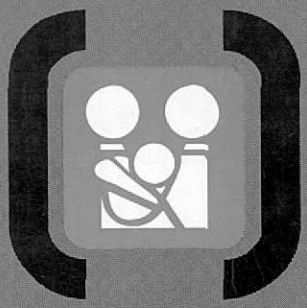
ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

PUBLICACIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA



Por un niño sano en un mundo mejor

Indice

257 **Editorial.** *Comentarios sobre salud infantil y pediatría.*
Dr. C.A. Gianantonio

Artículos Originales

259 Estudio del peso de nacimiento en 30.249 recién nacidos de una maternidad pública del área urbana de Buenos Aires.
Ing. M. San Pedro et al.

271 Uso de antibióticos en un hospital pediátrico.
Dra. A. Gentile et al.

277 Pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito.
Dra. L. Gruñeiro de Papendieck et al.

283 Diarrea aguda. Terapéutica de rehidratación oral.
Dra. S. Santarcángelo et al.

Artículo Especial

289 Seguimiento a largo plazo de pacientes con anorexia nerviosa tratados con terapia familiar.
Dra. L. Bay y Lic. C. R. Herscovici

Actualización

296 Síndrome urémico hemolítico.
Dr. R. Exeni et al.

Comunicación Breve

314 Tuberculosis en el período neonatal: reaparición de una patología infrecuente.
Dr. E. Halac et al.

Pregunte a los expertos

319 ¿Cuándo se debe sospechar una endocarditis infecciosa en un niño?
Dr. G. Berri

VOLUMEN 92
NUMERO 5
AÑO 1994

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA
Publicación de la Sociedad Argentina de Pediatría

VOLUMEN 92 Nº 5 1994

Indice

Editorial
Comentarios sobre salud infantil y pediatría.
Dr. C.A. Gianantonio 257

Artículos originales
Estudio del peso de nacimiento en 30.249 recién nacidos de una maternidad pública del área urbana de Buenos Aires.
Ing. M. San Pedro et al. 259

Uso de antibióticos en un hospital pediátrico.
Dra. A. Gentile et al. 271

Pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito.
Dra. L. Gruñeiro de Papendieck et al. 277

Diarrea aguda. Terapéutica de rehidratación oral.
Dra. S. Santarcángelo et al. 283

Artículo especial
Seguimiento a largo plazo de pacientes con anorexia nerviosa tratados con terapia familiar.
Dra. L. Bay y Lic. C. R. Herscovici 289

Actualización
Síndrome urémico hemolítico.
Dr. R. Exeni et al. 296

Comunicación breve
Tuberculosis en el período neonatal: reaparición de una patología infrecuente.
Dr. E. Halac et al. 314

Pregunte a los expertos
¿Cuándo se debe sospechar una endocarditis infecciosa en un niño?
Dr. G. Berri 319

Contents

Editorial
Comments about children´s health and pediatrics.
Dr. C.A. Gianantonio 257

Original articles
Birth weight study over 30.249 newborn babies in a public maternity of Buenos Aires.
Ing. M. San Pedro et al. 259

Antibiotics use in a pediatric hospital.
Dra. A. Gentile et al. 271

Neonatal screening of congenital hypothiroidism.
Dra. L. Gruñeiro de Papendieck et al. 277

Acute diarrhea. Oral rehydratation therapy.
Dr. S. C. Santarcángelo et al. 283

Special article
Long term follow-up of patients with anorexia nervosa treated with family therapy.
Dra. L. Bay and Lic. C. R. Herscovici 289

Review
Hemolytic-uremic syndrome.
Dr. R. Exeni et al. 296

Brief communication
Neonatal tuberculosis: re-aparition of an unusual disease.
Dr. E. Halac et al. 314

Ask the experts
When must we suspect infectious endocarditis in a child?
Dr. G. Berri 319

Editorial

Comentarios sobre salud infantil y pediatría

Los cambios de nuestro medio socio-cultural, la modificación de los riesgos de enfermar y morir, y también las revisiones recientes del pensamiento político y económico, están modificando toda la medicina en nuestro país.

En medio de una situación crítica de cambio, no se ha definido en sus aspectos esenciales la estructura de un programa de salud para nuestra gente, aun cuando se delinean algunas tendencias decisivas.

La primera es un cambio de las expectativas y del interés de la comunidad en cuanto a la salud. Pese a una información deficiente y sesgada, lentamente se ha instalado una nueva conciencia colectiva en cuanto a salud infantil, parcialmente objetiva. Junto con esto, han disminuido las enfermedades infecciosas y las debidas en general al medio ambiente, al menos en amplios sectores de la sociedad.

De momento, una buena parte de los médicos pediatras generales y aún los especialistas, realizan su actividad remunerada por diversos pagadores, centrándose en el control del crecimiento, la nutrición y el desarrollo; el tratamiento de afecciones agudas; la detección de enfermedades de mayor gravedad o cronicidad; la realización de medidas preventivas como la inmunización y la educación del niño y la familia.

La mayoría de estos pediatras se han formado en centros de alta complejidad, donde han estado expuestos, esencialmente, a experiencias de atención de tercer nivel y al contacto con múltiples especialistas y tecnologías complejas.

Resulta de esto un pediatra cargado con contradicciones, insatisfecho si no logra asimilarse a la institución madre, como pediatra o especialista, sin motivaciones para la medicina ambulatoria y sin formación para el cuidado primario de la salud. Esto lo conduce a un estado constante de ansiedad, a la búsqueda de "patologías", la interconsulta múltiple o el empleo excesivo de métodos auxiliares de diagnóstico.

Para el pediatra así formado, esta situación puede llegar a ser intolerable, si por una u otra razón, debe trabajar con niños de familias con necesidades básicas insatisfechas, y para los cuales ciertas entidades internacionales proponen un conjunto de cuidados médicos de mínima complejidad y tecnología.

Por otra parte, no es ésta una buena utilización del recurso pediátrico, y es probable que el pagador, ya sea el Estado, la seguridad social o las empresas de salud, se vea razonablemente inclinado a designar médicos generales para esas funciones, y también es probable que los resultados sean razonables y a un menor costo.

Salvo para la población dispersa y para los pequeños pueblos del medio rural, esta medicina básica o primaria consolida una transgresión crónica a la ética social cuando, en una misma o cercana geografía, conviven seres para quienes se reserva esta medicina, mientras que otros niños de mejor condición socio-económica acceden a la así llamada medicina moderna, esencialmente reparadora y de alta complejidad. Es probable que en un último análisis, las diferencias de la tasa de salud entre ambos grupos respondan más a diferentes ecologías que a diferentes pediatrías.

Extremando el análisis, es probable que no exista, para unos ni para otros, una oferta moderna de cuidado primario, primordial o prioritario.

Es ésta una medicina difícil, extremadamente rica, porque se enraíza en la complejidad de la vida misma. Se relaciona con una nueva visión del niño, de sus derechos, de sus inmensas posibilidades, de su vulnerabilidad. Se basa en viejos y nuevos conocimientos y por sobre todo, en conceptos de relatividad, multicausalidad, interdisciplina, psiquis, cultura, sociedad.

Si bien no desdeña la enorme capacidad curativa de la medicina actual, su filosofía está centrada en el cuidado integral y en el enriquecimiento de la vida del niño, ya sea sano, enfermo o con discapacidad.

Si entre los objetivos de una nación, está el de velar por su futuro a través de la atención devota de sus niños, no cabe duda que, a su debido tiempo –que es el de hoy y el de mañana– el cuidado primario de la salud deberá reemplazar progresivamente al cuidado precario, sello condenatorio, para grupos humanos que históricamente son relegados y también "cuidados", en el ámbito de políticas condicionadas por la culpa y el "qué dirán".

La formación del pediatra en el cuidado primario depende de su aprendizaje con personas, con modelos, con programas interdisciplinarios, que por la praxis se opongan al mero discurso teórico.

Estos ámbitos de enseñanza existen, pero son insuficientes y deben ser perfeccionados y multiplicados.

Es sabido que el eje de esta medicina es la relación médico-paciente-familia y la interacción con otras nuevas personas, agencias y estamentos con los que se entreteje la vida del niño.

Por otra parte esta actividad deberá ganar valor y reconocimiento social y económico, para que atraiga a las mentes más brillantes. El valor preventivo de este tipo de cuidados de la salud deberá ser explicitado también a los pagadores de servicios, para señalarles que no es un control limitativo de costos, sino una buena inversión a futuro.

De lo enunciado surge que la pediatría requiere de diferentes efectores, todos valiosos. En primer lugar está el pediatra dedicado al cuidado de la salud; en segundo, el internista pediátrico, cuyo papel, esencial sobre todo en el ámbito hospitalario, es el pivote de convergencia, conceptual y práctica de los múltiples especialistas que ejercen la medicina curativa. Es el médico del paciente y su familia, que dirige y armoniza las tareas diagnósticas y terapéuticas y facilita el diálogo entre disciplinas. Luego el pediatra general actual, cuya formación y roles deben ser redefinidos.

Está también el especialista, quien ha sido anteriormente internista, sobre el cual reposa la aplicación de los elementos más modernos y avanzados así como la docencia hacia los pediatras y la investigación.

Los futuros programas de residencia debieran tener un ciclo inicial general, para todos los alumnos, seguido por otro orientado ya sea a la medicina interna y eventualmente a la especialización, o al cuidado primario.

En la transición habrá que evaluar propuestas como ésta u otras, pues en el acelerado paso del devenir histórico actual, es difícil y pretencioso hacer afirmaciones que apuntan al largo plazo.

Seguramente asistiremos a una consolidación del cuidado de la salud infantil, según niveles de complejidad institucional, en una trama funcional en la que los pacientes discurran libremente, de acuerdo a su problemática; un sistema plasmado sobre las cambiantes necesidades del niño enfermo.

En último término no interesa demasiado si son pediatras generales, internistas, de atención primaria, médicos generales, rurales o de familia, quienes se ocupen de niños sanos y enfermos. Lo importante es que lo hagan bien, aun cuando no todo lo bueno sea lo mejor y quizás resulte a la postre que "lo mejor" no sea mejor.

Dr. Carlos A. Gianantonio

Artículo original

Estudio del peso de nacimiento en 30.249 recién nacidos de una maternidad pública del área urbana de Buenos Aires*

Ing. MARCELO SAN PEDRO**, Dres. A. MIGUEL LARGUIA***, CARLOS GRANDI***, CLAUDIO SOLANA*** y Obst. MARTA CHIESA***

RESUMEN

Introducción. Las curvas de crecimiento intrauterino (CCI) de la Argentina son escasas y no actualizadas. El estudio de Lejarraga y col. realizado en nuestra misma institución tiene ya 15 años. Nuestra *hipótesis* es que pudieron haberse producido cambios poblacionales con repercusión sobre el crecimiento fetal.

Objetivos. 1) determinar nuevos valores normales de peso de nacimiento (PN); 2) determinar valores de referencia ante diversas patologías maternas (ej. gemelar, hipertensión, diabetes); 3) comparar estos nuevos resultados con los de Lejarraga y col. y 4) desarrollar un programa de computación para la elaboración de CCI.

Población. Se estudiaron todos los RN vivos durante un período de 60 meses. Se excluyeron aquéllos con PN menor a 500 g, edad gestacional (EG) menor a 25 semanas o con errores en la apreciación de la EG. Se definió como RN sano a aquel sin antecedentes maternos u obstétricos que puedan influir en el PN.

Material y métodos. Se diseñó un programa de computación (Persi) que utiliza 34 de las 93 variables de la historia clínica perinatal (OPS/OMS). Se calcularon automáticamente para cada semana de gestación: PN medio, error y desvío estándar (SE, SD), coeficiente de variación (CV), histograma absoluto y relativo, coeficientes de desviación y de curtosis, percentilos reales y gráficos correspondientes.

Resultados. De una población total de 30.734 RN, luego de aplicados los criterios de exclusión, quedaron 30.249 de los cuales 25.865 RN constituyeron la población total sana. Esta se dividió por sexos y el resto se agrupó en diferentes subpoblaciones patológicas: embarazos múltiples, hipertensión y diabetes materna. En cada caso se construyeron curvas de PN que se compararon con las de la población sana. A diferencia de Lejarraga y col., se observa en este estudio un menor porcentaje de RN con EG mayores a 41 semanas (1,8 vs. 11,3%), velocidad de crecimiento negativa en lugar de positiva a partir de las 42 semanas, menor variabilidad en el DS y CV en todas las semanas, mayor crecimiento entre la semana 39 y 42 para los varones y PN medios inferiores para las niñas por debajo de la semana 38. Las diferencias observadas son atribuibles a: a) diferencias metodológicas; b) cambios seculares en el PN, no descritos hasta ahora en la Argentina y que sugieren modificaciones en la estructura social y c) modificaciones en los criterios de atención del embarazo normal y de alto riesgo.

Conclusiones. 1) Se determinaron nuevos valores normales de PN al igual que ante diferentes patologías, 2) se encontraron diferencias con el estudio de Lejarraga y col., 3) se elaboró un programa de computación ágil y efectivo para la confección de CCI.

Palabras claves: *peso de nacimiento, recién nacido, informática.*

SUMMARY

Introduction. The intrauterine growth charts (IGC) of Argentina are scarce and not updated. The study of Lejarraga et al. was accomplished in our same institution 15 years ago. The hypothesis of this study is that population changes could have produced repercussion on the fetal growth.

Objectives. 1) To determine new normal birth weight (BW) charts, 2) to determine reference data for different maternal pathologies, 3) to compare these new results with those of Lejarraga et al. and 4) to develop a computer program for the IGC elaboration.

Population. All alive newborn babies during a period of 60 months. Those with BW smaller than 500 gm, gestational age (GA) less than 25 weeks or with mistakes in the appraisal of the GA were excluded. Those without obstetric or maternal precedents that could influence the BW were defined as healthy newborn babies.

Material & methods. A computer program (Persi) that uses 34 of the 93 variables of the Perinatal Clinical Record was developed: (WHO/PSA). Mean BW, standard error and deviation (SE, SD), variation coefficient (VC), relative and absolute histogram, bias and kurtosis coefficients, real percentiles and corresponding graphics were automatically calculated for each gestational week.

Results. Of a total population of 30.734 babies, once applied the exclusion criteria, remained 30249, of whom 25865 constituted the total healthy population which was divided by sex. The remaining children were grouped in different sub-populations: multiple pregnancies, maternal hypertension and diabetes. In each case IGC were built and compared with those of the healthy population. As opposed to Lejarraga et al., in this study we observed a smaller percentage of newborns with GA greater than 41 weeks (1.8 vs. 11.3%), negative growth speed instead of positive from week 42, smaller variability in the SD and VC in all the weeks, greater growth between the week 39th and 42th for the males and less mean BW for the girls under the 38th. week.

Conclusions. 1) New normal BW charts were built, as with different pathologies and maternal habits, 2) differences were found with the study of Lejarraga et al, 3) an effective computer program was elaborated for the IGC confection.

Key words: *birth weight, newborn, software.*

* Premio "80 Aniversario", Sociedad Argentina de Pediatría, 1991.

** Fundación Epson Argentina

*** División Neonatología, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

Correspondencia: Dr. C. Grandi, C. Díaz 2017, 5° "D" (1425) Buenos Aires.

INTRODUCCION

El peso corporal de cada recién nacido (RN) es el resultado de su crecimiento intrauterino desde la concepción hasta el parto. Es variable según su edad gestacional (EG), su potencial genético y la presencia o ausencia de factores de desviación de la normalidad.

El peso de nacimiento (PN) es la primera medida de la salud del RN y del éxito de los programas de salud materna, y se emplea para vigilar el desarrollo del niño.

Conociendo el peso promedio, su desvío estándar y percentilos en cada semana de gestación de los RN definidos como sanos, es posible elaborar curvas de crecimiento intrauterino. Para alcanzar este objetivo es necesario conocer la EG, su confiabilidad y el peso de nacimiento y definir los parámetros de normalidad, aceptando que todo nacimiento pretérmino *per se* implica patologías que pueden haber afectado el crecimiento.

Como fue muy bien resaltado por la Sociedad Argentina de Pediatría, "cada país debe tener sus propios estándares, con el fin de no utilizar tablas extranjeras que son realizadas en otras poblaciones" (*La Nación*, 24-7-94).

En la Argentina es escasa la información actualizada en este tema. El estudio de Lejarraga y col., efectuado en esta misma institución, fue publicado hace 15 años[1] y es la *hipótesis* de nuestro trabajo que pueden haberse producido cambios poblacionales con repercusión en el crecimiento fetal.

Nuestros *objetivos* fueron, entonces:

1) Determinar nuevos valores normales del peso de nacimiento en una maternidad pública del área urbana de Buenos Aires.
2) Determinar valores de referencia ante la presencia de patologías maternas.
3) Comparar estos nuevos resultados con las curvas de crecimiento ponderal intrauterino de Lejarraga[1] hasta ahora utilizadas.
4) Desarrollar un programa (software) para la elaboración de curvas de crecimiento intrauterino con sus correspondientes cálculos estadísticos, gráficos, etc. (*Persi*, versión 2.3).

El enfoque perinatológico actual exige poder evaluar el peso de nacimiento como adecuado, alto o bajo en relación a la edad gestacional, para interpretar resultados de intervenciones, efectuar diagnósticos situacionales y medir el impacto de enfermedades asociadas.

Población

a. *Criterios de inclusión*: todos los RN vivos y consecutivos del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá (H.M.I.R.S.) correspondientes a los años 1988-1992 (5 años).

b. *Criterios de exclusión*: peso al nacer menor a 500 gramos, edad gestacional menor a 25 semanas y errores de apreciación de la EG, que son aquéllos donde la diferencia entre la EG por fecha de la última menstruación (FUM) y por examen físico (EF) del RN al parto difieren en tres semanas o más, no importando el signo de la diferencia sino su valor absoluto. Incluir a estos pacientes genera sesgos, modificaciones de las medias aritméticas y desvíos del PN, sobre todo si esas EG son de número reducido de eventos (baja densidad poblacional), ya que al alterar la calidad estadística se generan resultados inadecuados.

Por este motivo se decidió adoptar la EG por FUM por debajo de la 33ª semana, y en el resto de los casos la del EF.[2]

c. *Criterio de RN sano*: para el cálculo del peso de nacimiento de los RN denominados en este estudio *sanos*, se han eliminado los que presentaban las siguiente enfermedades que se encuentran registradas en la historia clínica perinatal (HCP): hipertensión, preeclampsia, eclampsia, diabetes materna, embarazo múltiple, malformaciones congénitas e infecciones. En este último caso se eliminaron las HCP donde se presentaba infección, tanto de la madre como de su hijo en el momento del parto, ya que se presupuso que esto podría influir en el peso del RN.

MATERIAL Y METODOS

Las historias clínicas perinatales fueron ingresadas en la base de datos Agustina (versión 3.81), que utilizó la estructura del Sistema Informático Perinatal del CLAP.[3] Los RN fueron pesados sin ropa en una balanza de palanca, luego de la sección y clampeo del cordón umbilical y de su traslado al Sector de Recepción y Reanimación. Las lecturas fueron realizadas hasta los últimos 10 gramos y transcriptas en la HCP. En todos los casos fueron examinados por un médico pediatra con entrenamiento neonatológico, que incluyó la evaluación de la EG por examen físico.

La base de datos utilizada comprende 93 campos, de los cuales se seleccionaron 34 por su relación con el crecimiento intrauterino (*Tabla 1*). Esta base dispone de un sistema de chequeo inmediato de la consistencia de la información, cuenta en la actualidad con más de 35.000 historias clínicas y en ella ingresaron 6.000 registros anuales.

a. *Análisis estadístico del crecimiento: Bases y criterio de cálculo.*

Se dispuso de los siguientes *estadísticos* para

TABLA 1
Programa Persi:
Variables de la base de datos

Variable N°	Contenido	Variable N°	Contenido
Datos maternos			
1	N° Historia clínica	18	Anemia crónica
2	Edad	19	Rup. prem. membr.
3	Fuma si/no	20	Infección puerp.
4	Embarazo múltiple	21	Hemorr. puerp.
5	Hipertensión	22	Otras enferm.
6	Preeclampsia	23	Ninguna enferm.
7	Eclampsia	24	EG por FUM
8	Cardiopatía	25	Muerte fetal
9	Diabetes	*Datos del RN*	
10	Infección urinaria	26	Sexo
11	Otras infecciones	27	Peso
12	Parasitosis	28	EG por e. físico
13	Amenaza parto prem.	29	Infección
14	Desprop. céfalo-pélv.	30	Enf. neurológica
15	Hemorragia 1er trim.	31	Anomalía congén.
16	Hemorragia 2do trim.	32	Otras enferm.
17	Hemorragia 3er. trim.	33	Egreso
		34	Días al egreso

los intervalos de clase entre la semana 25ª y 43ª de gestación y para cada población estudiada referente a su PN:

- Media, desviación estándar de la media y error estándar de la media.
- Coeficiente de variación: se eliminaron las historias con PN sobre o por debajo de tres desvíos estándar de la media ($x \pm 3DS$); es decir con probabilidad menor a 0,004 dentro de cada semana de gestación. Esto representó la baja del 0,7% (219/30.734) de la población total en estudio.
- Histograma absoluto.
- Histograma relativo.
- Histograma de frecuencia absoluta.
- Histograma de frecuencia relativa (percentilación continua).
- Coeficientes de asimetría y curtosis que analizan la forma de la curva para poder relacionarla con la normal (0,1) y el empinamiento o concentración de los datos.
- Percentilado a 3, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 90, 95 y 97 por ciento para cada semana de gestación.

Como se apreciará, la curva general de peso de nacimiento surgió de analizar cuidadosamente cada semana de gestación. Para ello se procesaron las HCP de cada EG, su distribución poblacional y los parámetros estadísticos que evalúan dicha distribución.

b. *Velocidad media de crecimiento semanal*: la calculamos en forma discreta o por derivación de la curva de peso para obtener un resultado continuo. La *aceleración* del crecimiento se generó por el mismo procedimiento respecto de la *velocidad*. En forma directa, podemos decir que la diferencia de peso entre las semanas consecutivas expresa la *velocidad* media semanal de crecimiento, por ser los intervalos iguales (1 semana).

El *programa Persi* desarrollado para este estudio utiliza el método de los cuadrados mínimos con curvas polinomiales de grados 2 y 3, que representan el peso, la velocidad y la aceleración del crecimiento:

a) *Peso* $= a + bx + cx^2 + dx^3$

b) *Velocidad* $= b + 2cx + 3dx^2$

c) *Aceleración* $= 2c + 6dx$

a, b, c, d = coeficientes calculados por cuadrados mínimos

x= edad en semanas

Las bondades del *ajuste* fueron analizadas por medio del error estándar del ajuste esperado en función de los desvíos cuadráticos entre el dato observado y el interpolado.

c. *Contenido de la base de datos general de valores estadísticos del crecimiento (Tabla 1).*

Esta base guarda la siguiente información numérica completa de la estadística realizada para cada semana de gestación:

- Edad gestacional (en semanas).
- N° de casos en la semana.
- Media del PN (en gramos).
- Desviación estándar de la media (en gramos).
- Coeficiente de variación (Desvío estándar/media).
- Coeficientes de asimetría y curtosis.
- Percentilos 3, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 90, 95 y 97.

d. *Post procesado gráfico*

El programa Persi puede trabajar con diferentes tipos de programas de graficación en forma directa o con programas externos. Para el presente estudio se utilizó FoxGraph (N.R.). Para transferir los datos se generaron archivos tipo ASCII delimitados con (,) tipo estándar, los que pueden ser post procesados con planillas electrónicas, graficadores (tipo Harvad Graphics N.R.) o paquetes estadísticos.

e. *Comparación entre diferentes centros de atención médica.*

En el caso de disponer de datos de otra población, Persi permite comparar histogramas, asimetría, etc. para cada semana de gestación, produciendo gráficos de *superposición* de resultados que claramente identifican las diferentes poblaciones. Esta metodología multiestablecimiento fue concebida para

disponer de una herramienta de análisis del crecimiento intrauterino abierta a los datos. En el presente trabajo sólo se ha estudiado la población del H.M.I.R.S. de la ciudad de Buenos Aires.

f. *Equipos informáticos utilizados.*

Computadora Epson Equity 486 (N.R.).
Memoria 12 Mb de RAM.
Velocidad 66 MHz.
Capacidad de disco duro 240 Mb.
Sistema Operativo MS. Dos 6.0 (N.R.).
Lenguaje FOXPROLN LAN (N.R.).
Planilla electrónica Quattro Pro (N.R.).
Procesador gráfico Harvard Graphics (N.R.).
Impresoras AP-2500 y Laser EPL 7000 (N.R.).

RESULTADOS

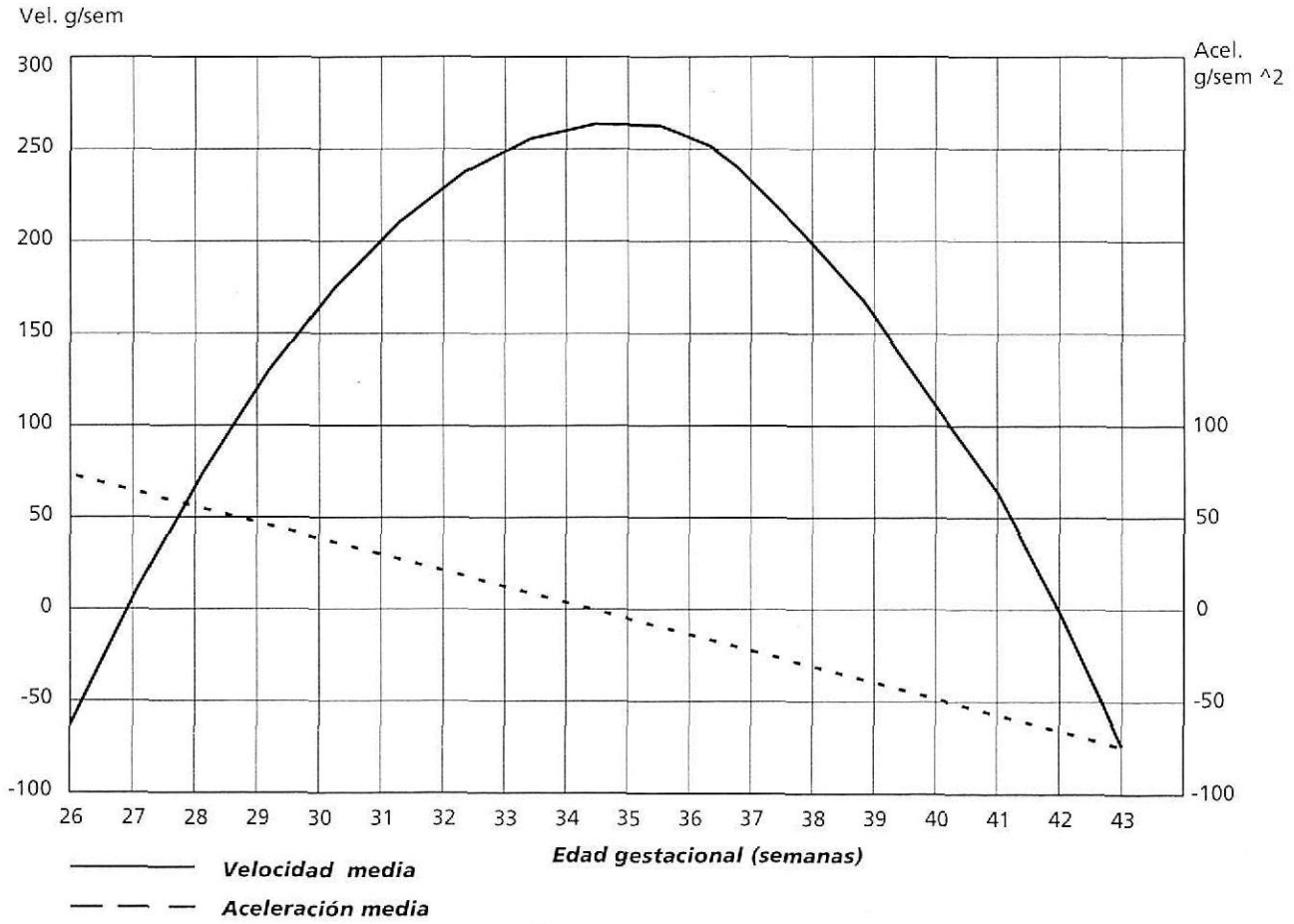
a) Población total *ingresada*: 30.734 RN.

b) Población total en *estudio*: 30.249 RN (98,5% *del total) representaron el total de las HCP que se* dispusieron aplicando los criterios de exclusión. Bajas lógicas: 485 (1,5%).

c) Población total *sana*: 25.865 (85,5% del total). Fueron eliminadas todas aquellas HCP que presentaban los criterios de exclusión y con enfer*medades materno-feto-neonatales.*

d) Análisis de la asimetría y la curtosis del PN por semana de EG (población total). De la tabla 2 se infiere que las poblaciones presentan una distribución tanto gaussiana o normal (simetría en ambas colas de la misma), como levemente sesgada y *mesocúrtica (curtosis = 3).*

e) Análisis de la velocidad media y aceleración media. (Población sana) (*Gráfico 1*). El grado tres de interpolación del PN es el que ha producido el menor error estimado del ajuste de los datos. Para la curva de grado 3, entre las semanas 26ª y 43ª de



Nota: La velocidad negativa en la semana 26 es debida a una condición de contorno matemática.

Gráfico 1
Velocidad media y aceleración media
Población total (M. Sardá; n=30.243)

Tabla 2
Peso al nacer (g). Población sana
(Hospital Ramón Sardá; n : 25865)

Edad Gest (sem)	Número	Media	Desviación estándar	Sesgo	Curtosis	Coef. variac.	Porcentaje	Per3	Per5	Per10	Per15	Per20	Per25	Per50	Per75	Per90	Per95	Per97
25	17	749	124	0.098	1.823	16.58	0.07	509	550	550	550	550	550	650	840	950	950	950
26	26	842	120	-0.116	2.274	14.22	0.03	550	680	680	690	720	740	820	920	1000	1040	1050
27	26	910	126	-0.370	3.019	13.85	0.07	600	700	700	800	820	830	900	980	1100	1120	1119
28	46	1036	199	0.208	3.245	19.22	0.03	626	700	760	860	900	940	1000	1130	1280	1400	1490
29	44	1100	181	-0.116	1.867	16.50	0.10	680	800	840	880	920	940	1080	1270	1340	1370	1390
30	41	1267	201	-0.205	2.366	15.90	0.01	880	900	980	1010	1110	1170	1260	1420	1550	1600	1590
31	33	1394	244	0.575	3.578	17.49	0.07	886	1000	1070	1140	1160	1170	1300	1550	1640	1800	2090
32	114	1659	240	0.150	3.674	14.45	0.13	1080	1220	1310	1410	1460	1480	1650	1800	1920	2000	2060
33	116	1859	300	0.407	3.359	16.11	0.10	1240	1340	1500	1540	1590	1640	1820	2030	2250	2320	2500
34	243	2050	285	0.143	3.279	13.91	0.30	1490	1620	1700	1730	1800	1870	2050	2230	2420	2500	2590
35	385	2330	372	0.124	4.259	15.97	0.50	1620	1710	1920	2000	2030	2090	2320	2560	2760	2970	3112
36	770	2584	355	0.021	4.156	13.74	2.51	1820	2000	2150	2240	2320	2370	2580	2800	3000	3100	3250
37	1831	2884	377	0.168	3.706	13.09	5.28	2240	2300	2430	2500	2580	2650	2870	3120	3350	3550	3690
38	4394	3151	395	0.207	3.607	12.54	15.68	2500	2540	2680	2760	2830	2900	3120	3400	3650	3820	3900
39	7541	3317	391	0.048	3.522	11.78	29.89	2650	2700	2850	2940	3000	3050	3300	3570	3820	3960	4020
40	7604	3486	417	0.113	3.696	11.98	33.20	2770	2820	2980	3070	3140	3200	3480	3750	4000	4170	4300
41	2168	3577	461	0.052	2.929	12.90	10.53	2770	2850	3000	3100	3180	3250	3570	3900	4180	4330	4460
42	457	3560	492	0.040	3.333	13.83	1.40	2650	2760	2980	3070	3150	3220	3530	3880	4170	4370	4540
43	9	3374	419	-0.281	1.748	12.40	0.03	2650	2650	2650	2650	2650	2800	3040	3680	3980	3980	3980

gestación, se obtuvieron errores menores al 2% en promedio. La velocidad *absoluta* tuvo un máximo en la 35ª semana (263 g/sem.), mientras que la velocidad de crecimiento *relativa* al peso del feto en función del peso medio de la anterior semana tuvo su máximo en la 31ª semana (15%).

f) Peso de nacimiento (población sana) (*Tabla 2*).

g) Peso de nacimiento percentilado de RN sanos de la 25ª a la 43ª semanas de EG (*Gráfico 2*).

h) Análisis del coeficiente de variación (*Tabla 2*).

A la población total en estudio (n: 30.249) se la dividió en dos poblaciones, según el sexo del RN, contando con 14.853 niñas y 15.396 varones. En el gráfico 3 se presentan las curvas del PN medio para niñas y niños. Se observó que los varones son más pesados que las niñas desde la 35ª semana de EG en adelante (la diferencia porcentual no superó el 4%).

j) Análisis del PN por enfermedades maternas.

Estudiamos las poblaciones cuyas madres presentaban las siguiente patologías: embarazo múltiple (n: 607) (*Gráfico 4*), hipertensión arterial (que incluyó a la hipertensión previa, preeclampsia y eclampsia (n: 2081) (*Gráfico 5*) y diabetes (n: 1.651) (*Gráfico 6*). En todos los casos, las comparamos con la curva de la población sana, aplicando los criterios de exclusión ya referidos y agrupando varones y mujeres. Así, la curva de diabéticas es más alta, la de gemelares más baja a partir de la 33a. semana y la de hipertensas es menor entre la 33a. y 37a. semana.

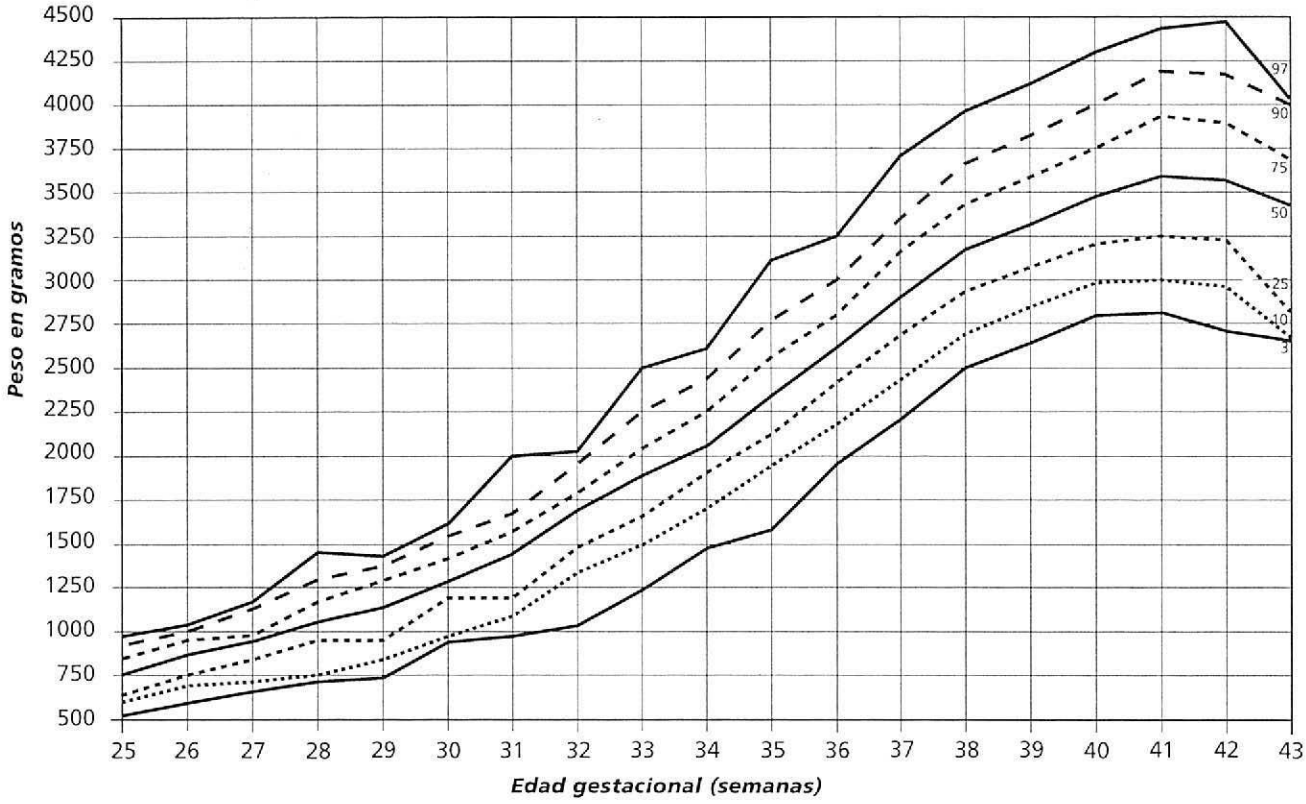


Gráfico 2
Curva de peso de nacimiento percentilada. Población sana: Hospital Sardá, 25.865 casos

Para poder comparar la *dispersión* entre semanas (diferentes intervalos de clase o poblaciones), utilizamos el coeficiente de variación (CV) que vincula la razón porcentual entre la desviación estándar y la media. Se ha observado que las enfermedades inciden directamente en el CV; así, para todas las semanas, se destaca que el CV es menor para la población sana, y este efecto es aún mayor para aquellas semanas de baja EG.

i) Análisis de la población total por sexo

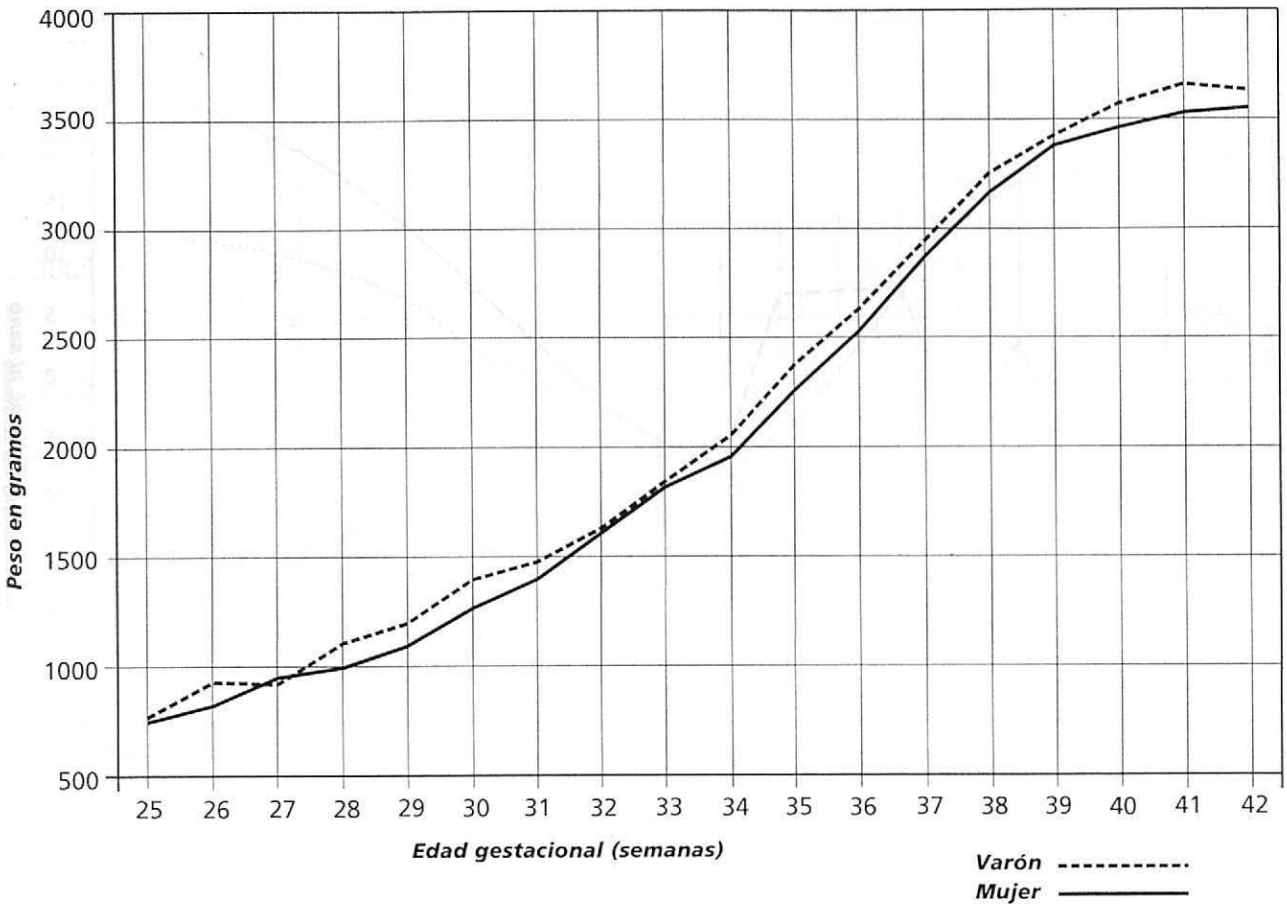


GRÁFICO 3
Peso al nacer (gramos): comparación entre sexos
Población total: Hospital Sardá; n: 30.249

k) Comparación con el estudio de Lejarraga y col. (1976) (*Gráfico 7*).

