ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

PUBLICACIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA

Por un niño sano en un mundo mejor

Indice

Artículos Originales

145 Validación de un puntaje clínico para la detección del Síndrome de sitio frágil del X.
Dra. M. del V. Torrado et al.

155 Efecto de factores sociales sobre el peso de nacimiento.
Lic. A.G. Bolzán y Dr. L.M. Guimarey

159 Abordaje interdisciplinario de la problemática del escolar.
Dr. C.A. Needleman et al.

174 Parto domiciliario no programado. Consecuencias para el recién nacido.
Dr. E. Szyld et al.

Artículo especial

178 Problemática de los padres de recién nacidos asistidos en unidades de cuidados intensivos. Abordaje interdisciplinario.
Dra. M.A. González et al.

Actualización

183 Avances en la terapia génica.
Dr. F. Mönckeberg

Pediatría práctica

198 Eosinofilias en pediatría.
Dr. E. Renaudo et al.

Pregunte a los expertos

205 ¿Cuál es la conducta ortopédica en osteoartritis infecciosas?
Dr. J.M. Roncoroni

Haga su diagnóstico

207 Historia clínica.

VOLUMEN 94
NUMERO 3
AÑO 1996

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA
Publicación de la Sociedad Argentina de Pediatría

VOLUMEN 94 · Nº 3 · 1996

Indice

Artículos originales

Validación de un puntaje clínico para la detección del síndrome de sitio frágil del X.
Dra. M. del V. Torrado et al. 145

Efecto de factores sociales sobre el peso de nacimiento.
Lic. A.G. Bolzán y Dr. L.M. Guimarey 155

Abordaje interdisciplinario de la problemática del escolar.
Dr. C.A. Needleman et al. 159

Parto domiciliario no programado. Consecuencias para el recién nacido.
Dr. E. Szyld et al. 174

Artículo especial

Problemática de los padres de recién nacidos asistidos en unidades de cuidados intensivos. Abordaje interdisciplinario.
Dra. M.A. González et al. 178

Actualización

Avances en la terapia génica.
Dr. F. Mönckeberg 183

Pediatría práctica

Eosinofilias en pediatría.
Dr. E. Renaudo et al. 198

Pregunte a los expertos

¿Cuál es la conducta ortopédica en osteoartritis infecciosas?
Dr. J.M. Roncoroni 205

Haga su diagnóstico

Historia clínica. 207

Contents

Original articles

Pediatric clinical score for fragile X Syndrome (Fra-X) diagnosis and its correlation with laboratory studies.
Dra. M. del V. Torrado et al. 145

Social factors effects on birthweigth.
Lic. A.G. Bolzán y Dr. L.M. Guimarey 155

Interdisciplinary approach for school children's problems.
Dr. C.A. Needleman et al. 159

Unplanned home delivery consequences to the newborn.
Dr.E. Szyld et al. 174

Special article

Problems of parents having their newborns assisted in intensive care units. Interdisciplinary approach.
Dra. M.A. González et al. 178

Review

Advances in gene therapy.
Dr. F. Mőnckeberg 183

Practical pediatrics

Eosinophilia in Pediatrics. An update.
Dr. E. Renaudo et al. 198

Ask the experts

Which es the orthopedic management in infectious osteoarthritis?
Dr. J.M. Roncoroni 205

Make your diagnosis

Clinical story 207

Artículo original

Validación de un puntaje clínico para la detección del Síndrome de sitio frágil del X

Dras. MARIA DEL V. TORRADO*, LILIEN CHERTKOFF*, Lic. JORGE HERRERA*, Lic. LILIANA BIN**, Dras. CRISTINA BARREIRO* y SILVIA TENEMBAUM***

RESUMEN

Introducción. El síndrome de sitio frágil del X (Fra-X) es la causa más común de retardo mental heredable. Se manifiesta como retardo mental no asociado a malformaciones congénitas múltiples por lo que es importante definir un criterio clínico para identificar a los varones que deben ser seleccionados para efectuar los estudios específicos de diagnóstico.

Material y métodos. Entre abril de 1989 y abril de 1994, se seleccionaron 229 varones con retardo mental sin diagnóstico específico sobre un total de 3.122 niños con retardo mental que consultaron al Servicio de Genética del Hospital Garrahan, y se les aplicó un sistema clínico de puntaje en base a la combinación de 16 signos clínicos y conductuales adjudicándose un punto por ítem presente. Se les efectuó a todos ellos estudio citogenético para la detección del sitio frágil xq27.3.

Resultados. 18,7% fueron citogenéticamente positivos y 81,3% fueron negativos. A partir de 1993 se realizaron estudios moleculares a 67 niños de ambos grupos con muy buena correlación con los estudios citogenéticos. Un puntaje clínico de 10 puntos o más de nuestro sistema de selección mostró ser efectivo para detectar todos los pacientes con este síndrome.

Palabras claves: *Fra-X, retardo mental.*

SUMMARY

Introduction. Fragile X syndrome (Fra-X) is the most common cause of inherited mental retardation. Affected patients don't associate multiple congenital malformations. Thus, it is important to define a clinical score in order to select patients for specific diagnostic studies.

Material & methods. Since april 1989 up to april 1994, 229 mental retarded males without specific diagnosis were selected from a total group of 3.122 mental retarded children. A clinical score, with 16 physical and behavioral items was applied to the group, giving one point for each sign. A cytogenetic study looking for the fragile X site (xq27.3) was performed to all of them.

Results. Being positive in 42 males (18.7%), and negative in 183 (81.3%). During the last year molecular studies (Southern Blot) could be done on children from the two groups (total 67). A clinical score of 10 or more points showed a good correlation with the cytogenetic and molecular studies and was present in all the fragile X positives. Moreover, cytogenetic and molecular studies showed high correlation between them.

Key words: *Fra-X, mental retardation.*

INTRODUCCION

El síndrome de sitio frágil del X (Fra-X) o síndrome de Martin-Bell[1] es la causa más común de retardo mental (RM) heredable y una de las enfermedades genéticas más frecuentes.[2] Su incidencia es 1 cada 1.000 varones y 1 cada 2.500 mujeres.[3,4]

Debe su nombre a la presencia de una imagen semejante a una ruptura o sitio frágil en la región Xq27.3 del cromosoma X, en cultivo de linfocitos de individuos afectados.[5,6]

Si bien su fenotipo es fácilmente identificable en el varón adulto debido a la presencia de macroorquidismo[1,7,8] y trastornos conductuales,[3,9,10] el fenotipo específico en el niño es sutil.

El síndrome de Fra-X presenta un patrón de segregación inusual y único para un trastorno génico ligado al X dominante, ya que sólo un tercio de las mujeres portadoras manifiestan algún grado de RM y un 20% de los varones portadores obligados de la mutación son asintomáticos (varones trasmisores normales, VTN), siendo todas sus hijas normales y un porcentaje de sus nietos afectados.[11,12]

En el año 1991 se identificó el gen FMR-1, blanco de las mutaciones que causan el síndrome de Fra-X[13] describiéndose la expansión de una secuencia repetida de tres nucleótidos CGG (citosina, guanina, guanina) en la región 5' no tradu-

* Servicio de Genética. Hospital de Pediatría "Dr. Juan P. Garrahan".
** Clínicas Interdisciplinarias. Hospital de Pediatría "Dr. Juan P. Garrahan".
*** Servicio de Neurología. Hospital de Pediatría "Dr. Juan P. Garrahan".
Correspondencia: Dra. M. Torrado. Bufano 1764. Cap. Fed. C.P.: 1416. Fax 582-0374.

cida del gen.[13,15] En los individuos normales el número de repeticiones CGG varía de 5 a 50.[14,16] Los VTN y una cierta proporción de mujeres portadoras poseen de 52 a 200 repeticiones (premutación). Cuando la premutación, de naturaleza inestable, es trasmitida por una mujer portadora el triplete CGG tiende a amplificarse a más de 200 repeticiones (mutación completa).[16] Esta secuencia anormalmente expandida está asociada con una metilación anormal y la pérdida de expresión del gen FMR-1 en los individuos afectados.[17,18] Todos los varones y aproximadamente un 50% de las mujeres que poseen la mutación completa manifiestan retardo mental.

El conocimiento de las bases moleculares permitió desarrollar métodos de diagnóstico directo de la mutación.[19]

Ante la ausencia de un fenotipo claramente definido diversos investigadores propusieron criterios clínicos para seleccionar aquellos varones con RM a los que se efectuaría el examen cromosómico específico. El primero en utilizarse fue el macroorquidismo en pacientes adultos.[7,8] Posteriormente se agregaron otros signos hasta llegar a 10 criterios de selección.[20,21]

Como este RM no se asocia a anomalías congénitas groseras, y dado que en la infancia el macroorquidismo no se presenta sino hasta la etapa prepuberal, era nuestra especulación que esta patología estaba subdiagnosticada en pediatría.

Teníamos como hipótesis que existiría una serie de signos clínicos y conductuales en los niños con síndrome de Fra-X que permitirían elaborar un sistema de puntaje de selección y que debería existir una alta coincidencia entre el sistema de puntaje y los hallazgos confirmatorios de laboratorio.

Decidimos por lo tanto conformar un equipo interdisciplinario y elaborar un protocolo utilizando signos clínicos y conductuales de fácil manejo para el pediatra a fin de seleccionar aquellos niños con RM y/o trastornos del lenguaje que justificasen ser estudiados citogenéticamente para confirmar el diagnóstico. Debido a que el estudio citogenético tiene sus limitaciones (no detecta los individuos con permutación y puede tener falsos positivos o negativos), y que la biología molecular brinda información más precisa, en el último año incluimos estos estudios para validar los hallazgos con una metodología actualizada.

Una vez identificados los pacientes con esta enfermedad se investigaron los cocientes intelectuales.

Mientras este proyecto se desarrollaba, se publicaron en la literatura otros programas de selección, mayoritariamente en adultos.[22,24]

OBJETIVO

Nuestro objetivo fue validar un instrumento clínico pediátrico propio de selección precoz, rápido y económico que permitiera una detección efectiva de los pacientes con RM en los que se justificase efectuar los estudios de laboratorio para identificar el síndrome de Fra-X.

A partir de esta identificación, instaurar un enfoque terapéutico multidisciplinario adecuado y una prevención familiar oportuna.

Población

Desde abril de 1989 hasta abril de 1994 sobre un total de 3.122 niños con RM que concurrieron al Servicio de Genética del Hospital Garrahan seleccionamos 299 varones con RM y/o trastornos del lenguaje sin diagnóstico. Se excluyeron de la muestra aquellos pacientes que tenían etiología génica conocida, causas cromosómicas, embriopatías, secuelas de injuria neurológica, los asociados a anomalías congénitas múltiples y las microcefalias. Se trató de cuatro niños con fenotipo inespecífico a los cuales se les encontraron anomalías cromosómicas (uno con 47,XYY, uno con 48, XXYY, uno con un cromosoma 15 isodicéntrico y uno con una inversión pericéntrica del cromosoma 15).

MATERIAL Y METODOS

Todos los niños fueron evaluados por un equipo compuesto por una genetista clínica, una neuropediatra, y una psicopedagoga, y el material biológico de laboratorio por un citogenetista y una bióloga molecular.

