dr. José María Ceriani Cernadas

XXIII JORNADAS DEL HOSPITAL DE NIÑOS "DR. RICARDO GUTIÉRREZ"

**EN "CONMEMORACIÓN AL
120 ANIVERSARIO DE SU FUNDACIÓN"
1875-1995**

*IV Jornadas de Enfermería
III Jornadas de Hepatología
Jornadas de Endocrinología
Jornadas de Toxicología
Simposio de Urología*

20 al 23 de junio de 1995
Paseo "La Plaza", Corrientes 1660
Buenos Aires, Argentina

Informes e Inscripción:
Asociación Médica del Hospital de Niños - Gallo 1330
(1425) Buenos Aires • Argentina - Tel.: 961-4609
Fax (541) 962-3762/4609/2827



Cartas al Editor

□ **Ecografía renal en lactantes sanos**

Sr. Editor:

Me dirijo a Ud. por dos motivos, el primero es felicitarlo sinceramente por la calidad creciente de los artículos en cuanto a su contenido científico, elección de temas de interés práctico y el diagrama gráfico general tipográfico de *Archivos*.

El punto segundo está referido al trabajo sobre ecografía renal en lactantes sanos que fue publicado en las páginas 14 y 15 del volumen 92 del año 1994. Sin desmerecer la correcta evaluación estadística y elaboración del protocolo empleado, creo que en la metodología del estudio debería haberse aclarado si las dilataciones del sistema colector fueron evaluadas con vejiga llena o vacía de los pacientes y su grado de hidratación. Siegel (1992) y Leibowitz (1993) han destacado el hecho de las variantes anatómo-fisiológicas de la pelvis, subestimando las medidas, considerándolas poco significativas, ya que poseen un notorio cambio con los decúbito dorsal y ventral y con repleción vesical o sin ella. Además el transductor 3,75 MHZ empleado no es el adecuado, en recién nacidos y lactantes deben usarse los de 5 y 7,5 MHZ. Por esto mismo, creo que las dos conclusiones del trabajo deben ser tratadas con cautela y agregar:

1. que la variabilidad piélica anatómica es amplia con las medidas mencionadas por los autores; y

2. la ecografía es el método de rutina de elección ante la menor sospecha clínica de patología renal, ya que el costo-beneficio es de 25 dólares por paciente.

Para la seguridad social de nuestro país, ¿es realmente costoso cuando los médicos sanitarios pregonan que por 1 dólar invertido en prevención se ahorran 250 dólares de tratamiento de la enfermedad? (H.J. OPS 1994).

Si otro particular, saludo a Ud. atte:

Luis Fernando Gentile
Jefe del Servicio de Radiología
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Sr. Editor:

En respuesta a la carta del Dr. Luis F. Gentile y en relación con el artículo de nuestra autoría "Anormalidades de tracto urinario detectadas mediante ecografía renal en lactantes sanos" publicado en *Archivos Argentinos de Pediatría* 92: 14-17, 1994, hacemos algunas consideraciones:

El grupo de lactantes examinados eran, en su totalidad, sanos y se hallaban *normohidratados* como puede inferirse del párrafo "en todos los pacientes se tuvo en cuenta el estado de hidratación en el momento del examen".

Los estudios se realizaron, en todos los casos, con *vejiga llena*. En Material y Métodos, se considera como ecografía renal normal "aquella en la que la ubicación, forma y tamaño renal estaban conservados, la ecogenicidad del parénquima renal era menor a la del hígado en mayores de cuatro meses, no existía dilatación pielocalicial ni uréter visible y el espesor de la pared vesical con *vejiga llena* era menor de 4 mm".

Coincido plenamente con lo expresado por el Dr. Gentile, en cuanto a que la ecografía renal es el método de estudio inicial de elección ante la sospecha de anomalías renales y del tracto urinario. Sin embargo las conclusiones que surgen de nuestra investigación se refieren a *lactantes sanos*, sin historia familiar ni personal, ni estigmas físicos que hicieran sospechar una anomalía urinaria.