El estudio actual demostró las siguientes diferencias:

1. Menor porcentaje de RN con EG mayor de 41 semanas (1,8% [466/25.875] vs 11,3% [151/1.326]).
2. La distancia alcanzada es negativa en lugar de positiva a partir de la 42ª semana (-15 g/semana).
3. Menor variabilidad analizando el desvío estándar y el CV en todas las semanas de gestación (datos no presentados).
4. Mayor crecimiento entre la 39ª y 42ª semanas para los varones.
5. Pesos medios inferiores para las niñas por debajo de la 38ª semana.

CONCLUSIONES

1.- Se determinaron nuevos valores normales de peso de nacimiento en una maternidad pública del área urbana de Buenos Aires y se generaron valores de referencia ante la presencia de patologías maternas.

2.- Se encontraron diferencias con el estudio anterior que podrían atribuirse a distintas metodologías empleadas, modificaciones en la atención de la embarazada y cambios poblacionales, para lo cual se requerirá un nuevo estudio que confirme esta última hipótesis.

3.- Generamos un programa computacional *ad hoc* ágil y de fácil empleo para la elaboración local de las curvas de crecimiento intrauterino, las que luego requerirán su validación en la práctica clínica diaria.

DISCUSION

El peso al nacer es la variable independiente

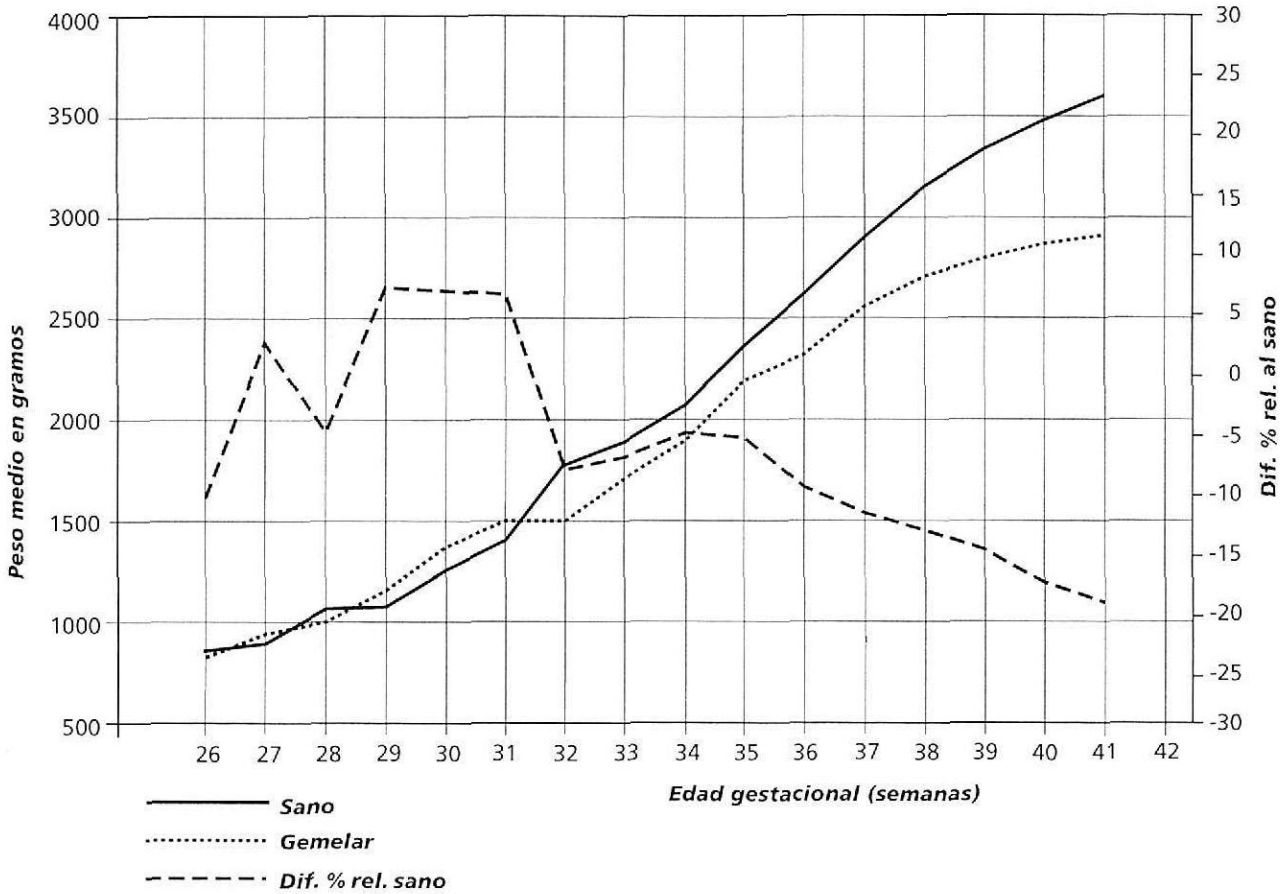


GRÁFICO 4
Peso de nacimiento: embarazo múltiple. Comparación con sano (Hospital Sardá; n: 607)

que más se asocia estadísticamente con todos los eventos perinatales, en especial con aquéllos llamados "duros", como la mortalidad fetal y neonatal y aún con la postneonatal[4,5] y también con las secuelas alejadas.

La *duración de la gestación* y el *peso al nacer* son datos valiosos para comprender la interacción de los factores responsables del estado de las madres y sus niños recién nacidos.[6,17]

El estudio del coeficiente de variación de la muestra analizada permitió asumir que se trata de una población relativamente homogénea, especialmente en ausencia de enfermedades, ya que osciló alrededor del 15%.

En la curva de crecimiento para gemelares observamos mínimas diferencias con los sanos hasta la 34ª semana, a partir de la cual las diferencias se magnificaron gradualmente hasta alcanzar un 20% en menos en la 41ª semana.

En el caso de madres hipertensas, apreciamos un moderado déficit del crecimiento intrauterino, exclusivamente entre las semanas 33ª y 37ª. Cabe señalar que en la versión utilizada de la HCP no se pudo discriminar la severidad de la enfermedad ni el tiempo de evolución de ésta. Además, al igual que en los embarazos múltiples[6], también en este caso se produce un número de partos prematuros espontáneos o por interrupción electiva significativamente mayor.

De manera similar se agrupó bajo el término "diabetes" a aquellas madres con intolerancia a la glucosa durante la gestación. A partir de la 35ª semana, las diferencias con los RN sanos oscilaron entre 5 y 11% de exceso de PN.

Las curvas de crecimiento fetal descriptas son consistentes con el estudio de Babson[8] y otros estudios locales, uno de los cuales fue realizado en el conurbano bonaerense[9] y encontró un peso

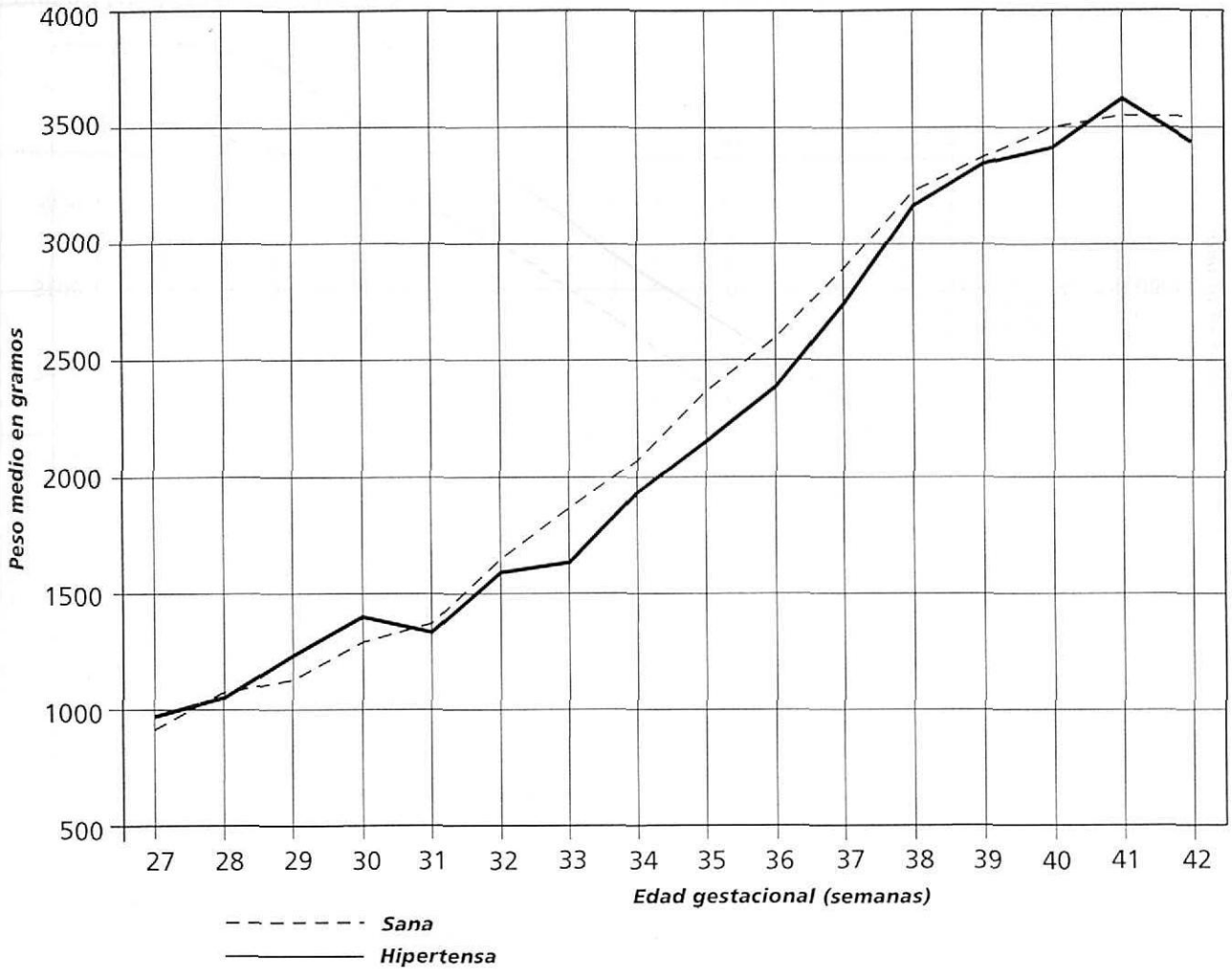


GRÁFICO 5
Peso al nacer: hipertensión arterial materna. Ambos sexos (Hospital Sardá; n: 2.081)

promedio a las 40 semanas muy similar al presente. En un hospital de la ciudad de Buenos Aires, Cohen[10] halló una mediana a las cuarenta semanas de 3.450 g, muy parecida al estudio de Dessaut en la Maternidad del Hospital Ramos Mejía de Buenos Aires.[11]

Sin embargo, dos estudios realizados con el mismo instrumento de recolección de los datos (Historia clínica perinatal) entre 1976 y 1978 en la Maternidad Sardá de Buenos Aires[12] y entre 1979 y 1980 en toda la provincia de Neuquén[13], mostraron una media del PN a las 40 semanas de gestación de 3.618 g y 3.385 g respectivamente (vs 3.486 del presente estudio).

Las diferencias observadas con los estudios anteriores realizados en la Maternidad Sardá[1,12] son atribuibles, en parte, a tres componentes:

a) *Diferencias metodológicas.* Este estudio se realizó generando un programa de computación (Persi) especialmente diseñado para la elaboración de una curva de peso de nacimiento. Debido al mayor tamaño de la muestra, se consiguió disminuir la variabilidad y se logró, de esta manera, aumentar la confiabilidad de los datos.

b) *Cambios en la población.* El PN medio de los varones sanos en la 40a. semana de gestación del presente estudio excedió en 64 g al del estudio de Lejarraga (3.526 vs. 3.462) y en una magnitud casi

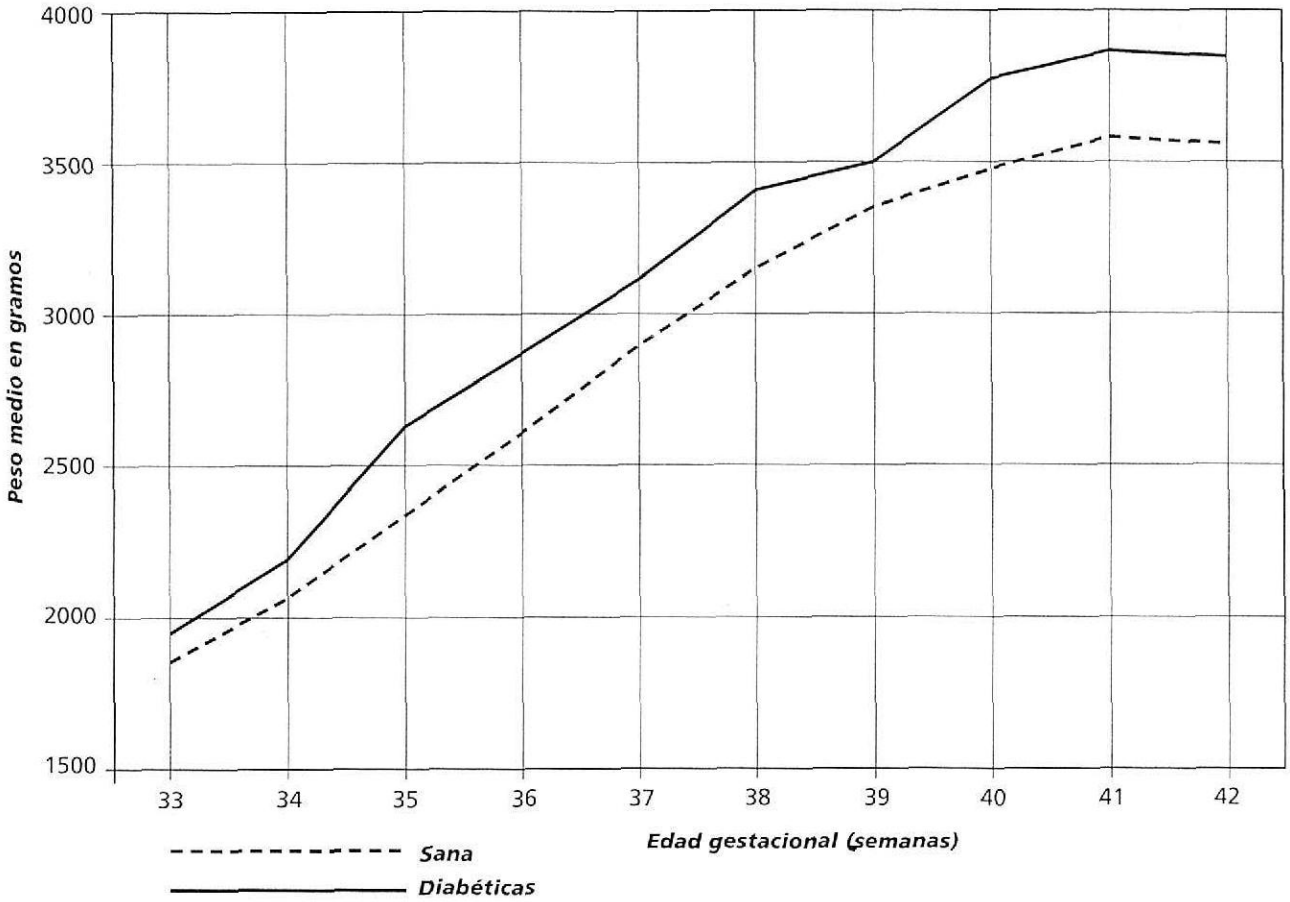


Gráfico 6
Peso al nacer: diabetes materna. Ambos sexos (Hospital Sardá; n: 1.651)

idéntica (59 g) en el caso de las mujeres (3.430 vs. 3.371 g). Esto también fue observado por los estudios suecos de 1956-57[15] y 1977-78[16]. Por otro lado se aprecia la disminución del PN medio a partir de la 27ª semana de EG g (datos no presentados).

Es probable que desde 1975 a la fecha del presente estudio se hayan producido cambios seculares en el PN no descriptos hasta ahora en la Argentina, atribuibles a modificaciones en la estructura social de la población que concurre espontáneamente al H.M.I.R.S. y el "emergente" de este cambio es el PN del producto de la concepción. Para validar esta hipótesis se requerirá un nuevo estudio.

c) *Modificaciones en los criterios de atención del embarazo normal y de alto riesgo.* En el Hospital Sardá y desde la publicación del estudio de Lejarraga se han modificado las pautas de atención de las embarazadas, por lo que no podemos descartar que hayan influido tanto en la duración de la gestación como en el PN.

Otros dos factores maternos que influyen en el crecimiento fetal son la edad y la paridad, que, al estar relacionadas entre sí, deben estudiarse en forma conjunta.[14] En las madres adolescentes (≤17 años), hemos observado una mayor probabilidad de tener un hijo que pesara 200 gramos *menos* que los hijos de las adultas. En el extremo de la edad fértil (42-44 años), el mayor peso de nacimiento se alcanzó en la paridad 3 (datos no presentados).

Las tablas normales de referencia confeccionadas son mejorables, en especial porque el número de individuos por debajo de la semana 32ª no es el deseable.

Se considera haber cumplido con lo propuesto hace más de 15 años por Lejarraga y col[1]: "llevar a

cabo un estudio más perfeccionado", lo cual redundará en un mejor conocimiento de ese maravilloso fenómeno que es la vida.

Agradecimientos

A los médicos residentes de Neonatología por su diario esfuerzo en la recolección de los datos. ▮

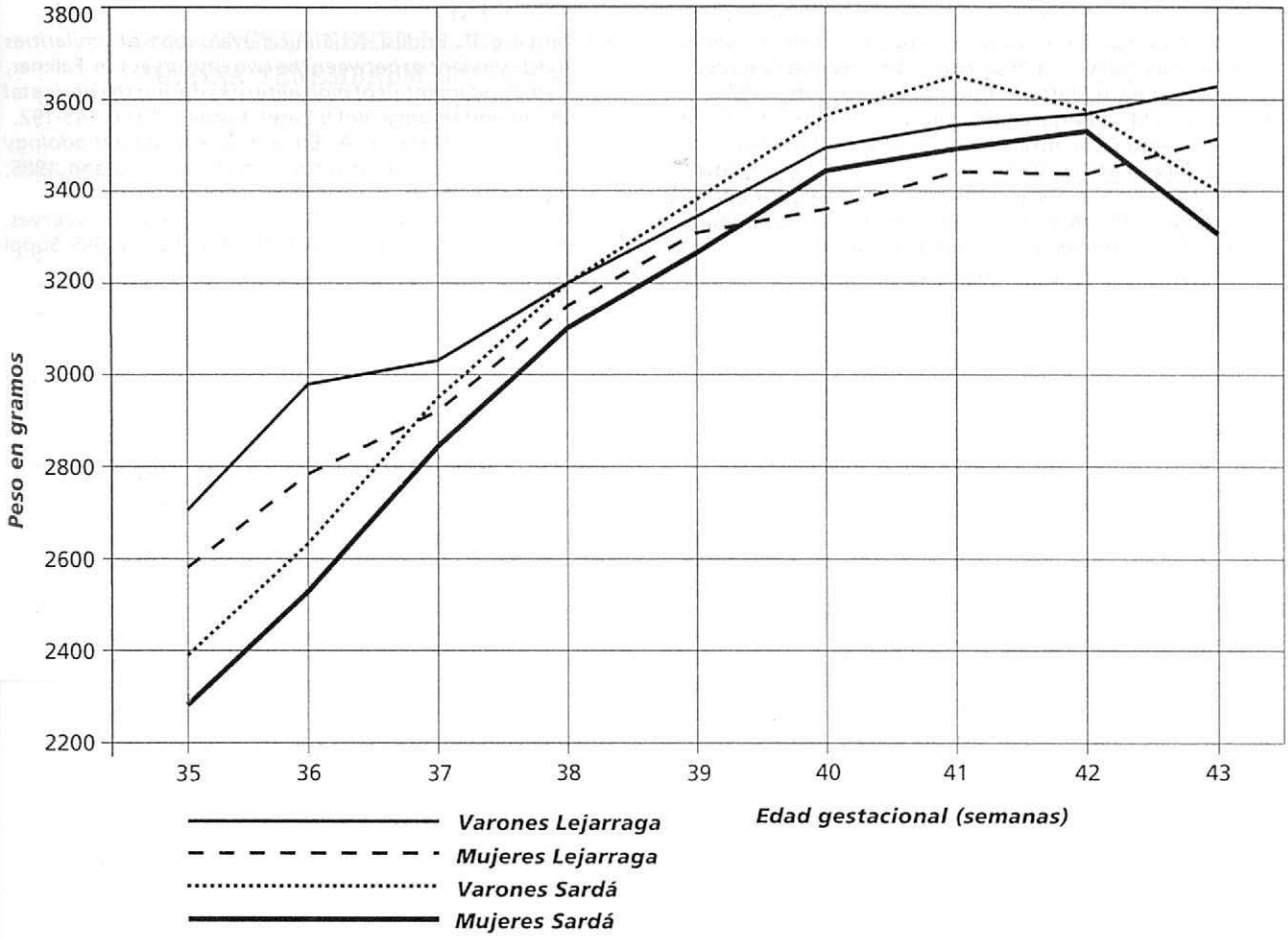


GRÁFICO 7
Comparación con curva Lejarraga. Poblaciones sanas

BIBLIOGRAFIA

1. Lejarraga, H.; Díaz Ballvé, C.; y Guerra, A.: *Estudio antropométrico de 1401 Recién Nacidos sanos del área urbana de Buenos Aires*. Rev Hosp Niños 1976; 8: 9-21.
2. Guiñazú, O.; Olmas, J.M. y Halac, E.: *Determinación Postnatal de la Edad Gestacional. Estudio comparativo de diversos métodos*. Arch Arg Pediatr 1986; 84: 139-143.
3. *Sistema Informático Perinatal*. Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (CLAP). Public. Cientif. Nº 1203 (OPS/OMS). Montevideo, Uruguay, 1990.
4. Grandi, C.; Larguía, A.M.: *Mortalidad Neonatal*.En A.M. Larguía y col: *Neonatología*. Ed. Ergon. Buenos Aires, 1982: 122-146.
5. Sarasqueta, P.; Basso, G.: *Mortalidad postneonatal en la ciudad de Buenos Aires en 1987*. Arch Arg Pediatr 1988; 86: 327-333.
6. Puffer, R.R.; Serrano, C.V.: *Preparación de informes completos y comparables sobre el peso al nacer de nacidos vivos*. En "Características del Peso al Nacer". Public. Cientif. No. 504,

p. 74 (OPS/OMS). Washington, E.U.A. 1987.
7. Grandi, C.A.; Borroni, E.: *Embarazo múltiple. Estudio epidemiológico en un hospital materno-infantil municipal.* Arch Arg Pediatr 1988; 86: 334-340.
8. Babson, S.G.; Behrman, R.E. et al: *Fetal growth: Liverborn with weigth for gestational age of white middle class infants.* Pediatrics 1970; 45: 937.
9. Passarino, F.; Millones, H.A.; Rodríguez, P. y col: *Curva de crecimiento intrauterino en la Maternidad Municipal de S. Isidro.* Prensa Universitaria, Nº 378, Buenos Aires, 1971.
10. Cohen, A.L.; Goijman, I.; Abadi, S. y col: *Nuevo método de valoración para determinar el riesgo de morbimortalidad neonatal.* Policlínico Municipal "Dr. Teodoro Alvarez". Departamento Materno-Infantil. Buenos Aires, 1975.
11. Dussaut, M.; Winograd, R.; Silicaro, M. y col: *Curva de crecimiento fetal intrauterino en la Maternidad del Hospital Ramos Mejía,* 1976.
12. Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (OPS/OMS). *Diagnóstico de Situación Perinatal. Resultado obtenido con la aplicación de la historia clínica perinatal en el Hospital Sardá. Datos correspondientes a 9758 partos consecutivos desde julio de 1976 a diciembre de 1978.* Publicación Cientifica del CLAP Nº 846, 1979.
13. Provincia del Neuquén. Ministerio de Bienestar Social. Subsecretaria de Salud. *Diagnóstico de Situación Perinatal. Resultados obtenidos con la aplicación de la Historia Clínica Perinatal en todos los Establecimientos Hospitalarios del Sector Oficial de la provincia del Neuquén. Datos correspondientes a 8100 partos consecutivos desde junio de 1979 a diciembre de 1980.* Diciembre de 1981.
14. Lejarraga, H.: *Crecimiento Prenatal.* Rev Hosp It Bs.As. 1982; 2: 7-31.
15. Karlberg, P.; Priolisi, A.: *Clinical evaluation of similarities and dissimilarities between the two city surveys.* In: Falkner, F. ed. *Fundamentals of mortality risks during the perinatal period and infancy.* Vol 9 Basel: Kargen, 1977; 165-192.
16. Karlberg, P.; Niklason, A.; Ericson, A. et al: *A methodology for evaluating size at birth.* Acta Paediatr Scand 1985; Suppl 319: 26-37.
17. Keen, D.V.; and Peerse, R.G.: *Intrauterine Growth curves: Problems and limitations.* Acta Paediatr Scand 1985; Suppl 319: 52-54.

BREVISIMO IDEARIO

"Habría que implantar la educación sexual obligatoria en las escuelas, por cuerpo médico especializado, yéndose al grano de las cosas, sin miedo y sin vacilaciones (...) No hay que tenerle miedo a las ideas y predicar con el ejemplo, pues si hay algo de lo que está moralmente enferma la sociedad nuestra es de eso: miedo a las ideas."

Alfonsina Storni
23/VI/1926

Artículo original

Uso de antibióticos en un hospital pediátrico

Dres. ANGELA GENTILE, AURELIA FALLO, MARIA MONTESANO, PATRICIA LAMY, MARINA TENEMBAUM, LILIA RABINOVITZ, NORA SORDELLI, MARIA E. SORDO, JULIA BAKIR y EDUARDO LOPEZ*

RESUMEN

Introducción. El empleo racional de antibióticos es un elemento fundamental en un programa de control de infecciones. Para evaluar su uso se diseñó un estudio epidemiológico.

Material y métodos. Se efectuó un estudio de corte el día 21/8/91, encuestándose a todos los pacientes internados en el hospital. Los datos fueron recogidos por un grupo capacitado para tal fin y se procesaron mediante el programa EPI-INFO.

Resultados. Se evaluaron 216 pacientes, de los cuales 100 (46,3%) estaban internados en Clínica Médica, 73 (33,8%) en Cirugía y 43 (19,9%) en servicios especializados (UTI, Nefrología, Neonatología y Centro Respiratorio). Al efectuarse el corte, 115 pacientes (53,4%) recibieron antibióticos. El 69,7% correspondió a los internados en servicios especializados, el 52% a Clínica y el 45,2% a Cirugía. De este grupo de pacientes, 17 (15%) eran inmunosuprimidos y 28 (24%), desnutridos. Se utilizaron en total 182 antibióticos, siendo los más frecuentes cefalosporinas y aminoglucósidos. El 56,5% de los pacientes recibía un solo antibiótico, el 30,4%, dos y el 13,1%, tres o más antibióticos. El criterio de utilización fue primariamente clínico en los pacientes inmunocompetentes; en los inmunosuprimidos, el 27,4% se usó con documentación bacteriológica. El uso fue inadecuado (según normas del Comité de Infecciones) en el 25% de los niños. En Cirugía, el mayor número de inadecuaciones correspondió a la indicación de la dosis y al tiempo de administración (profilaxis antibiótica), mientras que en el resto de las áreas fue inadecuada la indicación terapéutica.

Conclusiones. Este estudio permitió realizar evaluaciones periódicas generales, obteniéndose una mayor efectividad terapéutica y reducción de costos.

Palabras claves: *antibióticos, cefalosporinas, aminoglucosidos, inmunosupresión.*

SUMMARY

Introduction. The rational use of antibiotics is an important key in a hospital infection control program; an epidemiological study was designed to evaluate their use.

Material & methods. A prevalence survey was performed in August 21st to study all the hospitalized patients. A special task force was prepared for this study. The data were processed by the EPI INFO program.

Results. Two hundred and sixty patients were enrolled, 100 (46.3%) were admitted in Clinical ward, 73 (33.8%) in Surgery ward and 43 (19.9%) in Intensive Care, Nephrology, Neonatology and/or Respiratory Care Units. One hundred and fifteen patients (53.4%) received at least one antibiotic. Almost 70% of patients admitted in Intensive Care, Nephrology, Neonatology and Respiratory Care Units, 52% of patients in Clinics Unit and 45.2% of patients admitted in Surgery had received antibiotics. Seventeen (15%) patients who received antibiotics were immunocompromised hosts and 28 (24%) were malnourished. Cephalosporins and aminoglycosides were the most frequently used antibiotics. One antibiotic was used in 56.5% of cases, two antibiotics were used in 30.4% of the patients and three or more antibiotics were indicated in 13.1% of the children admitted in the Hospital. The decision criteria was primarily clinical in immunocompetent patients; in 27.4% of the immunocompromised hosts the prescription was according with microbiological data. Twenty five percent of the indications were inadequate according the Control Infection Committee of the Hospital, in Surgery Units the inadequate indications were due to the time and doses prescription (prophilaxis) in the other wards the therapeutic indication was inadequate.

Conclusions. The prevalence study allows to evaluate use of antibiotics, to make guidelines for a more rational indication, and reducing costs, as well.

Key words: *antibiotics, cephalosporins, aminoglycosides, immunosuppression.*

INTRODUCCION

Los programas de control de infecciones ya han sido bien aceptados en las instituciones hospitalarias y en muchas de ellas están firmemente establecidos. Los conceptos tales como vigilancia epidemiológica, tasas de infección, factores de riesgo y grupos comparativos son aceptados como componentes esenciales en la práctica del control de infecciones. Esta aproximación metodológica debe ser usada en otros aspectos problemáticos del hospital, como es el monitoreo y control del uso de antibióticos.[1,2]

Los antimicrobianos deben ser objeto de vigi-

* Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

lancia y control debido a la multiplicidad de las drogas en uso, la aparición constante de nuevas drogas, su tendencia al uso excesivo por parte de los médicos clínicos,[3] las asociaciones con efectos adversos y los altos costos que demandan.[4,5] Además, nuevos agentes reemplazan a los anteriores, con mayor espectro de acción, vidas medias más prolongadas, requerimiento de un menor número de dosis y mejor poder de penetración en los tejidos tisulares, tales como el SNC.[6]

Idealmente, la elección del antimicrobiano consiste en elegir el menos tóxico, de menor costo y que garantice una adecuada resolución de la patología con el menor número de reacciones adversas. En la práctica, ésta es una decisión compleja. Por otra parte, la industria farmacéutica confunde al médico clínico con información que enfatiza mínimas diferencias entre los distintos agentes y que en realidad no tienen relevancia clínica.[7-10]

Si bien en el pasado el principal factor que determinaba la elección de un antibiótico era su eficacia comprobada por ensayos clínicos controlados, actualmente frente a antibióticos de igual eficacia, la elección recae en el menos tóxico o de mejores características farmacodinámicas; si ambos se igualan en eficacia y toxicidad y/o farmacodinamia, es el costo el factor decisivo.[11] Se conoce que el costo de los antibióticos en el presupuesto hospitalario es de alrededor del 30% del total del gasto de la farmacia.

Todas estas razones llevan a pensar en la necesidad de establecer un programa de control de antibióticos que tenga en cuenta la educación del médico para la indicación adecuada,[12] la complejidad de la institución y los casos que atiende,[13] el control de la resistencia bacteriana,[14,15] una auditoría constante del uso de antibióticos y el costo de los mismos.[16]

Es por eso que surgió en el Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" la necesidad de un diagnóstico de situación, a fin de afirmar el monitoreo del programa de control del uso de antimicrobianos actualmente en vigencia.

OBJETIVOS

Evaluar el empleo de antibióticos en niños internados en el Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", con relación a: tipo y criterio de indicación, número de drogas, tipo de antibiótico y esquema terapéutico.

Población

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes internados en el Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" en el día del estudio (21/8/91).

MATERIAL Y METODOS

Al tal fin se confeccionó una base de datos y se realizó el análisis estadístico con el programa EPI-INFO.

Mediante un estudio transversal se recogieron los datos de las historias clínicas de todos los pacientes internados en las unidades de internación de Clínica Médica, especialidades quirúrgicas (incluyendo servicios de Cirugía General, Cardiocirugía, Urología, Ortopedia y Traumatología) y servicios especializados (Centro Respiratorio, Recién Nacidos, Nefrología, Unidad de Terapia Intensiva) consignando en todos los pacientes si recibían o no ATB.

Los encuestadores fueron médicos del hospital capacitados para tal fin. Se distribuyeron a razón de uno por cada sitio de internación; en ningún caso los encuestadores pertenecían a la unidad encuestada por ellos mismos.

En la encuesta se consideraron las siguientes variables: datos de filiación, procedencia, tipo de servicio, edad, sexo, días de internación o internaciones ocurridas en los quince días que precedieron a la fecha de la encuesta, rotaciones internas dentro del hospital, estado nutricional, condición de inmunosupresión, diagnóstico en el momento de la encuesta, ATB previos, ATB actuales.

Respecto del uso del ATB se midió:

A) ATB utilizado.

B) Criterio de indicación clínico y/o bioquímico, RX y/o microbiológico.

C) Criterio de número de ATB: 1, 2 ó 3 drogas.

D) Indicación profiláctica o terapéutica.

E) Dosis, vía y periodicidad del ATB.

F) Rotación.

La adecuación de cada uno de los items anteriores fue evaluada según normas del Hospital de Niños "Dr. R. Gutiérrez",[17] verificando en cada caso su cumplimiento.

RESULTADOS

Se evaluaron 216 pacientes, de los cuales 100 (46,3%) estaban internados en Clínica Médica, 73 (33,8%) en Cirugía y 43 (19,9%) en servicios especializados antes mencionados.

La edad de los encuestados osciló desde 1 mes a 271 meses (x= 64,8 meses), siendo el 57,4% de sexo masculino (124/216) y 42,6% del femenino (92/216).

Al efectuarse el corte, 115 pacientes (53,4%) recibían antibióticos. Su distribución fue la siguiente: en los servicios especializados el 69,7%

(30/43), en Clínica Médica 52% (52/100) y en Cirugía el 45,2%. El 30% eran mayores de 1 año, 39% entre 1 a 4 años y 31% mayores de 4 años. Dentro de la población estudiada, 15% (17/115) eran pacientes inmunosuprimidos y el 24% (28/115) presentaban algún grado de desnutrición.

Se utilizaron en total 182 antibióticos, cuyos porcentajes se observan en el *Gráfico 1*. El 56,5% de los pacientes (65/115) recibieron un solo antibiótico, el 30,4% (35/115) dos antibióticos y el 13,1% (15/155) utilizaron tres o más antibióticos.