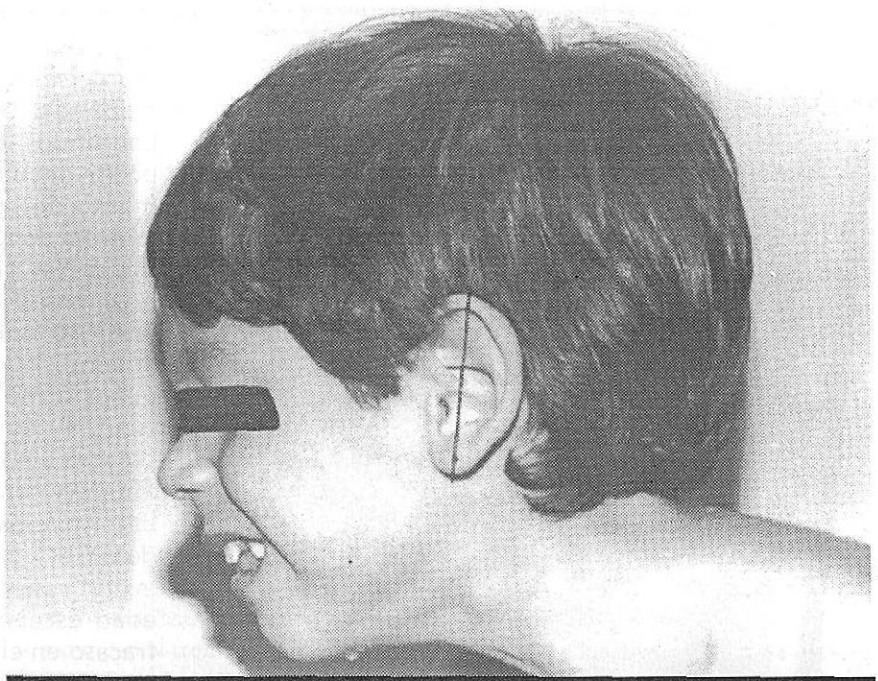
A estos 225 niños sin diagnóstico que constituyeron la muestra se les efectuó un examen clínico aplicando un sistema de puntaje propio en base a la combinación de 16 signos clínicos y conductuales descriptos por diversos autores[1,7-10,20,21,25] como presentes en el síndrome de sitio frágil del X. A cada ítem positivo se le asignó un punto en la evaluación.

Puntaje clínico

Los 16 signos que se tuvieron en cuenta fueron:

1. *Herencia familiar compatible con herencia ligada al X.* Este dato fue recogido por anamnesis sobre antecedentes genealógicos.
2. *Talla y perímetro cefálico en percentilo 50 o más.* Se consideró un punto cuando ambos parámetros estaban en el percentilo 50 o por encima. Para esta medición se utilizaron las tablas antropométricas de Lejarraga, H. y Orfila, G.[26]

3. *Orejas largas*. Medidas con un centímetro metálico. Se consideró positivo cuando el tamaño estaba en percentilo 75 o más.[27] (*Fotografía 1*) (*Gráfico 1*).
4. *Orejas prominentes*. Se consideró presente este signo cuando estuvieron separadas más de 30 grados del hueso temporal, medido con calibre de Vernier y transportador.
5. *Cara larga*: Medida con calibre de Vernier, desde el apex hasta el mentón. Se consideró positivo cuando la medida estaba en percentilo 75 o más.[28] (*Fotografía 2*).
6. *Paladar alto*. Por evaluación clínica cualitativa.
7. *Callos en dorso de dedos o manos*. Y ocasionalmente en antebrazos. Por observación clínica.
8. *Hiperlaxitud articular metacarpofalángica*. Se consideró positivo cuando evaluando la dorsiflexión pasiva del segundo al quinto dedo sobre una superficie plana, la misma era igual o mayor a 90 grados.[29] (*Fotografía 3*).
9. *Depresión del tercio inferior del esternón*. Por observación clínica cualitativa.
10. *Macroorquidismo*. Se midió con el orquidómetro de Prader considerándose positivo cuando comparado con los estándares por edad y estado superó los valores normales.[30]
11. *Pobre contacto visual*. Se manifestó en la actitud de rehuir la mirada del observador.
12. *Hiperactividad*. Se consideró positivo cuando tenía signos de inquietud (p. ej. retorcerse en el asiento, movimientos constantes de manos o de



Fotografía 1: *Oreja larga*

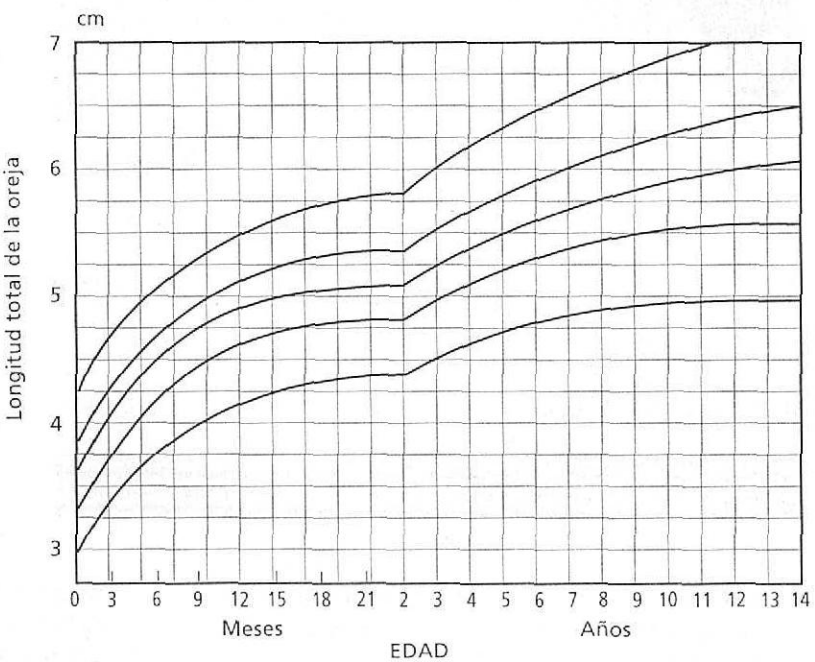
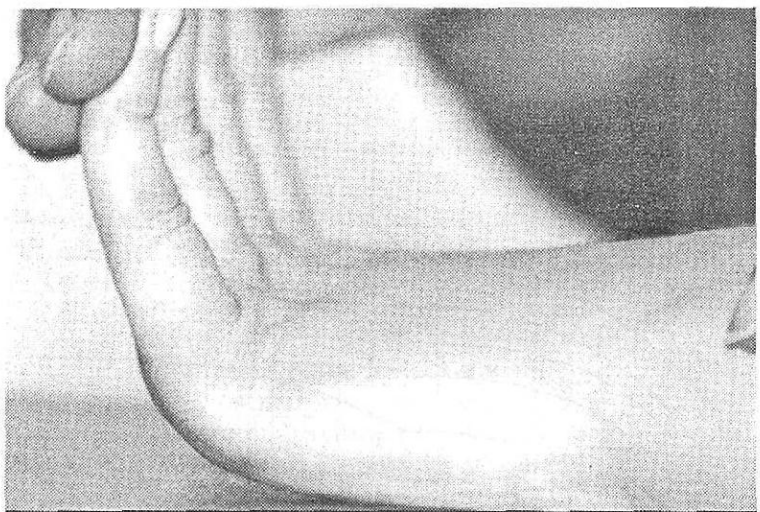


Gráfico 1
Longitud de la oreja según edad[27]

Fotografía 2: *Cara larga. Paciente de 7 años*



Fotografía 3: *Hiperlaxitud metacarpofalángica*

pies, etc) o conductas motoras inapropiadas (p. ej. pararse, correr cuando está en clase o cuando uno le habla).[31]

13. *Estereotipias varias*. Movimientos cortos y rápidos como aleteo de manos, movimientos giratorios y balanceo.
14. *Autoagresiones*. Se consideró positiva la observación de conductas autoagresivas distintas de morderse las manos, tales como golpearse alguna parte del cuerpo con otra o con objetos.

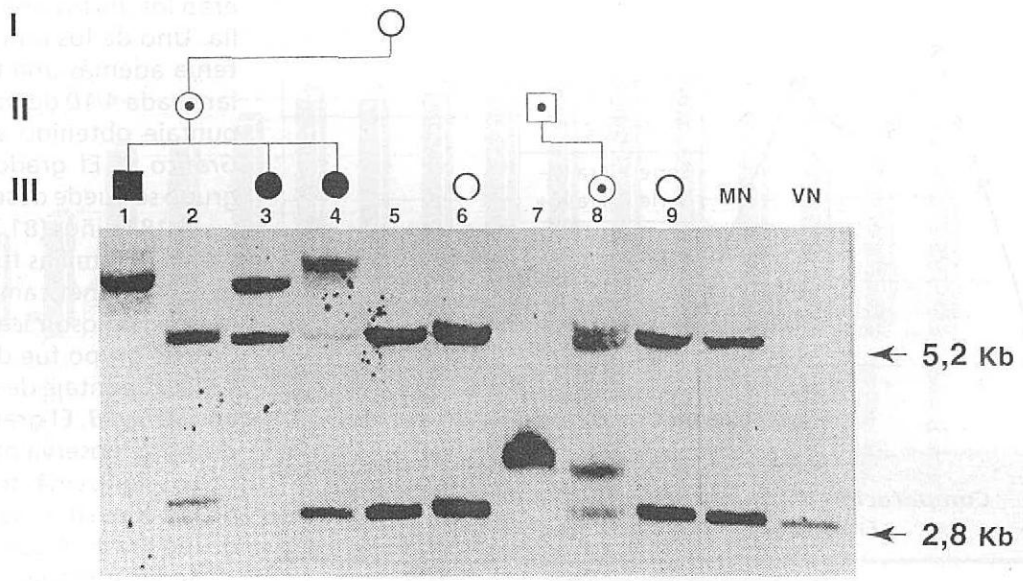
Los signos 11, 12, 13 y 14 se consideraron positivos cuando estaban presentes en el momento de la entrevista (o relatados por los padres, docentes o profesionales relacionados con el niño) y habían persistido por más de 6 meses.

15. *Trastornos del lenguaje*. Se incluyó retardo en la adquisición, trastornos específicos del lenguaje como taquifemia (disfunción de frecuencia y ritmo), trastornos articulatorios de la palabra y ecolalia (lenguaje perseverante).[32]
16. *Retardo mental*. La presencia de este signo fue determinada cuando se detectó cualquier tipo de retraso, detención o reversión de las pautas evolutivas por anamnesis y examen clínico. En edad escolar se agregó como parámetro el fracaso en el aprendizaje. En nuestra muestra este ítem fue ampliado con evaluación del CI por ser un protocolo de investigación. El CI fue determinado por la aplicación de tests psicométricos administrados por una psicopedagoga; cuando esto no fue posible se realizó una promediación de las aptitudes motoras, del lenguaje y adaptativas.

Los 16 ítems elegidos en el protocolo clínico fueron seleccionados de acuerdo a reportes bibliográficos y experiencia personal sobre los signos más frecuentemente observados en este síndrome, teniendo en cuenta las edades que abarcaría la muestra y que fueran fácilmente evaluables por el pediatra en un consultorio normalmente equipado, efectuando una buena anamnesis, cuidadosa observación clínica y tomando datos antropométricos medibles con un estadiómetro, un centímetro metálico, un calibre y tablas antropométricas.

Estudios citogenéticos

Se realizaron cultivos de linfocitos de sangre periférica con el agregado de Fudr para la inducción del sitio frágil del X (Xq27.3).[5,6] Los extendidos para microscopía fueron sometidos a la técnica de Seabright[33] para la obtención del patrón cromosómico de banda G. Sobre este material se analizó el cariotipo constitucional en 11-15 metafases. Para la búsqueda del sitio frágil en Xq27.3 se observaron 50 metafases en varones. Como control interno para la inducción de



Las flechas señalan los fragmentos que corresponden al cromosoma X normal: activo = 2,8 Kb e inactivo = 5,2 Kb. Se observa mutación completa en las muestras 1, 3 y 4, permutación en las 2, 7 y 8. En la parte superior de la figura se utilizaron símbolos que describen a los individuos y su relación familiar. Estos símbolos representan:

- mujer/varón no afectados
- mujer/varón portadores premutados
- mujer/varón Fra-X positivo
- **MN** mujer normal (control)
- **VN** varón normal (control)

GRÁFICO 2
Detección de las mutaciones Fra-X y su patrón de metilación en muestras de ADN digeridas simultáneamente con las enzimas EcoRI y EagI

fragilidad cromosómica, se buscó la presencia de sitios frágiles comunes folato-dependientes fra3 (p14) y fra6 (q26).