La existencia de variables anatómo-fisiológicas sobre el tamaño de la pelvis hace difícil decidir en un niño sano cuándo recurrir a estudios más invasivos. Definir el exacto nivel de corte entre normalidad y anomalía a menudo plantea dificultades en biología. Considerar como anomalía la dilatación pélvica mayor de 5 mm, puede resultar arbitrario. Dicha medida tiene sólo carácter orientador, a partir de la cual debería considerarse seriamente la necesidad de profundizar los estudios.

La baja incidencia de anomalías severas del tracto urinario encontradas en esta serie en lactantes sanos sugiere que en la actualidad y en nuestro medio la evaluación sonográfica de rutina no parece ser un método costo-eficiente para prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica. Dada la capacidad de la ecografía

antenatal para detectar anomalías del tracto urinario, comparable a los resultados obtenidos por observación posnatal (Eur J Pediatr 149: 62-64, 1989), creemos que el estudio ecográfico de la embarazada es el método aconsejable para el reconocimiento de las anomalías del tracto urina-

rio y su eventual tratamiento (Pediat Nephrol 2: 326-333, 1988; Pediatrics 22: 326-330, 1986).

Sin otro particular, saludo a Ud. atentamente.

Laura F. Alconcher
Pediatra y Nefróloga Infantil

PEDIATRÍA DEL PASADO

Apuntes sobre lactancia anormal en 1872

Desde Hipócrates hasta Margaret Mead y aún en la actualidad, mucho se ha escrito sobre lactancia anormal que llevaron a cabo mujeres jóvenes, mujeres adultas y aún hombres. Job Lewis Smith, una destacadísima figura de la pediatría de los Estados Unidos, en las páginas 44 y 45 de la 2a. Edición de su libro Diseases of Children, editado en 1872 en Filadelfia por Henry C. Lea, incluyó los siguientes comentarios:

Existen muchas observaciones registradas en las cuales la succión del pezón produjo gran flujo de leche en mujeres que nunca parieron y aún en hombres. Baudelocque menciona a una niña de 8 años que amamantó a su hermanito durante un mes y por el otro extremo de la vida, la descripción de varios casos como el de una mujer de 70 años, que le dió el pecho a su nieto, 30 años después de su última menstruación.

Turistas en las naciones bárbaras o visitando tribus han observado a menudo estos casos de lactancia. Humboldt vio un hombre de 32 años que dió el pecho a su hijo durante 5 meses y el capitán Franklin, encontró un caso similar en las regiones árticas. Livingston en sus relatos sobre sus viajes por el Africa, observó varias veces cómo el nieto era amamantado por la abuela; Smith señala que situaciones similares ocurren en los estados medios y del sur de los EE.UU. El Prof. Hall presentó en una clase que dictó en Baltimore un hombre negro de 55 años que amamantaba todos los niños de sus mujeres.

En estos casos de lactancia anormal, que estamos lejos de tenerlos todos registrados, está probado que el pecho estaba aletargado y algunas veces atrofiado, como en las personas ancianas, hasta que comenzó el amamantamiento.

T.F.P.

Indice temático de ARCHIVOS

Acumulativo por materia:

Año 1991 - Volumen '89

Año 1992 - Volumen '90

Año 1993 - Volumen '91

ARCH ARG PEDIATR / 1994 / VOL. 92: 251

Abdomen agudo-leucemia	90-243	Asfixia perinatal-insuficiencia renal aguda	90-5
Absceso cerebral	90-45	Asistencia respiratoria mecánica-recién nacidos	89-82
Abuso sexual	89-155	Asma-adolescencia	91-12
Accidentes-conducta familiar	91-202	Asma-adolescencia	91-255
Accidentes-estadística 1985	89-60	Asma bronquial-función pulmonar-evaluación	91-329
Accidentes-morbilidad	91-202	Atención perinatal	90-58
Accidentes-mordeduras de perros	91-225	Atención primaria de la salud	89-259
Accidentes-prevención	89-106	Atención-trastornos por déficit de atención	91-231
Accidentes-prevención y ayuda	90-169	Atlas radiológico	91-263
Acidosis láctica-leucemia	91-106	Atrioseptostomía-neonatos	89-209
Acidosis láctica-leucemia (carta)	91-189	Cadera-ecografía dinámica	91-377
Adenitis por candida-recién nacido	89-36	Candidiasis cutánea-neoplasias	91-101
Adenovirus-infección diseminada	90-141	Canguro-experiencia-prematuros	89-142
Adolescencia-aprendizaje	90-377	Cardiología pediátrica-progreso	89-319
Adolescencia-asma	91-12	Cardiopatías congénitas cianóticas-prostaglandinas	91-131
Adolescencia-asma	91-255	Cardiopatías congénitas-comunicación intraventricular	91-268
Adolescencia-drogas psicoactivas	90-321	Cardiopatías congénitas-mortalidad	91-268
Adolescencia-drogas-rehabilitación	91-120	Cardiopatías congénitas-recién nacidos	89-69
Adolescencia-educación sexual	91-150	Cateterización percutánea-recién nacidos	89-75
Adolescencia-embarazo y lactancia	91-292	Cefalosporinas-resistencia bacteriana	90-147
Adolescencia-marginación	91-79	Cirugía-atención prequirúrgica	90-341
Adolescencia-mortalidad	89-303	Citomegalovirus	91-298
Adolescencia-mortalidad y morbilidad	91-279	Citomegalovirus-gastritis hipertrófica	91-50
Adolescencia-peso y talla	89-185	Cloridrorrea congénita familiar	91-246
Adolescencia-transición	91-79	Cloro-deficiencia corporal	91-360
Adolescente-crónicamente enfermo-escolaridad	91-345	Comité-SAP ¿Qué conducta seguir con los niños febriles menores de un mes?	90-183
Adolescentes-drogas psicoactivas	90-73	Comité-SAP-Accidentes, análisis, estadísticas correspondientes al año 1985	89-60
Adopción-revelación del secreto	89-62	Comité-SAP-Dramática situación de la atención perinatal en Argentina 1991	90-58
Albendazol-parasitosis	91-335	Comité-SAP-Recién nacido de término sano, hijo de madre con rotura prolongada de membranas, sin signos de corioamnionitis ¿Qué hacer?	89-244
Alimentación enteral-velocidad-tránsito intestinal	90-334	Comité-SAP-Recién nacido sano, menor de 7 días con hiperbilirrubinemia	89-56
Amebiasis intestinal	89-202		
Amiloidosis renal-fibrosis quística	89-225		
Anemia con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis-eritropoyetina	90-17		
Anemia hemolítica autoinmune-inmunoglobulina endovenosa	90-178		
Aneurisma-arteria radial	90-53		
Anticuerpos antigliadina-enfermedad celíaca	90-65		
Antropología-ritos y mitos en salud	89-282		
Apnea obstructiva de sueño	90-132		
Aprendizaje-adolescencia-comunidad	90-377		
Araña, picadura-fallo renal	89-49		
Arteria radial-pseudoaneurisma	90-53		