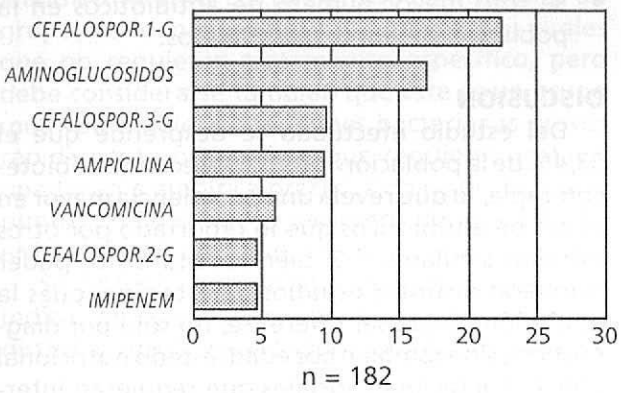


Gráfico 1
Tipo de ATB usado
Porcentual

Del total de los 182 antibióticos utilizados, el 86,9% de los mismos fue utilizado en forma terapéutica y el 13,1% como profilaxis. En las áreas de Clínica Médica y de servicios especializados primó la forma terapéutica de uso, mientras que en Cirugía los antibióticos fueron usados con mayor frecuencia como profilaxis, estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa con respecto a las otras dos áreas ($x^2 = 34,98$ P = 0,001) (*Gráfico 2*).

De los 158 antibióticos usados en forma terapéutica, 33 fueron utilizados en pacientes inmunocomprometidos (1,9 atb/paciente); en éstos, el 27,4% se usó con documentación bacteriológica. En los 125 antibióticos usados en los pacientes inmunocompetentes, se utilizó el criterio clínico exclusivo como indicación en el 43,3% (55/125), 15% tuvo documentación bacteriológica (19/125) y el 41,7% de los antibióticos (53/125) fue utilizado con criterio clínico junto con el laboratorio y el área de imágenes del hospital. En este último grupo hubo 28 pacientes con diagnóstico de neumopatía.

Se detectó que el 22% de los antimicrobianos indicados correspondían a rotaciones antibióticas. En el 50% de los casos estaban justificados en documentación bacteriológica. En el grupo de pacientes inmunosuprimidos, se observó que el 39,3% de los antibióticos indicados correspondían a rotaciones (13/33), mientras que en el resto de la población, sólo el 18,1% de los antibióticos respondían a este ítem, estableciéndose una diferen-

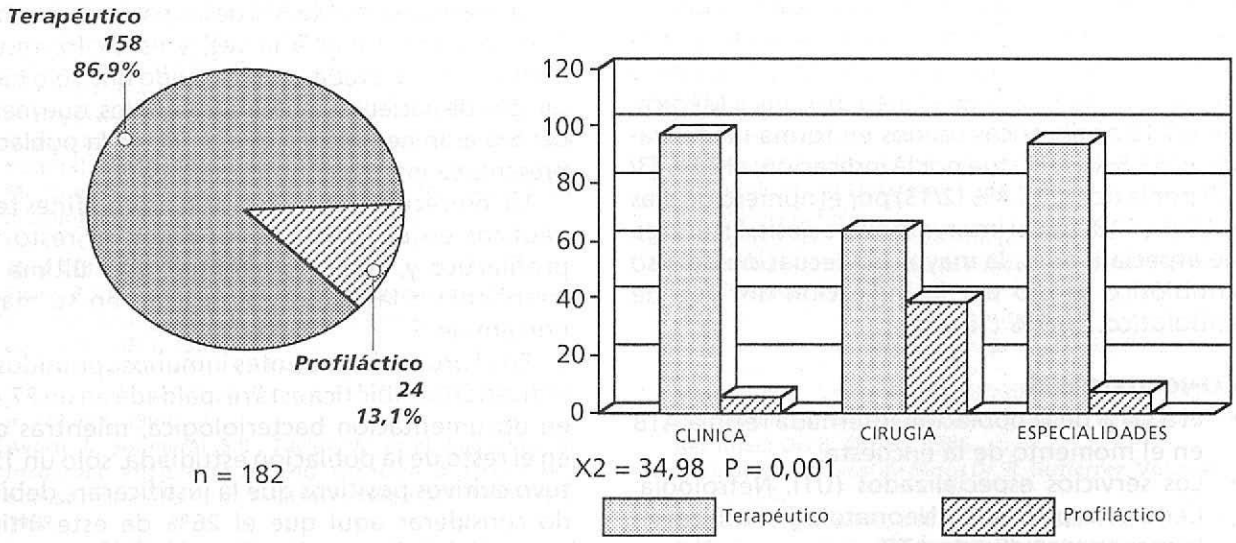
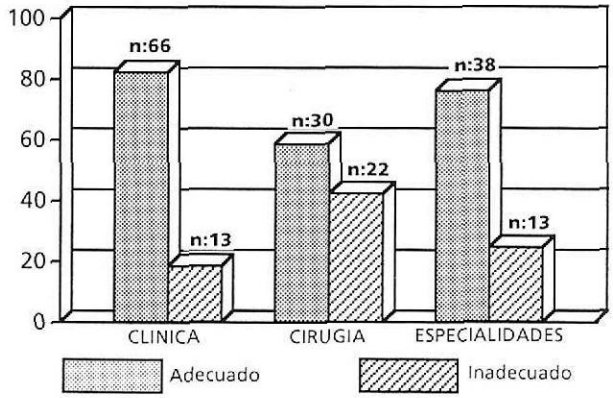


Gráfico 2
Uso de antibióticos según indicación y tipo de unidad

cia estadísticamente significativa (X: 5,94 p<0,01) entre ambos.

La indicación antibiótica fue adecuada según normas del hospital en el 74% de los antibióticos utilizados (135/182).

En el *Gráfico 3* se observa la distribución por unidad de internación del empleo inadecuado de los ATB.



X2 = 10,82 P = 0,001

GRÁFICO 3
Porcentaje de indicación inadecuada en el uso de ATB, según tipo de unidad de internación

En el área de Cirugía, donde se observa el mayor número de antibióticos usados como profilaxis con respecto a las otras áreas, la inadecuación del uso se estableció fundamentalmente por la indicación de la dosis, 72,7% (16/22) y el número de días, 50% (11/22). En el área de Clínica Médica, de los 13 antibióticos usados en forma inadecuada, el 53,8% (7/13) fue por la indicación, el 23% (3/13) por la dosis, 15,4% (2/13) por el número de días y 7,6% (1/13) por el intervalo entre dosis. En el área de especialidades, la mayor inadecuación del uso antibiótico se dio por la indicación del tipo de antibiótico, 76,9% (10/13).

CONCLUSIONES

- El 53,4% de la población internada recibía ATB en el momento de la encuesta.
- Los servicios especializados (UTI, Nefrología, Centro Respiratorio y Neonatología) utilizaron la mayor cantidad de ATB.
- En el 56,5% de los pacientes se usó un solo ATB.
- Los ATB más usados fueron las cefalosporinas de primera generación y los aminoglucósidos.
- En el 86,9% de los casos se utilizaron en forma terapéutica, correspondiendo a Cirugía el mayor porcentaje de uso como profilaxis.
- El criterio de utilización de ATB fue clínico en los pacientes inmunocompetentes. En los inmunosuprimidos, el 27,4% se usó con documentación bacteriológica.
- La indicación antibiótica fue inadecuada en el 25,8% de los antibióticos utilizados.
- La mayor inadecuación en el uso de antibióticos correspondió al servicio de Cirugía (días de utilización y dosis).
- Se rotó mayor número de antibióticos en la población de inmunosuprimidos.

DISCUSION

Del estudio efectuado se desprende que el 53,4% de la población internada recibía antibiotecoterapia, lo que revela una prevalencia mayor en el uso de antibióticos que lo reportado por otros estudios similares.[1,3] Si bien resulta difícil poder comparar distintos estudios de este tipo, pues la población puede ser diferente, no sólo por diagnósticos, sino también por edad, estado nutricional previo, condiciones sociales que requieran internaciones prolongadas, procedimientos diagnósticos, etc., la mayoría de los centros reportan un máximo de 20 a 40% del total de pacientes internados en tratamiento con antibióticos.[18] Toda institución donde el uso de antibióticos supere el 50% carece de un adecuado programa de control, y el uso de los antimicrobianos es eventualmente inadecuado.

Se observó que el 43,5% de los pacientes recibían 2 antibióticos o más a la vez, y esta cifra resulta también muy elevada, considerando que sólo había un 15% de pacientes inmunosuprimidos, que menos del 5% eran neonatos y que el 7% de la población presentaba infección intrahospitalaria.

La indicación antibiótica se hizo con fines terapéuticos en el 86,9% de los casos, el resto fue profiláctico y, como es habitual, esta última correspondía a las áreas quirúrgicas, en su mayor porcentaje.[19]

En el grupo de pacientes inmunosuprimidos, la indicación antibiótica está respaldada en un 27,4% en documentación bacteriológica, mientras que en el resto de la población estudiada, sólo un 15% tuvo cultivos positivos que la justificaran, debiendo considerar aquí que el 26% de este último grupo tenía diagnóstico de neumopatía, patología de la cual, aún en las mejores condiciones, es difícil recuperar el agente etiológico.

Aun así, tomando esto en consideración, la cifra de recuperación de gérmenes es baja y, por lo tanto, como correlato, el uso de antibióticos es excesivo. Resulta evidente que la falta de una adecuada recuperación bacteriológica facilita el uso inadecuado de antibióticos. Por otra parte, podría ser posible que se soliciten menos análisis bacteriológicos en los pacientes inmunocompetentes que en aquellos inmunosuprimidos.

Son realmente pocos los estudios sobre uso de antibióticos informados por servicios pediátricos, un área que presenta algunas consideraciones diferentes a las de adultos y puede requerir un análisis diferente. Los pediatras se enfrentan a un grupo etario más susceptible a infecciones virales que no requieren tratamiento específico, pero debe considerarse también que éste es un grupo muy vulnerable a infecciones bacterianas graves rápidamente progresivas que requieren instalar una terapia empírica precoz. Con respecto a este punto, un 30% de los pacientes de este estudio eran menores de 1 año.[18,20]

Se observó que en el 25,8% de los casos la indicación fue inadecuada. Pero, analizadas las distintas áreas, se vio que, en los servicios de Cirugía, el uso inadecuado ascendía el 42,3%. Estas cifras encontradas en nuestro hospital, que impresionan como significativamente altas, curiosamente son similares, en especial en áreas quirúrgicas, a informes de otros centros.[1-3]

En Cirugía, donde prevalece la indicación profiláctica, la inadecuación correspondió fundamentalmente a la dosis y al tiempo de medicación, este último generalmente más prolongado que el necesario. Con respecto a las áreas de Clínica y especialidades, la inadecuación estuvo dada por el tipo de antibióticos utilizado, generalmente con esquemas antibióticos de amplio espectro y costosos, no adecuadamente justificados.

La creencia de que los antibióticos son drogas seguras, de "bajo costo", con pocos efectos colaterales, lleva a veces al uso indiscriminado, conociéndose hoy claramente sus desventajas, que van desde cuadros alérgicos menores hasta el shock anafiláctico. Por otro lado, el uso de antibióticos de amplio espectro está asociado con el desarrollo de resistencia bacteriana, siendo las infecciones intrahospitalarias por agentes multirresistentes un problema difícil de combatir en la actualidad, aun en los mejores centros.[21,22] ▮

BIBLIOGRAFIA

1. Garibaldi, R.; Burke, J.: *Surveillance and control of antibiotic use in the hospital.* Practice Forum Am, J. Infection Control, 19; 3: 164-69, 1991.
2. Burke, Y.P.; Tilson, H.H.; Platt, R.: *Expanding role of hospital epidemiology: pharmaco epidemiology.* Infect. Control Hosp. Epidemiol. 10: 253-254, 1989.
3. Shroelder, S.A.; Myers; L.P.; Mc Phee, S.J. et al: *The failure of physician education as a cost containment strategy.* Report of a propectively controlled trial at a university hospital. JAMA 252: 225-30, 1984.
4. Mc Cue, Y.; Hanser, C.; Gal, P.: *Hospital charges for antibiotics.* Rev Infect Dis 7: 643-46, 1985.
5. Kunin, C.M.: *Cost-effective use of antibiotics.* Arch Intern Med 148: 1709-10, 1988.
6. Evans, R.S.; Larsen, R.A.; Burke, Y.P.: *Computer surveillance of hospital-acquired infection and antibiotic use.* JAMA 256: 1007-1011, 1986.
7. Kaplan, J.; Goretski, S.; Feith, S.; Calford, L.: *Cost of antibiotic therapy for infants and children.* Ped Infect Dis 9: 722-728, 1990.
8. Avorn, J.; Soumerai, S.B.; Taylor, W. et al: *Reduction of incorrect antibiotic dosing through a structured educational orderform.* Arch Intern Med 148: 1720-1724, 1988.
9. Johnson, M.W.; Mitch, W.E.; Heller, A.H. et al: *The impact of an educational program on gentamicin use in a teaching hospital.* Am J Med 73: 9-14, 1982.
10. Echols, R.M.; Kowalsky, S.F.: *The use of antibiotic order form for antibiotic utilization review: influence on physicians prescribing habits.* J Infect Dis 150: 803-7, 1984.
11. Kunin, C.M.: *Evaluation of antibiotic usage: a comprehensive look at alternative approaches.* Rev Infect Dis 3: 745-53, 1987.
12. Shaffner, W.; Ray, W.A.; Federspiel, C.F. et al: *Improving antibiotic prescribing in office practice, a controlled trial of three educational methods.* JAMA 250: 1728-32, 1983.
13. Castle, M.; Wilfort, C.M.; Cate T.R.; Osterhout, T.S.: *Antibiotic use at Duke University Medical Center.* JAMA 237: 2819-22, 1977.
14. Mc Gowan, J.E. Jr.: *Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use.* Rev Infect Dis 5: 1033-1048, 1993.
15. Mc Gowan, J.E. Jr.: *Minimizing antimicrobial resistance in hospital bacteria: can switching or cycling drugs help?* Infec Control 7: 573-576, 1986.
16. Moleski, R.Y.; Andriole, V.T.: *Role of the infections disease specialist in containing costs of antibiotics in the hospital.* Rev Infect Dis 8: 488-93, 1986.
17. *Normas del Hospital de Niños Dr. R. Gutiérrez.* Vol. nos. 1/5, año 1987.
18. Naquir, S.H.; Dumble, L.M.; Timmerman, K.R.; Reinchley, R.M.; Stanley, D.L.; O'Connors, D.: *Antibiotic usage in a pediatric medical center.* JAMA 292: 1981-84, 1979.
19. Evans, R.S.; Pestonk, S.L; Burke, J.P.; Gardner, R.M.; Larsen,

R.A.; Classen, D.C.: *Reducing the duration of prophylactic antibiotic use through computer monitoring of surgical patients.* DICP 24: 351-354, 1990.
20. Kunin, C.M.; Chambers, S.: *Responsibility of the infections disease community for optimal use of antibiotics: views of the membership of the Infection Diseases Society.* Rev Infect Dis 7: 547-59, 1985.
21. Moore, R.D.; Smith, C.R.; Lietman, P.S.: *The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gramnegative bacteriemia* J Infect Dis 149: 443-448, 1988.
22. Quintiliani, R.; Klimek, J.J.; Nightingale, C.H.: *Resolution policies for therapy with combination antibiotics.* J Infect Dis 153: 645-49, 1986.

V Congreso Argentino de Perinatología

Organizado por:

Sociedad Argentina de Pediatría

Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires

12 al 14 de junio de 1995

Centro Cultural General San Martín • Buenos Aires - Argentina

A partir de las expectativas de actualización y formación de médicos pediatras, neonatólogos, obstetras, obstétricas y enfermeras del Area Perinatal, se organizó un elaborado programa científico para el que se eligieron tres temas centrales:

Asfixia Perinatal, problema de magnitud en nuestro país que se traduce en una elevada mortalidad e incidencia de secuelas. Se enfatizarán los aspectos preventivos y de detección precoz, como así también temas asociados como reanimación y factores de pronóstico del daño cerebral.

Farmacología Perinatal, dada la asiduidad con que se utilizan nuevas drogas cuyo impacto en la salud de la madre, el feto y el recién nacido no es bien conocido en muchos casos.

Nutrición Perinatal, que en el caso de la madre constituye uno de los aspectos menos difundidos del cuidado perinatal. Se analizará también el notable rol que cumple la alimentación en la evolución del recién nacido sano y enfermo.

Otros temas: Ruptura prematura de Membranas, Bajo peso, Nuevas tecnologías en Obstetricia y Neonatología, Terapéutica fetal clínica y quirúrgica, Lactancia, Análisis crítico del estado de salud materno infantil en Argentina y Aspectos éticos y legales. Se han previsto espacios para el intercambio y el debate de temas de controversia, Cursos para Obstétricas, Enfermería Perinatal, Crecimiento y Desarrollo Fetal, Nutrición del neonato de muy bajo peso y Aspectos básicos de la Investigación Clínica en Perinatología.

Invitados del exterior: ***Dres. William Fraser y Robert Usher*** de Canadá, ***Robert Goldemberg***, ***Fernando Moya*** y ***Charles Palmer*** de Estados Unidos, ***Hernán González*** de Chile, ***Charles Rodeck*** del Reino Unido y ***Ricardo Uauy*** de Chile y USA.

Pueden presentarse **Trabajos Libres** –y también optar a premio– hasta el 20 de abril de 1995.

El reglamento y toda otra información puede solicitarse en la **SAP**, *C. Díaz 1971, Tel 821-8612/5033 Fax 821-2318.*

Artículo original

Pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito

Dras. LAURA GRUÑEIRO DE PAPENDIECK*, ANA CHIESA de RUBIO*, LAURA PRIETO*, Lic. GABY RUARTE*, Fga. CATALINA MIRABELLO**, Dres. LETICIA BERNAL*** y CESAR BERGADA*

RESUMEN

Introducción. Comunicamos nuestra experiencia desde agosto de 1985 a diciembre de 1993 en la implementación de la pesquisa en todos sus aspectos: detección, confirmación diagnóstica, etiología, tratamiento adecuado y evaluación del desarrollo mental.

Material y métodos. Se estudiaron todos los niños que hicieron la pesquisa en la Fundación de Endocrinología Infantil (FEI) subdivididos en dos grupos: a) pesquisa neonatal masiva (pruebas realizadas sistemáticamente antes del alta de la maternidad), b) pesquisa por demanda espontánea: pruebas solicitadas a FEI por padres o pediatras. La detección de hipotiroidismo congénito (HC) se realizó por RIE-TSH después de las 48 hs de vida o en sangre de cordón en alta precoz. La etiología se determinó a los dos años centellográficamente. El desarrollo madurativo se valoró utilizando las pruebas de Brunet-Lezine de 6 a 36 meses, de Terman Merrill de 3 a 5 años y de Wisc-R a partir de los 5 años.

Resultados. Se estudiaron 280.670 niños, 114.966 de pesquisa masiva neonatal, detectándose 24 HC (incidencia 1: 4790). La edad de comienzo de tratamiento de este grupo fue 15,6 ± 6 días y la dosis inicial de LT4, 13 ± 2 ug/kg/día.

Por demanda espontánea se testearon 165.704 niños detectándose 96 HC.

La etiología fue (n: 52): atireosis 63%, ectopía 3%, hipoplasia 4% y dishormonogénesis 2%.

El estudio madurativo mostró: 1) HC <3 años coeficiente de desarrollo 98% (r90-100%) (n: 14); 2) >3-<5 años coeficiente intelectual (CI) 93 ± 18 (n: 11) vs. controles, 85, 6 ± 7, 6 (n: 8); 3) > 5 años CI global 97, 3 ± 16 (n: 9) vs. controles 105 ± 14,5 (n: 20).

Conclusiones. La incidencia de HC es similar a la de los países de Europa y Norteamérica. Mediante la pesquisa se logra un diagnóstico y tratamiento precoz. Los resultados preliminares del desarrollo madurativo no muestran diferencias con los controles normales.

Palabras claves: *hipotiroidismo congénito, pesquisa neonatal, investigación neonatal.*

SUMMARY

Introduction. We report our experience in CH neonatal screening from August 1985 to December 1993. The implementation of a screening program involves detection of the disease, confirmatory diagnosis, adequate treatment and developmental follow up.

Material & methods. Children studied for CH in FEI were included. We distinguish 2 groups: a) neonatal massive screening (all newborns systematically screened before discharge); b) spontaneous request (children screened by pediatricians or parents indication). Screening was carried out by RIA TSH after 48 hs of life and in cord blood in early discharge.

Thyroid scanning was performed at 2 years of age to obtain etiological diagnosis.

Evaluation of mental development was assessed using Brunet-Lezine test from 6 to 36 months of age, Terman Merrill test from 3 to 5 years and WISC-R from 5 years on.

Results. We screened 280.670 children; 114.966 from neonatal massive screening out of which 24 CH were detected (incidence 1: 4790). 165.704 tests resulted from spontaneous request and 96 CH were detected among them. In early detected children treatment was begun at 15.6 ± 6 days with a LT4 dose of 13 ± 2 ug/kg/day.

Etiological diagnosis was: athyreosis 63%, ectopic gland 31%, hypoplasia 4% and dyshormonogenesis 2% (n: 52).

Mental outcome evaluation showed: 1) patients >3 years DQ 98% (R90-100%) (n: 14); 2) in 3 to 5 year old patients IQ 93 ± 18 (n: 11) vs. control group 85.6 ± 7.6 (n: 8); 3) patients of 5 years on IQ 97.3 ± 16 (n: 9) vs. control group 105 ± 14.5 (n: 20).

Conclusions. Incidence of CH in our experience is the same of that of Europe and North America. Our screening achieved an early diagnosis and treatment. Preliminary results on mental outcome evaluation showed no differences between CH children and normal controls.

Key words: *congenital hypothyroidism, neonatal screening.*

INTRODUCCION

Está establecido que el hipotiroidismo congénito (HC) no diagnosticado ni tratado precozmente durante el primer mes de vida lleva al retardo mental irreversible.

El HC es uno de los desórdenes metabólicos que mejor cumple todos los requisitos necesarios para ser diagnosticado mediante un programa de investigación neonatal: es el más frecuente de los defectos

* Fundación de Endocrinología Infantil. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". División Endocrinología.
** Servicio de Neurología.
*** Maternidad Ramón A. Sardá. Servicio de Neonatología.

metabólicos, es prácticamente inaparente en el momento del nacimiento, puede ser detectado por métodos altamente sensibles y confiables y puede ser tratado con éxito con medios simples y accesibles. Su detección tiene también una relación costo-beneficio razonable para la comunidad.[1]

En 1973, sobre programas preexistentes de fenilcetonuria, se iniciaron los primeros programas de investigación en Canadá y Europa y, actualmente, se realizan en todos los recién nacidos de Canadá, EE.UU., Europa Occidental, Japón, Australia y Nueva Zelandia. Además, progresivamente, se están implementando estos programas en varios países de Europa Oriental, Asia, Africa y Sudamérica.[2-3]

En nuestro país, lograr implementar un programa de pesquisa neonatal de HC ha sido y es una tarea ardua por las dificultades económicas y la falta de uniformidad de criterios respecto de las prioridades en salud.

En octubre de 1984 se sancionó en el Congreso de la Nación la ley n° 23.108 de prevención de la discapacidad por enfermedades inaparentes al nacimiento, pero no fue promulgada por el Poder Ejecutivo.

Finalmente, en octubre de 1990 fue sancionada la ley n° 23.413 y su modificatoria ley n° 23.874 que declara obligatoria la detección precoz de HC y fenilcetonuria en todos los recién nacidos. Recién el 4 agosto de 1994 el decreto 1316/94 reglamenta la implementación de dicha ley. Al mismo tiempo numerosas provincias han sancionado leyes similares en sus respectivos territorios.

Dada la demora en años en iniciar y discutir la promulgación de una ley en nuestro país y, ante la necesidad de prevención del retraso mental producido por esta afección, en enero de 1979 comenzamos con una pesquisa limitada a una población de recién nacidos de riesgo que presentaban por lo menos uno de los signos clínicos precoces inespecíficos de HC.[4] Sin embargo, de los 136 hipotiroideos congénitos detectados, sólo el 23% fue diagnosticado en el primer mes de vida y se pudo evitar el retraso mental en forma completa. Por ello iniciamos en agosto de 1985 un programa de pesquisa masiva neonatal.[5]

Un programa de esta naturaleza comprende la detección y el diagnóstico que permiten inferir la incidencia y etiología de la patología en la población estudiada, la ubicación, el tratamiento adecuado y seguimiento posterior de los pacientes detectados. Todos los pasos mencionados forman parte de la correcta implementación del sistema.[1]

Es el propósito del grupo de trabajo comunicar nuestra experiencia en la implementación de todos los puntos del programa de pesquisa masiva neonatal de hipotiroidismo congénito en nuestro medio desde su inicio en agosto de 1985 hasta diciembre de 1993.

Población

Se incluyeron dentro de este estudio a todos los niños en quienes se realizaron la determinación de tirotrofina (TSH) para pesquisa de HC, en el período comprendido entre agosto de 1985 y diciembre de 1993, en la Fundación de Endocrinología Infantil (FEI).

Dentro de ellos distinguimos dos grupos. El primero, que denominamos de *pesquisa masiva neonatal*, comprende a todos los recién nacidos de aquellas maternidades que realizaron la pesquisa antes del alta. El segundo incluye a todos los niños cuyos padres o pediatras, respondiendo a la difusión del programa, solicitaron a la FEI el estudio. A este grupo lo denominamos *pesquisa por demanda espontánea*.

MATERIAL Y METODOS

La detección de hipotiroidismo se realizó mediante la determinación de tirotrofina (TSH) por radioinmunoensayo en sangre seca recolectada en papel de filtro y obtenida por punción del talón después de las 48 hs de vida.

Cuando el alta de la maternidad ocurría antes de este lapso, la pesquisa se realizó en sangre de cordón (estudio realizado en forma colaborativa con la Maternidad de Tucumán –entre agosto de 1985 y diciembre de 1987– y el Servicio de Neonatología de la Maternidad Ramón Sardá –entre octubre de 1991 y diciembre de 1993).

Inicialmente utilizamos un método desarrollado por nosotros[4] y luego equipos comerciales (TSH neonatal Serono- TSH n DPC).

La línea de corte fue de 25 uU/ml de suero y el índice de recitación fue de 0,04%. Participamos en un programa de control de calidad externo.

Todos los niños hipotiroideos congénitos detectados fueron tratados y fue controlada su evolución por el pediatra o endocrinólogo de su lugar de atención habitual y en nuestra División de Endocrinología del Hospital de Niños Dr. R. Gutiérrez. En los que fueron seguidos en esta última, se evaluaron la edad de diagnóstico y etiología, dosis y respuesta al tratamiento instituido y desde 1991, la evolución del desarrollo madurativo.

El protocolo de confirmación del diagnóstico y tratamiento de los niños detectados por la investigación neonatal de HC fue el siguiente:

a) Evaluación tiroidea de confirmación en todos los pacientes con valores elevados de TSH, mediante nueva extracción de sangre venosa y determinación de TSH y Tiroxina (T4) séricas.

b) Tratamiento con L-tiroxina (LT4). En todos los pacientes seguidos en nuestra División de Endocrinología se realizó un seguimiento clínico con un mínimo de 4 controles anuales con dosajes de TSH, T4 determinados por radioinmunoensayo comprobando que recibieron tratamiento adecuado al mantener TSH en niveles <5 uU/ml y T4 en valores superiores a la mitad del rango normal (6-14 ng/dl).

c) Determinación de la etiología (atireosis, tiroides ectópica, hipoplasia) mediante la reevaluación diagnóstica con centellograma a los 2 años de edad.

d) Evaluación psicométrica anual en los pacientes detectados desde 1991, empleando la prueba de Brunet-Lezine y la escala de Reel de los 6 a los 36 meses, expresado como coeficiente de desarrollo (CD); la prueba de Terman Merrill de los 3 a los 5 años, que valora el coeficiente intelectual (CI) y la de WISC-Revisado a partir de los 5 años de edad, que comprende la valoración del coeficiente intelectual global, el de ejecución y el verbal.

Estudio transversal: este estudio se comparó en los niños de 3 a 5 años y en los mayores de 5 con grupos controles constituidos por niños de la misma edad y condición socio-económica que los pacientes que realizaron consultas en nuestra división, descartándose toda patología. La misma psicóloga evaluó a todos los niños.

El análisis estadístico fue realizado utilizando el test de Mann Whittney comparando los niños hipotiroideos con los controles.

RESULTADOS

Se estudiaron 280.670 niños en el período mencionado, de los cuales 114.966 correspondieron al grupo de pesquisa masiva neonatal y 165.704 al de pesquisa por demanda espontánea.

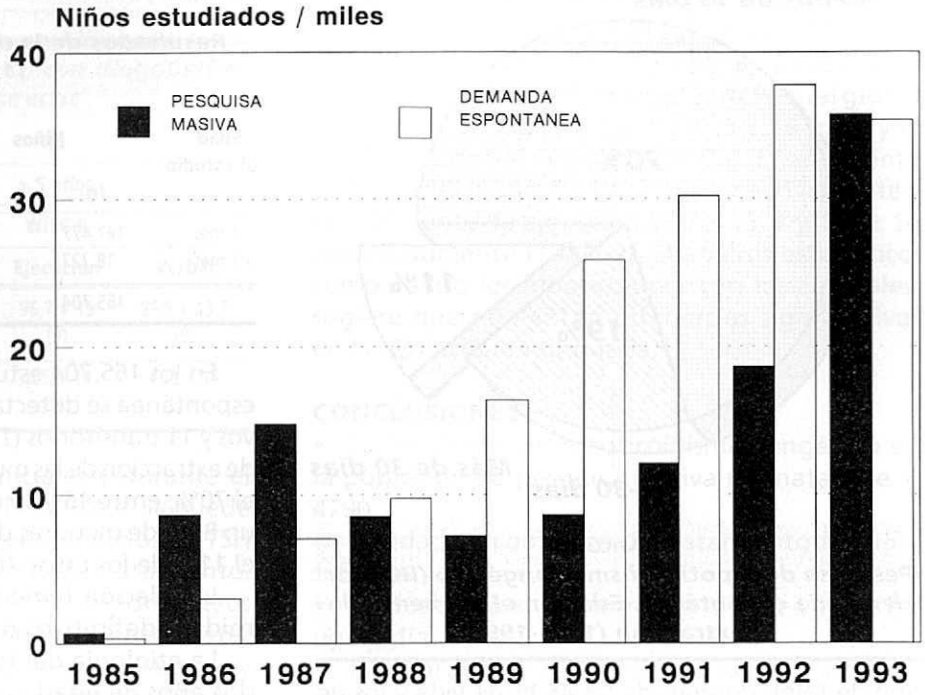


Gráfico 1
Programa de pesquisa de hipotiroidismo congénito (HC) 1/8/85-31/12/93.

En el *Gráfico 1* se muestra el número de niños estudiados. Se puede observar cómo se fue incrementando el número de recién nacidos testeados en la pesquisa neonatal masiva y en los niños estudiados por demanda espontánea, obteniéndose un mayor incremento en la primera de ellas en 1993 por mejor implementación del sistema.

En los niños del primer grupo se detectaron 24 pacientes con hipotiroidismo congénito definitivo y 11 con hipotiroidismo transitorio, con una incidencia de 1: 4.790 y 1:10.451 respectivamente.

En la *Tabla 1* se muestran los datos correspondientes a las muestras obtenidas en sangre de pun-

Tabla 1
Hipotiroidismo congénito (HC). Pesquisa masiva neonatal (FEI) (1985-1993)

Edad al estudio	Recién nacidos (n)	(%)	Hipotiroideos detectados Permanentes (n)	Transitorios (n)
> 48 hs. de vida				
Sangre de talón	93383	(81)	19	8
Sangre de cordón	21583	(19)	5	3
	114966		24	11

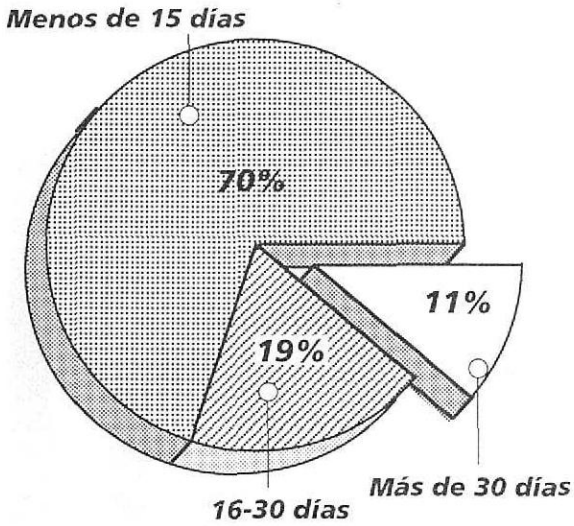


Gráfico 2
Pesquisa de hipotiroidismo congénito (HC) por demanda espontánea. Edad en el momento de la extracción (1985-1993)

ción de talón después de las 48 hs de vida y los de sangre de cordón extraída en el momento del parto. Se puede observar que las muestras de sangre de cordón corresponden al 19% de la población total de la pesquisa neonatal masiva.

Tabla 2
Resultados de la demanda espontánea (FEI) (1985-1993)

Edad al estudio	Niños (n)	(%)	Hipotiroideos detectados Permanentes (n)	Transitorios (n)
< 1 mes	147.477	(89)	55	11
> 1 mes	18.227	(11)	41	-
	165.704		96	11

En los 165.704 estudios realizados por demanda espontánea se detectaron 96 hipotiroideos definitivos y 11 transitorios (*Tabla 2*). En este grupo, la edad de extracción de las muestras fue menor de 15 días en el 70%, entre 16 y 30 días en el 19%, lo que totaliza un 89% de menores de 1 mes y mayor de 30 días en el 11% de los casos. (*Gráfico 2* y *Tabla 2*).

La relación femenino/masculino de los hipotiroideos definitivos detectados fue de 2/1.

La etiología del hipotiroidismo evaluada a los dos años de edad por centellografía de cuello se pudo determinar en 52 pacientes y mostró: atireosis 63%, glándula ectópica 31%, hipoplasia con glándula en su lugar 4% y dishormonogénesis 2%.

La causa del hipotiroidismo transitorio estudiada en los 22 pacientes fue: hijo de madre hipertiroidea tratada con drogas antitiroideas (n:11), inducidos por yodo (n:4), por pasaje de anticuerpos bloqueantes maternos (n:1) e idiopático (n:6).

La edad de comienzo del tratamiento en los detectados por pesquisa neonatal masiva fue de 15,9 ± 6 días (x ± DS).

La dosis inicial de L-Tiroxina (LT4) en 30 hipotiroideos congénitos diagnosticados precozmente fue de 13,2 ug/kg/día, que luego fue modificándose de acuerdo a la edad y al peso para mantener la TSH sérica <5 uU/ml. Las dosis fueron de: 8,2 ± 1,6; 5,7 ± 0,4; 5,5 ± 0,8; 5,6 ± 0,5 ug/kg/día a los 1-6, 6-12, 12-18 y 18-24 meses respectivamente (*Gráfico 3*).

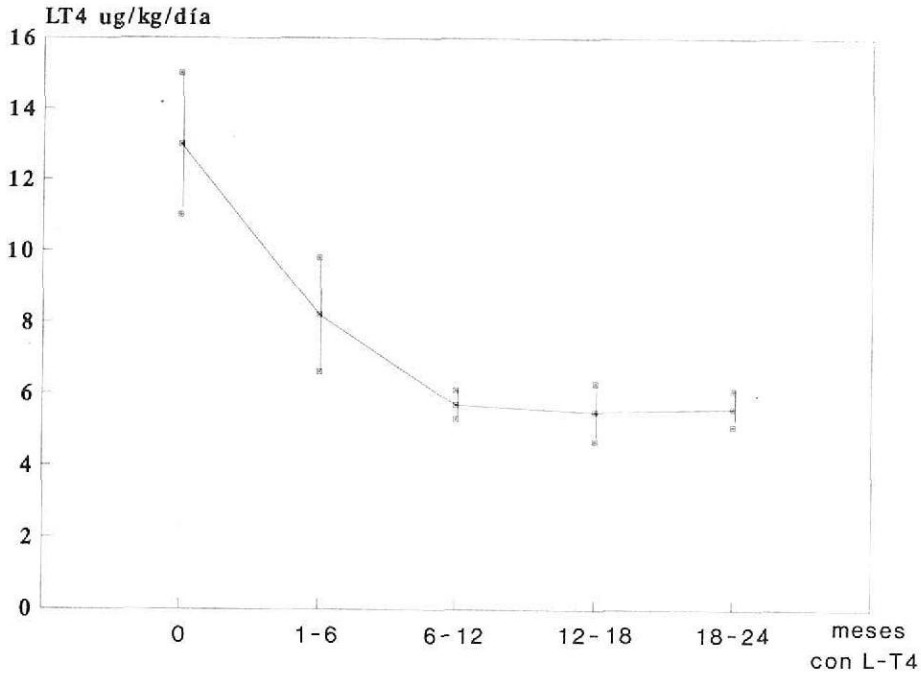


Gráfico 3
Dosis (X ± DS) de L-Tiroxina (LT4) administradas a niños con HC detectados precozmente (n: 30)

TABLA 3
Pruebas de inteligencia en niños con hipotiroidismo congénito (HC) con diagnóstico y tratamiento precoz

	CI		CI	
Edad	**3-5años**		**> 5 años**	
Prueba	**Terman-Merrill**		**WISC-R**	
		Global	**Ejecución**	**Verbal**
HC (n)	93 + 18 (11)	97,3 + 16 (9)	96,7 + 13 (9)	95,5 + 13,7 (9)
Controles (n)	85,6 + 7,6 (8)	105 + 14,5 (20)	105 + 14 (20)	102 + 16 (20)

Los valores de TSH y T4 iniciales y durante el tratamiento se muestran en el *Gráfico 4*. Se puede observar que los valores iniciales elevados de TSH y bajos de T4 se normalizan al mes de tratamiento.

El desarrollo mental de los niños hipotiroideos tratados tempranamente y evaluados entre los 6 y los 36 meses, usando la prueba de Brunet-Lezine y expresado como coeficiente de desarrollo (CD) fue de 98,5% (Rango 90-100%) (n: 14).