El criterio de aceptación de un cultivo como Fra-X positivo fue la observación de al menos tres (3) metafases con Fra-X en un mismo cultivo o de al menos de dos (2) metafases positivas en dos cultivos consecutivos provenientes de muestras extraídas de diferentes momentos. Estos criterios son algo más exigentes que los recomendados por Dewald y col.[34]

Estudios moleculares

Se obtuvo ADN genómico a partir de linfocitos de sangre periférica mediante procedimientos estándares.[35] La amplificación de la región CGG y el estado de metilación de las secuencias adyacentes fueron analizadas por la técnica de Southern Blot[36] realizando digestión simultánea de las muestras con las enzimas de restricción EcoR1 y Eag1.[19] Se utilizaron las sondas StB12.XX y F33 (gentilmente cedidas por el Dr. J.L. Mandel) y pPX6 (gentilmente cedida por el Dr. B.A. Oostra). Patrón de fragmentos explicado en *Gráfico 2*.

Procesamiento de datos

Los datos obtenidos fueron almacenados en la base de datos del programa de investigación epidemiológica EpiInfo y procesados con sus analizadores estadísticos.[37]

Estudios psicopedagógicos

Los tests usados en los pacientes fueron:

En pacientes menores de 3 años: Bayley[38] y CLAMS[39]

En pacientes mayores de 3 años: hora de juego psicopedagógica,[41] dibujo de figura humana,[41,42] patrón gráfico,[43] Bender[44,45] y Terman.[46]

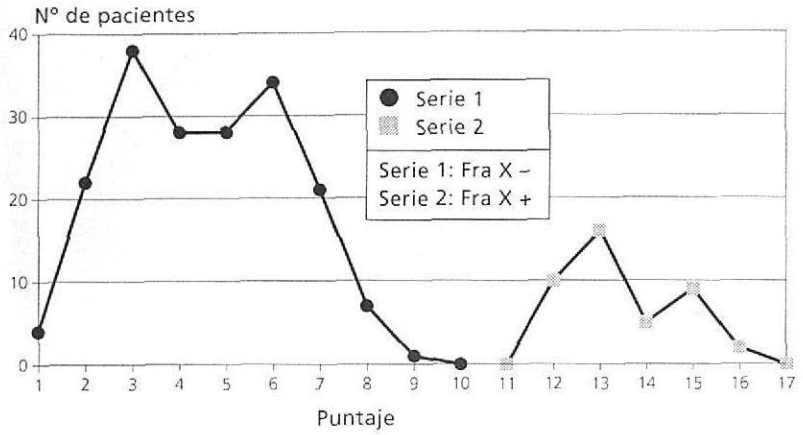


GRÁFICO 3
Comparación del puntaje pediátrico entre varones Fra-X positivos y Fra-X negativos

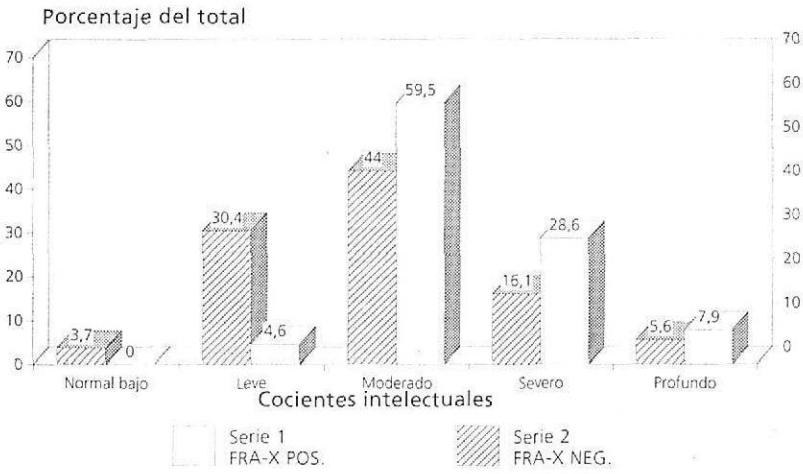


GRÁFICO 4
Comparación de cocientes intelectuales entre varones Fra-X positivos y Fra-X negativos

En relación al grado de retardo mental se utilizó la escala de CI de Freeman adaptada por Fejerman.[47] En todos los casos se correlacionaron los tests psicométricos y proyectivos con la historia vital.

RESULTADOS

A los 225 niños seleccionados se les efectuó el estudio citogenético para detección del sitio frágil (Xq27.3). De acuerdo al resultado del estudio se dividieron en dos grupos:

a) 42 niños (18,7%) pertenecientes a 31 familias fueron Fra-X positivos. Su rango etario fue de 1 a 15 años ($\bar{X}$ 8,31). Trece de éstos eran los únicos afectados en la familia. Uno de los niños Fra-X positivos tenía además una translocación balanceada 4/10 de origen materno. El puntaje obtenido se presenta en el *Gráfico 3*. El grado de RM de este grupo se puede observar en *Gráfico 4*.

b) 183 niños (81,3%) pertenecientes a 178 familias fueron Fra-X negativos citogenéticamente sin otra anomalía cromosómica. El rango etario de este grupo fue de 1 a 18 años ($\bar{X}$ 7,15). El puntaje de este grupo figura en *Gráfico 3*. El grado de RM de este grupo se observa en *Gráfico 4*.

Los signos más frecuentes del grupo Fra-X positivo se comparan con el grupo Fra-X negativo (*Gráfico 5*).

Se les efectuaron estudios moleculares a 67 pacientes: 29 pacientes Fra-X positivos citogenéticos y 38 niños seleccionados al azar entre los pacientes del grupo b) que ingresaron al estudio en el último año.

Comparando los estudios citogenéticos con los resultados moleculares, se encontró una coincidencia del 100% en el grupo Fra-X negativo, ya que en ninguno de los 38 se encontró la amplificación de la región CGG. Sólo en uno de los 29 pacientes Fra-X positivos no se encontró la amplificación de la región CGG. Este paciente tenía 12 puntos en nuestro sistema de puntaje y citogenéticamente 2% de expresión de sitio frágil en la primera muestra y 3% en la segunda muestra analizada.

De los 29 pacientes Fra-X positivos investigados molecularmente, 23 presentaron mutación completa, 5 mostraron un patrón mosaico de premutación y mutación completa y en 1 no se observó la amplificación de la región CGG.

Sobre la base de los resultados moleculares se decidió establecer como punto de corte para nuestro grupo el de 10 (diez) puntos del sistema de puntaje. No tuvimos pacientes con puntaje de 10 u 11 puntos, pero preferimos ubicar el punto de corte en 10 para disminuir el riesgo de no detectar niños pequeños con clínica sutil y algún signo aún no presente.

Comparando nuestro puntaje con los estudios

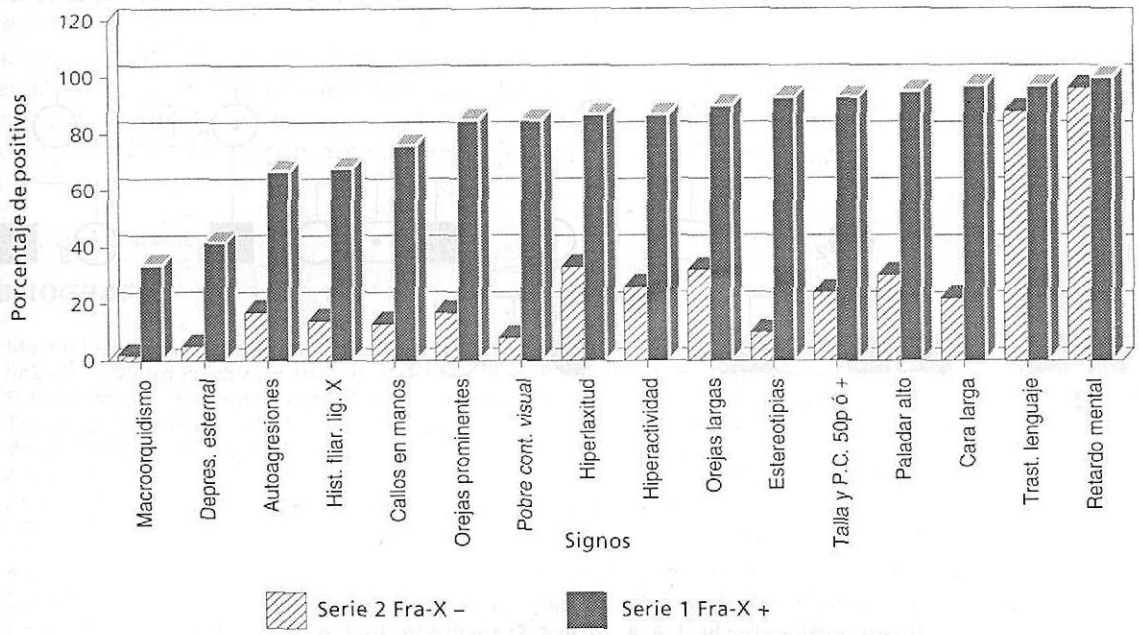


GRÁFICO 5
Comparación de los signos del p.p. en niños con Fra-X positivos y Fra-X negativos

cromosómicos la sensibilidad y especificidad fue del 100%. Efectuando lo mismo con la certeza de los estudios moleculares no obtuvimos falsos negativos pero sí un falso positivo (sensibilidad del 100% y especificidad del 97%) (*Tabla 1*),[48] lo que está de acuerdo con nuestro objetivo de no dejar pacientes afectados fuera de la selección. El valor predictivo positivo del puntaje con los estudios moleculares fue del 96% y el valor predictivo negativo del 100%.[49] Por otra parte, con el número de niños Fra-X negativos estudiados molecularmente[38] alcanzamos un nivel de confianza estadística del 95%.[37] Con este nivel de confianza es posible generalizar este resultado al total de nuestra muestra.

TABLA 1
Sensibilidad y especificidad. Puntaje pediátrico y estudio molecular

Puntaje	Mutación completa	Estudio mol. normal
10 puntos o más	28	1
9 puntos o menos	0	38
Total	*28*	*39*

Sensibilidad: 100%
Especificidad: 97%

DISCUSION

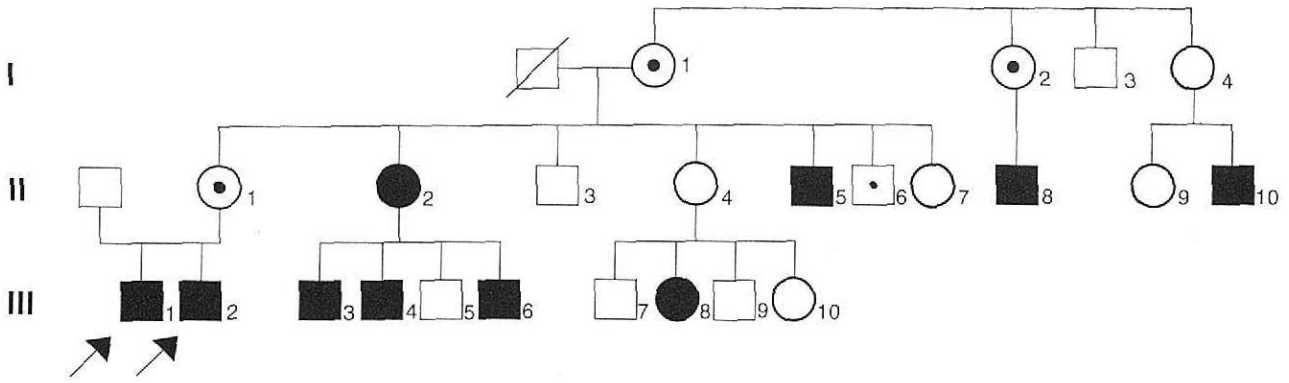
Contrariamente a lo que sostienen algunos autores,[24,25,49] estamos convencidos de que existe un fenotipo definido en la infancia, que se trata de una sumatoria de hallazgos que deben despertar la sospecha del médico acerca de esta entidad por lo que recomendamos el uso completo del puntaje propuesto.