Comité-SAP-Criterios diagnósticos de enfermedad celíaca	89-296	Enfermedad celíaca	90-316
Comité-SAP-¿Siente dolor el recién nacido?	91-181	Enfermedad celíaca	91-194
Comité-SAP-Enfermedad celíaca	90-316	Enfermedad celíaca-anticuerpos-antigliadina	90-65
Comité-SAP-Reflujo vesicoureteral primario	90-56	Enfermedad crónica-adolescente-escolaridad	91-345
Comité-SAP-Reflujo vesicoureteral primario (carta)	91-125	Enfermedad de Crohn	91-303
Comité-SAP-Síndrome nefrótico primario idiopático	90-251	Enfermedad de Menkes	89-274
Comité SAP-Infección urinaria	89-241	Enfermedad hemolítica por anti-Kidd b-recién nacido	89-229
Conducto de Müller-persistencia	91-116	Enfermedad membrana hialina-surfactante pulmonar exógeno	91-65
Constricción pericárdica aguda	91-96	Enseñanza en pediatría-pregrado	91-17
Consulta en salud	90-299	Entamoeba histolítica	89-202
Convulsiones-recién nacido	90-27	Enteroparasitosis-Albendazol/Mebendazol	91-335
Coqueluche-vacuna Triple DPT	90-197	Enteropatías por gluten-antigliadina	90-65
Corioamnionitis-prematuros	89-214	Ergometría-deportes	91-319
Corioamnionitis-recién nacidos de término	89-244	Eritrodermia ictiosiforme congénita	91-370
Corticoides-maduración pulmonar fetal	91-84	Eritropoyetina-anemia-insuficiencia renal crónica en hemodiálisis	90-17
Corticoides-meningitis	91-62	Esclerosis tuberosa	90-373
Crecimiento y nutrición-estándares nacionales e internacionales	90-364	Escolares-crecimiento y nutrición	90-259
Crecimiento insatisfactorio-predicción	89-259	Escolares-estatura	90-264
Crecimiento y nutrición-escolares	90-259	Escolares-estatura (carta)	91-126
Crecimiento-estándares argentinos	90-239	Escolaridad adolescente crónicamente enfermo	91-345
Crecimiento-peso y talla varones 18 años	89-185	Escorbuto	90-246
Crestas ilíacas-condrocitos	91-170	Escroto agudo	91-253
Crianza de lactantes-desarrollo psicológico	90-328	Estándares argentinos-peso/edad	90-239
Criptorquidia	91-116	Estándares nacionales e internacionales-crecimiento y nutrición	90-364
Criptosporidiosis	89-148	Estatura-proporciones-escolares	90-264
Déficit de atención-hiperactividad	91-231	Estatura-proporciones-escolares (carta)	91-126
Deportes-ergometría	91-319	Estenosis traqueal congénita-cardiopatía	90-307
Desarrollo psicológico-lactantes	90-328	Estenosis valvular aórtica-recién nacido	91-258
Diabetes mellitus insulino-dependiente	91-140	Esteroides-hepatitis-efectos secundarios	90-304
Diabetes mellitus-error en determinación filtrado glomerular	91-140	Estimulación táctil-lactantes	90-328
Disostosis acrofacial	90-233	Estrabismo-diagnóstico y tratamiento	90-315
Displasia tanatofórica	89-288	Etica clínica	90-104
Dolor-recién nacido	91-181	Etica y perinatología	90-286
Drogas-adolescencia-rehabilitación	91-120	Facies peculiar e hipoplasia femoral	90-301
Drogas psicoactivas-adolescentes	90-73	Familia-actitud en accidentes	91-202
Drogas psicoactivas-epidemiología	90-321	Familia-pediatra	91-187
Duplicación uterovaginal	89-41	Fibrosis quística de páncreas-amiloidosis renal	89-225
Ecocardiografía-tumores cardíacos	90-193	Fibrosis quística-epidemiología	90-111
Ecografía de cadera	89-219	Fiebre-niño menor de 1 mes	90-183
Ecografía dinámica de cadera	91-377	Filtrado glomerular-superficie corporal	91-140
Ectopia testicular-persistencia del conducto de Müller	91-116	Filtrado glomerular-tasa-diabetes	91-140
Edad ósea-determinación	91-263	Función pulmonar-evaluación-asma en lactantes	91-329
Edema vellositario en placenta de prematuros	89-214	Gastritis hipertrófica citomegalovirus	91-50
Educación-adolescente crónicamente enfermo	91-345	Giardia lamblia-infección hospitalaria	90-175
Educación sexual	91-150	Glaucoma congénito	91-251
Educación sexual-docentes	91-73	Glomerulopatía-síndrome de Schönlein-Henoch	89-268
Embarazo-adolescencia	91-292	Glomerulopatía-índice proteinuria/creatinuria	91-342
Embarazo-rubéola	90-129	Grant, J.- Los niños en los 90	90-22
Embarazo múltiple-feto acárdico	91-308	Granulomas	91-165
Emergencias-infusiones intraóseas	91-41	Hemangiomas-tratamiento	91-124
Entomofotoromicosis mediastinal	91-112	Hepatitis-esteroides-efectos secundarios	90-304
Enfermedad celíaca	89-296	Hepatitis viral aguda	91-22