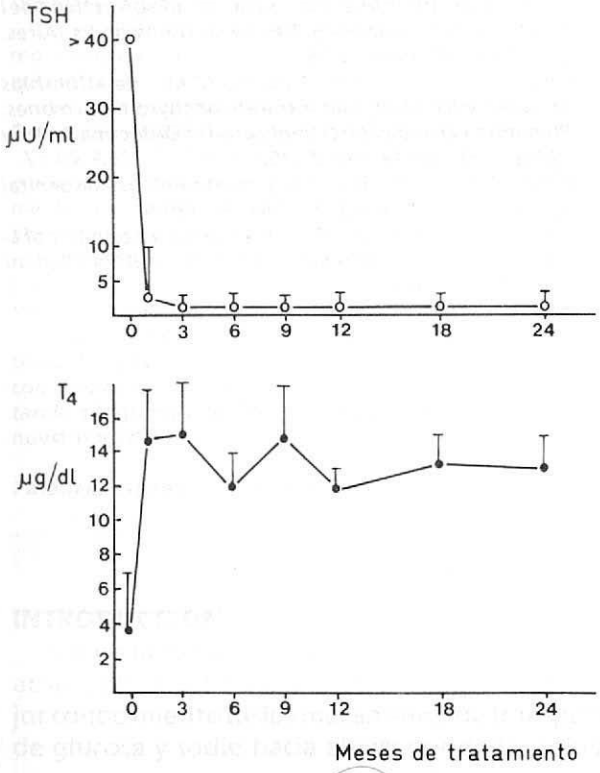


GRÁFICO 4
TSH y T4 séricas en 30 niños durante el tratamiento (X ± DS).

En lo niños de 3 a 5 años el coeficiente intelectual (CI) por Terman-Merrill fue de 93 ± 18 (n: 11) y el del grupo control 85,5 ± 5 (n: 8). En los niños mayores de 5 años el coeficiente intelectual global (por el test de WISC-R) fue de 97,3 ± 16 (n: 9) y el del grupo control 105 ± 14,5 (n: 20). El coeficiente verbal de 95,5 ± 13,7 y 102 ± 16 respectivamente y el coeficiente de ejecución 96,7 ± 13, 7 y 105 ± 14 respectivamente (*Tabla 3*). El análisis estadístico, comparando los hipotiroideos con los controles, sugiere que no existen diferencias significativas en la evolución madurativa.

CONCLUSIONES

- La incidencia de hipotiroidismo congénito en la población de pesquisa masiva neonatal fue 1: 4790.
- La edad de comienzo de tratamiento fue 15,9 ± 6 días.
- La dosis inicial de hormona tiroidea fue 13,2 ug/kg/día.
- En el grupo de niños estudiados no encontramos diferencias en la evolución madurativa en relación con los grupos controles.

COMENTARIO

La incidencia de HC en nuestra población de pesquisa masiva neonatal es similar a la hallada en la mayoría de los países de Europa y América del Norte.[2,3]

Si bien la incidencia de la patología en el grupo de pesquisa por demanda espontánea fue mayor, el hecho de ser niños enviados por sus pediatras no excluye una preselección que podría basarse en la presencia de algún signo de la enfermedad, como lo demuestra el mayor número de niños detectados en la población mayor de 1 mes dentro de este grupo (*Tabla 2*).

La meta de todo programa de investigación neonatal es la institución de una terapéutica rápida y adecuada. Todos los pacientes detectados por investigación neonatal fueron tratados precozmente dentro de las primeras semanas de vida. Actualmente está claramente demostrado que la mayor parte de la triyodotironina intracelular del sistema nervioso central (SNC) deriva de la conversión local intracelular de T4 a T3.[6] Por lo tanto, la hormona adecuada para el tratamiento es la Levotiroxina (L-T4) y su dosis debe ser capaz de lograr una rápida normalización de los valores de T4 séricos.[7]

Fisher[7] y Germak[8] recomendaron una dosis inicial de 10 a 15 ug/kg/día. La dosis inicial utilizada en nuestros pacientes fue similar. Las dosis indivi-

duales de LT4 fueron ajustadas a intervalos de 4 a 6 semanas durante los primeros 6 meses y luego, hasta los 24 meses, cada 2-3 meses manteniendo los valores de T4 en el límite superior de lo normal y la TSH por debajo de 5 uU/ml.

Prácticamente todos nuestros pacientes normalizaron los valores de T4 y TSH al mes de tratamiento.

El monitoreo del tratamiento debe incluir no sólo la valoración de los niveles hormonales sino también la evaluación clínica periódica, la evolución de la talla y peso, la evaluación de la edad ósea y también la valoración del progreso del desarrollo mental.

El principal objetivo de iniciar precozmente la terapia es fundamentalmente para evitar el retraso mental irreversible, que ocurre si no se instituye un tratamiento precoz. El período más crítico de la dependencia nerviosa del SNC a la acción de las hormonas tiroideas es el primer año de vida y esto también posiblemente se extienda a unas pocas semanas in utero antes del nacimiento.

La valoración del CD y del CI realizada en nuestros pacientes diagnosticados y tratados durante el primer mes de vida no difirió estadísticamente de la de los grupos controles, comprobando la eficacia del tratamiento precoz.

Los datos que se presentan, si bien aún son escasos, son los primeros que se obtienen en nuestro país sobre la evaluación de niños con hipotiroidismo congénito tratados precozmente por un programa de investigación neonatal. El seguimiento longitudinal de ellos permitirá evaluar la adquisición de nuevas aptitudes madurativas.

En conclusión, nuestros resultados muestran la importancia de la detección y tratamiento precoz del HC para asegurar un desarrollo normal y un óptimo CI. Además, demuestran la importancia de la difusión del programa de pesquisa neonatal, especialmente en nuestro país, donde aún no se lleva a cabo un programa nacional. ▮

BIBLIOGRAFIA

1. American Academy of Pediatrics, *Commitee on Genetics. Issues in Newborn Screening*. Pediatrics. Vol 89, 2; 1992, 345-349.
2. Fisher, D.: Clinical Review 19. *Management of Congenital Hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab. 72, 3, 1991, 523-529.
3. Toublanc, J.E.: *Comparisson of Edpidemiologycal data on Congenital Hypothyroidism in Europe with those of other parts of the world*. Horm Res 1992; 38: 230-235.
4. Gruñeiro de Papendieck, L.; Iorcansky, S.; Rivarola, M.; Bergadá, C.: *Detección temprana de hipotiroidismo congénito en una población de recién nacidos de riesgo*. Arch Arg Pediatr 1985; 83: 77-83.
5. Gruñeiro de Papendieck, L.; Iorcansky, S.; Prieto, L.; Chiesa de Rubio, A.; Rivarola, M.; Bergadá, C.: *Efectividad de dos programas de pesquisa para el diagnóstico del hipotiroidismo congénito*. Rev Hosp Niños de Bs. Aires. Vol XXXII 137; 1990, 10-19.
6. Larsen, P.R.; Silva, S.E.; Kaplan, M.M.: *Relationships between circulating and intracelular thyroid hormones: Physiological and clinical implications*. Endocrine Review Winter 1991 vol 12, n 1, 87-102.
7. Fisher, D.A.; Foley, B.L.: *Early treatment of congenital hypothyroidism*. Pediatrics 1989; 83: 785-9.
8. Germak, J.A.; Foley, Jr. T.P.: *Longitudinal assessment of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism*. J Pediatr 1990, 117: 211-19.

Artículo original

Diarrea aguda. Terapéutica de rehidratación oral

Dres. SALOME C. SANTARCANGELO, ADOLFO KOLTAN y LUIS E. VOYER*

RESUMEN

Introducción. Se evaluaron las características etarias, clínicas y sociales de los pacientes que recibieron terapéutica de rehidratación oral, así como los éxitos y los fracasos de ésta, durante los períodos estivales 1989 a 1993 en el Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde".

Material y métodos. Fueron admitidos en la Unidad de Terapia de Rehidratación Oral (TRO) 991 niños con deshidratación leve o moderada por gastroenteritis ($\bar{X}$ 247/período). La edad fue ($\bar{X}$± DS) 6.6 ± 4 meses. El 10,20% provenía de la Capital Federal y el 89,80% del Gran Buenos Aires. Fueron desnutridos el 43,19%.

El analfabetismo materno y paterno fue menor al registrado en evaluaciones anteriores, aunque la escolaridad incompleta caracterizó al 35% de madres y padres.

Las viviendas fueron de condición precaria, con falta de red cloacal y agua potable en más del 80% de los casos encuestados.

Se los rehidrató con la solución recomendada por la Organización Mundial de la Salud (Tiempo de rehidratación $\bar{X}$ ± DS: 4,69 ± 2,17 horas), predominando las deshidrataciones *moderadas sobre las leves. No hubo diferencia estadísticamente* significativa en el tiempo requerido para lograr la normohidratación en eutróficos y desnutridos.

Resultados. La terapéutica fue exitosa en 934 niños (94,25%) y fracasó en 57 (5,75%). La mortalidad fue 0% en todos los períodos.

Conclusiones. Dadas las condiciones de riesgo de esta población y la incidencia de diarrea que se mantiene estable, *concluimos enfatizando la necesidad de seguir implementando* programas de TRO y de Educación para la Salud en nuestro medio.

Palabras claves: *diarrea, rehidratación oral.*

SUMMARY

Introduction. In the present study we analyze clinical and social characteristics of patients who received oral rehydration and the results of this treatment during the last four summer periods (1989-1993) at "Dr. Pedro de Elizalde" Children's Hospital.;

Material & methods. 991 patients ($\bar{X}$ 247/period) suffering from mild or moderate dehydration due to diarrhea were admitted in an Unit of Oral Rehydration Therapy. The men age was ($\bar{X}$ ± DS) 6.6 ± 4 months.

10.20% came from Buenos Aires city and the remaining 89.80% from its suburbs.

Malnutrition was present in 43.19% of the children.

Mother or father's analphabetism was less frequent than that reported in our previous studies, but incomplete elemental schooling characterized 35% of them.

Houses were of poor condition, without an appropriate sewer system nor drinkable water in more than 80% of the cases considered.

Patients were rehydrated using the solution recommended by the World Health Organization (rehydration time $\bar{X}$ ± DS: *4.69 ± 2.17 hours), being mild dehydration cases more frequent* than those slight. There was no statistically significant difference for the time required for rehydration between well and undernourished children.

Results. Therapy was successful in 934 patients (94.25%) and failed in 57 (5.75%). Mortality was 0% in all periods considered.

Conclusions. As we treated a population with high social risks, and incidence of diarrhea has not changed in the last years, we conclude emphasizing the importance of carrying on Oral Rehydration Programs as well as Education for Health with mothers in our Hospital.

Key words: *diarrhea, oral rehydration.*

INTRODUCCION

Desde la década del 60, diversos estudios sobre absorción intestinal dieron por resultado un mejor conocimiento de los mecanismos de transporte de glucosa y sodio hacia el interior de las células epiteliales.[1-3] Sobre esta base se originó la solución compuesta por un soluto orgánico (glucosa) más electrólitos, que años más tarde fuera propuesta para hidratación oral por la Organización Mundial de la Salud.[4-6]

La terapéutica de rehidratación oral continúa siendo una tecnología apropiada, siendo su principal impacto el descenso de la mortalidad por diarrea.[7-11]

Habiendo sido designado nuestro hospital Cen-

* Hospital de Pediatría "Dr. Pedro de Elizalde". Buenos Aires.
Correspondencia: Salomé Santarcángelo. Mansilla 3764- 7° B. (1425) Capital Federal.

tro Coordinador de Enfermedades Diarreicas en la Infancia por resolución del 31/10/91 de la Secretaría de Salud Pública y Medio Ambiente de la Municipalidad de la Ciudad de Buenos Aires, el objetivo del presente trabajo fue evaluar las características etarias, clínicas y sociales de los niños con deshidratación y los éxitos y fracasos de la terapia de rehidratación oral durante los períodos estivales 1989 a 1993, como complemento de un estudio anterior.[11]

Población

Los criterios de inclusión para los pacientes en la Unidad de TRO fueron que presentaran deshidratación leve o moderada por gastroenteritis y que tuvieran edades comprendidas entre 1 y 36 meses.

Se consideró deshidratación leve a la ausencia de signos clínicos pero con antecedentes de balance hidrosalino negativo, y moderada, a la presencia de los signos clínicos sin compromiso del estado cardiocirculatorio.

Los criterios de exclusión fueron la presencia de íleo intestinal al ingreso, compromiso importante del sensorio, sepsis o shock.

La evolución del estado de hidratación se efectuó según los siguientes parámetros clínicos: peso, pliegue cutáneo, depresión de fontanela, enoftalmos, sequedad de mucosas, sensorio lúcido (L), deprimido (D), excitado (E) y presencia de sed. Se adjunta ficha de recolección de datos. (*Ver en página siguiente*).

MATERIAL Y METODOS

La terapéutica de rehidratación oral (TRO) en los períodos estivales (15 de diciembre-15 de marzo) de 1989 a 1993 fue realizada en el Hospital "Dr. Pedro de Elizalde" en una Unidad de TRO especialmente reacondicionada con 6 cunas.

Fueron provistos para tal fin: balanza y camilla para lactantes, sábanas, pañales y toallas descartables, biberones y tazas estériles, solución de rehidratación oral, planillas de control, equipo de aire acondicionado y reloj de pared. Una enfermera, instruida para esta tarea, brindó colaboración supervisando a las madres en el cumplimiento de las indicaciones y efectuando la provisión oportuna de los elementos indispensables.

No se solicitaron estudios complementarios sistemáticos: en los dos últimos años se tomó una muestra de materia fecal en caldo peptonado en uno de cada diez pacientes para la pesquisa de cólera.

Esquema de hidratación

Glucosa	110 mm /l	(20 g/l)
Sodio	90 mm /l	
Cloro	80 mm /l	
Bicarbonato	30 mm /l	
Potasio	20 mm /l	

La osmolaridad medida con el osmómetro Wescor fue ($\bar{X} \pm$ DS) 298,0 ± 2,0 mOsm/kg.

La solución fue administrada por las madres. Se la indicó a razón de 20 ml/kg por ración, a temperatura ambiente, cada 30 minutos, preferentemente por cucharaditas.

En caso de presentarse un vómito, se esperó 15 minutos volviendo a ofrecer un volumen igual al anterior.

La presencia de 3 vómitos consecutivos o la negación a tomar voluntariamente fueron indicaciones de hidratación por sonda nasogástrica. No se suministraron antibióticos para el tratamiento de la diarrea. Se controló a los pacientes periódicamente, una vez por hora, evaluando los parámetros clínicos registrados en la admisión.

En caso de no lograrse la hidratación en un período de 4 horas, si el paciente no mostraba agravamiento, se continuó el tratamiento otras 4 horas, al cabo de las cuales ante la persistencia de deshidratación se consideró fracaso, indicándose la hidratación endovenosa.

Se efectuó una encuesta (muestreo al azar) sobre las condiciones socio-económico-culturales en 100 familias de los niños que ingresaron en el último período.

Una vez cumplida la rehidratación (ausencia de signos clínicos de deshidratación, rechazo de la solución con buena avidez y tolerancia alimentaria en deshidratados moderados, y las dos últimas condiciones en deshidratados leves) se otorgó el alta indicando continuar con la realimentación iniciada (pecho o leche de vaca diluida al medio con sacarosa al 3%) y administrar la solución hidratante, 50-100 ml, luego de cada deposición diarreica.

Se instruyó a las madres en la preparación de la solución mezclándola o agitándola hasta la desaparición de todo sedimento.

Se citó a los pacientes para control ambulatorio a las 24 horas del alta y, en caso de comprobar evolución satisfactoria en el primer control, se efectuó una segunda evaluación 48 horas después de éste.

RESULTADOS

En los últimos cuatro períodos estivales de rehidratación oral fueron admitidos en la Unidad de TRO del Hospital "Dr. Pedro de Elizalde" 991 niños ($\bar{X}$ 247 pacientes/período).

Ficha de rehidratación oral.
Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Fecha de ingreso
Nombre
Sexo
Domicilio
Tiempo de evolución
Fiebre
Dolor abdominal
Vómitos
Nº de evacuaciones
Evacuaciones con pus
sangre
moco
Tratamiento previo
Tiempo para rehidratación completa

Fecha de nacimiento
Nombre de la madre
Grado de deshidratación
Grado de desnutrición
Peso al ingreso
Talla PC
Pecho exclusivo
Pecho y biberón
Biberón
Otras patologías

Toma Nº	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Hora											
SRO/agua/leche											
Cantidad tomada											
Peso											
SNG											
Temperatura											
Deposiciones											
Vómitos											
Moco en heces											
Sangre											
Diuresis											
Pliegue cutáneo											
Fontanela											
Ojos											
Sensorio (L-D-I)											
Sed											

Fueron de sexo masculino 509 (51,36%) y de sexo femenino 482 (48,64%). Residían en Capital Federal sólo 101 niños (10,20%) y 890 (89,80%) en el Gran Buenos Aires.

La edad de los paciente fue ($\overline{X} \pm DS$) 6,6 ± 4 meses.

El tiempo de evolución previa al ingreso fue ($\overline{X} \pm DS$) 4,55 ± 3 días.

El estado nutricional, evaluado acorde con la clasificación de Gómez y con las tablas argentinas de crecimiento y desarrollo[12], se muestra para cada período en el *Gráfico 1*. En total, resultaron eutróficos 563 (56,81%) y desnutridos 428 (43,19%): dentro de estos últimos fueron de 1er. grado 276 (64,50%), de 2º grado 134 (31,30%) y de 3er grado 18 (4,20%). Recibieron lactancia materna exclusiva el 76,92% de los pacientes por un tiempo $\overline{X} \pm DS$: 4 ± 2 meses.

El grado de deshidratación que presentaron al ingreso fue leve en 351 (35,42%) y moderada en 640 pacientes (64,58%).

La diarrea se acompañó de vómitos en el 76,73%, hipertermia en el 50,15% y dolor abdominal en el 43% de los casos, con un promedio de 5 evacuaciones diarias.

El tratamiento fue exitoso en 934 pacientes

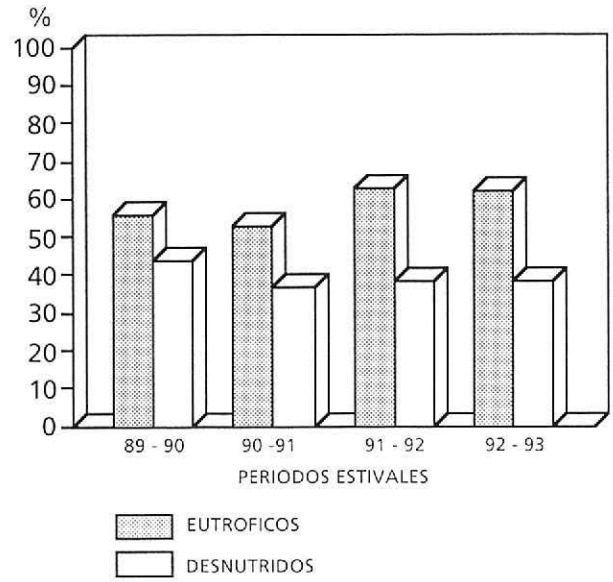


GRÁFICO 1
Diarreas agudas. Terapéutica de rehidratación oral. Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" (1989-1993). Porcentaje de Niños según estado nutricional.

(94,25%); en 57 niños hubo fracaso (5,75%) debiendo emplearse la hidratación parenteral (*Gráfico 2*). El tiempo promedio para alcanzar la normohidratación fue $\bar{X} \pm DS$ 4,69 ± 2,17 horas.

Entre eutróficos y desnutridos la diferencia de tiempo requerido para lograr la normohidratación no fue estadísticamente significativa. ("t" Student $p \geq 0,05$-hs).

La mortalidad fue 0% en todos los períodos.

Como causas de fracaso se registraron:

1) Intensas pérdidas concurrentes por diarrea con deposiciones muy frecuentes o copiosas, o diarreas y vómitos, las que no pudieron ser compensadas con la hidratación oral indicada (54,54%).

2) Vómitos incoercibles: reiteración de vómitos luego de la colocación de sonda nasogástrico (13,63%).

3) Ileo paralítico (13,63%).

4) Otras causas: focos infecciosos concomitantes, evolución prolongada, causas sociales con criterios para internación en sala (18,20%).

Los factores socio-económico-culturales condicionantes de diarrea, sobre n: 100, fueron similares a los relevados en un trabajo en terreno sobre 120 familias en el período 59/60.[11]

Si bien el analfabetismo disminuyó, la precariedad de las viviendas y la falta de red cloacal y de agua potable estuvieron presentes en más del 80% de los casos (*Tabla 1*).

TABLA 1
Diarreas agudas. Terapéutica de rehidratación oral Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde".

Factores socio-económico-culturales-sanitarios (1993-1994)

A. ESCOLARIDAD	**Materna (%)**	**Paterna (%)**
Analfabetismo	5,26	9,78
Primario incompleto	30,53	23,91
Primario completo	50,53	54,35
Secundario incompleto	7,37	6,52
Secundario completo	6,31	5,44
B. OCUPACIÓN DEL PADRE		
Estable	39,79	
No estable	49,46	
No convivencia con la familia	10,75	
C. CONDICIONES DE LA VIVIENDA		
Agua	*(%)*	
Bomba	40	
Corriente	35	
Canilla pública	25	
Servicios sanitarios	*(%)*	
Pozo ciego	82	
Red cloacal	18	
Heladera	57,60%	
Indice habitacional	$\bar{X} \pm DS$	
	3,8 ± 1,7	

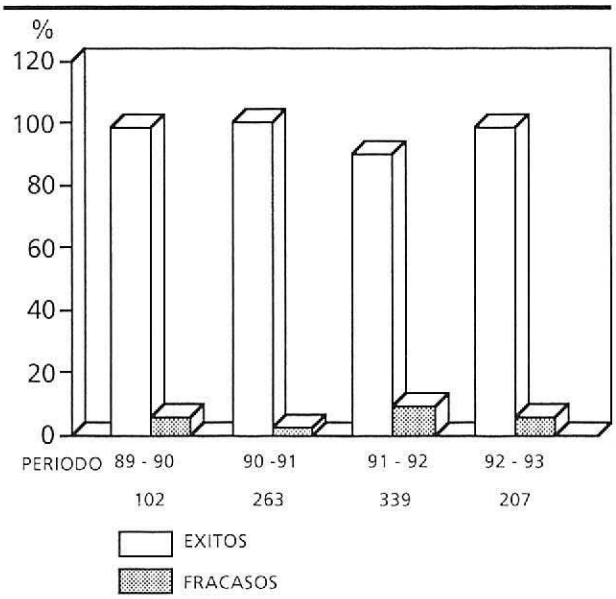


GRÁFICO 2
Diarreas agudas. Terapéutica de rehidratación oral. Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" (1989-1993). Número de pacientes. Resultados de la terapéutica.

CONCLUSIONES

Las características de la población tratada, procedente en su mayoría de la zona sur del conurbano bonaerense, fueron similares a las reveladas en encuestas anteriores.

- La malnutrición se mantuvo constante (40%) en los cuatro períodos estivales.
- La patología tratada afectó con preferencia a lactantes del primer semestre.
- El analfabetismo materno representó el 5,26% y el paterno 9,78%, dato que sumado a la escolaridad incompleta alcanzó al 35% de los padres y a igual porcentaje de las madres.
- La ocupación paterna, único sostén familiar, fue no estable en la mitad de los casos.
- Las condiciones de la viviendas fueron precarias, faltando en muchos hogares una heladera, recurso imprescindible para la conservación de los alimentos.
- El índice habitacional reveló hacinamiento.
- La TRO fue exitosa en 934/991 pacientes (94,25%) debiéndose recurrir a la hidratación parenteral en 57 niños (5,75%).
- El tiempo de rehidratación oral fue ($\bar{X} \pm DS$) 4,69 ± 2,17 horas, siendo las deshidrataciones moderadas más frecuentes que las leves. No existieron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo requerido para lograr la normohidratación en eutróficos y desnutridos.
- La mortalidad por diarrea fue 0% en los cuatro períodos evaluados, en tanto la demanda asistencial se ha mantenido inmodificable.

DISCUSION

En los períodos 1989 a 1993, al igual que en los anteriores, las diarreas agudas constituyeron el 20% de los egresos en nuestro hospital. Del análisis de estos cuatro últimos períodos estivales surge que la demanda asistencial se ha mantenido casi constante, si bien ha disminuido algo en relación a años anteriores.[11]

Este hecho, pese a la existencia de centros periféricos, denota las dificultades para la prevención y atención primaria de esta patología. La procedencia de los pacientes, en su mayoría del conurbano bonaerense zona sur, es un factor que tampoco ha mostrado variaciones.

Los grupos de niños más numerosos en el primer semestre revelan la mayor vulnerabilidad de esta etapa de la vida y el breve tiempo de administración de alimentación natural ($\bar{X}$ 4 meses) que está por debajo del considerado óptimo (9 meses) para este perfil poblacional de alto riesgo.

El tiempo de evolución previa al ingreso al Sector de Hidratación ($\bar{X}$ 4,55 días) no implicaría un bajo nivel de alarma de las madres, ya que todas habían consultado oportunamente en centros periféricos una o dos veces y, en alto porcentaje, estas consultas se efectuaron en el primer día de la enfermedad.

No hubo referencia de pacientes, tal como cabría esperar en un sistema de salud constituido por unidades integradas de distinta complejidad. Pese a esto, no minimizamos el impacto de la asistencia extrahospitalaria sobre la intensidad de los cuadros; sólo un bajo número de niños ingresó a otro sectores con cuadros de gravedad que requirieron hidratación parenteral. Cabe destacar que las intoxicaciones folklóricas fueron frecuentes dentro de estos últimos.

La evaluación del estado nutricional mostró una incidencia estable de desnutrición, de aproximadamente 40% en todos los períodos, sustancialmente mayor que en el 87/88 (13%); en este aspecto nos retrotrae a la situación del 84/85.[11]

Podemos concluir que el mayor impacto de la TRO ha sido el descenso de la mortalidad por diarrea, que era del 20-30% en la década del 60 y se ha reducido al 0%, desde 1987 hasta la actualidad.[11]

No obstante, tenemos presentes los factores de riesgo de esta población, con una incidencia de diarrea que persiste casi inmodificable a través de los años, según revela la demanda espontánea en nuestro hospital.

Las acciones encaminadas a combatir la enfermedad diarreica aguda, en las que los médicos podemos tener mayor ingerencia, se entrelazan con otras contra las demás enfermedades transmisibles; todas tienden a mantener un buen estado nutricional. A tal fin fueron enunciadas por la O.P.S.[13]:

1) Protección del estado nutricional de las mujeres embarazadas y de las que amamantan.
2) Promoción de la lactancia materna.
3) Adecuada atención primaria con control del crecimiento y desarrollo.
4) Supervisión regular de la población
5) Fomento de consumo de alimentos de destete nutritivos y de bajo costo.
6) Educación nutricional.
7) Reducción de la prevalencia de enfermedades infecciosas mediante las inmunizaciones.
8) Educación sanitaria.

En el tiempo en que se administra la hidratación oral, fomentamos estas estrategias en un proceso activo de enseñanza-aprendizaje. En este sentido, nuestro quehacer conducirá a mejores logros cuando funcionemos como eslabón inserto en una red

de servicios integrados.

Surge la necesidad de seguir implementando programas de TRO integrados con otros de asistencia y prevención, haciéndose además perentorio el logro de una cobertura total de atención primaria para la población infantil. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Riklis, E.; Quastel, J.: *Effects of cations on sugar absorption by isolated surviving guinea pigs intestine*. Can J Physiol 1958; 36: 347-62.
2. Crane, R.: *Hypothesis for mechanism of intestinal active transport of sugar*. Fed Proc 1962; 21: 891-5.
3. Semenza, G.; Kessler, M.; Hossang, M.; Weber, J.; Schmidt, V.: *Biochemistry of the Na. D-glucose cotransporter on the small intestine brush-border membrane*. Biochem. Biophys. Acta 1984; 774: 343-79.
4. Phillips, R.A. y col.: *Water and electrolytes absorption by the intestine in cholera*. Cholera Res Symp 1965; 299-311, Honolulu.
5. Hirshorn, N.E.; Kinsic, J.L.; Sachar, D.B.; Northrop, R.S.; Taylor, J.C.; Ahmad, S.Z; Phillips, R.A.: *Decrease of net stool output in cholera during intestinal perfusion with flucose containig solutions*. N Engl J Med 1968; 279: 176-81.
6. Nalin, D.R.; Cash, R.A.: *Sodium content in oral therapy for diarrhea*. Lancet 1976; 2: 957.
7. Pizarro, D. et al: *Rehidratación por vía oral en la deshidratación causada por diarrea aguda*. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Herrera y Escuela de Medicina, Univ. de Costa Rica. 1980.
8. Ferrero, F.C.; Mazzucchelli, M.T.; Voyer, L.E.: *Análisis de la terapéutica de rehidratación oral*. Campaña estival 1984-1985. Arch Arg Pediatr 1985; 83: 262.
9. Sordo de Severi, M.E.; Roccatagliata, G.M.; Dastugue, M.G.; Marno, J.R.; Lapacó de Trípoli, M.: *Hidratación oral ambulatoria en Pediatría*. Experiencia en 226 casos. Rev Hosp Niños, B. Aires, 1986; 28: 4-17.
10. Santarcángelo, S.C.; Binelli, R.; Koltan, A.; Cedrato, A.E.: *Terapúetica de rehidratación oral en eutróficos y desnutridos*. Período estival 1988-1989. Infancia 1989; Nº 1: 31-38.
11. Voyer, L.E.; Ferrero, F.C.; Santarcángelo, S.C.; Merech, R.; Ossorio, F.: *Diarrea aguda. Cambios en las conductas terapéuticas y características de los pacientes desde 1959-1988*. Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Arch Arg Pediatr 1990; 88: 92-100.
12. Lejarraga, H.; Morasso, M. del C.; Orfila, G.: *Estándares de peso-edad y peso-talla para la evaluación del crecimiento y nutrición del niño menor de 6 años en atención primaria*. Arch Arg Pediatr 1987; 85: 69-70.
13. Bengoa, J.M.: *Programas de Rehabilitación Nutricional*. Bol OPS, 1973; 74: 229-240.

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

Artículo especial

Seguimiento a largo plazo de pacientes con anorexia nerviosa tratados con terapia familiar

Dra. LUISA BAY y Lic. CECILE R. HERSCOVICI*

RESUMEN

Un grupo de 46 pacientes con diagnóstico de anorexia nerviosa (AN) fue tratado por un equipo interdisciplinario encabezado por pediatra y terapeuta familiar sistémico, entre 1984-1988. Se informa el estado actual de los pacientes 4-8 años después de su primera consulta. La deserción y la imposibilidad de rastreo permitió el seguimiento de sólo 30 de ellos utilizando la escala de evaluación de Morgan-Russell. De acuerdo a la misma, el puntaje promedio de evolución (0-12) es de 10,9 +/- 1,2 y la medida global de evolución fue "buena" para 60%; "intermedia" para 30% y "pobre" para 10%. El peso relativo está entre 85-115% en el 90% de los pacientes. Noventa y dos por ciento de las mujeres recuperaron la menstruación; 57% tiene hábitos de alimentación normales y otro 57% no muestra preocupación por el cuerpo. No se registraron muertes. Estos resultados parecen confirmar que un abordaje interdisciplinario con un énfasis en la recuperación nutricional y en la terapia familiar constituyen una opción terapéutica válida para una población de pacientes con anorexia nerviosa de baja edad de comienzo y corto tiempo de evolución.

Palabras claves: *anorexia nerviosa, trastorno alimentario, seguimiento, terapia familiar, adolescencia.*

SUMMARY

A group of 46 patients with a diagnosis of anorexia nervosa, was treated between 1984-1992 by a multidisciplinary team headed by a pediatrician and systems family therapist. The current condition of the patients is reported 4-8 years after first presentation. Drop out and untraceability allowed for the follow-up of 30 cases utilizing the Morgan-Russell Assessment Schedule.

According to this scale, the Average Outcome score (0-12) is 10.9 +/- 1.2 and the Global Measure of Outcome is "good" for 60%; "intermediate" for 30% and "poor" for 10%. Relative weight is between 85-115% for 90% of the cases. Ninety two percent of the females recovered menses; 57% have normal eating habits and another 57% don't show preoccupation with body image. No deaths have occurred. These results seem to confirm that a multidisciplinary team approach in which family therapy is coupled with an emphasis on nutritional rehabilitation, is a valid therapeutic option for anorexia nervosa patients with short duration of illness and early age onset.

Key words: *anorexia nervosa, eating disorder, follow-up, family therapy, adolescence.*

INTRODUCCION

Para el pediatra, la familia es el contexto natural con el que trabaja en la prevención y promoción de la salud de sus pacientes como así también en la comprensión y tratamiento de la patología. La anorexia nerviosa es una enfermedad que afecta a aproximadamente 1/150 mujeres adolescentes y adultas jóvenes.[1] Esta prevalencia ha ido en aumento.[2,3] La tasa de infortunio que ocasiona tanto para el sujeto que la padece, como para su familia y el entorno, así como el desafío que significa su tratamiento, hacen conveniente un seguimiento para evaluar resultados alejados y comparar diferentes modalidades terapéuticas. Como dijimos en 1988[4] "... la evaluación a largo plazo permitirá comprobar si la resolución de los conflictos familiares constituye garantía suficiente para el mantenimiento de la rápida y favorable recuperación en la etapa aguda". La mayoría de los autores coinciden en que el tiempo adecuado para evaluar los resultados es a partir de los 4 años de iniciado el tratamiento.[5,6] El objetivo del presente trabajo ha sido evaluar con una escala de uso internacional el estado actual de una población de pacientes con diagnóstico de anorexia nerviosa tratados entre 1984-1988 en el Departamento de Pediatría del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Los objetivos del tratamiento fueron la recuperación nutricional y de hábitos alimentarios normales, del funcionamiento del eje hipotálamo hipófiso-gonadal, así como la reinserción del pa-

* Departamento de Pediatría del Hospital Italiano de Buenos Aires.
Correspondencia: Dra. Luisa Bay. Av. Las Heras 3025 Piso 3A, (1425) Buenos Aires, Argentina.

ciente en un tipo de vida en el que las preocupaciones por el peso, las calorías y la imagen corporal sean reemplazadas por las propias de una vida adolescente. Ya está casi universalmente aceptada la noción del equipo multidisciplinario para el tratamiento de la anorexia nerviosa.[7,8,9,10] Este modelo de trabajo fue implementado por un equipo encabezado por médica pediatra especialista en nutrición y terapeuta familiar sistémica que trabajaron coordinadamente. El abordaje se hizo con el contexto natural del paciente, es decir su familia, no por considerarla productora de enfermedad sino como recurso terapéutico privilegiado.[11]

Población

Consultaron en forma sucesiva 46 pacientes, 41 mujeres y 5 varones, que cumplían los criterios diagnósticos del DSM-III-R.[12] Estos criterios son:

A) Negativa a mantener el peso corporal por encima de un peso normal mínimo para edad y talla; p. ej. pérdida de peso que lleva al mantenimiento del peso corporal un 15% por debajo del esperable o fracaso en obtener la ganancia de peso esperable durante el período de crecimiento, alcanzando un peso 15% inferior del esperable.

B) Intenso temor a subir de peso o a engordar, a pesar de estar con déficit de peso.

C) Trastorno en la manera en que se vivencia el peso, tamaño o forma del propio cuerpo; p. ej. la persona manifiesta "sentirse gorda" aunque esté emaciada, cree que una parte de su cuerpo está "demasiado gorda" aun cuando obviamente está por debajo de su peso.

D) En las mujeres, la ausencia de por lo menos tres ciclos menstruales consecutivos, cuando debían haberse presentado (amenorrea primaria o secundaria). Se considera que una mujer tiene amenorrea si sus períodos ocurren sólo por inducción hormonal, p. ej. administración de estrógenos.

La edad media era de 14,7 (d.s. 2,7) años con un rango de 11-22; el peso medio a la consulta era 38,5 kg (d.s. 7,8 kg) habiendo perdido 26% (d.s. 8,8%) del peso previo. Treinta de las mujeres (73%) presentaban amenorrea secundaria y las otras 11 estaban en estadio prepuberal. El tiempo medio de evolución de la enfermedad antes de la consulta había sido de 10,25 meses (d.s. 8,34 m). Solamente 3 pacientes vomitaban regularmente, 2 abusaban de laxantes y diuréticos y 2 de los varones tenían episodios de atracones de comida. Fueron internados 20 pacientes (43%) durante 28,25 +/- 26 días. El resto fue tratado en forma ambulatoria (ver *Tabla 1*).

Tabla 1
Rasgos clínicos de 46 pacientes con anorexia nerviosa

	Admisión	Seguimiento
n pacientes	46	30
Edad (años)		
Media (d.s.)	14,7 (2,7)	20,40 (5,5)
Rango	11-22	16-30
Sexo	41 (F) 5 (M)	27 (F) 3 (M)
Tiempo de evolución previa a la consulta (en meses)		
Media (d.s.)	10,25 (8,34)	
Rango	3-36	
% pérdida de peso		
Media (d.s.)	26 (8,8)	
Peso relativo		
Media (d.s.)	74% (7%)	98,26% (8,9%)
Amenorrea secundaria n (%)	30 (73%)	0
Amenorrea primaria n (%)	11 (26%)	2 (7%)
Conducta alimentaria		
vómitos (n)	3	1
purga (n)	2	
atracones (n)	2	1
hiperactividad (n)	6	1

Programa de tratamiento

El programa se elaboró a partir del concepto de que el desarrollo de esta patología está multideterminado por factores genéticos, neuroendocrinos, psicológicos, sociales, culturales, familiares e individuales.[13] Consecuentes con una perspectiva sistémica,[4] la familia del paciente fue incluida desde el comienzo como integrante del sistema terapéutico y se le asignó a los padres un rol específico en la implementación del tratamiento.