Se incluyó el macroorquidismo como criterio pues la consulta pediátrica abarca hasta los 18 años. Como esperábamos en nuestra muestra, por la media de las edades el macroorquidismo no se encontró entre los signos más frecuentes, ya que sólo 3 niños prepúberes lo presentaban (de 8, 9 y 10 años). A partir de los 12 años aparece en el 100% de este grupo.

Se encontró un signo propio no descripto hasta el momento en la bibliografía: los niños con sitio frágil tienen hallux ancho en un porcentaje mayor que en el grupo control, ya que el 60% de los niños Fra-X positivos lo presentan contra un 16% de los controles.

En nuestra experiencia los callos en manos aparecieron a partir de los 4 o 5 años.

La mayor parte de los RM de origen genético, embriopáticos o secuelares tienen generalmente talla y PC en percentilos bajos, mientras que los pacientes con síndrome de Fra-X tienen estos pará-



I, II, III: Generaciones.
Mutación completa: III: Individuos 1, 3, 4. II: Individuos 2, 5, 8.
Mosaico de mutación completa y premutación: III: Individuos 2, 6.
Premutación: II: Individuos 1, 6. I: 1, 2.
Normales: III: Individuos 5. II: 3,7. I: 3.
No estudiados aún: III: 7, 8, 9, 10. II: 4, 9, 10. II: 4, 9, 10. I: 4.

GRÁFICO 6
Estudios moleculares efectuados en una familia

metros en percentilo 50 o más, por lo que consideramos que en la infancia es un signo orientador importante para pensar en esta entidad.

No encontramos en nuestra muestra la distancia intercantal interna en percentilos por debajo del 25 como los descriptos en la serie del Estado de Nueva York.[23] Creemos que esto se debe a diferencias raciales. No podemos confirmar esta presunción debido a que, para estas mediciones, como en muchas otras, no contamos aún con tablas poblacionales argentinas.

El hallazgo en un paciente Fra-X positivo de una translocación balanceada familiar, que implica un asesoramiento distinto, y de 4 pacientes con fenotipo inespecífico (que fueron eliminados de la muestra) que portaban otras anomalías cromosómicas, nos hace pensar que la conducta adecuada es efectuar el estudio citogenético para determinar el cariotipo constitucional en los pacientes con RM sin etiología definida.

Este trabajo nos permite sugerir la indicación de efectuar el estudio cromosómico específico y el examen molecular en los pacientes varones que por su fenotipo orientador lo justifiquen (con 10 o más puntos de nuestro sistema).

En las familias estudiadas existían 86 mujeres en edad fértil, en riesgo de ser portadoras de la mutación en sus distintos estados. Los estudios moleculares permitieron detectar en 28 de ellas la presencia de la mutación y en 58 se pudo efectuar un asesoramiento sin riesgo.

El haber constituido un equipo interdisciplinario dentro de una institución pediátrica permitió extender la acción del mismo hacia la familia, conteniéndola, brindando asesoramiento en todas las áreas, detectar otros afectados y portadores en numerosas generaciones e incluso organizar un taller para padres.

CONCLUSION

Hemos comprobado que existe una serie de signos clínicos en la infancia que permiten elaborar un sistema de puntaje para detectar niños con síndrome de Fra-X. Hubo una alta coincidencia entre los resultados obtenidos con el instrumento elegido y los hallazgos citogenéticos y moleculares. Su uso y difusión permitirá mejorar el diagnóstico y, de esta manera, detectar a las familias en riesgo y a los portadores no afectados.

Este trabajo de investigación permitió estable-

cer un diagnóstico preciso y precoz en 42 pacientes que no lo tenían; la mitad de ellos eran tratados por causas psiquiátricas ignorándose la etiología real de la afección. Pudimos extender entonces el beneficio del estudio específico a sus familias (*Gráfico 6*), cumpliendo así con otro de los objetivos propuestos: la prevención oportuna.

Agradecimientos

Dr. Alberto Manterola, Lic. Alejandra Visich, Srta. Alejandra Rampazzi. ∎

BIBLIOGRAFIA

1. Martin JP, Bell JA. Pedigree or mental defect showing sex linkage. J Neuro Psychiatry 1943; 6: 154-157.
2. Sutherland GR. The enigma of the fragile X chromosome. *Trends Genet 1985; 1: 108-112.*
3. Webb TP, Bundy SE, Thake AL et al. Population incidence and segregation ratios in the Martin-Bell syndrome. Am J Med Genet 1986; 123: 573-580.
4. Herbat D, Miller J. Nonspecific X linked mental retardation. The frequency in British Columbia. Am J Med Genet 1980; 7: 461-469.
5. Sutherland GR. Fragile sites on human chromosomes. Demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. Science 1977; 197: 265-266.
6. Sutherland GR. Hereditable sites on human chromosomes. Factors affecting expressions in lymphocyte culture. Am J Hum Genet 1979; 31: 125-135.
7. Primrose DA, El-Matmati R, Boyd E et al. Prevalence of the fragile-X syndrome in an institution for the mentally *handicapped. Br J Psychiatry 1986; 148: 655-657.*
8. Brondum-Nielsen K, Tommerup N, Dyggve HV. Macroorchidism and fragile X in mentally retarded males: clinical, cytogenetic and some hormonal investigations in mentally retarded males including two with the fragile site at Xq28. Hum Genet 1982; 61: 113-117.
9. Turner G, Daniel A, Frost M. X-linked mental retardation with macroorchidism and the Xq27 Fragile site. J Pediatr 1980; 96: 836-841.
10. Jacobs P, Glovert T. X-linked mental retardation: A study of 7 families. Am J Med Genet 1980; 7: 471-489.
11. Sherman SI, Jacobs PA, Morton NE et al. Further segregation analysis of fragile X syndrome with special reference to transmitting males. Hum Genet 1985; 69: 3289-3299.
12. Sherman SL, Turner G, Robinson H et al. Investigation of the *segregation of the fragile X mutation in daughters of* obligate carrier women. Am J Med Genet 1988; 30: 633-639.
13. Verkerk AJMH, Pieretti M, Sutcliffe JS et al. Identification of a gen (FMR-1) containing a CGG repeat coincident *with a fragile breakpoint cluster region exhibiting length* variation in fragile X syndrome. Cell 1991; 65: 905-914.
14. Kremer EJ, Pritchard M, Lynch M et al. Mapping of DNA instability at the fragile X to a trinucleotide repeat sequence p(CGG)n. Science 1991; 252: 1711.
15. Heitz D, Rousseau F, Davys D et al. Isolation of sequences that span the fragile-X and identification of a fragile X related CpG island. Science 1991; 252: 1097.
16. Fu Y-H, Kuhl DPA, Pizzutti A, Pieretti M et al. Fragile X site: a polymorphic and highly mutable CGG repeat in the FMR-1 gene. Cell 1991; 67: 1047-1058.
17. Orbelé I, Rousseau F, Heitz D et al. Instability of 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. Science 1991; 252: 1097-1102.
18. Bell MV, Hirst C, Nakahori Y et al. Physical mapping across *the fragile X: hipermethylation and clinical expression of* the fragile X syndrome. Cell 1991; 64: 861-866.
19. Rousseau F, Heitz D, Biancalana V et al. Direct diagnosis by DNA analysis of the fragile X syndrome of mental retardation. N Engl J Med 1991; 325: 1673.
20. *Hagerman RJ, Berry R, Jackson AW et al. Institutional* screening for the fragile X syndrome. Am J Dis Child 1988; 142: 1216-1221.
21. Turner G, Robinson H, Laing S et al. Preventive screening for the fragile X syndrome. N Engl J Med 1986; 315: 607-609.
22. Laing S, Partington M, Robinson H et al. Clinical screening score for the Fragile X (Martin-Bell) syndrome. Am J Med Genet 1991; 38: 256-259.
23. Nolin SL, Snider DA, Jenkins EC et al. Fragile X screening program in New York State. Am J Med Genet 1991; 38: 251-255.
24. Hagerman RJ, Amiri K, Cronister A. Fragile X Checklist. Am J Med Genet 1991; 38: 283-287.
25. Hagerman JR. Encyclopedia of human biology, 1991; vol *3: 709-717.*
26. Lejarraga H, Orfila G. Standares de peso, estatura y perimetro cefálico para niñas y niños argentinos desde el nacimiento hasta la madurez. Arch Arg Pediatr 1975; 85: 209-222.
27. Feingold M, Bossert WH. Normal values for selected physical parameters: an aid to syndrome delineation. The National Foundation March of Dimes 1974; BD: OASX, 13: 1-17.
28. Hall J, Ursula G, Allanson J. Handbook of normal physical measurements. Oxford. Oxford: University Press, 1989: 110-116.
29. Hagerman RJ, Van Housen K, Smith ACM et al. Consideration of connective tissue dysfunction in the fragile X syndrome. Am J Med Genet 1984; 17: 111-122.
30. Zachmann M, Sobradillo B, Frank M. Bayley-Pinneau, Roache-Wainer-Tisseu and Tanner height prediction in normal children and in patients with various pathologic conditions. J Pediatr 1978; 93: 749-755.
31. *Fejerman N, Arroyo H, Massaro M et al. Autismo infantil* y otros trastornos del desarrollo. Buenos Aires: Paidós, 1994; 237-249.
32. Dudhalter V, Marañón M, Brooks P. Expressive semantic deficit in the productive language of males with Fragile-X Syndrome. Am J Med Genet 1992; 43: 65-71.
33. Seabright M. The use of proteolytic enzymes for the mapping of structural rearrangements in the chromosomes of man. Chromosome 1972; 36: 204-210.
34. Dewald GM, Buckley DD, Spurbeck JL et al. Cytogenetics guidelines for Fragile X studies tested in routine practice. Am J Med Genet 1992; 44: 816-821.
35. Maniatis T, Frisch EF, Sambrook. Molecular cloning. Cold Spring Harbor: Cold Spring Laboratory Press, 1982: 31-58.
36. Southern E. Detection of specific sequences among DNA *fragments separated by gel electrophoresis. J Mol Biol* 1975; 98: 503.

37. Dean A, Dean J, Burton A et al. Epi Info version 5. A program on epidemiology for micro computers. Centers for Disease Control. Atlanta, USA, 1990.
38. Bayley scales of infant development. The psychological corporation. San Antonio. Harcourt Brace Co: 1993.
39. Moon A, Pulsifer M, Gopalan R et al. Clinical adaptative test/clinical linguistic auditory milestone scale in early cognitive assesment. J Pediatr 1993; 123: 51-58.
40. Paín S. Diagnóstico y tratamiento de los problemas de aprendizaje. Buenos Aires: Nueva Visión, 1982.
41. Koppitz E. El dibujo de la figura humana en los niños. Buenos Aires: Guadalupe 1974.
42. Rodulfo M. El niño del dibujo. Buenos Aires: Paidós, 1993.
43. Piaget I. La representación de l'espace chez l'enfant. París: P U F, 1974.
44. Bender L. Test guestáltico visomotor. Buenos Aires: Paidós, 1993.
45. Paín S. Psicometría genética. Buenos Aires: Nueva Visión, 1992.
46. Terman L, Merril M. Medida de la inteligencia. Madrid: Espasa Calpe S.A., 1975.
47. Fejerman N, Fernández Alvarez E. Neurología pediátrica. Buenos Aires: El Ateneo, 1988: 32.
48. Mausner J, Kramer S. Epidemiology: an introductory text. Philadelphia: WB Saunders Co, 1985: 217-219.
49. Beth Dawson-Saunders, Trapp RG. Bioestadística médica. Buenos Aires: Manual Moderno, 1993: 269, 71.
50. Tarleton JC, Robert AS. Molecular genetic advances in fragile X syndrome. J Pediatr 1993; 122: 169-185.