Hidrocefalia-infecciones valvulares	90-137	Líquido amniótico-infección	91-322
Hidroxiprolina-índice-dietas	89-7	Líquidos y electrolitos-síndrome nefrótico	90-255
Hiperactividad-trastorno por déficit de atención	91-231	Listeriosis neonatal	90-201
Hiperbilirrubinemia-recién nacido	89-56	Loxocelos laeta-picadura	89-49
Hiperinsulinismo neonatal-somatostatina	89-179	Lupus eritematoso sistémico	91-1
Hiperkalemia- β agonistas	90-382	Luxación de cadera	89-219
Hipertensión pulmonar persistente	89-293	Madre/hijo-vínculo	91-136
Hipoglucemia secundaria a hiperinsulinismo	89-179	Maduración ósea	89-91
Hipoplasia femoral y facies peculiar	90-301	Maduración pulmonar fetal-hormonas	91-84
Hipotiroidismo neonatal-pesquisa	89-91	Mala praxis	91-188
HIV-p. carinii-profilaxis	91-312	Malformación renal	89-41
Hormona crecimiento humano	90-123	Malformaciones-feto acárdico	91-308
Hormonas-maduración pulmonar fetal	91-84	Maltrato infantil	91-286
Hospitales-prevención de rubéola	91-7	Manos, lavado de-técnicas	89-196
Hospitalización-educación de enfermos crónicos	91-345	Mebendazol-parasitosis	91-335
Iatrogenia	90-291	Mediastinitis fibrosante	91-112
Incubadoras-evaporación	89-3	Médico del conurbano	91-382
Infección citomegálica	91-298	Megavejiga-microcolon-hipoperistaltismo intestinal	91-53
Infección hospitalaria-Giardia lamblia	90-175	Meningitis-corticoides	91-62
Infección intraamniótica	91-322	Mesotelioma maligno-pericardio	90-369
Infección intrahospitalaria-criptosporidiosis	89-148	Metas para el 2000 p.I	90-224
Infección urinaria	89-241	Metas para el 2000 p.II	90-228
Infección urinaria por candida-tratamiento	89-249	Metas para el año 2000-J. Grant	90-22
Infecciones-Haemophilus influenzae	90-279	Mordeduras de perros	91-225
Infecciones-lactantes-mortalidad evitable	89-250	Mortalidad niños y adolescentes	89-303
Infecciones hospitalarias-lavado de manos	89-196	Mortalidad infantil evitable	89-250
Infecciones valvulares-hidrocefalia	90-137	Mortalidad neonatal 1978-1988	89-111
Infusiones intraóseas-emergencias	91-41	Mucoviscidosis	90-111
Imunoglobulina endovenosa-anemia hemolítica autoinmune	90-178	Necrosis de la grasa subcutánea-recién nacido	91-366
Insuficiencia renal-picadura de araña	89-49	Neoplasias-acidosis láctica	91-106
Insuficiencia renal aguda	89-164	Neoplasias-acidosis láctica (carta)	91-189
Insuficiencia renal aguda-recién nacido	89-87	Neoplasias-candidiasis cutánea	91-101
Insuficiencia renal aguda-recién nacido (carta)	90-60	Nesidioblastosis	89-179
Insuficiencia renal aguda-recién nacido con asfixia perinatal	90-5	Neumonía por Mycoplasma pneumoniae	90-51
Insuficiencia renal crónica en hemodiálisis-anemia-eritropoyetina	90-17	Neumonía por p. carinii	91-312
Intubación endotraqueal-mantenimiento recién nacido	89-82	Neumonitis viral	91-298
Investigación-metodología-muestras	91-380	Neutropenia febril	90-5
Lactancia-adolescencia	91-292	Nevo sabáceo de Jadassohn	91-145
Lactantes-asma-función pulmonar	91-329	Nutrición-dietas de recuperación-índice de hidroxiprolina	89-7
Lactantes-estimulación-desarrollo psicológico	90-328	Nutrición-estado nutricional-evaluación	89-132
Lactantes-infecciones-mortalidad evitable	89-250	Nutrición-vigilancia	89-259
Lactantes desnutridos-nutrición enteral	90-334	Nutrición enteral-lactantes desnutridos	90-334
Leche humana-composición nutricional-p.I	91-158	Nutrición y crecimiento de escolares	90-259
Leche humana-factores que modifican volumen y composición p.II	91-239	Nutrición y crecimiento-estándares nacionales e internacionales	90-364
Lesiones congénitas intracraneanas	89-15	Nutrición y salud reproductiva	91-292
Leucemia-abdomen agudo	90-243	Oftalmología-tests	89-52
Leucemia-lesiones cutáneas	91-101	Orina-índice proteinuria/creatinuria	91-342
Leucemia-neutropenia febril	90-5	Osteocondrodisplasia	91-170
Leucemia aguda-complicaciones orales	91-175	Otitis externa-antibióticos	90-318
Leucemia linfoblástica aguda-acidosis láctica	91-106	Pancreatitis infantil-histopatología	91-273
Leucemia linfoblástica aguda-acidosis láctica (carta)	91-189	Panencefalitis esclerosante-adolescencia	89-102
Leucemia mieloblástica aguda-Tumor de Wilms	89-95	Paniculitis infantil	91-366
Leucemia no linfocítica aguda neonatal	91-373	Parasitosis-tratamiento	91-186
		Parasitosis intestinal-Albendazol/mebendazol	91-335
		Parto prematuro	91-322
		Pediatría-familia	91-187
		Pediatría y posmodernidad	90-127
		Pericardio-mesotelioma maligno	90-369
		Pericarditis purulenta aguda	91-46
		Pericarditis purulenta aguda	91-96