La admisión consistió en una primera consulta con el pediatra nutricionista en la cual se estableció el diagnóstico. Se evaluó el estado nutricional con parámetros antropométricos, recordatorio alimentario y evolución del peso. Se les hizo al paciente y a la familia una descripción pormenorizada de los signos clínicos anormales presentes, destacando aquellos resultantes de la restricción alimentaria. Se determinó el peso normal según talla y edad y se explicitó que la meta en este aspecto era alcanzar el 90% de dicho peso. Se indicó una dieta personalizada para alcanzarlo en

forma gradual al tiempo que se le aseguró al paciente el compromiso por parte del equipo tratante de protegerlo del riesgo de excederse de peso. Se solicitaron exámenes complementarios de laboratorio para detectar posibles complicaciones de la desnutrición y/o realizar diagnósticos diferenciales. Se internaron solamente aquellos pacientes con marcada pérdida de peso y/o disturbios metabólicos, para confirmar diagnóstico y/o por razones estratégicas cuando se trataba de familias que no respondían a las indicaciones de tratamiento.

A continuación se realizó la entrevista familiar en la cual el psicoterapeuta también tomó en cuenta aspectos psicológicos específicos del paciente. Esto se trabajó desde el marco referencial de la terapia sistémica[11,14,15,16], entendiendo por tal a un modo de pensar al individuo como afectando y continuamente siendo afectado por su entorno. Así, la patología se ubica no sólo en el individuo sino teniendo en cuenta especialmente su contexto interaccional, enfatizando la realidad actual y los factores de mantenimiento por sobre la reconstrucción histórica. El acento está puesto en la psicoterapia como instrumento de cambio. Las personas del entorno se vuelven relevantes no sólo por la forma en que iteractúan contribuyendo a la situación problemática, sino por los distintos modos en que podrían movilizar sus recursos para contribuir a aliviarla. De este modo, la intervención terapéutica se vuelve necesaria cuando la persona o el sistema considerado se encuentra funcionando de una manera restringida o sintomática o bien se halla incapacitado para enfrentar una crisis. La psicoterapia contribuye a reorganizar la estructura familiar a fin de activar los recursos naturales presentes y desarrollar los potenciales, de modo que la o las personas involucradas puedan proseguir su desarrollo que había estado temporariamente estancado.

En la primera entrevista de psicoterapia, luego de un rastreo cuidadoso de información pertinente, se ratificó el diagnóstico de anorexia nerviosa y se hizo una minuciosa enumeración de las consecuencias de la desnutrición sobre el funcionamiento psicológico y social, enfatizando una vez más lo perentorio del restablecimiento nutricional. Una vez realizado el diagnóstico estructural familiar, se asignaron roles específicos a los padres en cuanto a la supervisión e implementación del logro de hábitos alimentarios adecuados y se delimitaron funciones para las distintas contingencias. Los objetivos de tratamiento fueron siempre explícitos, siendo la prioridad para esta etapa el restablecimiento nutricional y de hábitos alimentarios. Esto se logra con un abordaje conductual incluido en el enfoque clínico y psicoterapéutico de estos temas. Mientras estos objetivos se iban afianzando, desde la psicoterapia, propendíamos a que el paciente se fuera insertando en un estilo de vida en el cual las preocupaciones por el peso, la comida y la imagen corporal fueran reemplazadas por una búsqueda y puesta en marcha de alternativas; un estilo de vida en el cual la autoestima no dependiera de la delgadez sino de logros reales que le proveyeran gratificaciones efectivas de su contexto real.[11]

Cuando se indicó una internación, se confeccionó un programa conductual personalizado. Es un pequeño tramo del abordaje total que se utiliza para que el comer deje de ser el tema de una lucha por el poder. Resultó imprescindible el trabajo coordinado entre todos los agentes de salud intervinientes, a fin de evitar fisuras o manipulaciones por parte del paciente.[17] El alta de internación dependía de que el paciente comiera voluntariamente la dieta propuesta y esto se acompañara de un aumento progresivo de peso y de que se hubieran logrado cambios en las condiciones familiares que garantizaran la continuidad de una evolución favorable en el hogar. El seguimiento ambulatorio consistió en un control clínico y psicoterapéutico semanal, quincenal o mensual hasta el alta. El seguimiento espaciado y riguroso se ha demostrado útil en la prevención de las recaídas.[18] Desde el punto de vista clínico, se controló no sólo la curva de peso sino también que no hubieran alteraciones en los hábitos alimentarios. Desde lo psicológico, se cuidó que no se estancara el desarrollo del paciente volviendo a modos pretéritos inadecuados de evitar o enfrentar los conflictos del crecimiento.

Evaluación del seguimiento

De los 46 pacientes, 13 desertaron del tratamiento. Por lo tanto no están incluidos en esta evaluación. Aquellos que continuaron fueron seguidos por aproximadamente 2 años con intervalos de 2-6 meses. Los 33 que completaron el tratamiento propuesto fueron contactados para este seguimiento alejado. Tres de ellos (10%) no respondieron. Treinta pacientes fueron evaluados a un tiempo medio de 6,2 años (d.s. 1,4a.) desde la admisión. Todos ellos dieron su consentimiento para participar en este estudio. Veintidós pacientes fueron entrevistados personalmente. Los 8 restantes habitan en regiones distantes del país, por lo que a 2 de ellos se les envió el cuestionario

por correspondencia y 6 fueron entrevistados telefónicamente. La información de 16 se completó conversando con alguno de los padres.

El instrumento de medición utilizado fue la escala de evaluación de Morgan-Russell[19] (ver *Tabla 2*), aplicada en una entrevista semiestructurada. Esta escala evalúa el estado nutricional, menstruaciones, estado mental, actitud sexual e inserción social. Cada una de estas 5 escalas tiene un puntaje (0-12) que surge del promedio de los puntajes de las subescalas que cada una de ellas incluye. El puntaje promedio de evolución resulta de las 5 escalas mencionadas. A su vez, la medida global de evolución agrupa a las categorías según peso y menstruación.[6,20] La categoría es "buena" cuando el peso se ha mantenido entre 85% y 115% del peso relativo y los ciclos menstruales son regulares en las mujeres. (PR: 100 x peso actual/ "promedio" para sexo, edad y talla). Es "intermedia" cuando se ha alcanzado el 85%-115% del peso relativo y la amenorrea persiste. La categoría de evolución "pobre" corresponde a pacientes con PR por debajo de 85% o por encima del 115%, o que han desarrollado síntomas bulímicos.

RESULTADOS

Los pacientes que desertaron habían alcanzado un PR del 96 +/- 15% en el momento de la deserción. Según información de los pediatras de cabecera de los 3 pacientes que no respondieron al llamado para la evaluación, se sabe que 2 de ellos están sin problemas de peso y aparentemente bien y del restante no fue posible obtener datos. Según la escala de Morgan-Russell, el puntaje promedio de evolución es de 10,9 ± 1,2 obteniendo el 66% de la población entre 11 y 12 puntos.

Los puntajes de las subescalas se muestran en la *Tabla 3*.

El PR actual está entre 80-85% en 2 casos (7%); 85-115% en 27 casos (90%); más de 115% en 1 caso. El único paciente que tiene episodios bulímicos en el seguimiento tiene sobrepeso.

El 74% (n: 20) de las mujeres menstrúa regularmente, un 19% (n: 5) lo hace en forma irregular y 7% (n: 2) persisten con amenorrea primaria. Las últimas eran prepuberales al comienzo de la enfermedad y ambas tenían familias severamente disfuncionales. La recuperación de la menstruación se produjo en todos los casos con un peso relativo superior al 80%.

Un 57% de los pacientes (n: 17) no restringe su alimentación y un 27% (n: 8) lo hace menos de la mitad de las veces. La restricción alimentaria está presente más de la mitad de las veces en el 3% (n: 1),

Tabla 2
Escala de evaluación de Morgan-Russell [19]

Escala			Subescalas
Nutrición	A	A1	Restricción alimentaria
		A2	Preocupación por el cuerpo
		A3	Peso
Menstruación	B	B	Patrón menstrual
Estado mental	C	C	Perturbación mental
Desarr. psicosexual	D	D1	Actitud hacia tema sexual
		D2	Proyectos de vida sexual
		D3	Conducta sexual
		D4	Actitud hacia la menstruación si se ha recuperado o no
Estado socio-económico	E	E1	Relación con familia
		E2	Emancipación de familia
		E3	Vínculos sociales fuera de la familia
		E4	Actividades sociales extrafamiliares
		E5	Desempeño laboral o de estudio
Puntaje promedio de evolución	S= puntaje		$\frac{(A+B+C+D+E)}{5}$= 0-12

Tabla 3
Puntajes de evolución obtenidos en la escala evaluación de Morgan-Russell.

Variable	Escala-Subescala	Puntaje	X (d.s.)
Nutrición	A1	10,1	(2,5)
	A2	9,6	(3,3)
	A3	11,06	(2,2)
	A	10,24	(2,05)
Menstruación	B	10,22	(3,4)
Estado mental	C	12	
Desarrollo psicosexual	D1	10,9	(3,13)
	D2	11,2	(2,6)
	D3	10,13	(2,7)
	D4	11,5	(2,3)
	D	10,77	(2,3)
Estado socio-económico	E1	11,4	(1,4)
	E2	11,06	(1,7)
	E3	10,8	(2,3)
	E4	11,3	(1,5)
	E5	12	
	E	11,2	(1)
Puntaje promedio de evolución		**10,9**	**(1,2)**

aproximadamente la mitad de las veces en el 13% (n: 4). Desde el alta, 7 pacientes (26%) tuvieron episodios bulímicos autolimitados.

Un 57% (n: 17) de los pacientes no manifiesta preocupación por el cuerpo, un 33% (n: 10) sí lo hace menos de un 50% del tiempo y 3 de ellos (10%) se preocupan aún más que esto. La mayor preocupación no guarda relación estadística con un peso relativo actual mayor del 100% ni tampoco con que los pacientes tuvieran sobrepeso antes de la consulta. El 77% de los pacientes que refieren preocupación por su cuerpo tienen conducta alimentaria restrictiva.

Esta escala de evaluación considera disturbios mentales severos o moderados según interfieran o no con la actividad normal, excluyendo las ideas respecto de los alimentos. Los pacientes de este grupo no mostraron patología en este sentido.

En cuanto al área de desarrollo psicosexual, es adecuado para 15 pacientes (50%). Sin embargo, 2 refieren desinterés, 2 expresan disgusto respecto de los temas sexuales y 10 (33%) manifiestan haber tenido relaciones de pareja ocasionales y superficiales a lo largo del tiempo.

Un 77% no expresa dificultades en la relación con su familia y para 2 la relación es indiferente. Siete pacientes (23%) refieren dificultades superables para adquirir la emancipación de la familia; un 77% tiene muchos amigos; 5 (17%) tienen muchos amigos pero con los cuales mantienen una relación superficial y 2 (7%) tienen pocos amigos y de vínculo superficial. Veinticinco pacientes (83%) tienen actividades sociales adecuadas y 5 (17%) tienen poca vida social extrafamiliar. Todos los pacientes trabajan o estudian satisfactoriamente y sobre 20 que cursan estudios universitarios, 10 estudian carreras relacionadas con la salud.

Debido al estrecho rango de puntaje promedio de evolución y para cada uno de los ítem, no se han podido obtener factores predictores de evolución.

De acuerdo a la medida global de evolución de Morgan-Russell, ésta es "buena" para el 60%, "intermedia" para el 30% y "pobre" para el 10%.

DISCUSION

La inclusión de la familia en el tratamiento resultó útil, no solamente a juzgar por los resultados de la evolución, sino por el espíritu de trabajo colaborativo que se desarrolló a lo largo del proceso terapéutico. Con frecuencia, los padres respondieron con alivio y adecuada disposición al tener una indicación clara de qué se esperaba que hicieran y, en la gran mayoría de los casos, resultaron ser "co-terapeutas" naturales invalorables.

Hemos encontrado que a la crisis inicial que motiva la consulta de admisión, le sucede otra que se presenta cuando el paciente está muy próximo a alcanzar el peso propuesto. Este es un punto en el que tiene que dejar su "identidad de enfermo" y algunas veces aún no tiene una identidad alternativa establemente constituida como para reemplazarla. Esta transición resulta todavía más dificultosa si coincide con un momento en que la familia no está dispuesta a proseguir un camino terapéutico que le demande más cambios. Pensamos que esta situación puede condicionar parcialmente el 28% de deserción que tuvo esta muestra, al haber alcanzado el 96% del PR. Vandereycken y Pierloot[21] informan que el 22% de los pacientes tratados con un programa de internación abandonaron dentro de los primeros 3 meses de tratamiento y el 50% dentro del primer año. Szmukler y col.[22] encontraron que ninguna de las variables de estos pacientes se asociaba a deserción.

Por otro lado, la deserción del seguimiento (10%) está dentro del rango esperado.[23]

En el grupo de pacientes presentado no se han registrado muertes pero desconocemos si el paciente que no fue ubicado está con vida. En la bibliografía se ha informado una mortalidad entre 0-19% durante el estadio agudo o en el seguimiento.[5,6,18,24,25,26,27]

Es probable que la evolución favorable de estos pacientes se relacione con la corta duración de la enfermedad antes de la consulta, la baja edad de comienzo[6,7,27,28,29,30,31] y con un tratamiento en el cual la recuperación nutricional fue prioritaria[32,33,34] y se utilizó la terapia familiar.[4,7,9,10,11,14,15,20,22,29,30] En esta población ha habido una baja frecuencia de conductas de purga y el hecho de que el 85% hayan sido AN restrictivas (no incurren en atracones alimentarios) puede estar relacionado con el hallazgo de Hsu[35] en cuanto a que este subgrupo tiene un mejor pronóstico con respecto al restablecimiento nutricional.

Russell y col.[7] realizaron un estudio de eficacia terapéutica, comparando la terapia familiar con la terapia individual de apoyo, para pacientes con AN y bulimia. Hallaron que para pacientes menores de 19 años de edad y con menos de tres años de evolución, la terapia familiar era más eficaz. El puntaje promedio de evolución de la población aquí estudiada con la escala de Morgan-Russell es similar al obtenido por ellos en el grupo mencionado.

La persistencia de conducta alimentaria restrictiva en el seguimiento no se correlacionó con la edad de comienzo, el peso previo a enfermar, la

pérdida de peso ni con la presencia de episodios bulímicos.

El 77% de los pacientes que expresan preocupación por su imagen corporal fueron restrictivos y esta preocupación no se correlaciona con un PR actual > del 100% ni con haber tenido sobrepeso antes del comienzo de la enfermedad. El hecho de que, de la muestra informada, solamente el 43% manifieste preocupación por el cuerpo se puede deber a una respuesta sobreadaptativa, ya que en adolescentes sanas se ha encontrado que el 70% se sienten con sobrepeso aunque su peso sea normal o sean delgadas.[36] Una vez más nos enfrentamos con que la preocupación por la imagen corporal es un tema central en la vida de estas pacientes que debe ser enfocado en el tratamiento.

La recuperación espontánea de la menstruación tuvo lugar en un 93%. El hecho de que la amenorrea haya persistido en aquellas jóvenes que tenían una personalidad y una familia muy disfuncional, apunta a la estrecha conexión que posiblemente haya entre estas variables.

El puntaje en la adaptación psicosexual es similar al encontrado por otros.[28] Este aspecto necesitará de estudio ulterior, ya que es un área que plantea muchos interrogantes. Es posible que dado que la enfermedad aparece frecuentemente en la adolescencia, sus consecuencias impacten el desarrollo psicosexual de los pacientes. Algunos estudios [5,36] informan entre un 22-40% de relaciones sociales insatisfactorias. El puntaje que obtuvimos en esta área de la muestra coincide con el encontrado por Russell y col.[7] en el grupo tratado con terapia familiar. Si consideramos que un 83% tiene actividades sociales adecuadas, una vez más se refuerza la idea de que el tipo de psicoterapia implementada tal vez sea un factor determinante en la evolución de este aspecto. Por otro lado, el hallazgo de que el 50% de los pacientes universitarios eligieran carreras relacionadas con la salud señala el lugar central que ocupa el cuerpo en la vida de estos pacientes.

El hecho de que el 57% haya sido tratado en forma ambulatoria y que no se encontraran diferencias significativas en los puntajes de evaluación entre estos pacientes y los tratados bajo régimen de internación, destaca la conveniencia de tener en cuenta la relación costo-beneficio al considerar las opciones de tratamiento.

A pesar de que este estudio carece de una muestra control, el seguimiento alejado permite evaluar resultados de tratamiento y el empleo de una escala de medición de uso internacional hace posible compararlos. Además, respondiendo al interrogante planteado al comienzo del trabajo, la evaluación en forma alejada parece confirmar que el abordaje familiar y el énfasis en la recuperación nutricional constituyen una opción terapéutica válida para una población de pacientes con AN, de baja edad de comienzo y corto tiempo de evolución.

Agradecimiento

Las autoras desean agradecer al Dr. Carlos Gianantonio por su apoyo incondicional durante el tiempo en que esta tarea se realizó en el Departamento de Pediatría del Hospital Italiano. ∎

BIBLIOGRAFIA

1. Nylander, I.: *The feeling of being fat and dieting in a school population: Epidemiologic interview investigation*. Acta Sociomed Scand 1971; 3: 17-26.
2. Theander, S.: *Anorexia nervosa: A psychiatric investigation of 94 female patients*. Acta Psychiatr Scand 1971; 214: 1-194.
3. Jones, D.J.; Fox, M.M.; Babigian, H.M.; Hutton, H.E.: *Epidemiology of anorexia nervosa in Monroe County. New York, 1960-1976*. Psychosom Med 1980; 42: 551-558.
4. Bay, L.; Herscovici, C.R.: *Anorexia nerviosa: 34 casos con asistencia multidisciplinaria de enfoque sistémico*. Arch Arg Pediatr, 1988; 86: 137-148
5. Hsu, L.K.G.; Crisp, A.H.; Harding, B.: *Outcome of anorexia nervosa*. Lancet 1979; 1: 61-65.
6. Morgan, H.G.; Russell, G.F.M.: *Value of family background and clinical features as predictors of long-term outcome in anorexia nervosa: four-year follow-up study of 41 patients*. Psych Med 1975; 5: 355-371.
7. Russell, G.F.M.; Szmukler, G.I.; Dare, C.; Eisler, I.: *An evaluation of family therapy in anorexia nervosa and bulimia nervosa*. Arch Gen Pshychiatry. 1987; 44: 1047-1056.
9. Vandereycken, W.; Pierloot, R.: *The constructive family approach to eating disorders: critical remarks on the use of family therapy in anorexia nervosa and bulimia*. Int J Eating Disord 1987; 6: 455-467.
10. Danzinger, Y.; Carol, C.; Varsano, I.; Tyano, S.; Mimouni, M.: *Parental involvement in treatment of patients with anorexia nervosa in a pediatric day-care unit*. Pediatrics 1988; 81: 159-162.
11. Herscovici, C.R.; Bay, L.: *Anorexia nerviosa y bulimia; amenazas a la autonomía*. Buenos Aires, Editorial Paidós. 1990: 61-115.
12. American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd revised edition DSM-III-R, Washington DC*, 1987: 67.
13. Garfinkel, P.E.; Garner, D.E.: Anorexia Nervosa: *a multidimensional perspective*. New York, Brunner/Mazel, 1982: 292-296.
14. Minuchin, S.; Rosman, B.L.; Baker, L.: Psychosomatic Families: *Anorexia nervosa in Context*. Cambridge, Mass., Harvard University Press 1978: 129-138

15. Sargent, J.; Liebman, R.; Silver, M.: *Family Therapy for anorexia nervosa.* En: Garner D.M.; Garfinkel, P.E.: *Handbook of psychotherapy for anorexia nervosa and bulimia.* New York, Londres, Guilford Press, 1985: 257-280.
16. Herscovici, C.R.: *Anorexia nerviosa: actualización y enfoque sistémico.* Rev Arg Clín Psic. 1992, 2: 140-149.
17. Tinker, D.; Ramer, J.C.: *Anorexia nervosa: staff subversion of therapy.* J Adolesc Health Care. 1983; 4: 35-39.
18. Pertschuk, M.J.: *Behavior Therapy: Extended follow-up in anorexia nervosa,* en Vigersky R.A. *Anorexia Nervosa,* New York, Raven Press. 1977: 305-314
19. Morgan, H.G.; Hayward, A.E.: *Clinical assessment of anorexia nervosa.* The Morgan-Russell Outcome Assessment Schedule. Br J Psychiatry 1988, 152: 367-371
20. Le Grange, D.; Eisler, I.; Dare, C.; Russell, G.F.M: *Evaluation of family treatments in adolescent anorexia nervosa: a pilot study.* Int J Eat Dis. 1992; 12: 347-357.
21. Vandereycken, W.; Pierloot, R.: *Drop-out during in-patient treatment of anorexia nervosa: A clinical study of 133 patients.* Br J Med Psychol 1983, 56: 145-156.
22. Szmukler, G.I.; Eisler, I.; Russell, G.F.M.; Dare, C.: *Anorexia nervosa, parental "expressed emotion" and dropping out of treatment.* Br J Psychiatry 1985, 147: 265-271.
23. Steinhausen, H.Ch.; Rauss-Mason, C.; Seidel, R.: *Follow-up studies of anorexia nervosa: a review of four decades of outcome research,* Psycho Med 1991, 21; 447-454.
24. Hsu, L.K.G.: *Outcome of anorexia nervosa. A review of the literature (1954 to 1978).* Arch Gen Psychiatry 1980, 37: 1041-1046.
25. Yates, A.: *Current perspectives on eating disorders: II. Treatment, outcome, and research directions.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1990, 29: 1-9
26. Crisp, A.H.; Callender, J.S.; Halek, C.; Hsu, L.K.G.: *Long term mortality in anorexia nervosa. A 20 year follow-up of the St. George's and Aberdeen Cohorts* Br J Psychiatry 1992, 161: 104-107.
27. Burns, T.; Crisp, A.H.: *Outcome of anorexia in males.* Br J Psychiatry 1984, 145: 319-325.
28. Ratnasuriya, R.H.; Eisler, I.; Szmukler, G.I.; Russell, G.F.M.: *Anorexia nervosa: outcome and prognostic factors after 20 years.* Br J Psychiatry 1991; 158: 495-502.
29. Garfinkel, P.E.; Moldofsky, H.; Garner, D.M.: *The outcome of anorexia nervosa: significance of clinical features, body image and behavior modification.* En Vigersky, R.A. *Anorexia nervosa,* New York, Raven Press; 1977: 316-329.
30. Nussbaum, M.; Shenker, R.; Baird, D.; Saravay, S.: *Follow-up investigation in patients with anorexia nervosa.* J Pediatr 1985; 106: 835-840.
31. Theander, S.: *Outcome and prognosis in anorexia nervosa and bulimia: some results of previous investigation compared with those of a swedish long-term study.* J Psychiat Res 1985; 19: 493-508.
32. Keys, A.; Brozek, J.; Henschel, A.; Mickelsen, O.; Taylor H.L.: *The biology of human starvation.* University of Minessota Press, Minneapolis, 1950.
33. Crisp, A.H.; Norton, K.; Gowers, S. et al: *A controlled study of the effect of therapies aimed at adolescent and family psychopathology in anorexia nervosa.* Br J Psychiatr 1991; 159: 325-333.
34. Hall, A.; Crisp, A.H.: *Brief psychotherapy in the treatment of anorexia nervosa.* B J Psychiatr 1987; 151: 185-191.
35. Hsu, L.K.G.: *The outcome of anorexia nervosa: a reappraisal.* Psychol Med 1988; 18: 807-812.
36. Andersen, A.: *Practical Comprehensive Treatment of Anorexia Nervosa and Bulimia.* The Johns Hopkins University Press, Baltimore; 1985: 35-53.

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

EN "CONMEMORACION DEL 120 ANIVERSARIO DE SU FUNDACION"

1875-1995

IV Jornadas de Enfermería
III Jornadas de Hepatología
Jornadas de Endrocrinología
Jornadas de Toxicología
Simposio de Urología

20 al 23 de junio de 1995

Paseo "La Plaza", Corrientes 1660 • Buenos Aires, Argentina

Invitados extranjeros:

Dr. Enrique Freud (Israel) • *Dr. Víctor Israele* (EE.UU.) • Dr. Carlos Lifschitz (EE.UU)
Dr. Víctor Penchaszadeh (EE.UU.) • *Dr. Tomás Silber* (EE.UU.)

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

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: 296

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS

El síndrome urémico hemolítico (SUH), al igual que la purpura trombótica trombocitopénica (PTT), es considerada la expresión clínica de una "microangiopatía trombótica", proceso de lesión y reacción de pequeños vasos de diferentes áreas de la microcirculación. Es probable que a esta lesión vascular se pueda llegar por diferentes agentes etiológicos y por distintos mecanismos fisiopatogénicos, lo cual explicaría la heterogeneidad de las interpretaciones etiológicas, de alteraciones en prueba de laboratorio, de respuestas a tratamientos, etc. que se han comunicado en estos pacientes. Existen actualmente evidencias para considerar que el SUH endémico es provocado por la infección con ciertas cepas de *E. coli* productoras de verotoxinas. Sin embargo, aún no resulta claro el mecanismo fisiopatogénico que lleva a la trombosis de la microcirculación, si bien existen diferentes teorías para su interpretación.

Este trabajo es una breve reseña de las alteraciones hematológicas y de los posibles mecanismos fisiopatológicos del SUH y de las microangiopatías trombóticas en general.

Hematíes

La anemia hemolítica es un hecho constante en niños con SUH y se caracteriza por intensa anisocitosis y poiquilocitosis, policromatofilia, reticulocitosis, eritroblastos circulantes y la presencia de hematíes fragmentados o esquizocitos, también llamados "crenados", cuyo hallazgo orienta fuertemente al diagnóstico.

La hemólisis intravascular, habitualmente con crisis recurrentes, se evidencia por descenso de haptoglobinas y aumento de la bilirrubina indirecta, LDH, y Hb libre en el plasma, con una vida media de eritrocitos muy acortada. Las enzimas eritrocitarias son normales y no se ha demostrado presencia de autoanticuerpos. (Prueba de Coombs negativa).

La hemólisis se explica por la lesión traumática que sufren los glóbulos rojos en la microcirculación por mallas de fibrina y células endoteliales alteradas. Estas células, al expresar en su membrana multímeros anormales del factor von Willebrand,

* 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.

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 *segunda parte* que incluye las Manifestaciones Hematológicas y su tratamiento y la Patología.

Las referencias a algunas tablas corresponden a las publicadas en la *primera parte* (*Arch Arg Pediatr* 1994; 92: 222-236) y al final de esta *segunda parte* se publica la *Bibliografía* completa.

para los cuales tienen receptores los hematíes jóvenes, provocarían su adhesión y posterior destrucción. Otras lesiones de la membrana eritrocitaria, por enzimas bacterianas (verotoxina, neuraminidasa, fosfolipasa) y por lipoperoxidación, también facilitarían su fragmentación traumática. Esto ocurriría por múltiples mecanismos. Algunas enzimas bacterianas, entre ellas la verotoxina (muy importante por su papel etiológico en el SUH endémico), aumentarían la formación de radicales libres en el plasma, en forma directa o por activación leucocitaria, lesionando la membrana del eritrocito, con modificación de los fosfolípidos, disminución de la superoxidodismutasa y aumento de malondialdehído, alteraciones encontradas en los hematíes de pacientes con SUH. Estudios de nuestro grupo, demostraron que en el período agudo del SUH, los hematíes tienen disminución de la viscoelasticidad de su membrana y un aumento de la lipoperoxidación, con disminuida capacidad antioxidante. En SUH relacionados a infecciones por otros gérmenes que producen neuraminidasa, especialmente neumococo, la degradación del ácido siálico de la membrana induce en hematíes, plaquetas, células endoteliales, etc., la aparición de criptoantígenos, como el antígeno T (Thomsen-Friedenriech), y pueden ser lesionados o aglutinados por anticuerpos anti-T (IgM que puede fijar complemento) que son frecuentes en el plasma normal. Se encontraron linfocitos T activados y actividad neuraminidásica en el plasma de pacientes con SUH, pero se desconoce su real importancia en la hemólisis o lesiones de otras células.

Se otorga trascendencia al hallazgo de que la verotoxina se une a las membranas celulares a través de un grupo glucolipídico, presente en el antígeno Pk y Pl. Su fijación a hematíes Pl positivos disminuiría su acción citotóxica sobre otras células y se afirma que los pacientes con SUH, especialmente aquéllos con lesión renal severa, son los que tienen una expresión débil o ausente del Pl en los hematíes, hecho aún no demostrado en forma fehaciente.

Leucocitos

Es característica la leucocitosis con neutrofilia y con presencia de elementos inmaduros circulantes en el período inicial de la enfermedad.

Existiría correlación entre la intensidad de la neutrofilia inicial (> de 20.000/mm^3) y una mayor gravedad clínica y evolutiva, especialmente en niños con casos "típicos" (D+). No se observa la misma correlación en niños con casos "atípicos" (D-) (sin diarreas).

Otro hallazgo es la alteración en la función de los neutrófilos con aumento de la adhesividad, degranulación citoplasmática y aumento plasmático de elastasa.

Se postula que en el SUH existiría una activación neutrófila por toxinas bacterianas, complejos inmunes u otros agonistas, que inducen la liberación de enzimas citoplasmáticas y generación de radicales libres, que pueden constituir otros mecanismos de lesión endotelial de la microcirculación y de su trombosis secundaria. Es probable que todas estas modificaciones leucocitarias se relacionen con la intensidad de la infección, de la toxemia y de la liberación de citoquinas desencadenadas por los diferentes agentes etiológicos (interleukina 1, TNF, factores hematopoyéticos, etc.), algunas de las cuales se encuentran aumentadas en los primeros días de enfermedad.

Médula ósea

Existe hiperplasia de todas las series con aumento de los eosinófilos y células plasmáticas, sin haberse comprobado alteraciones cualitativas significativas.

Manifestaciones hemorrágicas-estudios de hemostasia

Las hemorragias severas son excepcionales, pero en el 50-80% de los casos se presentan púrpuras, equimosis en los sitios de punción, melena, etc., lo cual coincide con el período de disminución de la cantidad y la calidad de las plaquetas.

Las cifras de plaquetas oscilan ente 10.000 y 100.000/mm^3, siendo un hallazgo constante en los primeros días, normalizándose entre los 7 y 15 días. Puede persistir más de 4 semanas o reaparecer la plaquetopenia luego de 3-5 semanas de evolución. Tanto la persistencia en cifras bajas como la recaída, se relacionan con mayor gravedad evolutiva.

El tiempo de vida de las plaquetas está disminuido, con secuestro en bazo e hígado y menos importante en áreas trombóticas. Puede haber aumento de IgG asociada a plaquetas. La agregación plaquetaria con diversos agonistas está alterada en las primeras semanas de la enfermedad con normalización posterior a la recuperación de la plaquetopenia. Se ha demostrado disminución de componentes intraplaquetarios (ADP, serotonina), plaquetas hipogranulares, aumento de niveles plasmáticos de sustancias plaquetarias (Fc 4 plaquetario, betatromboglobulina) y aumento de la formación "in vivo" de tromboxano A2, evaluado por el aumento de Tx B2 plasmático

y sus metabolitos urinarios. Estos hallazgos demuestran que en el período agudo de la enfermedad existen plaquetas "exhaustas" o con alteraciones metabólicas y de membrana, secundarias a su activación o lesión intravascular.

En casos con SUH "atípico" (D-) se ha encontrado aumento de los niveles plasmáticos de "Factor Estimulante Fibroblástico Derivado de Plaquetas". Sin embargo en los casos "típicos" (D+), este factor está disminuido por la probable acción de una toxina bacteriana inhibidora de la mitosis celular, lo que apoya la diversidad etiopatogénica de este síndrome.

Un pequeño porcentaje de pacientes con SUH de áreas endémicas o secundarias a shigellosis pueden presentar CID, relacionada a su mecanismo patogénico o a estímulos trombogénicos agregados por sepsis, shock o necrosis tisular. Cuando se agrega necrosis hepática o sepsis, es posible observar déficit de factores protrombínicos.

En la mayoría de los casos se comprueban valores normales o acortados de TTPA (PTTK), niveles altos de fibrinógeno, F. VIII.C y de FvW, con alteración en la composición de sus multímeros en algunos.

Hay normalidad de los inhibidores fisiológicos de la coagulación, pero en algunos se produce descenso de AT III o de Proteína C. Las pruebas y componentes del sistema fibrinolítico son normales. Se han descripto aumento de complejos trombina-AT III y Plasmina-AP, descenso de fibronectina y aumento de fragmentos de activación de la protrombina (F1+ 2).

Las alteraciones hemostáticas descriptas en el SUH y la PTT, que ampliaremos, evidencian que en el período inicial existe activación intravascular plaquetaria y a veces, de la coagulación sanguínea.

Fisiopatogenia

No se conoce el mecanismo de la trombosis de la microcirculación en el SUH, pero existen evidencias de que factores predisponentes (genéticos o clínicos) facilitan la acción de agentes (bacterias, virus, anticuerpos, drogas, etc.) que son capaces de provocar dicha trombosis. Es probable que la lesión trombogénica inicial sea una lesión endotelial pero no puede descartarse que en circunstancias especiales o con determinados agentes lesionales, la activación plaquetaria con posterior trombosis sea el hecho primario u ocurran simultáneamente a la lesión del endotelio.

Se han descripto diversas alteraciones que tendrían implicancias fisiopatogénicas en el SUH y la PTT, afecciones que consideramos en conjunto. Sin embargo la mayoría de ellas han sido encontradas posteriormente a la aparición de la enfermedad y probablemente sólo sean consecuencia de la lesión endotelial, activación plaquetaria o lesión tisular.

Factores predisponentes

Los factores genéticos juegan un rol importante en las formas familiares que constituyen el 5% de este síndrome, aunque no se ha encontrado ningún marcador genético (HLA u otros) en las familias o en los niños con SUH de las áreas endémicas. Se ha observado SUH y PTT en miembros de una misma familia y aun en un mismo paciente.

Se postulan como factores coadyuvantes las enfermedades autoinmunes o con desregulación inmunológica o factores asociados a drogas, neoplasias, embarazo, etc. Mecanismos inmunológicos u otros desconocidos inducirían o facilitarían la trombosis de la microcirculación.

Agentes lesionales (Etiología)

Es muy amplia la lista de agentes infecciosos o químicos que se han relacionado con la aparición de SUH/PTT. De todos ellos, es de destacar la importancia de la infección por *E. coli* y shigellas y del papel de la verotoxina, como agente lesional y etiológico del SUH endémico (D+).

PROBABLES MECANISMOS DE LA MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA (MAT)

(*Tabla 1*)

La *Tabla 2* sintetiza los probables mecanismos fisiopatogénicos de la trombosis de la microcirculación en el SUH y la PTT que se han postulado hasta ahora.

1. Lesión endotelial

Es probablemente la lesión primaria y más importante en el SUH/PTT. Ya se mencionó qué diferentes agentes o circunstancias clínicas pueden lesionar la célula endotelial directamente (toxinas bacterianas) o por vasoespasmos, anticuerpos antiendotelio o antiplaquetas con reactividad cruzada con endotelio, antiantígeno T, complejos inmunes, radicales libres, etc. Esto provoca necrosis de la célula endotelial con denudación del subendotelio o alteraciones metabóli-cas y de membrana (lipoperoxidación, expresión de moléculas de adhesión (CD11-CD18), libera-ción de FvW anormal, disminución de PGI 2, expresión de factor tisular, modificaciones en el siste-ma de ectoadepeasas, de la proteína C y S, etc.), que disminuyen su tromborresistencia, aumentan su capacidad trombogénica y provocan la trombosis.

2. Alteraciones del factor von Willebrand

El FvW dentro de la célula endotelial tiene multímeros de mayor peso molecular (ULM-FvW o FvW endotelial. ULM es la abreviatura de Unusual Large Multimeros), que tienen mayor resistencia a degradarse por la acción de sustancias reductoras.

En la célula endotelial o en el plasma, estos UL multímeros son degradados por "depolimerasas" (reductores de uniones disulfuro), generando los multímeros de alto peso molecular que circulan en el plasma normal (LM-FvW). Diversas modificaciones cuantitativas y cualitativas del FvW se han descripto en algunas formas de PTT y en casos de SUH, postulándose como responsables de la inducción de la agregación y formación de trombos plaquetarios en la microcirculación. En algunos casos se necesitaría para ello un cofactor, proteína o péptido catiónico aún no identificado, liberado en forma intermitente por tejidos lesionados o células macrofágicas estimuladas. Teniendo en cuenta que estas modificaciones no se encuentran en todos los pacientes, existen discrepancias en las alteraciones encontradas o pueden hallarse alteraciones similares en pacientes con vasculitis o nefropatías sin MAT. Se plantea que estas anomalías de FvW pueden ser secundarias a lesión endotelial, variando de acuerdo a la etiología y momento evolutivo de la enfermedad y no ser la causa primaria de la trombosis, por lo menos en algunos pacientes con SUH/PTT.

3. Alteraciones de la actividad fibrinolítica

Se han comunicado en casos aislados (*Tabla 1*). Pueden ser consecuencia de la lesión de la célula endotelial y no constituye el defecto trombogénico esencial en esta patología.

4. Alteraciones de la prostaciclina (PGI 2)

Se han comunicado diversas alteraciones y podrían tener alguna importancia en casos familiares de SUH.

El factor estimulante de prostaciclina (FEP) es una proteína que protege la enzima ciclooxigenasa de la célula endotelial evitando su oxidación por radicales libres y facilitando la formación de endoperóxidos. Se encuentra déficit de FP en SUH "atípico" (D-) y se ha detectado déficit temporario durante el período agudo, en un 20% de los pacientes con SUH "típico" (D+), sin relación con la severidad clínica o parámetros hematológicos.

Las alteraciones de la biodisponibilidad de la PGI 2 son observaciones de casos aislados y en estudios "in vitro" o "ex-vivo". Recientemente estudios que evalúan la producción de PGI 2 "in vivo" (excreción urinaria de 2, 3 dinor-6-keto PGF 1 alfa) demuestran aumento de la síntesis de PGI 2 en el SUH, interpretándose como una respuesta no específica de lesión endotelial y de una mayor interacción plaqueta-célula endotelial, normalizándose sus valores en el período de recuperación de los pacientes.