PEDIATRÍA DEL PASADO

De mitos, costumbres y creencias

Hace 50 años, Daniel Granada en *Supersticiones del Río de la Plata*, de Editorial Kraft, escribía:

"En el Brasil hay una leyenda relativa al origen de la mandioca. La hija de un cacique mostróse un día embarazada. Su padre, anheloso de castigar al autor de tamaña deshonra, preguntóle quién era su pérfido amante. La joven le contestó que ella no había tenido comercio con hombre alguno. El cacique la amonestó por lo que a él le parecía una negativa y hasta llegó a amenazarla con un severo castigo si no decía la verdad. Como su hija continuara negando, determinó matarla. Entonces apareciósele un hombre blanco quien le dijo: 'No mates a tu hija, es inocente, nunca conoció varón.' Contúvose el irritado cacique, cuya hija dio a luz una niña encantadora, que a los pocos meses hablaba y discurría perfectamente. Pusiéronle el nombre de Mani y al cabo de un año murió, sin que dolencia alguna hubiera anunciado su próximo fin. Enterrósela en la propia casa del padre de Mani y todos los días regaban la sepultura, según costumbre que de antiguo tenía la tribu. Al poco tiempo brotó una planta que dejaron crecer y desarrollarse por no ser conocida. La planta creció y dio fruto. Los pájaros comieron de ella y se embriagaron, fenómeno fisiológico hasta entonces desconocido por los indios. Por último, la tierra donde arraigaba la planta, con el crecimiento de la raíz se hendió. Cavaron y en la forma del tubérculo creyeron ver representado el cuerpo de Mani. Comieron de él e hicieron una bebida fermentada, que fue su vino."

.....

"El modo de parir de las charrúas lo han tenido no solamente todos los salvajes del Río de la Plata, sino los del Brasil y probablemente los de otras regiones de América. Pónense en cuclillas las parturientas en la orilla de un río o de una laguna; paren; se lavan ellas y lavan a la criatura. Luego se vuelven a sus casas tan serenas como si nada les hubiera pasado. Eso de echarse al agua con su cría parece demasiado arrojo. Los baños y fricciones a fuer de medio terapéutico y aplicados a toda clase de enfermedades estuvieron muy lejos de conocerlos y de usarlos ni los charrúas ni otra generación alguna de indígenas."

T.F.P.

Artículo original

Efecto de factores sociales sobre el peso de nacimiento

Lic. ANDRES G. BOLZAN* y Dr. LUIS M. GUIMAREY**

RESUMEN

Introducción. Con el propósito de identificar variables ambientales que influyen sobre el peso de nacimiento (PN) y posibilitar la reformulación de estrategias de atención primaria de la salud (APS) materno-infantil, en 1993, la Dirección de Salud y la Escuela de Enfermería del Municipio de La Costa, provincia de Buenos Aires, efectuó un estudio transversal.

Material y métodos. Se organizó un equipo de salud que encuestó mediante muestreo probabilístico por conglomerados a 275 hogares que incluían 1.508 personas y 355 niños <5 años, empleando una encuesta estructurada y datos de la Libreta Sanitaria Materno-infantil.

Resultados. El PN se vio influido significativamente por la frecuencia de controles prenatales (CP) ($p<0,01$). Existió mayor probabilidad de tener un hijo de bajo PN (<2.500 g) si el CP era <3 (O.R.=3,34). Se verificó tendencia a mayor PN cuando se incrementó el nivel de empleo o el educativo del hogar.

Conclusiones. El relevamiento permitió reformular estrategias para la APS de este sector de la comunidad, teniendo en cuenta el criterio de grupo de riesgo.

Palabras claves: *peso de nacimiento, epidemiología, factores sociales.*

SUMMARY

Introduction. In 1993 the Health Department of the Municipio de La Costa, Buenos Aires, Argentina conducted a cross-sectional study with the purpose of identify environmental factors that influence the birth weight (BW), and the reformulation of Public Health care of the mother and babies.

Material & methods. A health team was organized to conduct an enquire by means of a probabilistic sampling. The sample included 275 homes (1.508 people) and 355 children under five years old, using a structured enquire and BW data from a National Health Care Card (Libreta Sanitaria Materno-infantil).

Results. The outcome of the study showed that BW was greatly influenced by pregnancy controls (PC) ($p<0.01$) and parity ($p<0.03$). There was higher probability of having a low birthweight baby (<2.500 gr) when PC was less than 3 (O.R.=3.34). Birth weights were higher with both employment and educational levels.

Conclusions. This study allowed a complete review of the strategies used by Public Health Department of this community.

Key words: *birthweight, epidemiology, social factors.*

INTRODUCCION

La epidemiología desempeña un papel primordial en la identificación de problemáticas de salud pública y en la planificación de programas destinados a solucionarlas.[1,2]

El materno-infantil es un sector de la población al que se le ha dedicado especial atención en la perspectiva epidemiológica.[3] Con un enfoque de atención primaria de la salud (APS), tanto para un abordaje apropiado del sector como para una mejor adecuación de los servicios, es necesario contar con datos precisos y exactos obtenidos en la comunidad.[4-6] Factores como la educación materna, el control prenatal, el nivel educativo y de ingresos económicos –entre otros– influyen el perfil de salud materno-infantil de la población. Por otra parte, no toda la población asiste a los centros de salud. Los estudios estadísticos realizados mediante registros institucionales presentan sesgos que reflejan sólo el estado sanitario de un sector de la comunidad.[7,8]

Con el propósito de: 1) identificar variables ambientales que pudieran estar asociadas al peso de nacimiento de un niño y 2) posibilitar a través del conocimiento de su distribución la programación de actividades inherentes a la APS en el Distrito de La Costa, en 1993, la Dirección de Salud del Municipio junto a su Escuela de Enfermería planificó una encuesta sanitario-social en

* Escuela de Enfermería "M.R. del Valle". Municipio de La Costa, Buenos Aires.

** Unidad de Endocrinología y Crecimiento. Htal de Niños "S.S.M. Ludovica" de La Plata, Buenos Aires. Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires.

Correspondencia: Dr. Luis M. Guimarey, U. de Endocrinología y Crecimiento, Hospital de Niños de La Plata, Calle 14 entre 65 y 66 (1900), La Plata, Argentina.

la región estudiando un grupo de variables referidas al control del embarazo, planificación familiar, lactancia, peso al nacer y estructura familiar. El presente informe comunica resultados del efecto de algunos factores del hogar sobre la variable peso de nacimiento.

Población

El Distrito de La Costa, en la provincia de Buenos Aires, tiene una superficie de 226 km^2, con 38.603 habitantes, de los cuales 4.131 son menores de 5 años.[9] Un incremento demográfico del 66,6% durante la década 80-90 produjo notables cambios en la estructura social, la creación de nuevos establecimientos educativos y centros de salud. Se estudiaron 275 hogares (1.508 personas), incluyendo 355 niños menores de 5 años nacidos en el distrito.

Muestreo: Se realizó un muestreo probabilístico por conglomerados que respondían a datos censales y catastrales, de las zonas norte, centro y sur del municipio.

MATERIAL Y METODOS

Unidad de análisis:

Las unidades de análisis quedaron definidas como hogar residente en el Partido de La Costa con niños de 0 a 5 años de edad nacidos en el distrito.

Variables:

1) Variable dependiente: peso de nacimiento.

2) Factores: a) número de controles prenatales: codificado en 1- ≤3, 2- >3 ≤6, 3- >6. b) nivel educativo de la madre: codificado en: 1- primario incompleto, 2- primario completo, 3- secundario incompleto, 4- secundario completo, c) nivel ocupacional del hogar: codificado en 1- trabajador temporario; 2- obrero calificado; 3- empleado público o privado en relación de dependencia, 4- comerciante, empleado jerárquico, d) paridad y e) edad materna. Para el análisis del nivel ocupacional se tomó en cuenta el mejor remunerado entre ambos cónyuges.

Recolección de datos:

La recolección de datos se organizó mediante un equipo de salud integrado por dos grupos de 3 encuestadoras cada uno dirigidas por un jefe de grupo y un coordinador general. El recorrido se inició desde zona sur a zona norte del distrito, con sentido dextrógiro en cada unidad de relevamiento para cada conglomerado, previa identificación de barrio, calle y número de vivienda. Con antelación se explicó a las madres entrevistadas el carácter y anonimato de la encuesta. El instrumento de registro consistió en una encuesta estructurada. Los datos de peso de nacimiento de los niños menores de 5 años nacidos en el distrito se extrajeron de la Libreta Sanitaria Materno-infantil.

Análisis de los datos: Los datos fueron grabados en QBasic y Epi-Info 5.1 y tratados estadísticamente por el paquete Statgraphics, empleando un ANOVA factorial y el cálculo del O.R. cuando el factor mostró ser estadísticamente significativo. El nivel de confianza elegido fue del 99%.

RESULTADOS

Los *Gráficos 1* y *2* muestran la distribución porcentual del nivel educativo materno y del nivel laboral de los hogares. La *Tabla 1* indica los

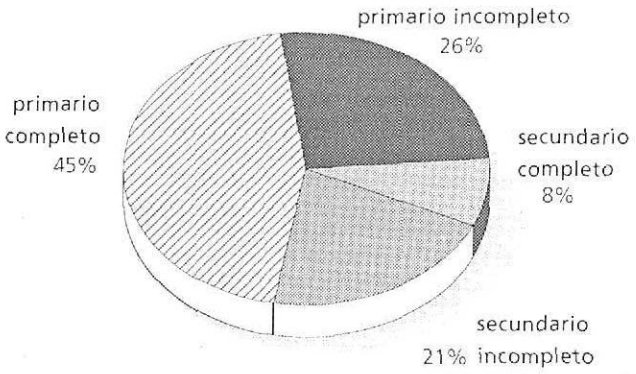


GRÁFICO 1
Distribución porcentual del nivel educativo materno. Municipio de La Costa, 1993

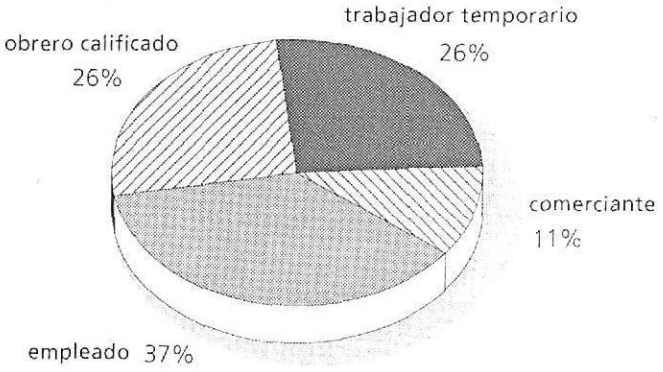


GRÁFICO 2
Distribución porcentual del nivel laboral del hogar. Municipio de La Costa, 1993

promedios y desvíos de peso al nacer de acuerdo al factor.

La distribución del nivel educativo materno mostró que la mayoría asistió hasta el nivel de enseñanza obligatoria y más del 20% no alcanzó a finalizarlo. En el sector laboral predominaron las actividades relacionadas al mantenimiento y los servicios.

Se pudo observar una diferencia estadística significativa sólo para el factor frecuencia de control prenatal ($p<0,01$) respecto del peso al nacer (*Tabla 1*). Se verificó un O.R. (Odds Ratio) de 3,34 (1,79 <OR <6,1; $X^2= 3,95$ $p=0,004$) en relación a baja frecuencia de control prenatal (≤3) y bajo peso al nacer (BPN: <2.500 gramos). Tanto la edad materna como el nivel de empleo del hogar reflejaron un gradiente en el PN acorde al nivel del factor, si bien no mostraron significación estadística. Se observó que a medida que aumenta la paridad, el PN se incrementa, pero llega un momento en que esta tendencia se invierte.