Perinatología y ética	90-286	Salud materno-infantil-compromiso nacional p.II	90-224
Perros-mordeduras	91-225	Salud-educación sexual	91-150
Perspiración-termorregulación-prematuros	89-31	Sarcoidosis	91-165
Piel a piel-contacto-prematuros	89-142	Servocuna radiante-evaporación	89-3
Pirazononas en pediatría	90-190	Sexualidad-educación de docentes	91-73
Pneumocystis carinii-profilaxis-HIV	91-312	Shock-recién nacido-por vancomicina	90-337
Prematuros-bajo peso- termorregulación, perspiración	89-31	SIDA en la infancia	91-349
Prematuros-corioamnionitis y edema vellositario	89-214	SIDA-diagnóstico y tratamiento	90-212
Prematuros-cuidados intensivos- actitudes maternas	91-136	SIDA: p. carinii-profilaxis	91-312
Presión intraocular	91-251	SIDA: salud, ética y religión	90-380
Priapismo	89-231	Síndrome de megavejiga- microcolon-hipoperistaltismo intestinal	91-53
Prostaglandinas-cardiopatías congénitas cianóticas	91-131	Síndrome convulsivo	90-79
Proteinuria/creatinuria-índice	91-342	Síndrome de dificultad respiratoria- prevención prenatal	91-84
Pubertad precoz-tumor células de Leydig	89-234	Síndrome de dificultad respiratoria del adulto	90-38
Quiste óseo aneurismático	90-236	Síndrome de dificultad respiratoria neonatal	91-352
Quistes aracnoideos	89-15	Síndrome de Dyggve-Melchior Clausen	91-170
Recién nacido-adenitis por candida	89-36	Síndrome de Griscelli	90-119
Recién nacido-alto riesgo	89-297	Síndrome de Nager	90-233
Recién nacido-atrioseptostomía	89-209	Síndrome de Schönlein Henoch- glomerulopatía	89-268
Recién nacido-cardiopatías-mortalidad	91-268	Síndrome de Taussig-Bing	89-172
Recién nacido-cardiopatías congénitas	89-69	Síndrome nefrótico-líquidos y electrolitos	90-255
Recién nacido-cardiopatías congénitas cianóticas-prostaglandinas	91-131	Síndrome nefrótico primario idiopático	90-251
Recién nacido-cateterización percutánea	89-75	Síndrome urémico hemolítico	90-49
Recién nacido-convulsiones	90-27	Somatostatina	89-179
Recién nacido-dolor	91-181	Supuraciones pleuropulmonares	90-125
Recién nacido-enfermedad hemolítica por anti-Kidd b	89-229	Surfactante pulmonar exógeno	91-352
Recién nacido-glaucoma	91-251	Surfactante pulmonar exógeno- enfermedad membrana hialina	91-65
Recién nacido-hiperbilirrubinemia	89-56	Termorregulación-perspiración-prematuros	89-31
Recién nacido-insuficiencia renal aguda	89-87	Tests de Hirschberg y reflejo rojo-oftalmología	89-52
Recién nacido-insuficiencia renal aguda (carta)	90-60	Tonometría	91-251
Recién nacido-insuficiencia renal aguda-asfisia perinatal	90-5	Trasplante cardíaco	89-124
Recién nacido-interacción	89-297	Trasplante hepático	89-26
Recién nacido-intubación endotraqueal	89-82	Transposición de aorta-cirugía	89-172
Recién nacido-leucemia	91-373	Transposición de grandes arterias	89-209
Recién nacido-necrosis de la grasa subcutánea	91-366	Trastorno por déficit de atención	91-231
Recién nacido-prematuro- actitudes maternas	91-136	Trauma-aspectos emocionales	90-169
Recién nacido-prematuro-contacto piel a piel	89-142	Traumatismo pediátrico	89-174
Recién nacido-prematuro-cuidados intensivos	91-136	Triquinosis-epidemia-La Pampa	89-118
Recién nacido presión intraocular	91-251	Trombosis aórtica neonatal	90-311
Recién nacido shock por vancomicina	90-337	Trombosis auricular derecha	91-96
Recién nacido trombosis aórtica	90-311	Tumor células de Leydig-pubertad precoz	89-234
Recién nacido valvuloplastia aórtica	91-258	Tumor de Wilms-leucemia mieloblástica aguda	89-95
Recuperación nutricional-índice de hidroxiprolina	89-7	Tumores cardíacos	90-193
Reflujo gastroesofágico	90-205	Tumores cerebrales	90-269
Reflujo vesicoureteral primario	90-56	Vacuna BCG-edad real	89-11
Reflujo vesicoureteral primario (carta)	91-125	Vacuna triple DPT-coqueluche	90-197
Ritos y mitos	89-282	Vacunación-cobertura	91-211
Rubéola-embarazo	90-129	Vacunación-oportunidades perdidas	91-211
Rubéola-prevención personal femenino de hospital	91-7	Vacunación BCG-respuesta local	89-99
Salud materno-infantil-compromiso nacional p.I	90-228	Valvuloplastia aórtica-recién nacido	91-258
		Vancomicina-shock en recién nacido	90-337
		Vasos pulmonares-malposición	89-293
		Violencia	90-159
		Virus inmunodeficiencia humana (HIV)- diagnóstico y tratamiento	90-212
		Virus inmunodeficiencia humana (HIV)- p. carinii	91-312