5. Activación y agregación plaquetaria

Diferentes activadores de la agregación plaquetaria se han encontrado en pacientes con PTT y en algunos con SUH. Uno de ellos es una proteína de 37 kD de origen no determinado y otra es la enzima calpaina, que está aumentada en la fase aguda y agregaría las plaquetas en forma directa (activación de fosfolipasa C o de Tx sintetasa) o por degradación de multímeros de FvW y formación de fragmentos con alta afinidad por las plaquetas activadas. La disminución de inhibidores de la agregación plaquetaria (PAFI) ha sido también considerada responsable de aumento de la actividad agregante.

Otras sustancias con capacidad de unirse a las plaquetas y/o activarlas se han identificado en estos pacientes, pudiendo ser la actividad agregante encontrada en estos plasmas o explicar el aumento de la IgG asociada a plaquetas. Es poco claro el papel de estos factores como causa primaria de la trombosis.

Tratamiento

(*Tabla 2*)

Resumiremos los diversos intentos terapéuticos destinados a corregir las alteraciones hematológicas y de la coagulación que caracterizan el SUH/PTT.

La transfusión de glóbulos rojos sedimentados, a 10 ml/kg/está indicada con hematócritos inferiores al 20%.

La transfusión de concentrados de plaquetas está indicada en las hemorragias severas o en casos de tener que efectuar intervenciones quirúrgicas y se utiliza 1 a 3 U en niños, no debiendo excederse los 15 ml/kg. En SUH asociado a neoplasias o quimioterapia, la transfusión de sangre o derivados puede provocar edema pulmonar no cardiogénico por mecanismos desconocidos o por anticuerpos antileucocitos en la sangre transfundida.

Diversas modalidades terapéuticas tendientes a actuar sobre mecanismos fisiopatogénicos han sido utilizadas en el SUH/PTT.

La mayoría de ellas, por el escaso número de casos tratados o ausencia de grupo control, no permiten un análisis crítico de su utilidad.

Analizaremos las propuestas hasta el presente.

Corticoides

Se ha demostrado su utilidad, utilizándose en forma oral o en bolos de metilprednisolona, en pacientes con SUH/PTT que se asocian a mecanismos inmunológicos. No tienen aplicación en los niños con SUH que vemos en nuestro país (D+).

Antitrombóticos

La heparina y/o inhibidores de la función plaquetaria y los trombolíticos (estreptoquinasa, uroquinasa) en infusión sistémica o en arteria renal no demostraron utilidad en el SUH. Probablemente al hacer el diagnóstico las lesiones trombóticas y las lesiones isquémicas ya están instaladas.

Prostaciclinas

Los resultados obtenidos no justifican su uso.

Transfusión de plasma fresco congelado

Es efectivo en la PTT. No tiene utilidad en el SUH "típico" (D+). Se refieren buenos resultados en formas familiares, aunque no demostrados con grupo control. En el SUH provocado por neumococo se debe evitar su uso por el riesgo de infundir anticuerpos anti T. La acción del plasma sería reponer sustancias antiagregantes plaquetarias como el PAFI o depolimerasas de FvW u otras no conocidas.

Plasmaféresis

No se ha demostrado clara utilidad en el SUH "típico", pero se han visto efectos favorables en el SUH del adulto asociado a colagenopatías, neoplasias, quimioterapia, embarazo y en SUH familiar. Debe aplicarse en forma diaria e intensiva durante 7 días o más, siguiendo con días alternos hasta obtener mejoría clínica y hematológica estables. Puede repetirse el tratamiento si la enfermedad empeora o recurre. El plasma extraído es reemplazado por plasma normal fresco congelado o por la fracción del plasma sobrenadante del crioprecipitado (posee menor FvW, fibrinógeno y fibronectina). Otras fracciones como albúmina y gammaglobulina no son efectivas. Su acción sería eliminar agentes lesionales endoteliales o agregantes plaquetarios (toxinas, anticuerpos, complejos inmunes, multímeros anormales, cofactores, etc.) o actuaría por defectos desconocidos.

Es el tratamiento de elección en la PTT.

Inmunoperfusión con proteína A del estafilococo

Es efectiva en SUH/PTT asociado a neoplasias o quimioterapia. Depuraría el plasma de complejos inmunes y/o anticuerpos y tendría algún efecto inmunomodulador.

Inmunosupresión

Se ha utilizado ciclofosfamida, azatioprina, vincristina, etc., en SUH/PTT asociados a enfermedades con disregulación inmunológica. Su empleo simultáneo con otras medicaciones dificulta la evaluación de su valor terapéutico.

Esplenectomía

No es útil en el SUH. Disminuiría la formación de anticuerpos antiendotelio en algunos pacientes con PTT que responden a la esplenectomía.

Concentrados de inmunoglobulinas

Es escasa la experiencia en SUH. Actuaría inhibiendo o neutralizando alguna actividad antiagregante plaquetaria o los multímeros de FvW. Se postuló su empleo como inmunoterapia en casos de SUH "típico", pero su bajo contenido en anticuerpos antiverotoxina tipo 2, principal toxina involucrada en estos pacientes, ha puesto en duda su valor terapéutico.

Concentrado de antitrombina III

Es escasa la experiencia y por ello difícil la evaluación de sus resultados.

Vitamina E

Los resultados favorables comunicados inicialmente no se confirmaron en estudios con grupo control. Actuaría aumentando la actividad antioxidante plasmática.

Otros tratamientos propuestos

El captopril, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, podría mejorar la función renal en MAT asociado a esclerodermia y en el SUH consecutivo a mitomicina.

El aporte precoz de bloqueadores de canales del calcio disminuiría la internalización de la verotoxina y su acción citopática.

La transfusión de glóbulos rojos con alta expresión del antígeno P1 podría aumentar la fijación de la verotoxina y disminuir su concentración en el plasma y su unión a otras células. El ácido aurintricarboxílico (ATA) inhibe la unión de LM-FvW a las plaquetas.

Aún no hay comunicaciones de resultados con estas modalidades terapéuticas.

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Para finalizar haremos algunas consideracio-

nes sobre la PTT, dada su identidad con el SUH.

A diferencia del SUH el compromiso del sistema nervioso central (SNC) es más frecuente y severo y la lesión renal más leve.

Las manifestaciones neurológicas abarcan desde dolores neuríticos localizados hasta coma y muerte. Es frecuente observar confusión, hemiparesia, monoparesias, parestesias, afasias, cuadros psiquiátricos. Estas manifestaciones son permanentes o recurrentes, con modificaciones rápidas y variables.

La lesión renal se evidencia por alteraciones en el sedimento urinario y discreta elevación de la urea y la creatinina, sin llegar a producir oliguria, IRA o IRC. Se describe su aparición desde los 5 a los 90 años, con mayor prevalencia entre los 20 y los 40. Su incidencia es de 0,1/100.000 habitantes. Existe una forma idiopática y formas secundarias asociadas a diferentes agentes lesionales (infecciosos, químicos, inmunológicos, etc.), similar a lo expresado para el SUH. Recientemente se han descripto casos asociados a infecciones por *E. coli* y HIV.

Evoluciona como un cuadro agudo, severo, que dura desde pocos días a tres meses, con recuperación total o muerte. Se refieren casos de muerte súbita por agresión al sistema de conducción miocárdica. Hasta la década del 80 la mortalidad del cuadro agudo era del 50 al 80%. En los últimos años, con el diagnóstico más precoz y las nuevas modalidades terapéuticas, la mortalidad inicial disminuyó al 20-30%, aumentando los formas clínicas crónicas recidivantes.

La comprobación de microangiopatía trombótica (MAT) en biopsias de piel, encías o médula ósea confirman el diagnóstico.

Dilataciones aneurismáticas arteriolocapilares y engrosamiento subendotelial "tipo piel de cebolla" en arteriolas se ha referido con mayor frecuencia que en el SUH.

PATOLOGIA DEL SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

La descripción que se hará de la patología corresponde a la forma clásica, que es la abrumadoramente más común en nuestro país. Luego se hará una mención de las otras formas.

Lesiones renales

Están siempre presentes; suelen ser las más importantes, y a veces las únicas halladas.

Macroscópicamente (en autopsias) los riñones rara vez parecen normales. Más comúnmente aparecen congestivos y edematosos con abundantes hemorragias puntiformes corticales. La alteración más severa es la necrosis cortical bilateral, que puede ser total o parcial; la corteza afectada tiene primero coloración rojiza, luego pálida con halo hemorrágico y, finalmente (en pacientes con sobrevida más larga gracias a diálisis) aparece retraída, blanquecina y a veces calcificada. Con frecuencia (en más de la mitad de los casos mortales con menos de tres semanas de evolución) se ven característicos focos de necrosis hemorrágica de la médula superficial. Estos focos, cuya presencia, número y tamaño no se correlacionan con la severidad del daño cortical, afectan varias o todas las pirámides; al corte tienen forma triangular, con la base en el límite córtico-medular y el vértice dirigido hacia la papila.[114]

Microscópicamente todos los elementos del riñón pueden estar afectados. Las alteraciones glomerulares son constantes, si bien de grado y extensión variables: pueden ser difusas en todos los glomérulos (y ésta es la regla en los casos mortales) o focales. Todos los elementos constitutivos del glomérulo pueden a su vez estar lesionados. Los cambios constantes en la etapa aguda inicial son las alteraciones de la pared capilar, los trombos fibrinosos y la mesangiolisis.[152-158]

Entre la membrana basal capilar (que es normal) y las células endoteliales aparece un espacio claro y hay tumefacción del citoplasma de dichas células, lo que disminuye la luz de los capilares. Estos muestran trombos en número variable, afectando en los casos graves la mayoría de los glomérulos; son primero fibrino-plaquetarios y laxos y luego más densos, intensamente eosinofílicos, PAS-positivos, fucsinófilos, rojizos con hematoxilina fosfotúngstica por su contenido fibrinoso. Las áreas mesangiales tienen depósitos algodonosos claros interfibrilares y mesangiolisis. Esta, que es siempre focal y puede ser segmentaria o global, consiste en lisis de la matriz mesangial (evidenciable en la coloración con metenamina argéntica)[159]. Cuando es más severa se acompaña de necrosis de las células mesangiales y ectasia de los capilares adyacentes, que pueden llegar a formar microaneurismas. Rara vez se ve dentro de los ovillos exudación leve de polimorfonucleares o células mononucleares (linfocitos y monocitos) marginados en las luces capilares. Las células epiteliales viscerales (podocitos) muestran "gotas hialinas" (por agrandamiento de lisosomas), tumefacción del citoplasma, despegamiento respecto de

la membrana basal y aun necrosis. En pocos casos se halla proliferación celular en el espacio de Bowmann de algún glomérulo (semilunas celulares).

En la segunda semana aparece aumento de la matriz mesangial, a veces con hipercelularidad leve y extensión mesangial que abraza por dentro la pared capilar, dando imagen de reduplicación de la membrana basal en "doble contorno". Las zonas de mesangiolisis se transforman en una peculiar hialinización: los lobulillos afectados aparecen solidificados, con una coloración pálida sucia con hematoxilina-eosina, celeste con el tricrómico y negativa con la plata.[159]

En las arteriolas, especialmente las aferentes, pueden verse trombos, espacios claros subendoteliales, tumefacción del endotelio y/o depósitos fibrinosos en la pared. Las arterias lobulillares están afectadas en 1/3 de los casos mortales, con desprendimiento o necrosis del endotelio, trombosis, depósitos fibrinosos y hemorragias murales y/o alteración del músculo liso (vacuolización, picnosis nuclear, necrosis fibrinoide). Las lesiones oclusivas se asocian con necrosis isquémica del parénquima. Nunca se observó en nuestra experiencia arteritis con infiltración leucocitaria de la pared y sólo muy excepcionalmente, lesiones de las arterias mayores (arciformes y lobulares).

Los túbulos contorneados proximales tienen frecuentemente "gotas hialinas" citoplasmáticas y los distales, contenido de material amorfo y/o hemático. Es común ver necrosis de túbulos aislados o en pequeños grupos. En las lesiones de la médula superficial descriptas en la macroscopía se halla necrosis de las asas de Henle y hemorragia intersticial, sin trombos en los vasa recta correspondientes; estas lesiones, cuando son extensas, contribuyen seguramente a la insuficiencia renal. Casi todos los colectores medulares contienen durante el período oligoanúrico cilindros densos que ocluyen su luz; los mismos se encuentran en las primeras orinas de aquéllos que se recuperan y son similares a los del riñón de mieloma del adulto, en el cual se acepta que contribuyen a la insuficiencia renal. En el intersticio hay edema, congestión de la red capilar y hemorragias zonales.

Hay necrosis cortical cuando se reconocen áreas en que están necróticos tanto los glomérulos como los túbulos y vasos. Primero se ve picnosis nuclear, luego desaparición de los núcleos, borramiento progresivo de la estructura e infiltración celular y hemosiderina en los márgenes; finalmente hay fibrosis periférica, homogeneización central y frecuentemente calcificación. Su extensión varía de pequeños focos muy espaciados a necrosis totales que respetan sólo una delgada franja subcapsular y otra yuxtamedular. Esta distribución irregular hace que sea aventurada la evaluación pronóstica en las necrosis corticales halladas en biopsias percutáneas. Se asocian habitualmente con alteraciones oclusivas de arterias; cuando éstas faltan, su mecanismo es la trombosis glomerular masiva. En todo caso, siempre están presentes en las áreas no necróticas las lesiones glomerulares, vasculares, tubulares, etc. arriba descriptas. La necrosis cortical bilateral es la lesión más severa del SUH; cuando es extensa, la función renal no se recupera.

R. Habib clasificó las lesiones renales del SUH en microangiopatía trombótica (MAT) predominantemente glomerular, predominantemente arterial, y necrosis cortical.[6,8] En la forma clásica del SUH hay siempre MAT glomerular, a veces asociada con lesiones arteriales; nunca hemos visto en este grupo MAT predominantemente arterial, con daño limitado casi exclusivamente a las arterias y glomérulos con sólo alteraciones secundarias a la isquemia. Por otra parte, como se describió, la necrosis cortical está sobreimpuesta siempre a MAT glomerular o mixta, si bien, cuando es extensa, es un marcador de peor pronóstico.

La inmunofluorescencia revela en la etapa aguda depósitos de fibrina intensos y difusos en los gomérulos, los cuales van disminuyendo en intensidad con el tiempo. Se localizan contra las paredes capilares, en sus luces como trombos y en áreas mesangiales. También se los ve en las arterias y arteriolas cuando éstas están lesionadas. Puede haber depósitos de inmunoglobulinas (especialmente IgM) y de C3, pero son siempre leves y focales.

Con el microscopio electrónico se ve que, en los glomérulos, las células endoteliales se separan de la membrana basal por un espacio claro ocupado por un material algodonoso al que se agregan gotas lípidas, restos de plaquetas y eritrocitos, filamentos de fibrina y prolongaciones del citoplasma mesangial. Después de la primera semana, y más en la tercera, se va formando una nueva membrana basal por dentro de la originaria; primero es más delgada, luego similar a ésta. Las células endoteliales tienen tumefacción del citoplasma que puede adoptar un aspecto plexifome hacia la luz (imagen "en encaje"), se desprenden de la basal denudándola zonalmente y pueden necrosarse. La luz capilar contiene filamentos de fibrina, material amorfo y plaquetas agregadas. Los depósitos de fibrina son siempre mayores en la inmunofluorescencia, ya que ésta detecta no sólo

la fibrina polimerizada sino también el fibrinógeno y los productos de degradación de la fibrina. En el mesangio se ven claramente las áreas de mesangiolisis y, difusamente, depósitos algodonosos interfibrilares. Tardíamente se observa aumento de la matriz y aun de las células mesangiales y los focos de hialinización secundarios a la mesangiolisis que muestran un material amorfo finamente granular grisáceo, con restos de matriz y células. En los podocitos se ve fusión focal de los pedicelos, tumefacción citoplasmática, gotas lipídicas, prominencia de los lisosomas, despegamiento respecto de la basal y necrobiosis. Ocasionalmente aparecen pequeños depósitos densos de ubicación variada.[160]

Lesiones extrarrenales

Durante la etapa aguda inicial son frecuentes y casi constantes en los casos con daño renal grave.[114,158,161,162]

Tracto gastrointestinal: en 40% de las autopsias de las primeras dos semanas hay trombosis de los pequeños vasos asociadas con necrosis y sufusión hemorrágica. Siempre predominan en el colon, el cual puede estar totalmente afectado y perforarse. Estas lesiones dificultan la diálisis peritoneal y pueden ser causa de peritonitis y sepsis. A veces se asocian con invaginación y pueden dejar estenosis segmentarias como secuela.[163]

El corazón estuvo alterado en el 30% de nuestras autopsias: las lesiones consistieron en necrosis miocárdicas focales, trombosis de pequeños vasos y hemorragias intersticiales, usualmente combinadas y a veces aisladas. Se encontraron focos de fibrosis intersticial miocárdica sólo después del segundo mes. Estas alteraciones fueron más comunes en niños con insuficiencia cardíaca y/o arritmias y provocaron directamente la muerte en algunos. Es significativo el hallazgo de fibrosis intersticial en casos de evolución prolongada, ya que se ha descripto la aparición de miocardiopatía dilatada después del SUH.[121]

Encéfalo: en una serie de 30 pacientes (no seleccionados por tener manifestaciones neurológicas más graves) ninguno fue normal: 18 tenían edema (6 con enclavamiento); 19 hemorragias (4 hematoma subdural, 5 subaracnoideas, 12 petequias parenquimatosas); 11 trombosis en pequeños vasos (frecuentes en los plexos coroideos); 7 necrosis con focos de reblandecimiento y 3 áreas de espongiosis. En dos fueron la causa determinante de la muerte. Estas lesiones (al igual que las cardíacas) son multifactoriales: además de la MAT propia del SUH influyen las alteraciones del medio interno, de la hemostasia, las circulatorias con anoxia y eventualmente la sobreinfección bacteriana. No es raro que dejen secuelas en los sobrevivientes, a veces graves: atrofia cortical, focos de reblandecimiento, convulsiones, trastornos funcionales, ambliopía.[164]

Páncreas: se ven lesiones en el 25% de las autopsias. Consisten en MAT, que se localiza selectivamente en los islotes de Langerhans, con necrosis de los mismos, la cual puede extenderse al tejido exocrino vecino. Pueden afectar a pocos islotes o a la mayoría de ellos. Se ha descripto como consecuencia de ellas hiperglucemia y/o pancreatitis necrótica aguda en la etapa inicial y casos de diabetes insulino-resistente como secuela.[165]

Con mucha menos frecuencia se ve microtrombosis en otros órganos, tales como suprarrenales, pulmones, hígado, bazo, ganglios.

De estos hallazgos se concluye que el SUH clásico es una enfermedad general. Las lesiones extrarrenales son importantes causas de morbilidad y mortalidad en el período agudo y de secuelas que pueden ser invalidantes. Resulta imperioso afinar los estudios clínicos para que su diagnóstico en vida sea más frecuente y preciso.

Evolución alejada

La mayoría de los pacientes curan completamente. En ellos puede verse (en las pocas biopsias de este tipo que nos han llegado) tejido renal normal con restitutio ad integrum. Otros muestran una proporción variable de glomérulos globalmente esclerosados, retraídos y acelulares ("obleas"), dispersos o en pequeños grupos, con fibrosis del intersticio adyacente y atrofia o desaparición de los túbulos contorneados vecinos; se trata de secuelas cicatrizales, no evolutivas, del daño renal de la etapa aguda.

Algunos niños nunca recuperan la función renal, quedando con insuficiencia crónica parcialmente compensada; después de un tiempo variable evolucionan a la insuficiencia renal descompensada, habitualmente con hipertensión acelerada. Sus riñones tienen glomeruloesclerosis difusa (glomerulonefritis crónica, "end stage kidney") con severa nefroangioesclerosis hipertensiva, a veces con necrosis cortical organizada.

Un grupo queda con hipertensión arterial monosintomática, sin caída de la filtración glomerular ni proteinuria significativa. Biopsias de dos niños en esa situación mostraron nefroangioesclerosis benigna más lesiones cicatrizales.

Finalmente una porción no desdeñable de niños que se recuperan de la etapa aguda desarro-

llan proteinuria, primero leve y a veces intermitente, luego fija y en un aumento progresivo hasta hacerse masiva, con caída de la filtración glomerular años después, la cual termina en insuficiencia renal crónica descompensada, pasible de diálisis y trasplante. Esta evolución se ve más frecuentemente en los que han tenido formas severas de enfermedad aguda, pero no exclusivamente en ellos. La gran mayoría de estos pacientes tienen en sus biopsias renales esclerosis y/o hialinosis segmentaria y focal a veces con hipercelularidad mesangial, con un menor número de sujetos con glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa y excepcionalmente cambios glomerulares mínimos. En todos ellos, cuando la biopsia es representativa, se reconocen lesiones cicatrizales. Se trata de un daño por sobrecarga de las nefronas remanentes consecutivo a la destrucción de gran número de ellas en la etapa aguda, el cual no recidiva en el trasplante.[18]

Patología de las variantes del SUH

A. Postinfeccioso: predomina la coagulación intravascular, la cual puede afectar tejidos extrarrenales.[152-154]

B. Familiar y/o recidivante: las biopsias de una docena de pacientes, realizadas fuera de los brotes agudos, mostraron MAT predominantemente glomerular o mixta. En la mayoría había, además de las lesiones arriba descriptas (incluida la mesangiolisis), prominentes reduplicaciones de las membranas basales y mayor proliferación mesangial que en la forma clásica, la que remedaba en la microscopía óptica una glomerulonefritis membranoproliferativa, más aún por la ausencia de trombos debido al momento de la biopsia. La inmunofluorescencia (además de los datos clínicos) permitió la diferenciación, por la presencia sólo de depósitos de fibrina. Ninguno tuvo manifestaciones de lesiones extrarrenales, ni se las ha descripto en la literatura.[167]

C. Asociado a otras enfermedades: los que complican hipertensión maligna y esclerodermia tienen los cambios clásicos de la nefroangioesclerosis maligna con el agregado de depósitos claros mesangiales y subendoteliales, trombos capilares y mesangiolisis.[156]

D. Iatrogénicos:

a) Por antineoplásicos: se observó un solo caso pediátrico, en una niña que recibió mitomicina como parte del tratamiento de un osteosarcoma. Tenía una severa MAT mixta, glomerular y arterial. En este grupo se han descripto además lesiones de arterias pequeñas extrarrenales (cardíacas, pulmonares, etc).[168]

b) Por ciclosporina: se detectaron cinco casos en trasplantes renales de niños y adultos. Apareció precozmente luego del injerto, no se asoció con la dosis o nivel sanguíneo de la droga y mostró MAT mixta. Se incrimina de esta condición a la toxicidad directa de la ciclosporina sobre los endotelios.[169,170,171]

c) Por rechazo: se lo encuentra en los rechazos severos vasculares (arteriales). Aquí se suman las alteraciones propias del rechazo a una MAT mixta y es difícil discriminar el papel del rechazo del de la ciclosporina, aunque se la veía también en trasplantados que no habían recibido esta droga.

E. Embarazo y anticonceptivos: se examinó un solo caso posparto que tenía una MAT arterial pura, con severa hipertensión arterial y que requirió diálisis y trasplante.[154,156]

F. Trastornos del complemento: se lo describe como frecuentemente familiar, con C3 plasmático bajo y activación del complemento por la vía alterna. Es el único grupo en que hay en los glomérulos depósitos de C3, aunque no de los factores precoces de la cascada del complemento.[172]

G. Deficiencia congénita de cobalamina tipo C: debida a una deficiencia en los pasos precoces del metabolismo de la vitamina B12, combina las alteraciones de laboratorio de la aciduria metilmalónica con las de la homocistinuria. Los diez casos publicados de comienzo neonatal tuvieron atraso de crecimiento y maduración con aparición en los primeros meses de un SUH completo asociado con sangrado digestivo y frecuentemente insuficiencia respiratoria; todos murieron. Las autopsias mostraron en los riñones MAT predominantemente glomerular, con el agregado de MAT severa en los pulmones, marcada esteatosis grasa macrovacuolar hepática, cambios megaloblásticos en la médula ósea y atrofia de la mucosa gástrica con inflamación crónica.[173]

De los dos últimos grupos no hemos examinado personalmente ningún paciente.

EVOLUCION

La evolución de los niños con la forma "típica" (D+) es coincidente en las diversas series y está relacionada con el grado de afectación renal. En el período agudo la mortalidad mostró una dramática disminución a partir de la institución de la diálisis peritoneal como procedimiento terapéutico. A partir de las descripciones de Gasser y durante la década del 60, la mortalidad superaba el 45%. El grupo de Gianantonio logró disminuirla notablemente en período agudo llegándose en la actualidad a cifras que oscilan entre el 2 y el 4%. En la etapa prediálisis

es obvio que la causa de muerte se centraba en las alteraciones hidroelectrolíticas, especialmente la hiperpotasemia, la acidosis y la sobrecarga de volumen, infección sobreagregada.

En años siguientes, controlados estos parámetros, los niños fallecieron por compromiso neurológico, miocárdico, hipertensión grave, sobreinfección y, en menor proporción, por los trastornos de medio interno mencionados anteriormente.

Dada la gran incidencia del SUH en nuestro país, la evolución alejada tiene la máxima importancia por los problemas sociales, psicológicos, económicos que rodean la evolución de estos niños. Entre un 70 y un 75% de pacientes evolucionan favorablemente, recuperando su función renal, normalizando la tensión, negativizando su proteinuria persistiendo la hematuria microscópica por períodos variables. El resto se divide entre los pacientes que progresan lentamente a la insuficiencia renal crónica, los que persisten con distintos grados de disminución del filtrado glomerular, proteinuria y hematuria en períodos variables de tiempo, los que remiten y los menos, que progresan al fallo renal terminal.

Tufro[174] estudió un grupo de niños con antecedentes de haber padecido SUH asintomáticos, con creatininemia normal, normotenso y la mayoría sin proteinuria. El filtrado glomerular de estos niños medido por el clearance de inulina fue significativamente inferior a los controles y, llamativamente, no mostraron diferencias con las mediciones efectuadas mediante el clearence de creatinina. Los niños que habían tenido una etapa aguda leve, mostraron filtrado glomerular normal (Cin 92-110 ml/min/1,73 m^2), mientras que los que sufrieron de etapas agudas graves mostraron filtrado glomerular disminuido (Cin 20-66 ml/min/1,73 m^2 SC). La tasa de secreción de creatinina fue mayor en los pacientes que habían padecido SUH que en los normales, lo que explica la normalidad del clearance en estos pacientes. La hiperfiltración glomerular, como se deduce fácilmente, enmascara el comienzo de la insuficiencia renal crónica. Evaluando la reserva funcional renal, estimativa de la capacidad de hiperfiltración mediante una carga de proteínas, confirmaron la hiperfiltración. Un bajo porcentaje de niños no salieron de la etapa aguda y luego de largos períodos de oligoanuria desarrollaron insuficiencia renal crónica sin pasar por etapas intermedias.

Las alteraciones hematológicas juegan un rol preponderante en la etapa aguda, normalizándose aparentemente todos los parámetros estudiados. El avance en los conocimientos del metabolismo plaquetario y otros factores involucrados en la patogenia de esta enfermedad pueden cambiar estos conceptos y ya algunos pacientes han mostrado prolongación de las alteraciones de la función plaquetaria, con recuentos normales por períodos prolongados.[175] Las alteraciones extrarrenales dejan secuela en un muy bajo porcentaje de pacientes. Las secuelas neurológicas no reflejan en algunos pacientes la gravedad del compromiso del SNC en la etapa aguda.

Se describieron pacientes con diabetes post-SUH.[21]

Secuelas en otros órganos son excepcionales.

Obviamente, el SUH atípico (D-) tiene características totalmente diferentes a las descriptas para el SUH típico (D+) y ya fueron analizadas.

TRATAMIENTO

Una vez instalado el cuadro clínico, el tratamiento se dirige a corregir los trastornos hidroelectrolíticos y del estado ácido base provocados por la insuficiencia renal aguda, la uremia, la hipertensión arterial, la anemia y las manifestaciones extrarrenales que este síndrome provoca.

Insuficiencia renal aguda

Se debe restringir el aporte de líquidos a 1 ml/kg/hora.

La *hiperpotasemia* debe tratarse rápidamente si las cifras de potasio plasmático son mayores de 7 mEq/l con sustancias que provocan una rápida entrada del K a la célula. Se debe administrar bicarbonato de sodio, 2 ml/kg, gluconato de calcio 2 ml/kg, en solución de dextrosa al 10%. Algunos autores agregan insulina. Esta es una medida de emergencia, a la que debe recurrirse cuando no se pueden efectuar tratamientos dialíticos y debe derivarse al paciente.

Esto se complementa con la administración de resinas de intercambio catiónico, de calcio o de sodio, que deben indicarse a 1 g/kg/dosis diluido en solución glucosada (1 gramo en 4 ml) y administrado por sonda nasogástrica o enema a retener.

Debemos citar, pero con escasa experiencia todavía, la utilización de nebulizaciones con B agonistas, drogas que provocan entrada de K a la célula, mecanismo mediado por la noradrelina.

Si la insuficiencia renal aguda se prolonga o los tratamientos mencionados fracasan, se debe dializar al paciente.

La *hiponatremia* debe ser cuidadosamente evaluada y, dada la dificultad de su corrección, la diálisis peritoneal es el tratamiento más adecuado

TABLA 7

Fisiopatogenia de SUH/PTT (probables mecanismos de la trombosis de la microcirculación)

1. Lesión endotelial

2. Alteraciones del Factor von Willebrand (FvW)

	Alteración	Mecanismo
a. SUH (período agudo)	Aumento ULM-FvW (ocasional) Disminución de LM-FvW (ocasional)	– Lesión célula endotelial. – Consumo en trombos plaquetarios. – Proteolisis inespecífica.
b. PTT (episodio único) período agudo	Aumento ULM-FvW	– Lesión célula endotelial. – Déficit de «depolimerasa» (¿por anticuerpo?).
	Disminución LM-FvW	– Consumo en trombos plaquetarios. – Proteolisis inespecífica.
Período recuperación	Normal LM-FvW	
c. PTT (recurrente o crónica) Periodo recaida	Disminución o desaparición de ULM-FvW y LM-FvW (¿necesita cofactor?)	– Consumo en trombos plaquetarios.
Periodo remisión	Aumento ULM-FvW	– Lesión célula endotelial persistente (?). – Alteración en «depolimerasa» plasmática (?).

3. Alteración de la actividad fibrinolítica

– Disminución de síntesis y/o liberación de t-PA	– Lesión célula endotelial.
– Aumento de liberación de PAI-1	– Lesión célula endotelial.
– Déficit de actividad fribrinolítica en el endotelio glomerular y arteriolar renal.	– Lesión célula endotelial (?).

4. Alteraciones de la Prostaciclina (PGI_2)

a. Disminución del "Factor Estimulante de Prostaciclina" (FEP) (estimula síntesis de PGI_2 en la célula endotelial).
b. Inhibición o disminución de la producción de PGI_2 endotelial:
   - Por acción del plasma.
   - Por unión de ß -tromboglobulina a la célula endotelial.
c. Mayor o acelerada degradación de PGI_2:
   - Por acción del plasma.
   - Por menor capacidad plasmática para unir PGI_2.
d. Menor sensibilidad de las plaquetas a la PGI_2, por acción del plasma.
e. Disminución de la síntesis de PGI_2 por los leucocitos.

5. Agregantes plaquetarios

	Características
1. Proteína 37 kd	– Inhibida por Pl. o Ig G normal. – No inhibida por Pl. de niños o de paciente en fase aguda. – No se une a GP Ib o IIb–IIIa.
2. Calpaína	Agrega plaquetas por: – Activación directa (FL-C y Tx sintetasa). – Degradación de FvW y formación de fragmentos agregantes.
3. Déficit de Inhibidor (PAFI) o de Inhibidores de la agregación plaquetaria (?)	– Ig G normal (¿anticuerpo?). – Inhibe P 37 Kd o multímeros de FvW.
4. Otras actividades:	
– Verotoxina.	– Induce act. agregante en plasma.
– Neuraminidasa.	– Act. agregante.
– Multimeros anormales de FvW.	– Induce agregación.
– Anticuerpos antiplaquetas o complejos inmunes.	– Induce agregación (?) y aumentan Ig G en membrana.
– ADP, PAF, Trombina, etc.	– Act. agregante.

TABLA 8
Tratamiento del SUH/PTT

Tratamiento	Indicación	Dosis
1. Corticosteroides	PTT	Metilprednisona. - 1-5 mg/kg/día, oral.
	SUH asociado a colagenopatías, drogas, neoplasias, etc.	o 0,75-1,5 mg/kg/día, IV.
2. Antitrombóticos	SUH PTT	No útil. - Aspirina: 100-250 mg/día. - Dipiridamol: 500-900 mg/día, IV. - Ticlopidina: 500-700 mg/día.
3. Prostaciclina	SUH/PTT	No útil.
4. Transfusión de plasma normal congelado.	PTT SUH (adulto) SUH familiar	- 20-50ml/kg/d (inicial). - 10-30 ml/kg/2d (posteriomente).
Transfusión de sobrenadante de crioprecipitado	Igual.	Igual.
5. Plasmaféresis	PTT SUH adulto SUH familiar	- 30-60 ml/kg/día (inicial). - 20-50 ml/kg/2d (posteriormente).
6. Inmunoperfusión con proteína A de estafilococo	SUH/PTT asociados a neoplasias y/o quimioterapia	- 3 veces por semana, por 2 semanas (250-2000 ml de plasma).
7. Inmunosupresión	SUH/PTT asociados a procesos inmunes o recurrentes.	- Ciclofosfamida: 600 mg/m² IV, cada 3-4 semanas. - Azatioprina: 50-100 mg/m²/d, oral. - Vincristina: 1,2 mg/m², días 1, 4, 7 y 10 ó cada 7 días.
8. Esplenectomía	SUH PTT	No útil. Cuando no responde a los otros tratamientos.
9. Concentrado de inmunoglobulinas	PTT SUH (?)	- 0,5 g/kg/d, 5 días.
10. Concentrado de AT III	PTT (?) SUH (?)	
11. Vitamina E	SUH	No útil.
12. Otros tratamientos:		
- captropril	SUH	
- bloqueantes de los canales de Ca^{++}	SUH	
- glóbulos rojos Pl+	SUH	
- ácido aurintricar-boxílico	SUH/PTT	

en estos pacientes. Su mecanismo, hiponatremia por dilución, hace peligrosa las correcciones con soluciones conteniendo sodio.

La acidosis metabólica debe corregirse con los cálculos habituales, cuidando el aporte excesivo de sodio, por lo que en caso de acidosis metabólica severa o persistente, el recurso terapéutico es la diálisis.

La *uremia* elevada, sintomática, es indicación de diálisis.

La *nutrición* debe controlarse cuidadosamente. El aporte proteico, en niños con oligoanuria debe ser de 0,50 g a 1 g/kg con uremias superiores a 100 mg%.

Aun en situaciones en que los parámetros antes mencionados (Na-K-) sean normales, la prolongación de la oligoanuria y la restricción proteica pueden desnutrir al niño, por lo que se debe indicar diálisis peritoneal a fin de evitar la desnutrición.

La *anemia* debe corregirse cuando el hematócrito es inferior a 20% y se indican 10 ml/kg de glóbulos rojos sedimentados.

Concentrados de plaquetas están indicados solamente en pacientes en quienes las manifestaciones hemorrágicas son importantes.

Todos los tratamientos propuestos para tratar de actuar sobre los mecanismos fisiopatogénicos involucrados en esta enfermedad fueron exhaustivamente analizados por el Dr. Sánchez Avalos en la sección correspondiente a las alteraciones hematológicas.

La *hipertensión arterial*, si responde a mecanismos de sobrecarga de líquidos, debe manejarse con restricción de sodio, líquidos y eventual diálisis peritoneal.

Las crisis más severas deben tratarse con nifedipina, aplicada en forma sublingual.