TABLA 1
Efecto de factores ambientales sobre el peso al nacer. Municipio de La Costa. 1993

Factor	Medición	Peso de nacimiento (g) Media	Desvío Estándar	N
Frecuencia del control prenatal	≤3	2.823,9	282,1	46
	>3 ≤6	3.126,7	249,5	61
	> 6	3.302,3	255,6	168
		F= 2,54 p=0,0016		
Edad materna	≤19	2.981,8	472,4	18
	>19 ≤25	3.011,6	315,5	78
	>25 ≤35	3.143,9	305,3	107
	>35	3.420,1	375,3	58
		F= 1,34 p=0,10		
Nivel de empleo del hogar	1	2.896,1	158,2	64
	2	2.965,8	139,7	63
	3	3.063,0	117,9	90
	4	3.437,5	180,4	28
		F=0,83 p=0,55		
Paridad	1	2.892,0	144,5	59
	2	2.968,3	151,3	53
	3	3.108,2	124,6	63
	4	3.313,3	82,1	41
	5	3.492,8	250,6	21
	6	3.725,0	425,6	14
	7	3.404,5	381,1	11
	>8	2.401,5	211,2	12
		F=2,07 p=0,02		
Nivel educativo materno	1	2.443,0	142,3	70
	2	3.042,4	102,4	124
	3	3.198,8	115,8	58
	4	2.939,3	349,7	22
		F=1,49 p=0,18		

1: trabajador temporario; 2: obrero calificado; 3: empleado en relación de dependencia; 4: propietario, comerciante.

1: primario incompleto; 2: primario completo; 3: secundario incompleto; 4: secundario completo.

CONCLUSIONES

1. El PN se vio influido significativamente por el número de controles durante la gestación y por la paridad.
2. Existió una probabilidad tres veces mayor de tener un hijo con un BPN (<2.500 gramos) si el número de controles gestacionales era inferior a tres.
3. Existió una tendencia a que se incrementara el peso de nacimiento con el nivel creciente de empleo del hogar y con la edad materna.
4. Los resultados de la investigación posibilitaron la reformulación de estrategias en la programación de la APS materno-infantil en el distrito, empleando la definición de grupo de riesgo o de mayor susceptibilidad de BPN.

DISCUSION

El ecosistema social de las comunidades ejerce gran influencia en su situación sanitaria.[9,11] En esta investigación hemos encontrado un hecho subrayado en varios estudios: la influencia del ambiente familiar sobre el peso de nacimiento.[12-16]

El PN constituye una variable que refleja el crecimiento y la nutrición prenatal. El hallazgo de

una influencia significativa en el PN de acuerdo al número de controles durante el embarazo pone de relieve el grado de preocupación de la madre por su salud y la de su hijo. Este factor se ha asociado a riesgo de BPN.[17,18]

Factores como el orden de nacimiento, la edad materna y el nivel socio-económico han sido reportados en numerosos estudios como influyentes en la distribución del PN.[19] Nuestro estudio mostró que sólo el control durante la gestación fue significativo en la variación del peso de nacimiento. Sin embargo, la problemática del BPN presenta un carácter multifactorial, y aun cuando variables como el tamaño de la familia (hijos/hogar), el nivel de empleo y el nivel educativo de la madre no mostraron significación estadística –probablemente debido a problemas de muestreo– indudablemente ejercen acción poderosa a través de modalidades culturales que tienen que ver con el cuidado de la salud en sentido amplio.[20] Esto se refleja de alguna manera en las tendencias que mostró el PN respecto de dichos factores sociales.

Las investigaciones de campo con orientación diagnóstica constituyen una instancia importante para la toma de decisiones en la salud pública. Cómo se distribuyen variables sanitarias relevantes, la captación que presentan las personas en relación a prácticas y cuidados sanitarios son fenómenos ligados al sistema de salud comunitario, entendido éste según los conceptos actuales de la epidemiología y la planificación estratégica.[1,2,20]

La encuesta efectuada nos permitió identificar una variable relevante para definir grupo de riesgo de BPN en relación a prácticas de cuidado prenatal como lo es la frecuencia con que se controla la embarazada. El conocimiento de la distribución y la importancia relativa de estos factores se han enfatizado para la programación operativa de la APS en el municipio en la atención prenatal, sobre todo en las actividades de promoción y fomento de la salud, destacando la importancia de educar a las gestantes sobre el control prenatal, el conocimiento del proceso de reproducción y gestación, el bienestar del futuro niño y la necesidad de planificación familiar. ∎

BIBLIOGRAFIA

1. White F. La epidemiología y el fomento de la salud. Bol Of Sanit Panam 1990; 108: 1-14.
2. Nájera E. Usos y perspectivas de la epidemiología en la investigación. En: Documento del seminario sobre usos y perspectivas de la epidemiología. Buenos Aires, OPS/OMS, Publicación PNSP 84-87, 7-10 de noviembre de 1983.
3. Viteri F, Mayur D, Pelto G, et al. Nutrición materno-infantil en países en desarrollo. Arch Arg Pediatr 1989; 84: 107-118.
4. McKeown T. El camino hacia la salud. Prioridades en la investigación. Bol Of Sanit Panam 1989; 107: 264-269.
5. Paganini J. Los sistemas locales de salud y las acciones integradas de salud. En: Cusminsky M, Moreno EM, Suárea Ojeda EN (eds). Crecimiento y desarrollo: hechos y tendencias. OPS Publicación científica 510, 1988: 567-578.
6. Jeliffe D, Jeliffe E. Infant nutrition policy: a dyadic view. In: Mac Laren D. Nutrition in the Community. White & Sons Ltd (ed), 1983: 79-102.
7. Paul B. Health, culture and community. NewYork: Cambridge Univ Press, 1959.
8. Scriwshaw S, Hurtado E. Procedimientos de asesoría rápida para programas de nutrición y atención primaria de la salud. Universidad de las Naciones Unidas, 1988.
9. Provincia de Buenos Aires. Dirección General de Estadística. Censo 1991. Población, viendas y hogares.
10. Vargas L. Contexto socioantropológico del crecimiento infantil. En: Cusminsky M, Moreno E, Suárez Ojeda EN (eds). Crecimiento y desarrollo. Hechos y tendencias. OPS Publicación Científica 510, 1988: 21-36.
11. Fescina R, Schwarcz R. Crecimiento intrauterino. La mujer gestante. En: Cusminsky M, Moreno E, Suárez Ojeda E (eds). Crecimiento y desarrollo. Hechos y tendencias. OPS Publicación Científica 510, 1988: 71-89.
12. Davies D. Recién nacidos de bajo peso para la edad de gestación. Anales Nestlé 1983; 40: 3-17.
13. Hughes K, Tan R, Lun K. Ethnic groups differences in low birth weight of singletons in Singapore. J Epidemiol Community Health 1986; 40: 262-266.
14. Chamberlain R, Chamberlain O, Howlett B, Claireaux A. British birth 1970. The first week of life. A survery under the joint auspices of the National Birthday Trust Fund and the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1975: 1.
15. Office of Population Censuses and Surveys. Infants and perinatal mortality 1986. Birthweight. OPCS Monitor Series DH3 1988, 88/1.
16. Kestler E, Dorgan J, Sibirian R, Aquino O, Villar J. Identificación de embarazos de alto riesgo de bajo peso al nacer en zonas urbanas de América Latina. Bol Of Sanit Panam 1988; 104: 117-130.
17. Neel N, Alvarez J. Factores de riesgo de malnutrición fetal en un grupo de madres y neonatos guatemaltecos. Bol Of Sanit Panam 1991; 110: 93-105.
18. Alberman E, Evans S. Epidemiología de la prematuridad. Etiología, prevalencia y consecuencias. Anales Nestlé 1992; 47: 1-22.
19. Testa M. Pensar en salud. OPS/OMS 1989.
20. Matus C. Adiós Señor Presidente. Pomaire Ensayos. Santiago de Chile, 1987.

Artículo original

Abordaje interdisciplinario de la problemática del escolar

Dres. CARLOS A. NEEDLEMAN*, MARIA G. SALAMANCO*, CLAUDIA GIL*, JORGE R. MURNO*, PATRICIA LAMY* y ANGELA S. DE GENTILE**

RESUMEN

Introducción. Se conformó un equipo interdisciplinario por escuela para evaluar predictivamente el fracaso escolar en preescolares, examinar clínicamente alumnos de 1° y 7° grados, entrevistar padres, verificar vacunas, evaluar dificultades psicológicas, psicopedagógicas y fonoaudiológicas, atender necesidades institucionales, realizar educación para la salud y articular disciplinas.

Objetivos. Presentar los resultados de la tarea de los equipos durante un período lectivo. Detectar los factores de riesgo relacionados con la presencia de trastornos de conducta y aprendizaje en alumnos de 1er grado.

Resultados. En 869 alumnos se detectó patología cardiológica 3,3%, asma 5,9%, pie plano 24,4%, postura escoliótica 4,6%, ectopía testicular 2,7%, fimosis 1,9%, trastornos visuales 22,1%, obesidad 8,5%.

En 478 alumnos de 1er grado se observó:

I. *Trastornos de aprendizaje* (27,7%) asociados significativamente con: sexo masculino (RR 1,3; p 0,06), vivienda inadecuada (RR 1,44; p 0,01), hacinamiento (RR 1,35; p 0,05), falta de cobertura médica (RR 1,45; p 0,01), dificultad preescolar (RR 2,25; p 0,00001), ingreso con sobreedad (RR 2,25; p 0,009), hermano repetidor (RR 1,73; p 0,005), dificultad en expresión (RR 2,1; p 0,0000) y en comprensión del lenguaje (RR 2,71; p 0,0000).

II. *Trastornos de conducta* (34,4%) asociados significativamente con: sexo masculino (RR 1,6; p 0,00006), desocupación paterna (RR 1,5; p 0,009), sostén económico extraparental (RR 1,75; p 0,004), no convivencia con padres (RR 1,51; p 0,003), tiempo diario con la madre menor a 4 horas (RR 2,14; p 0,003), falta de tiempo diario con el padre (RR 1,56; p 0,001), vivienda inadecuada (RR 1,33; p 0,03), hacinamiento (RR 1,36; p 0,02), ingreso con sobreedad (RR 2,28; p 0,004), hermano repetidor (RR 1,98; p 0,0001), dificultad preescolar (RR 2,49; p 0,0000) y en comprensión del lenguaje (RR 1,8; p 0,0005).

El análisis multivariado indicó que la dificultad preescolar y en la comprensión del lenguaje son predictores de trastornos de aprendizaje y ser varón, tener hermano repetidor, ingreso con sobreedad a 1er grado, dificultad preescolar y falta de tiempo diario con el padre son predictores de trastornos de conducta para esta población.

Conclusión. La problemática del escolar es amplia y compleja, requiere del trabajo interdisciplinario preventivo como mejor estrategia de abordaje.

Palabras claves: *salud escolar, prevención, interdisciplina, trastornos de aprendizaje, trastornos de conducta.*

SUMMARY

Introduction. Interdisciplinary teams were formed for each school, in order to predictively detect school failure in preschool children, clinical examination of 1st and 7th graders, parents interviewing, assessment of immunization status, evaluation of audiolinguistic, behavioral and learning disorders, attention of institutional needs, health education and specialists interaction.

Objective. To report the results of the work done by the teams during one school year identification of risk factors for behavior and learning disorders in first graders.

Results. The clinical findings in 869 students included cardiovascular disease in 3.3% of the children, asthma in 5.9%, flat foot in 24.4%, scoliotic posture in 4.6%, testicular ectopy 2.7%, phimosis 1.9% visual disorders in 22.1% , obesity in 8.5%.