Editoriales

IXXX CONARPE: El Congreso de la Pediatría Argentina. <i>Dra. María L. Ageitos</i>	89-2	Cuando la historia es presente. <i>Dr. Ramón Exeni</i>	90-(3) V
La nueva morbilidad. <i>Dr. Carlos A. Gianantonio</i>	89-67	El dolor de ser niño en la pobreza. <i>Dr. Enrique O. Abeyá Gilardón</i>	90-257
Ochenta Aniversario. <i>Dra. María L. Ageitos</i>	89-131	Síntesis. <i>Dra. María L. Ageitos</i>	91-(1) VI
La recertificación de los títulos médicos. <i>Dr. Alfredo Larguía</i>	89-195	Reconocimiento de la esperanza. <i>Dr. Horacio Lejarraga</i>	91-(2) VII
La Sociedad Argentina de Pediatría, el COEME y la Educación pediátrica de pregrado. <i>Dr. Teodoro F. Puga</i>	89-258	Un nuevo cambio. <i>Dr. José M. Ceriani Cernadas</i>	91-129
Reconocimiento a los pediatras argentinos. <i>Dra. María Luisa Ageitos</i>	90-4	"Mal praxis" y responsabilidad del pediatra. <i>Dra. María C. García Fernández</i>	91-193
El pediatra y su formación continua. <i>Dr. Horacio Lejarraga</i>	90-(2) V	Lo Social entre lo público y lo privado. <i>Dra. Denise Najmanovich</i>	91-257
		Acerca del XXX Congreso Argentino de Pediatría. <i>Dr. Daniel Beltramino</i>	91-321.

"... Deben usarse con prudencia y sabiduría. El encarnizamiento terapéutico no prolonga la vida, solamente prolonga la muerte, que finalmente llega, pero de una manera lenta, torturante, deshumanizada y desprovista de dignidad."