Es raro el fracaso terapéutico con el uso de esta droga, pero ante esta eventualidad se puede recurrir a los utilizados anteriormente: nitroprusiato de sodio o diazóxido. ∎

BIBLIOGRAFIA

1. Hensley, W.J.:*Hemolytic anemia in acute glomerulonephritis*. Aust Ann Med 1952; 1: 180.
2. Gasser, C.; Gauthier, E.; Steck, A.: *Hemolytisch-uramische Syndrome*. Schweiz Med Wochenschr 1955; 85: 905-909.
3. Gianantonio, C.; Vitaco, M.; Mendilaharzu, F.; Gallo, G.; Sojo, E.: *Hemolytic Uremic Syndrome*. J Pediatr 1964; 64: 478-491
4. Arrizurieta, E.; Tufró, A.; Repetto, H.A.: *Síndrome urémico hemolítico*. En *Tratado de Nefrología* (2° e.), 1993. Martínez Maldonado, M.; Rodizio, J.L.; Herrera Acosta, J., Edit. Norma de Madrid, Cap. 32, 1993.
5. Drummond, K.: *HUS then and now*. N Engl J Med 1985; 312: 116-118.
6. Kaplan, B.: *Recent advances in the understanding of the pathogenesis of HUS*. Pediatr Nephrol 1990 Vol 4; 276-281.
7. Shelan, D.; Ryan, E.; Spate, M.; Morris, M.; Hurley, R.; Hill, R.: *Methylmalonic acidemia: 6 years clinical experience with two variants unresponsive to vitamin B 12 therapy*. Can Med Assoc J 1978; 19: 1230-1235.
8. Keusch, G.T.; Grady, G.F.; Mata, L.J. et al: *The pathogenesis of shigella diarrhea 1 enterotoxin production by S. dysenteriae*. J Clin Invest 51: 1212, 1972.
9. O'Brien, A.D.; Laueck, G.D.; Griffin, D.E.: *Isolation and characterization of S. dysenteriae 1 (shiga) toxin purified by anti-shigatoxin affinity chromatography*. Infect Immun 30: 170, 1980.
10. Olsnes, S.; Eikild, K.: *Isolation and characterization of a shigella shigae cytotoxin*. J Biolog Chem 256: 8732, 1981.
11. Eikild, K.; Olsnes, S.: *Animal toxicity of Shigella dysenteriae cytotoxin: evidence that the neurotoxic, enterotoxic and cytotoxic activities are due to one toxin*. J Immunol 130: 380, 1983.
12. Brown, J.E.; Griffin, D.E.; Rothman, S.E. et al: *Purification and biological characterization of shiga toxin from Shigella dysenteriae 1*. Infect Immun 36: 996, 1982.
13. O'Brien, A.D.; Laveck, G.D.: *Purification and characterization of a Shigella dysenteriae 1-like toxin produced by Escherichia coli*. Infect Immun 40: 675, 1983.
14. Bartlett, A.V.; Prado, D.; Cleary, T.G. et al: *Production of shigatoxin and other cytotoxins by serogroups of Shigella*. J Infect Dis 154: 996, 1986.
15. Prado, D.; Cleary, T.G.; Pickering, L.K. et al: *The relationship between cytotoxin production and clinical features in shigellosis*. J Infect Dis 154: 149, 1986.
16. Konowalchuck, J.; Speirs, J.I.; Starvic, S.: *Vero response to a cytotoxin of Escherichia coli*. Infect Immun 18: 775,1977.
17. Cleary,T.G.; Mathewson, J.J.; Faris, E. et al: *Shiga-like cytotoxin production by enteropathogenic Escherichia coli serogroups*. Infect Immun 47: 335, 1985.
18. Jackson, M.P.; Newland, J.W.; Holmes, R.K. et al: *Nucleotide sequence analysis of the structural gene of shiga-like toxin I by bacterophage 933J from E. coli*. Microbiol Pathogen 2: 147, 1987.
19. Jackson, M.P.; Strockbine, N.A.; Newland, J.W. et al: *DNA sequence comparisons of shigatoxin, shiga-like toxin I and shiga-like toxin II. International Symposium, and Workshop on Verocytotoxin Producing E. coli Infections*. Toronto, julio 12-15, 1987.
20. Strockbine, N.A.; Marques, L.R.M.; Newland, J.W. et al: *Two toxinconverting phages from Escherichia coli 0157:H7 strain 933 encode antigenically distinct toxins with similar biological activities*. Infect Immun 53: 135, 1986.
21. Farmer, J.J.; Davis, B.R.: *H7 antiserum-sorbitol fermentation medium: a single tube screening medium for detecting Escherichia coli 0157:H7 associated with hemorrhagic colitis*. J Clin Microbiol 22: 620, 1985.
22. Krishnan, C.; Fitzgerald, V.A.; Dakin, S.J.; Behme, R.J.: *Laboratory investigation of outbreak of hemorrhagic colitis caused by Escherichia coli* 0157:H7. J Clin Microbiol 25: 1043, 1987.

23. March, S.B.; Ratnam, S.: *Sorbitol-MacConkey medium for detection of Escherichia coli 0157:H7 associated with hemorrhagic colitis.* J Clin Microbiol 23: 869, 1986.
24. Karmali, M.A.: *Infection by Verocytotoxin-producing Escherichia coli.* Clin Microbiol Rev 2: 15, 1989.
25. Smith, H.R.; Scotland, S.M.: *Vero cytotoxin-producing strains of Escherichia coli.* J Med Microbiol 26: 77, 1988.
26. Bopp, C.A.; Greene, K.D.; Downes, F.P. et al: *Unusual Verotoxin-producing Escherichia coli associated with hemorrhagic colitis.* J Clin Microbiol 25: 1486, 1987.
27. Dorn, C.R.; Scotland, S.M.; Smith, H.R. et al: *Properties of Verocytotoxin-producing Escherichia coli of human and animal origin belonging to serotypes other than 0157:H7.* Epidemiol Infect 103: 83, 1989.
28. Levine, M.M.: *E. coli that cause diarrhea: Enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic and enteroadherent.* J Infect Dis 155: 377, 1987.
29. Pai, C.H.; Ahmed, N.; Lior, H. et al: *Epidemiology of sporadic diarrhea due to Verocytotoxin producing E. coli. A two year study.* J Infect Dis 157: 1054, 1988.
30. Pollard, D.R.; Johnson, W.M.; Lior, H. et al: *Rapid and specific detection of Verotoxin genes in Escherichia coli by the polymerase chain reaction.* J Clin Microbiol 28: 540, 1989.
31. Smith, H.W.; Green, P.; Parsell, Z.: *Vero cell toxins in Escherichia coli and related bacteria: transfer by phage and conjugation and toxic action in laboratory animals, chickens and pigs.* J Gen Microbiol 129: 3121, 1983.
32. Riley, L.W.; Remis, R.S.; Helgerson, S.D.; McGee, H.B.; Wells, J.G.; Davis, B.R.; Herbert, R.J.; Olcott, E.S.; Johnson, L.M.; Hargrett, N.T.; Blake, P.A.; Cohen, M.L.: *Hemorrhagic colitis associated with a rare Escherichia coli serotype.* N Engl J Med 308: 681, 1983.
33. Riley, L.W.: *The epidemiologic, clinical and microbiologic features of hemorrhagic colitis.* Ann Rev Microbiol 41: 383, 1987.
34. Peterson, R.B.; Meseroll, W.P.; Sharago, G.G.; Gooding, C.A.: *Radiographic features of colitis associated with the hemolytic uremic syndrome.* Radiology 118: 667, 1976.
35. Johnson, W.M.; Lior, H.; Beznason, G.S.: *Citotoxic Escherichia coli 0157:H7 associated with haemorrhagic colitis in Canada.* Lancet 1: 76, 1983.
36. Pai, C.H.; Gordon, R.; Sims, H.V. et al: *Sporadic cases of hemorrhagic colitis associated with Escherichia coli 0157:H7: clinical, epidemiologic and bacteriologic features.* Ann Intern Med 101: 738, 1984.
37. Smith, H.R.; Rowe, B.; Gross, R.J. et al: *Haemorrhagic colitis and vero cytotoxin-producing Escherichia coli in England and Wales.* Lancet 1: 1062, 1987.
38. O'Brien, A.D.; Lively, I.A.; Chen, M.E. et al: *Escherichia coli 0157:H7 strains associated with haemorrhagic colitis in the United States produce a Shigella dysenteriae 1 type (shiga)- like cytotoxin.* Lancet 1: 702, 1983.
39. Spika, J.S.; Parsons, J.E.; Nordenberg, D. et al: *Hemolytic uremic syndrome and diarrhea associated with E. coli 0157:H7 in a day care center.* J Pediatr 109; 287, 1986
40. Wells, J.G.; Davis, B.R.; Wachsmuth, K. et al: *Laboratory investigation of haemorrhagic colitis outbreaks associated with a rare Escherichia coli serotype.* J Clin Microbiol 18: 512, 1983.
41. Borczyk, A.A.; Karmali, M.; Lior, H. et al: *Bovine reservoir for verotoxin-producing Escherichia coli 0157:H7.* Lancet 1: 98, 1987.
42. Mai, V.; Carter, A.; Duncan, L. et al: *Kindergarten outbreak of Escherichia coli 0157: infection associated with a farm visit.* International Symposium and Workshop on Verocytotoxin-Producing Escherichia coli Infections. Toronto, julio 12-15, 1987.
43. Sherwood, D.; Snodgrass, D.R.; O'Brien, A.D.: *Shiga-like toxin production from Escherichia coli associated with calf diarrhea.* Vet Rec 116: 217, 1985.
44. Doyle, M.P.; Schoeni, J.L.: *Isolation of Escherichia coli 0157:H7 from retail fresh meats and poultry.* International Symposium and Workshop on Verocytotoxin-Producing Escherichia coli infections. Toronto, julio 12-15, 1987.
45. Orskov, F.; Orskov, I. Villar, J.A.: *Cattle as reservoir of verotoxin-producing E. coli 0157:H7.* Lancet 2: 276, 1987.
46. Griffin, P.M.; Ostroff, S.M.; Tauxe, R.V. et al: *Illnesses associated with Escherichia coli 0157:H7 infections.* Ann Intern Med 109: 705, 1988.
47. López, E.L.; Díaz, M.; Devoto, S. et al: *Evidence of infection with organisms producing Shiga-like toxins in household contacts of children with hemolytic uremic syndrome.* Pediatr Infect Dis J 10: 20, 1991.
48. Karmali, M.A.; Petric, M.; Lim, C. et al: *The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing Escherichia coli.* J Infect Dis 151: 775, 1985.
49. López, E.L.; Díaz, M.; Grinstein, S.; Devoto, S. Mendilaharzu, F.; Murray, B.E.; Ashkenazi, S.; Rubeglio, E.; Woloj, G.M.; Vázquez, M.; Turco, M.; Pickering, L.K.; Cleary, T.G.: *Hemolytic uremic syndrome and diarrhea in argentine children: the role of shiga like toxins.* J Infect Dis 160: 469, 1989.
50. Gransden, W.R.; Damm, M.A.; Anderson, J.D.; Carter, J.E.; Lior, H.: *Further evidence associating hemolytic uremic syndrome with infection by Verotoxin-producing Escherichia coli 0157:H7.* J Infect Dis 154: 522, 1986.
51. Neill, M.A.; Tarr, P.I.; Clausen, C.; Christie, D.L.; Hickman, R.O.: *Escherichia coli 0157:H7 as the predominant pathogen associated with the hemolytic uremic syndrome: A prospective study in the Pacific Northwest.* Pediatrics 109: 287, 1986.
52. Steele, B.; Goldie, J.; Alexopoulou, I.; Shimizu, A.: *Postpartum haemolytic uremic syndrome and verotoxin-producing Escherichia coli.* Lancet 1: 511, 1984.
53. Stenger, K-O, Windler, F.; Karcha, H.; von Wulffen, H., Heesemann, J.: *Hemolytic uremic syndrome associated with an infection by verotoxin-producing Escherichia coli 0111 in a woman on oral contraceptives.* Clin Nephrol 29: 153, 1988.
54. Brown, C.B.; Robson, J.S.; Thomson, D.; Clarkson, A.; Cameron, J.S.; Ogg, C.S.: *Haemolytic uremic syndrome in women taking oral contraceptives.* Lancet 1: 1479, 1973.
55. Karch, H.; Heeseman, J.R.; Laufs, A. et al: *A plasmid of enterohemorrhagic Escherichia coli 0157:H7 is required for expression of a new fimbrial antigen and for adhesion to epithelial cells.* Infect Immun 55: 455, 1986.
56. Levine, M.M.; Xu, J. Kaper, J.B. et al: *A DNA probe to identify enterohemorrhagic colitis and other serotypes that cause hemorrhagic colitis and hemolytic uremic syndrome.* J Infect Dis 156: 175, 1987.
57. Sjogren, R.; Pintado, I.; Fritz, D. et al: *Comparison of enteric infection with high and low shiga-like toxin-producing isogenic strains of rabbit enteroadherent E. coli.* International Symposium and Workshop on Verocytotoxin Producing Escherichia coli Infections. Toronto, julio 12-15, 1987.
58. Sherman, P.; Soni, R.; Petric, M. et al: *Surface properties of the verocytotoxin-producing Escherichia coli 0157:H7.* Infect Immun 55: 1824, 1987.
59. Takao, T.; Tanabe, T.; Hong, V.M. et al: *Indentity of molecular structure of Shiga-like toxin (VT-1) from E. coli 0157:H7 with that of Shiga-toxin.* Microb Pathog 5: 357, 1988.
60. Schmitt, C.K.; Mckee, M.L.; O'Brien, A.D.: *Two copies of*

Shiga-like toxin II-related genes common in EHEC strains responsible for the strain E32511. Infect Immun 59: 1065, 1991.

61. Ostroff, S.M.;Tarr, P.I.; Neill, M.A. et al: *Toxin genotypes and plasmid profiles as determinants of systemic sequelae in E. coli 0157:H7 infections.* J Infect Dis 160: 994, 1989.
62. Wadolkowski, E.A.; Sung, L.W.; Burris, J.A. et al: *Acute renal tubular necrosis and death of mice orally infected with Escherichia coli strains that produce Shiga-like toxin II.* Infect Immun 58: 3959, 1990.
63. Lingwood, C.A.; Law, H.; Richardson, S. et al: *Glycolipid binding of purified and recombinant Escherichia coli produced Verotoxin in vitro.* J Biol Chem 262: 8834, 1987.
64. López, E.L.; Devoto, S.; Fayad, A.; Cánepa, C.; Morrow, A.; Cleary, T.G.: *Association between severity of gastrointestinal prodrome and long-term prognosis in classic hemolytic uremic syndrome.* J Pediatr 120: 210, 1992.
65. Waddell, T.; Head, S.; Petric, M. et al: *Globotriosyl ceramide is specifically recognized by the E. coli Verocytotoxin.* Biochem Biophys Res Commun 152: 674, 1988.
66. Endo, Y.; Mitsui, K.; Motizuki, M. et al: The mechanism of action in ricin and related toxin lectins on eukaryotic ribosomes. J Biol Chem 262: 5908, 1987.
67. Endo, Y.; Tsurugi, K.; Yutsudo, T. et al: *Site of action of a Verotoxin (VT-2) from Escherichia coli 0157:H7 and of Shiga toxin on eukaryotic ribosomes: RNA N-glycosidase activity of the toxins.* Eur J Biochem 171: 45, 1988.
68. Furutani, M.; Ito, K.; Oku, Y. et al: *Demonstration of RNA N-glycosidase activity of a Verotoxin (VT2 variant) produced by Escherichia coli 091:H21 from a patient with the hemolytic uremic syndrome.* Microbiol Immunol 34: 387, 1990.
69. Saxena, S.K.; O'Brien, A.D.; Ackerman, E.J.: *Shiga toxin, Shiga-like toxin II variant, and ricin are all single-site RNA N-glycosidases of 28 S RNA when microinjected into xenopus oocytes.* J Biol Chem 264: 596, 1989.
70. Brown, J.E.; Obrig, T.G.; Ussery, M.A. et al: *Shiga toxin from Shigella dysenteriae 1 inhibits protein synthesis in reticulocyte lysates by inactivation of aminoacyl-tRNA binding.* Microb Pathog 1: 325, 1986.
71. Brown, J.E.; Sethabutr, O.; Jackson, M.P. et al: *Hybridization of Escherichia coli producing shiga-like toxin I, shiga-like toxin II, and a variant of shiga-like toxin II with synthetic oligonucleotide probes.* Infect Immun 57: 2811, 1989.
72. Igarashi, K.; Ogasawara, T.; Ito, K. et al: *Inhibition of elongation factor 1-dependent aminoacyl-tRNA binding to ribosomes by Shiga-like toxin 1 (VT1) from Escherichia coli 0157:H7 and by Shiga toxin.* FEMS Microbiol Lett 44: 91, 1985.
73. Obrig, T.G.; Moran, T.P.; Colinas, R.J.: *Ribonuclease activity associated with 60S ribosome-inactivating proteins ricin Am phytolaccin and Shiga toxin.* Biochem Biophys Res Commun 130: 879, 1985.
74. Ogasawara, T.; Ito, K.; Igarashi, K. et al: *Inhibition of protein synthesis by a Vero toxin (VT2 of Shiga-like toxin II) produced by Escherichia coli 0157:H7 at the level of elongation factor 1-dependent aminoacyl-tRNA binding to ribosomes.* Microb Pathog 4: 127, 1988.
75. Calderwood, S.B.; Buclair, F. et al: *Nucleotide sequence of the Shiga-like toxin genes of E. coli.* Proc Natl Acad Sci USA 84: 4364, 1987.
76. Huang, A.; de Grandis, A.S.; Friesen, J. et al: *Cloning and expression of the genes specifying Shiga-like toxin production on Escherichia coli H19.* J Bacteriol 166: 375, 1986.
77. Ito, H.; Tera, A.; Kurazono, H. et al: *Cloning and nucleotide sequencing of Verotoxin 2 variant genes from E. coli 091: H21 isolated from a patient with HUS.* Microb Pathog 8: 47, 1990.
78. Fong, J.S.; Dechadarevian, J.P.; Kaplan, B.S.: *Haemolytic uremic syndrome: current concepts and management.* Ped Clin N Amer 29: 835, 1982.
79. Sánchez Avalos, J.; Vitacco, M.; Molinas, F. et al: *Coagulation findings in the hemolytic-uremic syndrome.* J Pediatr 76: 538, 1970.
80. Montgomery, R.R.; Hathaway, W.E.: *The hemolytic uremic syndrome.* En Mc Intosh R.M.; Guggenheim, S.J.; Schrier, R.W. et al (eds): *Kidney Disease. Hematologic and Vascular Problems.* Wiley, Nueva York, págs. 89-105.
81. Habib, R. Mathieu, H.; Royer, P.: *Le syndrome hémolytique et urémique de l'enfant. Aspects cliniques et anatomiques dans 27 observations.* Nephron 4: 139, 1967.
82. Richardson, S.E.; Jagadha, V.; Smith, C.L. et al: *Comparative pathology of the hemolytic uremic syndrome associated with verotoxin-producing Escherichia coli infection and experimental disease in rabbits produced by parenteral VT challenge.* International Symposium and Workshop on Verocytotoxin-Producing Escherichia coli Infections. Toronto, julio 12-15, 1987.
83. Kavi, J.; Chant, I.; Maris, M. et al: *Cytopathic effect of verotoxin and endothelial cell.* Lancet 2: 1035, 1987.
84. Lingwood, C.; Petric, M.; Brunton, J. et al: *Glycolipid receptor for verotoxin.* International Symposium and Workshop on Verocytotoxin-Producing Escherichia coli Infections. Toronto, julio 12-15, 1987.
85. Obrig, T.G.; Vecchio, P.H.D.; Brown, E.J. et al: *Direct cytotoxic action of Shigatoxin on human vascular endothelial cells.* Infect Immun 56: 2373, 1988.
86. Rose, P.E.; Enayat, S.M.; Sunderland, R. et al: *Abnormalities of factor VIII-related protein multimers in the haemolytic uremic syndrome.* Arch Dis Child 59: 1133, 1984.
87. Moake, J.L.; Byrnes, J.J.; Troll, J.H. et al: *Abnormal VIII: von Willebrand factor patterns in the plasma of patients with the hemolytic-uremic syndrome.* Blood 64: 592, 1984.
88. Kavi, J.; Chant, I.; Taylor, M. et al: *The role of factor VIII and verocytotoxin-producing Escherichia coli in the pathogenesis of the haemolytic uraemic syndrome.* International Symposium and Workshop on Verocytotoxin-Producing Escherichia coli Infections. Toronto, julio 12-15, 1987.
89. Remuzzi, G.; Misiani, R.; Marchesi, D. et al: *Haemolytic uraemic syndrome: deficiency of plasma factor(s) regulating prostacyclin activity?* Lancet 2: 871, 1978.
90. Turi, S.; Beattie, T.J.; Belch, J.J. et al: *Disturbances of prostacyclin metabolism in children with hemolytic uremic syndrome and in first degree relatives.* Clin Nephrol 25: 193, 1986.
91. Schlegel, N.; Maclouf, J.; Loirat, C. et al: *Absence of plasma prostacyclin stimulating activity deficiency in hemolytic uremic syndrome.* J Pediatr 111: 71, 1977.
92. Van Wieringen, P.M.V.; Monnens, L.A.H.; Bakkeren, J.A.J.M.: *Hemolytic-uremic syndrome: absence of circulating endotoxin.* Pediatrics 58: 561, 1976.
93. De Cristofano, M.G.; Fayad, A.; Ferraris, J.; Cortinez, C.; Ramírez, J.; Ascione, A.; Gianantonio, C.: *Síndrome Urémico Hemolítico de la infancia. Su relación con la presencia de verotoxina libre fecal.* Arch Arg Pediatr 84: 339, 1986.
94. Novillo, A.; Voyer, L.E.; Cravioto, R.; Freire, M.C.; Castaño, G.; Wainstein, R.; Binztein, N.: *Haemolytic uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and verotoxin neutralizing antibodies.* Pediatr Nephrol 2: 288, 1988.
95. López, E.L.; Gianantonio, C.A.; Cleary, T.G.: *The Hemolytic Uremic Syndrome in Argentina.* En Kaplan, B.; Trompeter,

R.S.; Moake, J. (eds): *Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombocytopenic Purpura*. New York, Marcel Dekker, p. 89-96, 1992.
96. López, E.L.; Devoto, S.; Contrini, M.M.; De Rosa, M.F.; Pebe, V.; Maiorini, E.; Xifró, M.; Sordo, M. Rabinovich, L.; Woloj, G.M.; Fayad, A.; Riaño Garcés, M.; Cánepa, C.; Cleary, T.G.: *Asociación de diarrea con sangre, presencia de verotoxina en materia fecal y síndrome urémico hemolítico (SUH). Actas de las XXII Jornadas Pediátricas del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez"*. Junio 1992.
97. Kaplan, B.S.; Chesney, R.W.; Drummond, K.N.: *Hemolytic uremic syndrome in families*. N Engl J Med 292: 1090, 1975.
98. Mobassaleh, M.; Gross, S.K.; McCluer, R.H.; Donahue-Rolfe, A. Keusch, G.T.: *Quantitation of the rabbit intestinal glycolipid receptor of shiga toxin*. Gastroenterology 97: 384, 1989.
99. Ashkenazi, S.; May, L.; La Rocco, M.; López, E.L.; Cleary, T.G.: *The effect of postnatal age in the adherence of enterohemorrhagic E. coli to rabbit intestinal cells*. Pediatr Res 29: 14, 1991.
100. Gianantonio, C.: *Past and present of HUS in Argentina. In Renal Emergencies (1984)* Edited by T. Strauss and N. Nyhoff Boston pp 13-20.
101. López, E. Gianantonio, C.; Cleary, T.: *The Hemolytic Uremic Syndrome in Argentina. Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocitopenic Purpura*. Ed por Bernard Kaplan. Marcel Dekker Inc N.Y. (1992) pp 89-97.
102. Mildford, D.; Taylor, C.; Gutterigde, B. Hall, S. Rowe, B. Kleanthous, H.: *HUS in British Isles* 1985-1988. Arch Dis Child (1990) 65: 716-721.
103. Rowe, P.; Orrbine, E.; Wells, G.; MacLaine, P.: *The epidemiology of HUS in Canada* 1986-1988. J Pediatr (1991) 119: 218-224.
104. Brandt, J. Fouser, S. Watkins, S.; Zelicovik, I.; Avner, E.: *E coli 0157:H7 following ingestion of contaminated hamburgers* (1993) JASN Vol 4 N° 3: 313.
105. López, E.; Devoto, S.; Fayad, A.; Canepa, C.; Morrow, A.; Cleary, T.: *Association between severity of GI prodroms and long term prognosis in classic HUS*. J Pediatr (1992) 120: 210-215.
106. Serebruany,V.; Cristenson, M.; Pescetti, J.; McLean, R.: *Hipoproteinemia in the HUS in childhood*. Ped Nephrol (1993) 7: 72-7315.
107. Exeni, R.; Grimoldi, I.; Amore, A.; Antonuccio, M.: *Nuestra experiencia en el diagnóstico, evolución y tratamiento del SUH*. Cuadernos de Pediatría Abbott (1981) N° 65 págs. 53-64.
108. Habib, R.; Mathieu, H.; Royer, P.: *Le syndrome hemolytique et uremique de l'enfant*. Nephron (1967) 4: 139-172.
109. Exeni, R.; Grimoldi, I.; Amore, A.; Antonuccio, M.: *Función tubular en niños con SUH*. Arch Arg Pediatr (1977) 75: 149-153
110. Arieff, A.: *Central pontine mielinolysis is complication of hyponantremia or its therapy*. Kidney Int (1990) 37: 262.
111. Masry, S.: *Divalent ion metabolism in patient with acute renal failure*. Kidney Int (1974) 5: 437.
112. Exeni, R.; Laso, M.; Grimoldi, I.; Antonuccio, M.; Amore, A.; Exeni, C.; Bogado, C.; Zanchetta, C.: *Alteraciones del metabolismo fosfocálcico en niños con IRA provocada por el SUH*. III Congreso Alanepe 7-11 junio 1992.
113. Grunfeld, B.: *Actividad de la renina plasmática en el SUH*. SLAIP XVII Trabajo N° 50 (19)
114. Gianantonio, C.; Vitaco, M.; Mendilaharzu, F.; Gallo, G.; Sojo, T.: *Hemolytic Uremic Syndrome*. Nephron (1973) 111: 174-192.
115. Rooney, J.; Anderson, R.; McD and Hopkins, I.: *Clinical and pathologic aspects of CNS involvement in the HUS*. Proc Aust Assoc Neurol (1971) 8: 67-75.
116. Siegler, R.: *Central Nervous System Involvement in the HUS.Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocitopenic Purpura*. Ed Bernard Kaplan Marcel Dekker Inc N.Y. (1992) 113-130.
117. Council on Scientific Affairs. Jacobson H.G.: *Positron emision tomography*. JAMA (1988) 260: 2704-2710.
118. Loo, S.; Harmon, W.; Gabbay, K.: *Hyperglycemia associated with the HUS*. Pediatr Res (1977) 11: 518-523.
119. Andreoli, S.; Bergstein, J.: *Development of insulin-dependent diabetes mellitus during the HUS*. J Pediatr (1982) 100: 541-545.
120. Taylor, G.; White, R.; Winterborn, M.; Rowe, B.: *HUS: clinical experience of an outbreak in the West Midlands*. Br. Med J (1986) 292: 1513-1516.
121. Poulton, J.; Taylor, C.; De Giovanni, J.: *Dilated cardiomiopathy associated with HUS*. Br Heart J (1987) 57: 181-183.
122. Upadhyaya, K.; Barwick, K.; Fishaut, M.; Kashgarian, M.; Siegel, N.: *The importance of nonrenal involvement in HUS*. Pediatrics (1980) 65: 115-120.
123. Siegler, R.: *Cardiovascular involvement in the HUS. In the HUS and PTT*. Ed Bernard Kaplan Marcel Dekker Inc NY 1992, 143-147.
124. Ray, C.; Portman, J.; Stamm Hickman, R.: *HUS and myocarditis*. Am J Dis Child (1971) 122: 418-420.
125. Kaplan, B.: *Recurrent HUS. En HUS and PTT*. Ed por Kaplan B M Dekker Inc N.Y 1992, 151-161.
126. Zachwieja, J.: *Familial Recurrent HUS with hypocomplementemia*. Ped Nephrol (1992) 6: 221-222.
127. Bogdanovic, C.; Cvoric, A.; Nikolic, V.; Sindjik, M.: *Recurrent Uremic Hemolytic Syndrome with hypocomplementemia*. Pediatr Nephrol. (1988) 2: 236-238.
128. Taylor, C.M.; Lote, C.: *Prostacyclin in diarrhoea-associated HUS*. Ped Nephrol (1993) 7: 513-519.
129. Levin, M.; Elkton, K.; Noakes, T.; Buckle, A.; Dillom, M.; Hardisty, R.; Barrat, M.: *Inhibitor of prostacyclin production in sporadic HUS*. Arch Dis Child. (1993) 58: 703-708.
130. Gomperts, E.; Sessel, L.; Du Plessis, V.; Hersch, C.: *Recurrent post-partum HUS*. Lancet (1980) 2: 356-358.
131. Hoorntje, S.; Prins, E.; Smith, A.; Donker, A.B.: *Reversal of long-standing renal insufficiency by captopril in a patient with relapsing HUS due to an oral contraception*. Ann Intern Med (1981) 94: 355-357.
132. Hauglustaine, D.; Van Damme, B.; Vanreterghem, Y.; Michielsen, P.: *Recurrent HUS during contraception*. Clin Nephrol (1981) 15: 148-151.
133. Rifle, G.; Chalopin, J.; Genin, R.; Jutravo, E.; Severae, J.; Balte, F.: *Syndrome hemolytique et uremique recidivant*. J Urol Nephrol (Paris) (1979) 85: 331-335.
134. Carreras, L.; Romero, R.; Requesens, C.; Oliver, A.; Carrera, M.; Clavo, M.; Alsina, J.: *Familial hypocomplementemic HUS with HLA-A3-B7* haplotype JAMA (1981) 245: 602-604.
135. Sennesael, J.; Vanden Houte, K.; Spapen, H.; de Bruyne, R.; Verdeleen, D.: *Recurrent HUS and metastatic malignacy*. Am J Nephrol (1987) 7: 60-64.
136. Imerslund, O.: *Idiopathic chronic megaloblastic anemia in children*. Acta Pediatr (suppl) (1960) 1: 119.
137. Grasbeck, R.; Godin, R.; Kantero, I.; Kuhlback, B.: *Selective vitamin B12 malabsorption and proteinuria in young people: a syndrome*. Acta Med Scand (1960) 167: 289.
138. Wolff, J.A.; Strom, C.; Griswold, W.; Sweetman, F.; Kolovich, S.; Prodanos, C.; Nyhan, W.: *Proximal Renal Tubular Acidosis and mathylmalonic acidemia*. J Neurogenetics (1985) 2: 31-39.
139. Baumgartner, E.; Wick, H.; Maurer, R.; Egli, N.: *Steinmann Congenital defect in intracellular cobalamin metabolism resulting in homocystinuria and methylmalonic acidemia*. Helv Pediatr Acta (1979) 34: 465-482.

140. Doyon, J.; Russo, P.; Sonsino, E.; Ogier, H.: *Congenital anomaly of vitamin B12 metabolism*. Lab Invest (1990) 62: 3P.
141. Collin, Y.; Lahdevirta, J.; Jokinen, E: *Selective vitamin B12 absorption with proteinuria*. Nephron (1979) 23: 297-303.
142. Wilcken, D.; Dudman, N.: *Mechanism of thrombogenesis and accelerated atherogenesis in homocystinemia*. Haemostasis 19 (suppl1) (1989) 14: 23.
143. Herbert, D.; Kim, E.; Sibley, R.; Mauer, M.: *Post-transplantation outcome of patients with HUS: update*. Pediatr Nephrol (1991) 5: 161-167.
144. Herbert, D.; Sibley, R.K.; Mauer, S.M.: *Recurrency of HUS in renal transplant recipients*. Kidney Int (1986) 30: S51-S58.
145. Gagnadoux, M.; Broyer, M.; Habib, R.: *Renal Transplantation in HUS*. Pediatr Nephrol (abstract) (1989) 3: C184.
146. Repetto, H.H.; Vásquez, L.; Palti, G.; Calvo, P.: *Renal Transplantation in children with idiopathic "classic" HUS*. Pediatr Nephrol (1989) (Abstract) 3 C185.
147. Bassani, C.E.; Ferraris, J.; Gianantonio, C.; Ruiz, S.; Ramírez, J.: *Renal transplantation in patient with classical HUS*. Pediatr Nephrol (1991) 5: 607-612.
148. Bosnib, S.; Ercolani, L.; Ngheim, D.; Hamilton, H.: *Recurrent thrombotic microangiopathy in renal allograft*. Am J Med (1985) 79: 520-527.
149. Mochon, M.; Kaiser, B.; de Chadarevian, J.; Polinski, M.; Baluarte, H.: *Cerebral Infarct with recurrence of HUS in a child following renal transplantation*. Ped Nephrol (1992) 6: 551-552.
150. Cameron, S.: *Recurrent disease in renal allografts*. Kidney Int (1993) S43 91-94.
151. Wiles, P.; Soloman, I.; Lawler, W.; Mallick, N.; Johnson, M.: *Inherited plasma factor deficiency in HUS*. Lancet (1981) 1105-1106.
152. Bergstein, J.M.: *Mechanism of and morphologic response to renal injury: Dysfunction of coagulation*. En Edelmann CM (ed); Pediatric Renal Diseases. 1978; Little Brown Co; p. 150-165.
153. De Chadarévian, J.P.; Kaplan, B.S.: *The hemolytic-uremic syndrome of childhood*. Persp Pediatr Pathol. 1978; 4: 465-478.
154. Churg, J.: *Coagulation and the kidney*. Churg J. Spargo B H, mostofi, F.K (eds). En *Kidney Disease: Present Status*. Williams & Wilkins Co. 1979; p. 140-161.
155. Levy, M.; Gagnadoux, M.F.; Habib, R.: *Pathology of hemoluytic-uremic syndrome in children*. En Remuzzi G (eds). *Hemostasis, Porstaglandins and Renal Diseases*. Raven Press, N.Y. 1980; p. 383-398.
156. Spargo, B.H.; Seymour, A.E.; Ordoñez, N.G.: *Hemolytic-uremic Syndrome*. En: *Renal Biopsy with Diagnostic and Therapeutic Implications*. J. Willey & Sons. 1980; p. 266-290.
157. Habib, R.: *Syndrome hémolytique et uremique*. En: Royer P, Habib R.; Mathieu H.; Broyer, M.: *Nephrologie Pediatrique*. Flamarion. 1983; p. 401-413.
158. Richardson, S.E.; Karmali, M.A.; Becker, L.E.; Smith, C.R.: *The histopathology of the hemolytic uremic syndrome associated with verotoxin-producing E. coli infections*. Hum Pathol. 1988; 19: 1102-1108.
159. Koitabashi, Y.; Rosenber, B.F.; Shapiro, H.; Bernstein, J.: *Mesangiolysis: An important glomerular lesion in thrombotic microangiopathy*. Modern Pathol. 1991; 4: 161-166.
160. Courtecuisse, V.; Habib, R.; Monnier, C.: *Nonlethal hemolytic and uremic syndrome in children: An electron-microscope study from renl biopsies in 6 cases*. Exper Molec Pathol. 1967; 7: 327-343.
161. Upadhyask, K.; Barwick, K.; Fischaut, M.; Kashgarian, M.; Siegel, N.J.: *The importance of nonrenal involvement in hemolytic-uremic syndrome*. Pediatrics. 1980; 65: 115-120.
162. Guyot, C.; Renoult, E.; Roze, J.C.: *Severe multisystemic involvement in hemolytic-uremic syndrome*. Pediatr Nephrol 1988; 2: C117.
163. Schwint, O.; Gallo, G.E.; Becú, L.M.: *Cardiac lesions in uremic-hemolytic syndrome. XVIIIth Internat. Congress of the International, Academy of Pathology*. 1990; abstr. N° 53.
164. Rooney, J.C.; Anderson, R.M.; Hopkins, I.J.: *Clinical and pathological aspects of central nervous system involvement in the hemolytic-uremic syndrome*. Aust Paediatr J. 1971; 7: 28-33.
165. Andreoli, S.; Bergstein, J.: *Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and calcinosis after the hemolytic-uremic syndrome*. J Pediatr. 1987; 110: 816-817.
166. Gianantonio, C.A.; Vitacco, M.; Mendilaharzu, F.; Gallo, G.E.: *The hemolytic uremic syndrome: Renal status of 76 patients at long term follow-up*. J Pediatr. 1968; 72: 757-764.
167. Farr, M.J.; Roberts, S.; Morley, A.R.; Dewar, P.J.; Roberts, D.F.; Uldall, P.R.: *The haemolytic-uremic syndrome: A family study. Qart J Med*. 1975; 44: 161-188.
168. Proia, A.D.; Harden, E.A.; Silberman, H.R.: *Mitomycin-induced hemolytic uremic syndrome*. Arch Pathol Lab Med. 1984; 108: 959-962.
169. Wolfe, J.A.; Mc Cann, R.L.; Sanfilippo, F.: *Cyclosporine-associated microangipathy in renal transplantation: A severe but potentially reversible form of early graft injury. Transplantation*. 1986; 41: 541-544.
170. Gilbert-Barness, E.F.; Barness, L.A.: *Pathologic consequences of immunosuppressive therapy used in treatment of transplant rejection*. En Abramowsky C R.; Colvin R.B (eds): *Organ Transplantation in Children*. Persp Pediatr Pathol. Bassel, Karger. 1989; 13: 146-193.
171. Verani, R.R.; Conley, S.B.: *Renal transplantation in children*. Perspect. Pediatr Pathol. Basel, Karger, 1989; 13: 105-145.
172. Wyatt, R.J.; Jones, D.; Stapleton, F.B; Roy, S.; Odom, T.W.; Mc Lean, R.H.: *Recurrent hemolytic-uremic syndrome with the hypomorphic fast allele of the third component of complement*. J Pediatr 1985; 107: 564-565.
173. Russo, P.; Doyon, J.; Sonsino, E.; Ogier, H.; Saudbray, J.M.: *A congenital anomaly of vitamin B12 metabolism: A study of 3 cases*. Hum Pathol. 1992; 23; 504-512.
174. Tufro, A.; Arizurieta, E.; Repetto, H.: *Renal Functional reserve in children with history of HUS*. Abstract of the Xth Congress Nephrology London 1987 pag 36.
175. Lahoz, M. (comunicación personal).

***Alteraciones hematológicas*/ Bibliografía recomendada**

Byrnes, J.J.; Moake, J.L.; Klug, P.; Periman, P.: *Effectiveness of the cryosupernatant fraction of plasma in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura*. Am J Med, 34: 169-174, 1990.

Gasser, C.; Gautier, E.; Steck, A.; Stebernmann, R.E.; Oechslin, A.: *Hamolytysch urämische syndrome bilaterale nierenrinden nekrosen bei akuten erworbenem hämolytyschenn anämien*. Schveiz Med Wochenschr, 85: 905-910, 1955.

Gianantonio, C.A.; Vitacco, M.; Mendilaharzu, F.; Gallo, G.E.; Sojo, E.T.: *The hemolytic uremic syndrome*. Nephron, 174-192, 1973.

Fong, J.S.; Kaplan, B.S.: *Impairment of platelet aggregation in hemolytic uremic syndrome: evidence for platelet «exhaustion»*. *Blood*, 60: 564-570, 1982.

Karmali, M.; Petric, M.; Lim, C.; Arbus, G.; Lior, H.: *The*

assocition between idiopathic bemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin producing «Escherichia coli» J Infec Dis 151: 775-778, 1985.

Kelton, J.G.; Moore, J.C.; Murphy, W.G.: *The platelet aggregating factor(s) of thrombotic thrombocytopenic purpura*. Progr. Clin. Biol. Res, 337: 141-149, 1990.

Kwann, H. C.: *Clinicopathologic features of thrombotic thrombocytopenic purpural*. Sem Hematol., 24: 71-81, 1987.

Lesesne, J.B.; Rotschild, N.; Erickson, B.; Korec, S.; Sisk, R.; Keller, J.; Arbus, J et al: *Cancer-associated hemolytic uremic syndrome: analysis of 85 cases from a national registry*. J. Colin Oncol. 7: 781-789, 1989.