Learning disorders (27.7%) had significant association with: male sex (RR 1.3; p 0.06), inadequate housing (RR 1.44; p 0.01), family crowding (RR 1.35; p 0.05), lack of medical care (RR 1.45; p 0.01), preschool difficulties (RR 2.25; p 0.00006), late school entry (RR 2.25; p 0.009), sibling's grade retention (RR 1.73; p 0.005), difficulties in speech (RR 2.1; p 0.0000) and language understanding (RR 2.71; p 0.0000).

Behavioral disorders (34.4%) had significant association with: male sex (RR 1.6; p 0.00006), father's unemployment (RR 1.5; p 0.009), family economic needs met by other than parents (RR 1.75; p 0.004), child not living with parents (RR 1.51; p 0.03), daily time shared with mother less than 4 hours (RR 2.14; p 0.003), no daily time shared with father (RR 1.56; p 0.001), inadecuate housing (RR 1.33; p 0.03), family crowding (RR 1.36; p 0.02), late school entry (RR 2.28; p 0.004), sibling's grade retention (RR 1.98; p 0.0001), preschool difficulties (RR 2.49; p 0.0000) and language understanding difficulties (RR 1.8; p 0.0005).

Multivariated analysis showed that difficulties during preschool and in language understanding are learning disorders predictors, and male sex, having siblings with grade retention, late school entry, preschool difficulties and no daily time shared with father are behavioral disorders predictors.

Conclusion. School children problems are wide and complex, and require preventive interdisciplinary workout as the best management approach.

Key words: *school health, prevention, interdiscipline, learning disorders, behavioral disorders.*

* División Promoción y Protección de la Salud.
** División Epidemiología.
Hospital de Niños. "Dr. Ricardo Gutiérrez".

INTRODUCCION

La División de Promoción y Protección de la Salud del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" participa desde 1986 en el Programa de Salud Escolar de la Municipalidad de la Ciudad de Buenos Aires, cuya principal meta era efectuar el examen clínico y odontológico de los alumnos de 1° y de 7° grados. El programa propuesto por la Secretaría de Salud consistía en realizar tal examen a todos esos niños y enfatizaba en que ésta era el área donde se debería actuar primordialmente. Esta idea presuponía que las dificultades más frecuentes estarían asociadas a las existencia de patología orgánica y que la pesquisa era un método eficiente para detectarla.

Pero dado que la problemática detectada por la División de Promoción y Protección de la Salud en las escuelas excedía los límites de la pediatría asistencial, a partir de 1990 desarrolló un Programa Piloto de Salud Escolar (PPSE).

Se postula en él que la pesquisa y tratamiento de patologías debían ser reemplazado por una evaluación integral del niño, su familia y su medio, realizada desde una concepción amplia del problema. Se obtendrían así diagnósticos más aproximados a la realidad que posibilitarían estrategias abarcativas.[1-17]

El propósito del PPSE es elaborar y poner en práctica dentro del Programa de Salud Escolar de la Municipalidad de la ciudad de Buenos Aires, vigente a partir del año 1989 (decreto 3362), un sistema de asistencia, docencia e investigación, orientado a favorecer y estimular el aprendizaje en salud, llevar a cabo acciones para prevenir, atenuar o resolver los problemas de la comunidad educativa* y cuyas conclusiones aportaran conocimientos y generaran acciones factibles.[9,12,15,18-25]

Sus objetivos generales son:

- reconocer los conflictos de la comunidad educativa;
- evaluar las interrelaciones generadoras de salud y enfermedad en esa comunidad;
- realizar acciones de educación para la salud destinadas a los escolares y a sus familias;
- planificar acciones preventivas válidas;
- ampliar el conocimiento sobre promoción y protección de la salud en los escolares y sus familias;
- diseñar y llevar a cabo las acciones posibles para resolver los problemas de salud individuales;
- actuar sobre las causas del fracaso escolar;
- evaluar la eficacia de las acciones realizadas;
- mejorar el concepto que la comunidad educativa tiene de la salud escolar;
- jerarquizar las acciones realizadas, con el fin de obtener apoyo del cuerpo profesional de un hospital de alta complejidad;
- obtener conclusiones que generen nuevas hipótesis de trabajo.

Para cumplir estos objetivos es necesario contar con la participación de múltiples disciplinas si se desea lograr un abordaje exitoso.[12,15,21,26-29]

Fue así como se conformaron equipos interdisciplinarios que desarrollaron sus acciones en cada una de las escuelas. Dichos equipos fueron integrados por:

- médico pediatra
- psicólogo clínico
- psicopedagogo
- fonoaudiólogo
- lic. en ciencias de la educación
- psicólogo social

Estos profesionales fueron seleccionados entre egresados de universidades estatales y privadas. Expertos de estas instituciones y del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" (HNRG) cumplieron los roles de coordinadores de área,** supervisando y evaluando el cumplimiento de los objetivos asistenciales y docentes.

La función de cada uno de estos equipos fue realizar:

- evaluación predictiva de dificultad para el aprendizaje en niños preescolares;
- examen clínico de los alumnos de 1° y 7° grados con entrevista simultánea a los padres;
- verificación del cumplimiento del esquema de inmunizaciones;
- evaluación de las posibles dificultades psicológicas;
- evaluación de las posibles dificultades psicopedagógicas;
- evaluación de las posibles dificultades fonoaudiológicas;
- orientación a los padres;
- diseño y ejecución de las estrategias pertinentes;
- tareas de educación para la salud;
- articulación interdisciplinaria de las áreas;
- atención de las dificultades institucionales de las escuelas;

* A los efectos del presente trabajo se define como comunidad educativa a la formada por alumnos, docentes, padres y personal no docente.

** Pediatría : Dr. Carlos Needleman; Psicología clínica: Lic. Cristina Gay; Psicopedagogía: Prof. Ana M. Rodríguez Muñiz; Fonoaudiología: Fga. Mónica Orié; Ciencias de la Educación: Lic. Silvia Grossman y Psicología Social: Alicia Carpossi.

- capacitación del recurso profesional.[1,2,9,12,16,18,22,24,28-34]

A los efectos de recopilar la información correspondiente a cada alumno evaluado se diseñó un instrumento de registro. (*Anexo 1*) Dicha historia clínica contiene aquellos ítem que, de acuerdo a las hipótesis del programa, eran de relevancia en relación al logro de un crecimiento y desarrollo armonioso y de una inserción escolar adecuada.[12]

Una descripción más amplia del PPSE, donde se detallan las hipótesis que justificaron su creación y las dificultades observadas en su implementación, se encuentra en otro trabajo de los autores.

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es presentar los resultados de la tarea desarrollada por el PPSE durante un período lectivo. Para ello:

- se describe y caracteriza a la población evaluada;
- se analizan los hallazgos clínicos;
- se determina la prevalencia de trastornos de conducta y de aprendizaje en los alumnos de 1er grado;
- se detectan factores de riesgo asociados a la presencia de esos trastornos.

MATERIAL Y METODOS

La evaluación de los alumnos se realizó en el curso de una jornada escolar. Un miembro del equipo completó la historia clínica individual mediante una entrevista al padre o adulto acompañante. En la historia se registraron los siguientes datos: identificación, domicilio, antecedentes socio-económicos (trabajo de los padres, tipo de vivienda, nivel de instrucción de padres y hermanos), antecedentes de escolaridad y preescolaridad, de salud personales y familiares, estado inmunitario y cobertura médica.

El pediatra efectuó el examen físico completo, incluyendo antropometría, registro de tensión arterial, evaluación de la visión y detección de patología odontológica (presencia de caries y malaoclusión). El examen de los alumnos de 7° grado fue realizado por un médico del mismo sexo y en las mejores condiciones de privacidad posibles.[7,9,35-54]

La fonoaudióloga evaluó el lenguaje por medio del análisis fonológico y semántico, el diálogo y el relato imitado; la audición, mediante audioscopio tonal de 4 frecuencias, la voz cuchicheada e instrumentos musicales y la odontoestomatología, mediante la inspección y la deglución de líquidos.[55-57]

La psicóloga evaluó más ampliamente a aquellos niños que por demanda espontánea de la familia, por pedido del docente o como resultado de la evaluación realizada por el equipo así lo requirieran. Entrevistas con el niño y con sus padres, hora de juego, pruebas proyectivas fueron algunas de las técnicas utilizadas.

La psicopedagoga y la licenciada en ciencias de la educación confeccionaron, junto con el docente, el listado de alumnos con presuntos trastornos de aprendizaje. Posteriormente, la psicopedagoga realizó la evaluación individual de estos niños. Semiología del cuaderno, dibujo libre, pruebas de clasificación y conservación de objeto fueron los procedimientos más empleados.

La licenciada en ciencias de la educación evaluó los aspectos de la didáctica utilizada por el docente que pudieran estar asociados con las dificultades de conducta y/o de aprendizaje de los alumnos. Se realizaron reuniones con docentes, observación directa en el aula y en los recreos.

La psicóloga social evaluó la dinámica institucional y sus efectos sobre la conducta y el aprendizaje de los alumnos.

Completado este proceso, el equipo interdisciplinario realizó los diagnósticos y diseñó las estrategias terapéuticas pertinentes.

A los efectos del registro de datos se establecieron las definiciones operativas enunciadas en el *Anexo*. Se estableció además el criterio de trastorno de conducta y de aprendizaje a utilizar.

Trastorno de conducta: cualquier alteración manifiesta en la obtención de los logros esperables para cada edad, en las áreas emocional, social e intelectual (y su interrelación), que impida el desarrollo armónico e integrado de la personalidad.

Trastorno de aprendizaje: cualquier alteración o dificultad en el proceso de adquisición y aplicación de los conocimientos (abarcando habilidad lingüística, lógica matemática y ciencias) incluidos en la currícula escolar.[25,58-65]

El análisis de los datos, a partir de una historia clínica informatizable, se efectuó mediante el programa EPI INFO (CDC-Atlanta) versión 5. Las variables cualitativas fueron analizadas mediante las pruebas de chi cuadrado y exacta de Fisher según correspondiese. A fin de evaluar el rol del azar, se estableció una significación estadística de 0,05.

Se utilizó riesgo relativo (RR), con el 95% de intervalo de confianza (IC), medido por la prueba de Taylor, para detectar los factores de riesgo.

A los efectos de evaluar predictores independientes para los trastornos de aprendizaje y de conducta se efectuó regresión logística múltiple

(análisis multivariado) mediante el programa MULTLR (CDC-Atlanta), estableciéndose la misma significación estadística.

Población

Durante el período lectivo del año 1992, el PPSE de la División Promoción y Protección de la Salud del HNRG evaluó a 869 alumnos (sobre una matrícula de 948) de 1° y de 7° grados de 10 escuelas primarias municipales pertenecientes al Distrito Escolar I de la Capital Federal,[3] ocho de jornada completa y dos de jornada simple.

RESULTADOS

1er grado

Se evaluaron 478 niños de 1er grado, 52,9% (253/478) de sexo masculino y 47,1% (225/478) del femenino. Se registró que el 70,7% (338/478) asistían a jornada completa y el 94,3% (449/478) tenían domicilio en Capital Federal.

Se constató que un 34,4% (157/457) de los niños presentaron trastornos de conducta, el 30,9% (141/456) de aprendizaje y el 13,6% (63/456) ambos trastornos.

De los datos analizados por el equipo multidisciplinario se consideró como los más relevantes los observados en la tabla de la derecha.

7° grado

Se evaluaron 391 alumnos de 7° grado, el 46,4% (182/391) eran de sexo masculino y el 53,6% (209/391) del femenino. Asistían a jornada completa el 69,1% (270/391) y vivían en la Capital Federal el 89,8% (351/391).

De los datos registrados por el ESE se consideró como más relevantes a los observados en la tabla siguiente.