HORACIO JINICH

SE CERTIFICA QUE LAS AMÉRICAS ESTAN LIBRES DE POLIOMIELITIS

La Comisión Internacional para la Certificación de la Erradicación de la Poliomielitis (CICEP) celebró su tercera reunión en Washington, D.C., del 24 al 25 de agosto de 1994. En esa ocasión examinó la información presentada por los presidentes de las comisiones nacionales de certificación, que han analizado a fondo los datos de la vigilancia de la poliomielitis y de los poliovirus recopilados en sus respectivos países durante los últimos tres años.

A continuación figuran algunas conclusiones y recomendaciones del informe de la CICEP, que fue presentado por su presidente, Dr. Frederick C. Robbins:

La CICEP ha examinado cuidadosamente los datos presentados por los presidentes de las comisiones nacionales de certificación. La CICEP reconoce y aplaude los logros extraordinarios de los países de la región. En general, los informes de las comisiones nacionales de certificación han sido excelentes, ellos tomaron sus funciones con seriedad y respondieron en forma ejemplar.

Teniendo en cuenta las pruebas contundentes presentadas, la CICEP concluye que se ha interrumpido la transmisión del poliovirus salvaje en las Américas.

De cualquier manera es necesario que la Región de las Américas mantenga una cobertura de vacunación alta hasta que se certifique que el mundo está libre de poliomielitis. En realidad, tal vez sea más fácil eliminar el poliovirus de las Américas que mantener el continente libre de la enfermedad. Por ser la primera región del mundo donde se ha interrumpido la transmisión del poliovirus salvaje, deberá continuar esta labor mientras el poliovirus salvaje siga circulando en otros lugares.

Será imprescindible vigilar permanentemente los casos de parálisis flácida aguda y la presencia de poliovirus salvaje para garantizar que la Región de las Américas permanezca libre de poliomielitis. Sería trágico que, después del esfuerzo extraordinario que se ha realizado para liberar a las Américas de la poliomielitis, bajáramos la guardia y permitiéramos que el poliovirus se estableciera otra vez.

Hitos de la erradicación de la poliomielitis en las Américas

- 1908 En Viena, Landsteiner y Popper descubren el virus de la poliomielitis.
- 1949 Enders, Robbins y Weller inventan una técnica para cultivar el virus de la poliomielitis en cultivos tisulares (Estados Unidos).
- 1954 Jonas Salk realiza ensayos prácticos en gran escala con una vacuna de virus inactivado.
- 1955 Se autoriza el uso de la vacuna Salk en Estados Unidos.
- 1960 Se autoriza en Estados Unidos el uso de la vacuna antipoliomielítica oral de virus vivo obtenida por Albert Sabin.
- 1972 La OPS adopta un Plan de Salud Decenal (1971-1980) para las Américas, que incluye la meta de control de la poliomielitis: menos de 0,1 casos por 100.000 habitantes.
- 1974 La OMS crea el Programa Ampliado de Inmunización (PAI).
- 1977 La OPS establece el PAI en las Américas.
- 1979 La OPS crea el Fondo Rotatorio del PAI para la compra de vacunas, con el cual los países pueden conseguir vacunas de buena calidad a precios bajos y contar con una fuente ininterrumpida de vacunas para los programas nacionales.
- 1984 Se logra controlar la poliomielitis en 26 países de las Américas. La cobertura con la vacuna antipoliomielítica oral asciende a casi el 70% en la Región.
- 1985 La OPS anuncia la iniciativa de erradicar la transmisión autóctona del poliovirus salvaje en las Américas para 1990. USAID, UNICEF, el BID y el Rotary Internacional apoyan la iniciativa.
- 1988 En vista del éxito de la OPS, la 41ª Asamblea Mundial de la Salud adopta la meta de la erradicación mundial de la poliomielitis en el año 2000.
- 1989 Teniendo en cuenta los resultados de los ensayos prácticos realizados en Brasil, la OPS recomienda usar más virus tipo III en la vacuna antipoliomielítica oral a fin de garantizar la eliminación del virus salvaje tipo III.
- 1990 La OPS ayuda a organizar campañas de barrido en todos los países donde circula el virus.
- 1991 En Junín, Perú, se detecta el último caso de poliomielitis causado por el poliovirus salvaje.
- 1994 La Comisión Internacional para la Certificación de la Erradicación de la Poliomielitis declara que se ha interrumpido la transmisión del poliovirus salvaje en las Américas.