Lian, E.;C.: *Pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura. Sem. Hematol.* 24: 82-100, 1987.

López, E.; Díaz, M.; Gristein, S.; et al: *Hemolytic uremic syndrome and ciarrhea in Argentine children*. J Infect Dis, 160; 469-471; 1989.

Milford, D.V.; Taylor, C.M.: *New insights into the haemolytiuc uremic syndrome*. Arch Dis Child, 65, 713-715, 1990.

Moschcowttz, E.: *Acute febril pleiochromic anemia with byaline thrombosis of the terminal erterioles and capillaries. An undescribed disease*. Arch Intern Med, 36: 89-94, 1925.

Neild, G.: *The haemolytic uraemic syndrome: A review*. Quat. J Med, 63: 367-276, 1987.

O'Reagan, S.; Blasi, N.; Russo, P.; Pison, C.F.; Rousseau, E.: *Hemolytic uremic syndrome: glomerular filtration rate, 6 to 11 years later, measured by 99 mTc DTPA plasma slope clearance*. Clin Nephrol. 32: 217-220, 1989.

Rizzoni, G.; Claris-Appiani, A.; Edefonti, A.; Facchin, P.; Franchini, F.; Gusmano, R. et al: *Plasma infusion for hemolytic-uremic syndrome in children: results of a multicenter controlled trial*. J Pediatr, 112: 284-190, 1988.

Rose, P.E.; Clark, A.J.: *Hematology of the haemolytic uraemic syndrome*. Blood Rev. 3: 136-140, 1989.

Ruggenenti, P.; Remuzzi, G.: *Thrombotic thrombocytopenis purpura and related disorders*. Hematol Oncol Clin N Am 4: 219-242, 1990.

Sánchez Avalos, J.C.; Vitacco, M.; Molinas, F.; Peñalver, J.; Gianantonio, C.: *Coagulation studies in the hemolytic uremic syndrome*. J Pediatr, 76: 538-548, 1970.

Sherard, K.; Bukowski, R.M.: *The tratment of thrombotic thrombocytopenic purpura with exchange tranfusion, plasma infusion and plasma exchange*. Sem Hematol 24: 178-193, 1987.

Tonshoff, B.; Momper, R.; Gonne Kum, P.; Schweer, H.; Schärer, K.; Seyberth, II. W.: *Increased thromboxane biosynthesis in childhood hemolytic uremic syndrome*. Kidney Int., 37: 1.134-1.141,1990.

Vitacco, M.; Sánchez Avalos, J.C.; Gianantonio, C.: *Heparin therapy in the hemolytic uremic syndrome*. J. Pediatr 83: 271-274, 1973.

Aguirre, F.; Facorro, G.; De Paoli, T.; Ihlo, D.E.; Hager, A.; Florentin, L.; Díaz, M.; Sánchez Avalos, J.C.: *Visco elasticidad y lipoperoxidación de la membrana de hematíes en pacientes con Síndrome Urémico Hemolítico (SUH)*. Medicina, S2: 424, 1992 (Resumen).

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

Artículo original

Tuberculosis en el período neonatal: reaparición de una patología infrecuente

Dres. EDUARDO HALAC, JACOBO HALAC, MARCELO J. CASAÑAS, ENRIQUE F. BEGUE, JUAN F. PETIT, DANIEL R. INDIVERI, MARIA I. ALEM, MARIA T. CARREÑO, CRISTINA OTTINO, LETICIA ARIAS y MARIA V. MARTINEZ*

ARCH ARG PEDIATR / 1994 / VOL. 92: 314

De acuerdo a un reciente informe de UNICEF, la tuberculosis (TBC) es la novena causa de muerte de niños argentinos de 1-4 años de edad, con una tasa calculada de 1,6% para 1986.[1]

Datos más recientes producidos en el Congreso de Neumonología realizado en Buenos Aires en 1990, sugieren un notorio aumento de las cifras de TBC pediátrica en Argentina.[2]

En general, se acepta que –en 2/3 de los casos– la infección de estos niños se debe a la convivencia con un adulto bacilífero, a menudo su cuidador, cuyo diagnóstico se desconoce.[2]

En esta comunicación se describen dos pacientes con TBC adquirida en el período neonatal. No son disímiles de otros ya publicados. Sin embargo, el bajo índice de sospecha que de ellos se tuvo y la demora en establecer el diagnóstico definitivo configuran la singularidad de estos pacientes, y sirven como un recordatorio acerca de la presencia de la TBC –y de sus manifestaciones proteiformes– en el recién nacido.

HISTORIAS CLINICAS

Paciente 1

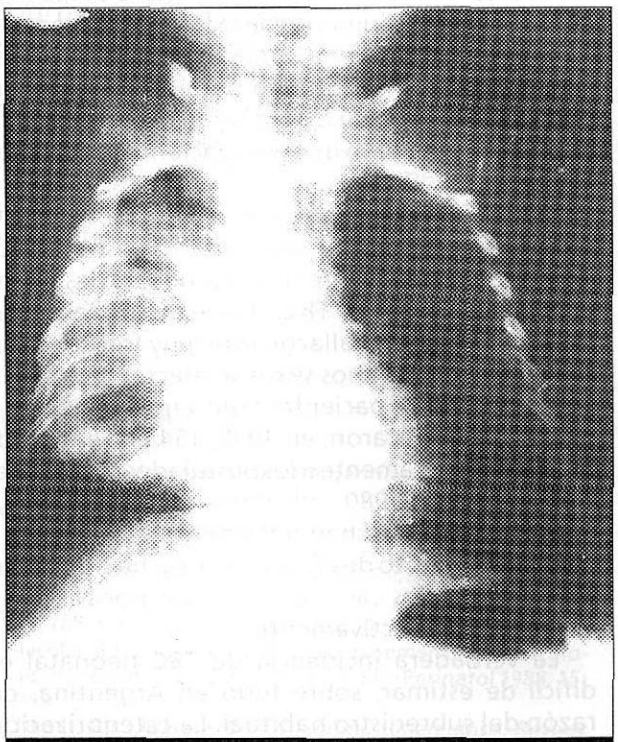
L.F., sexo masculino. Fue admitido en nuestra institución a la edad cronológica de 32 días de vida. El motivo de internación fue distrés respiratorio creciente, rechazo a la alimentación y cianosis central. El paciente procedía del interior provincial, de una zona urbana distante 90 km de la Capital. La gesta había sido complicada por una amenaza de parto prematuro que tuvo lugar en la semana 32, inhibida por tocólisis con agonistas-beta. El parto fue operatorio (debido a una cesárea previa). El neonato lloró al nacer y recibió puntajes de Apgar (1-5 min) de 7-9.

Su peso fue 3.550 gramos y la edad gestacional se estimó en 39 semanas. Su padre, trabajador de la industria alimenticia, había sido tratado por TBC activa y considerado "sano" al momento del parto. No se proporcionaron datos sobre el estado de la madre respecto de TBC. Durante la cesárea no se observaron signos llamativos de infección tuberculosa, pero la placenta no fue enviada a histopatología. Desde el segundo día de vida el paciente presentó tos, secreciones abundantes y retracciones intercostales bajas. La radiografía de tórax, obtenida al tercer día, fue considerada normal. Madre e hijo fueron dados de alta, desconociéndose la evolución ulterior hasta el día 20 de vida posnatal, cuando la madre consulta por vómitos, irritabilidad, tos catarral, ahogos y anorexia en el niño.

Se prescribieron antitusivos y fisioterapia. A los 30 días el paciente no podía succionar pecho ni biberón. La madre lo había amamantado exitosamente durante sólo tres días. Debido a la gravedad de su estado, al día siguiente el paciente fue derivado. A su ingreso a nuestro centro se presentaba grave, con una coloración pálido-terrosa y con fallo respiratorio inminente (por examen físico). Era evidente la depresión neurológica, con cianosis generalizada, hepatoesplenomegalia e hiporreflexia osteotendinosa. Signos vitales: temperatura axilar: 38.3 °C; frecuencia cardíaca: 176 latidos/min; frecuencia respiratoria: 82 c/min. Peso: 3.700 gramos. Entrada aérea auscultatoria escasa sobre el campo pulmonar derecho, con un soplo tubario en zona del lóbulo medio. Rales crepitantes en el campo pulmonar izquierdo. Soplo mesosistólico II/VI. Gases arterializados de mano derecha: pH 7,13; pC02 36; p02 49 obtenidos en Fi02 de 1 por cubo cefálico cerrado. Con la presunción de sepsis gramnegativa y endotoxemia, el paciente fue ventilado mecánicamente. Los datos pertinentes del laboratorio incluyeron: hematocrito 29%, Na sérico 126 mEq/l, glóbulos blancos totales 39.250/

* Primer Instituto Privado de Neonatología y Pediatría. Departamentos de Neonatología, Bacteriología y Anatomía Patológica. Deán Funes 454/471(5000) Córdoba. Tel.: (051) 237730. Fax.: (051) 234226

mm³, neutrófilos 72%, formas en banda 9%, linfocitos 9%. La radiografía de ingreso (*Fotografía 1*) mostró una lesión cavitaria del lado derecho y un patrón reticular sobre el campo izquierdo. Se realizaron hemocultivo y punciones suprapúbica y lumbar. Se procedió a rehidratar al paciente con corrección de la natremia. Se transfundió sangre entera fresca isogrupal (no donada por padres ni familiares directos). A pesar de la hipoglucorraquia se consideró el diagnóstico de quiste broncogénico derecho, infectado, con septicemia y shock endotóxico. Doce horas después se corrigió la natremia con mejoría de gases. El estado clínico continuó en deterioro, con hipotensión arterial persistente (30/18 mm Hg). A sugerencia de un miembro del equipo se repitió la punción lumbar. El líquido obtenido tenía aspecto claro. Se demostró hipoglucorraquia (40 mg/dl; glucemia simultánea 150 mg/dl), cloridorraquia 92 mg/dl (cloremia 107 mg/dl). A la hora se observó un tenue retículo de Mya. La reacción materna a la PPD, leída a las 24 horas fue de 25 mm y su radiografía de tórax mostró lesiones cavitarias a pesar de su estado asintomático. La serología para virus de inmunodeficiencia humana (VIH) fue negativa en los padres y en el paciente. El cultivo del esputo materno permitió identificar bacilos ácido-alcohol resistentes y 48 días



FOTOGRAFÍA 1: *Radiografía directa de tórax. Paciente 1. Se observa lesión cavitaria en pulmón derecho y patrón reticulogranular en pulmón izquierdo.*

después se informó la presencia de *M. tuberculosis*. A las 24 horas del ingreso y, a pesar del persistente deterioro, se realizó una toracotomía exploradora que demostró que la lesión cavitaria derecha era una caverna llena de caseum con ganglios adyacentes empastados. Inmediatamente se administró isoniazida 15 mg/kg/día, rifampicina 15 mg/kg/día y estreptomicina 20 mg/kg/día. El paciente falleció 27 horas después de ingresar. El examen post mortem confirmó el diagnóstico de infección activa por *M tuberculosis*, con inflamaciones inespecíficas de meninges y aracnoides e hígado, aunque no se recuperaron bacilos de estas zonas, sino del pulmón.

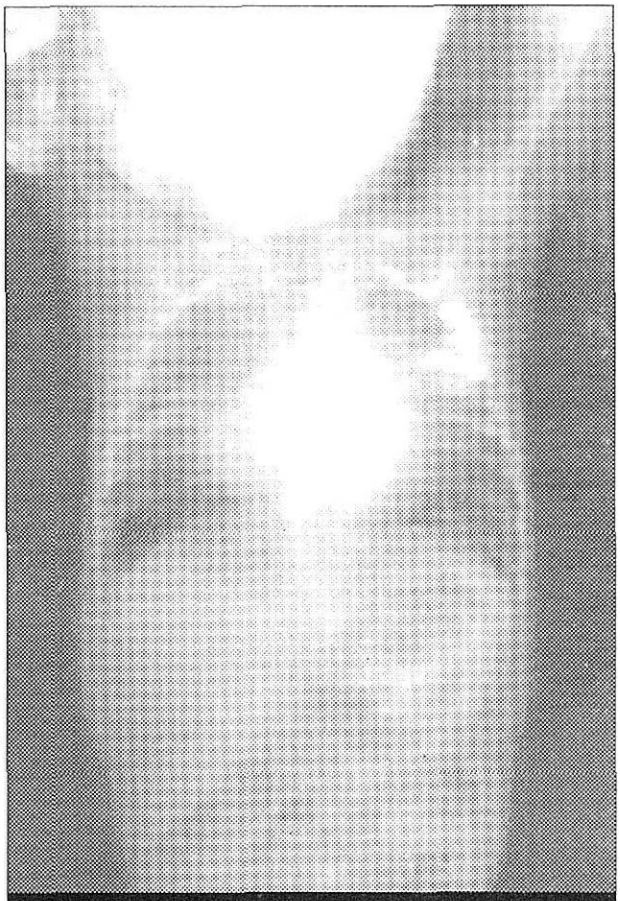
Paciente 2

F.R., de sexo masculino. Ingresó a nuestra institución a los 87 días de edad cronológica, con diagnóstico de bronconeumonía bilateral de evolución arrastrada. El paciente había nacido con un peso de 1.100 gramos, por parto vaginal eutócico, de madre soltera, de 19 años y de padre desconocido. La madre ejercía la prostitución en esta ciudad. El paciente era –presumiblemente– pequeño para la edad gestacional. Permaneció internado en otra institución hasta adquirir 2.000 gramos de peso, siendo entonces dado de alta. Desde ese momento fue cuidado por su abuela materna, tosedora desde hacía dos años y prostituta también. A los 60 días de vida (30 de edad corregida), fue internado en una segunda institución por dificultad respiratoria y bronconeumonía radiológica difusa, que persistió durante 28 días consecutivos. Debido a esta evolución y al fracaso de la terapia antibiótica convencional, el paciente fue derivado a nuestra institución. Al ingreso, pesaba 2.150 gramos; se notaron cianosis y dificultad respiratoria extrema, que requirieron asistencia ventilatoria mecánica. El paciente había recibido vacunación BCG a los 60 días de edad cronológica. Se deterioró rápidamente. La radiografía de tórax de ingreso (*Fotografía 2*) mostró lesiones multiquísticas.

El test del sudor y la serología para VIH fueron negativos. A las 32 horas posteriores al ingreso el paciente desarrolló shock, no respondiendo a la resucitación. Los cultivos convencionales fueron negativos. La necropsia demostró cavernas pulmonares pequeñas, llenas de caseum, de las que se recuperó *M tuberculosis*.

DISCUSION

La TBC puede adquirirse –en el período perinatal– por transmisión intrauterina o por contacto directo, luego del parto. Diferenciar ambas



FOTOGRAFÍA 2: *Radiografía directa de tórax. Paciente 2. Atelectasias difusas con imágenes seudoquísticas en ambos campos pulmonares.*

formas no es simple en todos los casos. Si bien Beitzke[3] postuló sus criterios para el diagnóstico de TBC congénita ya en 1935, éstos deben respetarse para algunos autores como Corrall[4] y Jacobs[5], mientras que Nemir[6] y Hageman[7] sostienen su escasa vigencia. Como sea, los postulados de Beitzke sugieren:

1- demostrar probadamente el hallazgo de *M tuberculosis;*
2- presencia de complejo primario en hígado neonatal;
3- lesiones demostrables en los primeros días de vida;
4- si no se cumplen 2 y 3, excluir contagio extrauterino.

Según Nemir y O'Hare[6], la endometritis TBC y las lesiones genitales pueden ser la fuente infecciosa, aunque sin compromiso grave del estado materno. Kaplan[8] ha demostrado lesiones exudativas fibrinosas en peritoneo, durante las cesáreas, y placentas macroscópicamente infectadas. En el primer paciente aquí descripto, los postulados de Beitzke no pueden establecerse claramente, pero la presencia de lesiones pulmonares maternas sugieren adquisición posnatal. Empero, el inicio inmediato de síntomas desde el segundo día de vida y la hepatitis inespecífica permitirían considerar la transmisión diaplacentaria.

En el segundo paciente, la transmisión parece haber sido ambiental, ya que por su prematurez éste había permanecido en un hospital. De acuerdo a su edad *corregida*, el contacto familiar permitiría el diagnóstico de TBC neonatal adquirida.

Es destacable el bajísimo índice de sospecha evidenciado en sendos pacientes, tanto previo a su derivación, como en las horas inmediatas a sus respectivos ingresos a nuestra institución. Ni siquiera los antecedentes paternos (en el primero) sirvieron para estimular la pesquisa diagnóstica a favor de TBC en vez de las remanidas "sepsis gramnegativa" y "neumonía" bilateral. Sólo la observación de parte de miembros experimentados del equipo permitió intuir el diagnóstico. De todos modos debe recordarse que los resultados terapéuticos son pobres. Jacobs[5] señala una tasa de mortalidad superior al 50% de casos.

Es importante, sin embargo, tener en cuenta que la TBC en el primer mes de vida –congénita o adquirida– puede convertirse en una entidad todavía más frecuente de lo hasta ahora sospechado, en virtud del aumento de la incidencia general de la misma. Para agregar más trasfondo de duda, el hecho de que el segundo paciente fuese vacunado con BCG añade otro posible punto de partida de la infección, ya que este paciente era prematuro.

El 1975 Jentgens comunicó 200 casos de TBC perinatal.[9] Raimondi[10] encontró 10 casos en Argentina, en 1943, sobre un total de 132 gestantes con formas graves de TBC. Nueve de sus pacientes eran pretérminos, hallazgo éste muy frecuente en la bibliografía. Ambos sexos se afectan por igual, aunque nuestros pacientes eran varones. Corner y Brown[11] comunicaron, en 1955, 154 pacientes adhiriendo estrictamente a los postulados de Beitzke. Hageman[7], en 1980, adicionó otros 26 casos y, desde entonces, se han documentado 12 más.[6]

El seguimiento de estos pacientes ha sido documentado en dos casos presentados por Nemir[6] y Laurance[12] respectivamente.

La verdadera incidencia de TBC neonatal es difícil de estimar, sobre todo en Argentina, en razón del subregistro habitual. La categorización en forma congénita o adquirida no siempre será posible. En los casos presentados, los focos pulmonares podrían haber sido focos primarios intra-

uterinos, ya que es posible evitar el hígado a través del ductus venoso.[13] Cualquiera sea la forma de adquisición, el diagnóstico precoz es difícil pues la PPD es notoriamente poco sensible en neonatos, aun en aquéllos ya infectados.

Por eso, el diagnóstico descansa sobre la sospecha clínica y en la investigación del grupo familiar inmediato. A pesar de esta realidad en Argentina, debe tenerse en cuenta que los textos de neonatología nacionales y extranjeros prestan muy poca o ninguna atención a la infección TBC.[13-18]

Debe recordarse que dada su dificultad, este diagnóstico es frecuentemente realizado durante la autopsia.[19]

Aunque el tratamiento exitoso ha sido descripto por numerosos autores,[21] el mismo es lento y puede ocasionar calcificaciones extensas en hígado, pulmones y bazo.[21] El éxito terapéutico depende del diagnóstico precoz.

Algunos autores atribuyen la reaparición de la TBC a la epidemia causada por el VIH, así como a los difíciles accesos a los ya deteriorados sistemas de salud.[20,21] Si bien estos condicionantes han sido descriptos para los EE.UU., no hay fundamentos para dudar de su aplicabilidad en Argentina. Starke[20] señala que entre 1987 y 1990 el número de niños menores de 5 años infectados, en EE.UU., aumentó 39%. El mismo autor presenta datos sobre países en desarrollo cuya tasa de infecciones es de hasta 1,3 millones de casos en niños menores de 15 años, de los que mueren, anualmente, 450.000 aproximadamente.[20]

Vallejo y col.[22] han publicado recientemente 47 casos de TBC en niños de 3,5-12 meses de edad. Curiosamente, este trabajo aparenta ser el único en los últimos 20 años, dedicado a la infección TBC en menores de un año. Los datos fueron recabados en Houston, Texas.

La experiencia estadounidense difiere sustancialmente de la nuestra, ya que en ese país no se emplea rutinariamente la inmunización con BCG. Luego, establecer los rangos de protección que la misma confiere o los riesgos que devienen de su aplicación en prematuros, no es tarea sencilla.

Recientemente, Colditz[23] ha intentado un metanálisis sobre la eficacia de la BCG, concluyendo que, en promedio, el uso de BCG es efectiva en 50% de casos utilizados y hasta de 64% en la prevención de meningitis. Sin embargo, Eichenwald[24] ha cuestionado este estudio, sugiriendo resultados todavía menos favorables, con márgenes de seguridad poco menos que desconocidos. Esto es, por lo menos, interesante, si se tiene en cuenta que la vacuna BCG se conoce desde 1921 y desde entonces se han aplicado alrededor de 3 billones de dosis; sin embargo, su eficacia y su potencial de riesgo no han sido claramente establecidos.[24]

Por todo lo anterior debe comprenderse la necesidad de mejorar la vigilancia epidemiológica de la TBC perinatal y de mantener alerta la sospecha diagnóstica en casos potenciales.

Aunque ya se han descripto aproximadamente 300 casos de TBC congénita,[25] la enfermedad continúa siendo reconocida con más frecuencia.[25] El diagnóstico sospechado puede confirmarse por histología placentaria y por cultivos de aspirado gástrico, ya que la PPD es –al menos– de dudoso valor.[26]

Por otra parte, parecería que el uso de BCG no siempre permite descartar la enfermedad; por el contrario, en ciertas situaciones (prematurez, neonatos infectados verticalmente con VIH) podría, tal vez, hasta favorecerla. ∎

BIBLIOGRAFIA

1. *La infancia en Argentina. La Argentina en cifras.* Informe de UNICEF, 1990.
2. *Tuberculosis infantil.* Ministerio de Salud y Acción Social. Correo de la S.A.P. 1990; 3; 12.
3. Beitzke, H.: *Über die angeborene Tuberkuloseinfection.* Ergeb Ges Tuberk Forsch 1935; 7: 1.
4. Corrall, C.J. Am J Dis Child 1986; 140: 739.
5. Jacobs, R.F.; Abernathy, R.S.: *Management of tuberculosis in pregnancy and the newborn.* Clin Perinatol 1988; 15: 305.
6. Nemir, R.L.; O'Hare, D.: *Congenital tuberculosis. Review and diagnostic guidelines.* Am J Dis Child 1985; 139: 284.
7. Hageman, J.; Shulman, S.; Schreiber, M.: *Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures.* Pediatrics 1980; 66: 980.
8. Kaplan, C.; Bernirschke, K.; Tarzy, B.: *Placental tuberculosis in early and late pregnancy.* Am J Obstet Gynecol 1980; 137: 858.
9. Jentgens, H.: *Antituberculosis therapy with rifampicin and ethambutol during pregnancy.* Prax Klin Pneumol 1975; 30: 42.
10. Raimondi, A.; Urquino, C.; Latienda, R.: *Tres nuevos casos de tuberculosis congénita.* Arch Arg Tisiol 1943; 8: 214.
11. Corner, B.D.; Brown, N.J.: *Congenital tuberculosis: Report of a case with necropsy findings in mother and child.* Thorax 1955; 10: 99.
12. Laurance, B.M.: *Congenital tuberculosis successfully trea ted.* Br Med J 1973; 2: 55.
13. Malan, A.F.: *Tuberculosis.* En Stern L.; Vert P. (eds): *Neonatal Medicine.* Masson Publishing Co. New York, 1986 pp 633-36.

14. Feigin, R.D.; Abramson, S.L.; Edwards, M.S.: *Infection in the fetus and neonate*. En: Fanaroff, A.A.; Martin, R.J.; (eds) *Neonatal Perinatal Medicine*. The C.V. Mosby Co. St Louis 1987 pp 794-96.
15. Larguía, A.M.: *Manejos integrales en neonatología*. Editorial Ergón. Buenos Aires, 1986.
16. Sola, A.; Urman, J.: *Cuidados intensivos neonatales*. Científica Americana. Buenos Aires, 1988 (3a. Ed.).
17. Negro, R.C.: *Tuberculosis en la infancia*. Delta Editorial. Montevideo, 1980 pp 503-10.
18. González-Montaner, L.J.; Ferrero, M.; Secondi, M.R. y cols.: *Tuberculosis infantil*. Editorial Celsius, Bs.As. 1985 pp 127-32.
19. Hughesdon, M.R.: *Congenital tuberculosis*. Arch Dis Child 1946; 21: 121-38.
20. Starke, J.R.; Jacobs, R.F.; Jereb, J.: *Resurgence of tuberculosis in children*. J Pediatr 1992; 120: 839-55.
21. Smith, M.H.D.; Starke, J.R.; Marquis, J.R.: *Tuberculosis and opportunistic mycobacterial infections*. En: Feigin R.D., Cherry J. (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 3rd ed (Vol II) 1992. W. B. Saunders Co. Philadelphia, pp 1321-62.
22. Vallejo, J.G.; Ong, L.T.; Starke, J.R.: *Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants*. Pediatrics 1994; 94: 1.
23. Colditz, G.A.: *The efficacy of BCG vaccination for the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature*.
24. Eichenwald, H.F.: *Current Abstracts (Comment)*. Pediatr Inf Dis J 1994; 13: 761.
25. Snider, D.E.; Bloch, A.B.: *Congenital tuberculosis*. Tubercle 1984; 65: 81-2.
26. Abughali, N.; van der Kuyp, F.; Annable, W.; Kumar, M.L.: *Congenital tuberculosis*. Pediatr Inf Dis J 1994; 13: 738-41.

Pediatría del Pasado

El niño en la sociedad medieval

En *Siglos de Infancia* traducido por Robert Baldick y editado por Alfred Knopf en Nueva York en 1962, Philippe Ariès llamó dramáticamente la atención al expresar que la infancia como fenómeno en sí mismo era una invención de la época moderna. Allí manifestaba:

En la Sociedad Medieval la idea de infancia no existía; no quiere decir esto que el niño fuera olvidado o descuidado. La idea de infancia no debe confundirse con el afecto por los niños; corresponde al conocimiento de la específica naturaleza de la niñez, esa particular naturaleza que distingue al niño del adulto y aún del joven.

En la sociedad medieval ese conocimiento era ignorado, porque tan pronto como el niño podía vivir sin la constante atención de la madre, su niñera o su ama, pertenecía a la sociedad adulta. El idioma no daba a la palabra niño el estricto significado que le damos hoy. La gente decía niño, como nosotros decimos muchacho o chico en el lenguaje cotidiano. La ausencia de definición se extendía a cualquier tipo de actividad social, juegos, habilidades, canciones infantiles, artimañas u otras.

T.F.P.

Pregunte a los expertos

¿Cuándo se debe sospechar una endocarditis infecciosa en un niño?

La endocarditis infecciosa (EI), llamada también endocarditis bacteriana subaguda o lenta, es relativamente frecuente y su número aumenta en los hospitales pediátricos.[1] En nuestro medio, es considerada una de las afecciones más comunes causante de "fiebre de origen desconocido" en los niños mayores.[2] Debe sospecharse en niños con enfermedad cardíaca congénita o valvulopatía adquirida que padecen un síndrome febril prolongado, especialmente cuando han sido sometidos a procedimientos bacteriémicos, o en el caso de los adictos a drogas intravenosas. También se debe pensar en este diagnóstico en pacientes con hipertermia sin enfermedad cardíaca previa en los que se ausculta un soplo cardíaco orgánico y con mayor probabilidad, en presencia de lesiones vasculares embolígenas sépticas (cerebrales, pulmonares, renales, esplénicas, de extremidades) o de fenómenos inmunológicos y vasculitis locales (glomerulonefritis difusa aguda, nódulos de Osler, manchas de Roth, petequias, hemorragias subungueales, factor reumatoide, mialgias, artralgias y dolor en dorso).

La confirmación diagnóstica de la EI se hace por el aislamiento del germen responsable en el hemocultivo o la visualización en el ecocardiograma de las vegetaciones sobre el endocardio o las prótesis valvulares, absceso de pared o nueva regurgitación o ruptura valvular. Las vegetaciones pueden predecir las complicaciones embolígenas y se las demuestra con el ecocardiograma transtorácico en alrededor de 60% a 80% de los niños afectados. Cuando las vegetaciones son pequeñas, la sensibilidad del ultrasonido por esta vía disminuye y en esas circunstancias el ecocardiograma transesofágico, al obtener imágenes de alta resolución, posibilita una mayor certeza diagnóstica.

La identificación del germen por el hemocultivo se logra en el 80% a 90% de los niños que no han recibido previamente antibióticos. Por esta razón, el pediatra que asiste a un niño con un soplo cardíaco orgánico y un presunto "estado gripal", a pesar de su natural tendencia, no debe indicar tratamiento antimicrobiano y en su lugar obtener muestras para tres hemocultivos por lo menos. Los antibióticos pueden hacer desaparecer o disminuir transitoriamente la fiebre, pero retrasan el diagnóstico y negativizan los hemocultivos sin controlar la infección valvular, permitiendo entonces la aparición de las complicaciones, como fenómenos embolígenos, disfunciones valvulares, insuficiencia cardíaca, abscesos perivalvulares e intramiocárdicos, aneurismas micóticos, embolias coronarias y pericarditis.

En conclusión, no se debe administrar antibióticos a niños con cardiopatía y fiebre de origen desconocido o sin localización aparente de la infección, pues puede ser una causa de negatividad de los hemocultivos. Al respecto, en todo niño con cardiopatía y fiebre de varios días de evolución, se debe descartar EI.

Dr. Gustavo G. Berri
Cardiólogo Pediatra

BIBLIOGRAFIA

1. Berri, G.; López, E.; Sordo, M.; Capelli, H.; Vargas, F.; Micheli, D.: *Endocarditis infecciosa en Pediatría*. División servicios científicos Lepetit, 162 p., Buenos Aires, 1985.
2. Debbag, R.: *Síndromes febriles en Pediatría*. Parte 1. Antibióticoterapia. Año 6, N° 2, Agosto 1994.

FE DE ERRATAS

En el Artículo original "Predictores de insuficiencia renal aguda en la lisis tumoral", de Cristina Fernández y colaboradores, publicado en el Volumen 92, Número 4, 1994 de *Archivos Argentinos de Pediatría*, en la página 213, primera columna, Material y Métodos y en la segunda columna, Resultados, Tabla 1
donde dice:

Hiperpotasemia > 6 mEq/dl y > 6 mg/dl.

en ambos casos debe decir:

Hiperpotasemia > 6 mEq/l.

Reglamento de publicaciones

Archivos Argentinos de Pediatría publica trabajos de Medicina Infantil, clínicos o experimentales, destinados a todos los niveles de lectores pediátricos. Los artículos deberán ser inéditos, pudiendo haberse publicado tan sólo como resúmenes.

Los trabajos deben presentarse escritos a máquina en hojas tamaño oficio, a doble espacio, dejando márgenes superior e inferior de 3 cms. y laterales de 2 cms. Deben enviarse un original y 2 copias acompañados de una carta donde uno de los autores asume encargarse de la comunicación y aprobación de las modificaciones que puedan requerirse.

I. Trabajos originales: Cada componente del Informe deberá presentarse en página aparte y manteniendo el siguiente orden:

1) **Portada:** incluirá el título del trabajo, nombre(s) y apellidos del autor(es) en orden correlativo y con un asterisco que permita individualizar al pie la Institución donde se ha efectuado el trabajo y la dirección del autor principal o de aquél a quien deberá dirigirse la correspondencia.

2) **Resúmenes:** en español e inglés acompañarán al trabajo por separado y no deberán exceder las 250 palabras. Recordando que la brevedad sigue siendo una característica se ordenará con sus correspondientes encabezados de la siguiente forma: a) Introducción con su/sus objetivos; b) Material y Métodos; c) Resultados; d) Conclusiones.

Al pie de cada resumen deberán figurar las palabras clave, 5 como máximo. Con el resumen en inglés incluir también el título del trabajo y las palabras claves traducidas.

3) **Desarrollo del informe:** no deberá exceder de 10 hojas, numeradas, escritas con procesador de texto a doble espacio y respetando el siguiente formato:

a) **Introducción:** en ésta no deberá faltar el planteo del problema de la investigación mencionando con citas bibliográficas al conocimiento acerca de éste y el/los Objetivos correspondientes.

b) **Población:** El investigador tendrá que dejar establecido cuáles fueron los Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación empleados para el ingreso de pacientes al estudio. En caso de haber utilizado procesos de aleatorización, se deberá señalar la técnica.

c) **Material y Métodos:** Constará de una descripción minuciosa de las: variables estudiadas, materiales empleados y las técnicas usadas para la medición de las variables.

Análisis Estadístico: Describirá las pruebas estadísticas empleadas, con suficiente detalle como para poder ser verificado por otros investigadores. El valor de la prueba de significación, tendrá que ser exacto, para que los lectores puedan compararlos con otros niveles de p. En lugar de $p < 0.050$, $p = 0.039$.

Proporcione el nombre del programa estadístico empleado para el procesamiento de los datos.

d) **Resultados**: El contenido de este apartado será el conjunto de datos conexos con los objetivos y fundamentados por el análisis estadístico.

Tablas, gráficos y fotografías: La presentación de los datos en éstos, no deberá ser la repetición de lo redactado en el texto. Las tablas se ordenarán con número arábigos. El título de las mismas deberá expresar: qué, cómo, en quién/es. Idem pie de Gráficos. Irán numerados correlativamente y se realizarán en hojas por separado.

Los números, símbolos y siglas serán claros y concisos. Con las fotografías correspondientes a pacientes se tomarán las medidas necesarias a fin de que no puedan ser identificados. Las de observaciones microscópicas llevarán el número de la ampliación efectuada. Si se utilizaran de otros autores, publicados o no, deberá adjuntarse el permiso de reproducción correspondiente. Las leyendas o texto se escribirán en hoja separada, con la numeración correlativa. Se aceptará un máximo de 7 tablas y gráficos y 3 fotos.

e) **Conclusiones:** Enunciados breves que responderán al problema planteado y basado en los datos obtenidos.

f) **Discusión y Comentarios:** Será reservado para expresar especulaciones y formular nuevas hipótesis, surgidas de la investigación. No repita con pormenores los datos presentados en la sección Resultados. Podrá incluir recomendaciones.

4) **Agradecimientos:** cuando se lo considere necesario y en relación a personas o instituciones, deberá guardar un estilo sobrio y se colocará en hoja aparte.

5) **Bibliografía:** deberá contener únicamente las citas del texto e irán numeradas correlativamente de acuerdo con su orden de aparición en aquél. Figurarán primero los apellidos, seguidos de una coma, y luego las iniciales de los nombres de los autores, con puntos, separados uno de otros por punto y coma. Si son más de seis, indicar los tres primeros y agregar "et al"; la lista de autores finalizará con un punto (.). A continuación se escribirá el título completo del trabajo separado por un punto (.) del nombre abreviado según el Index Medicus de la Revista en el que se encuentra publicado del trabajo y año de aparición de aquélla, seguido por punto y coma (;). Volumen en números arábigos seguido por dos puntos (:) y número de página inicial y final, separados por un guión (-). Tratándose de libros la secuencia será: Apellido e inicial (es) de los nombres de los autores (no utilizar puntos en las abreviaturas y separar uno del otro por coma). Título del libro, punto (.) Año de la publicación, dos puntos (:); Número de Volumen (si hay más de uno) precedido de la abreviatura "vol", dos puntos (:); Número de las páginas inicial y final separadas por un guión, si la cita se refiere en forma particular a una sección o capítulo del libro. Cuando la cita sea una "comunicación personal" debe colocarse entre paréntesis en el texto y no se incluirá en la bibliografía.

6) **Abreviaturas o siglas:** se permitirán únicamente las aceptadas universalmente y se indicarán entre paréntesis, cuando aparezca por primera vez la palabra que se empleará en forma abreviada. Su número no será superior a diez.

II. Trabajos de actualización: estarán ordenados de la misma forma que la mencionada para los trabajos originales, introduciendo alguna modificación en lo referente al "texto", donde se mantendrá no obstante, la introducción y discusión. El texto tendra una extensión máxima de 10 páginas y la bibliografía deberá ser lo más completa según las necesidades de cada tema.

III. Comunicaciones breves: tendrán una extensión máxima de 3 hojas de texto escritas a máquina a doble espacio, con 4 ilustraciones (tablas, gráficos o fotografías). Los resúmenes (castellano e inglés) no deberán exceder las 50 palabras cada uno. La bibliografía no tendrá un número mayor de 10 citas. El texto debe prepararse con una breve introducción, presentación de lo observado y discusión o comentario.

IV. Cartas del editor: estarán referidas a los artículos publicados o cualquier otro tópico de interés, incluyendo sugerencias y críticas. Deben prepararse de la misma forma que los trabajos, procurando que no tengan una extensión mayor de 2 hojas escritas a máquina a dobe espacio. Es necesario que tengan un título y debe enviarse un duplicado. Pueden incluirse hasta un máximo de 5 citas bibliográficas.

Todas las restantes secciones (artículos especiales, educación continua, pediatría sanitaria y social, pediatría práctica, pregunte a los expertos, etc.) tendrán la extensión que la Dirección establecerá en cada caso. Los autores interesados en la impresión de separatas, deberán anunciarlo a remitir sus trabajos especificando la cantidad requerida. El costo de aquéllas queda a cargo del solicitante, comunicándosele por nota de la Dirección.

La Dirección de Publicaciones se reserva el derecho de no publicar trabajos que no se ajusten estrictamente al Reglamento señalado o que no posean el nivel de calidad mínimo exigible acorde con la jerarquía de la Publicación. En estos casos, le serán devueltos al autor con las respectivas observaciones y recomendaciones. Asimismo en los casos en que, por razones de diagramación o espacio, lo estime conveniente, los artículos podrán ser publicados en forma de resúmenes, previa autorización de los autores.

La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los trabajos corresponde exclusivamente a los autores. La Revista no se responsabiliza tampoco por la pérdida del material enviado. No se devuelven los originales una vez publicados.

Los trabajos, comentarios y cartas deben dirigirse al Secretario de Publicaciones y Biblioteca de la Sociedad Argentina de Pediatría, Coronel Díaz 1971, (1425) Buenos Aires, Argentina.

Recomendamos la lectura del Reglamento de Publicaciones debido a que se han introducido modificaciones.