DESCRIPCION DE LA POBLACION DE 1er GRADO

Variables	Total	n	%
Convivencia	473		
Vive con ambos padres		345	72,9
Vive con algún progenitor		122	25,8
Vive con otras personas		6	1,3
Hermanos	474		
Hijo único		90	19,0
Con hermanos o hermanastros		384	81,0
Vivienda	474		
Adecuada		285	60,1
Inadecuada		189	39,9
Hacinamiento	472		
Sí		201	42,6
No		271	57,4
Inestabilidad laboral padre	469		
Sí		104	22,2
No		303	64,6
No consignado		62	13,2
Inestabilidad laboral madre	469		
Sí		136	29,0
No		168	35,8
No consignado		165	35,2
Principal ingreso	466		
Padre		280	60,1
Madre		110	23,6
Ambos		40	8,6
Extraparental		36	7,7
Instrucción paterna	469		
Analfabeto funcional		40	8,5
Primaria y/o secundaria		358	76,4
Terciaria		45	9,6
Desconocida		26	5,5
Instrucción materna	473		
Analfabeta funcional		50	10,6
Primaria y/o secundaria		385	81,4
Terciaria		34	7,2
Desconocida		4	0,8
Tiempo compartido con padre	471		
No comparte		125	26,5
Sí comparte		346	73,5
Tiempo compartido con madre	463		
No comparte		7	1,5
Menos de 4 horas		24	5,2
Más de 4 horas		432	93,3
Concurrencia a guardería	472		
Sí		121	25,6
No		351	74,4
Concurrencia a jardín	472		
Sí		381	80,7
No		91	19,3
Preescolar con dificultad	470		
Sí		75	16,0
No		372	79,1
No consignado		23	4,9
Edad ingreso adecuada	476		
No		12	2,5
Sí		464	97,5
Asistencia a colegios	473		
Más de 1		27	5,7
Sólo el actual		446	94,3
Repitió	475		
Sí		39	8,2
No		436	91,8
Hermano repetidor	459		
Sí		79	17,2
No		182	39,7
No corresponde		98	43,1
Cobertura médica	463		
No		174	37,6
Sí		289	62,4
Inmunizaciones	470		
Incompletas		177	37,6
Completas		247	52,6
Completadas por el equipo		46	9,8

HNRG 1992

Hallazgos clínicos más frecuentemente presentados en ambas poblaciones

- soplo funcional: 3,3% (28/850)
- asma bronquial: 5,9% (50/850)
- pie plano: 24,4% (208/851)
- postura escoliótica: 4,6% (39/851)
- ectopía testicular: 5,3% (23/435)
- fimosis: 3,7% (16/435)
- trastornos visuales: 22,9% (192/838)
- obesidad: 8,5% (71/839)
- desnutrición: 1,2% (10/839)
- hipertensión arterial: 5,9% (47/801)
- sospecha de hipoacusia: 17,6% (149/847)
- caries dentales: 25% (198/792)
- mala oclusión: 24,2% (172/792)

Estos hallazgos eran desconocidos por la familia en el 30% de los casos y ya conocidos en el 39%, pese a lo cual, el 40,2% de estos últimos no tenían un tratamiento adecuado.

Factores de riesgo de trastornos de conducta y aprendizaje detectados en la población de 1er grado

I. Los trastornos de conducta *se asociaron significativamente con: (Tabla 1)*

1) Sexo masculino: el 41,7% de los niños varones presentó trastornos de conducta en relación al 26% de las mujeres. RR 1,6 (1,34-3,10) p=0,0006.
2) Desocupación paterna: de los niños cuyos padres no tenían trabajo, un 46,9% presentaron dificultades de conducta en relación al

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACION DE 7mo GRADO

Variables	Total	N°	%
Convivencia	389		
Vive con ambos padres		236	60,7
Vive con algún progenitor		143	36,7
Vive con otras personas		10	2,6
Hermanos	389		
Hijo único		68	17,5
Con hermanos o hermanastros		321	82,5
Vivienda	390		
Adecuada		271	69,5
Inadecuada		119	30,5
Hacinamiento	386		
Sí		149	38,6
No		237	61,4
Inestabilidad laboral padre	386		
Sí		51	13,2
No		245	63,5
No consignado		90	23,3
Inestabilidad laboral madre	384		
Sí		111	28,9
No		161	41,9
No consignado		112	29,2
Principal ingreso	384		
Padre		190	49,5
Madre		116	30,2
Ambos		47	12,2
Extraparental		31	8,1
Instrucción paterna	385		
Analfabeto funcional		17	4,4
Primaria y/o secundaria		272	70,7
Terciaria		40	10,4
Desconocida		56	14,4
Instrucción materna	386		
Analfabeta funcional		38	9,8
Primaria y/o secundaria		320	82,9
Terciaria		18	4,7
Desconocida		10	2,6
Tiempo compartido con padre	384		
No comparte		142	37,0
Sí comparte		242	63,0
Tiempo compartido con madre	383		
No comparte		16	4,2
Menos de 4 horas		41	10,7
Más de 4 horas		326	85,1
Concurrencia a guardería	388		
Sí		64	16,5
No		324	83,5
Concurrencia a jardín	383		
Sí		287	75,0
No		96	25,0
Preescolar con dificultad	386		
Sí		30	7,8
No		336	87,0
No consignado		20	5,2
Edad ingreso adecuada	388		
No		23	5,9
Sí		365	94,1
Asistencia a colegios	369		
Más de 1		230	62,3
Sólo el actual		139	37,7
Repitió	389		
Sí		56	14,4
No		333	85,6
Hermano repetidor	380		
Sí		73	19,2
No		218	57,4
No corresponde		89	23,4
Cobertura médica	385		
No		96	24,9
Sí		289	75,1
Inmunizaciones	391		
Incompletas		124	31,7
Completas		239	61,1
Completadas por el equipo		28	7,2

HNRG 1992

TABLA 1
Factores de riesgo de trastornos de conducta en la población de 1er grado

Factores de riesgo	n	%	RR	p
Sexo			1,60 (1,34-3,10)	0,0006
Masculino	101	41,7		
Femenino	56	26,0		
Desocupación paterna			1,51 (1,14-1,99)	0,009
Sí	38	46,9		
No	115	31,2		
Principal ingreso			1,75 (1,28-2,38)	0,004
Extraparental	22	56,4		
Progenitores	135	32,3		
Convivencia con los padres			1,51 (1,17-1,94)	0,003
No	58	45,3		
Sí	99	30,1		
Tiempo compartido con la madre			2,14 (1,53-2,99)	0,003
< 4 hs diarias	12	70,6		
> 4 hs diarias	145	33,0		
Tiempo compartido con el padre			1,56 (1,21-2,00)	0,001
No comparte	56	46,7		
Sí comparte	101	30,0		
Vivienda inadecuada			1,33 (1,03-1,71)	0,03
Sí	78	40,0		
No	79	30,2		
Hacinamiento			1,36 (1,04-1,79)	0,02
Sí	98	38,6		
No	56	28,3		
Ingreso tardío a 1er grado			2,28 (1,60-3,24)	0,04
Sí	12	75,0		
No	146	33,3		
Hermano repetidor			1,98 (1,41-2,77)	0,0001
Sí	40	50,0		
No	43	55,3		
Dificultad en comprensión del lenguaje			1,80 (1,37-2,37)	0,0005
Sí	30	53,6		
No	121	30,7		
Concurrencia preescolar c/dificultades			2,49 (1,98-3,13)	0,0000
Sí	65	64,4		
No	92	25,8		

HNRG 1992

31,2% de los que sí tenían ocupación. RR 1,51 (1,14-1,99), p=0,009.

3) Principal ingreso: de los alumnos cuyo principal sostén económico era extraparental, el 56,4% evidenció dificultades de conducta; en aquéllos cuyo sostén económico era brindado por los progenitores sólo el 32,3% presentó esta problemática. RR 1,75 (1,28-2,38), p=0,004.
4) Convivencia con los padres: el 45,3% de los niños que no vivían con sus padres presentaron trastornos de conducta en relación al 30,1% de los que vivían al menos con uno de ellos. RR 1,51 (1,17-1,94), p=0,003.
5) Tiempo diario compartido con la madre: se observó que la convivencia menor de 4 horas diarias en los días hábiles es un factor de riesgo, ya que el 70,6% de los niños de este grupo presentaron dificultades de conducta en relación al 33,0% de los niños que comparten un tiempo mayor. RR 2,14 (1,53-2,99), p=0,003.
6) Tiempo diario compartido con el padre: el 46,7% de los que no compartían tiempo con su padre presentaron trastornos de conducta; de los que sí lo hacían presentaron trastornos el 30,0%. RR 1,56 (1,21-2,00), p=0,001.
7) Vivienda inadecuada: el 40,0% de los que habitaron en viviendas inadecuadas tenían

problemas de conducta; los presentaron el 30,2% de los niños cuyas viviendas eran adecuadas. RR 1,33 (1,03-1,71), p=0,03.

8) Hacinamiento: tenían trastornos de conducta el 38,6% de los niños que vivían hacinados y el 28,3% de los que no vivían en situación de hacinamiento. RR 1,36 (1,04-1,79), p=0,02.
9) Ingreso tardío a 1er grado: se asoció significativamente con los trastornos de conducta en un 75% de los casos; en cambio sólo el 33,3% que ingresó en edad adecuada presentó tales problemas. RR 2,28 (1,60-3,24), p=0,004.
10) Hermano repetidor: un 50% de los niños que tenían algún hermano repetidor presentó trastornos de conducta en relación al 25,3% de los que no lo tenían. RR 1,98 (1,41-2,77), p=0,0001.
11) Dificultad en la comprensión del lenguaje: se asoció en un 56,6% de los casos con alteraciones de conducta. RR 1,80 (1,37-2,37), p=0,0005.
12) Concurrencia a preescolar con dificultades: el 64,4% de los niños que presentaron problemas en esta etapa se asociaron significativamente a trastornos de conducta contra el 25,8% que no tuvo dificultades en la etapa preescolar. RR 2,49 (1,98-3,13), p=0,0000.

II. Como se observa en la Tabla 2 los trastornos de aprendizaje *se asociaron significativamente con:*

1) Vivienda inadecuada: el 37,4% de los que tenían vivienda inadecuada presentaron trastornos de aprendizaje, mientras que el 26,1% de los niños cuya vivienda era adecuada tenían trastornos. RR 1,44 (1,09-1,89), p=0,01.
2) Hacinamiento: de los niños analizados el 34,5% presentaron hacinamiento y dificultades en el aprendizaje en comparación con los que no vivían hacinados (25,5%). RR 1,35 (1,01-1,81), p=0,05.
3) Cobertura médica: el 38,6% de los alumnos que no tenían cobertura médica presentaron trastornos en relación al 26,6% que sí la tenían. RR 1,45 (1,11-1,90), p=0,01.
4) Ingreso a 1er grado: el 66,7% de los niños que ingresaron con edad inadecuada a 1er grado presentaron dificultades en el aprendizaje en relación al 29,6% que lo hizo a edad adecuada. RR 2,25 (1,47-3,44), p=0,009.
5) Hermano repetidor: el 44,3% de los que tenían algún hermano repetidor tuvieron alte-

TABLA 2
Factores de riesgo de trastornos de aprendizaje en la población de 1er grado

Factores de riesgo	n	%	RR	p
Vivienda inadecuada			1,44 (1,09-1,89)	0,01
Sí	73	37,4		
No	68	26,1		
Hacinamiento			1,35 (1,01-1,81)	0,05
Sí	88	34,5		
No	50	25,5		
Cobertura médica			1,45 (1,11-1,90)	0,01
Sí	64	38,6		
No	77	26,6		
Ingreso tardío a 1er grado			2,25 (1,47-3,44)	0,009
Sí	8	66,7		
No	131	29,6		
Hermano repetidor			1,73 (1,21-2,47)	0,005
Sí	35	44,3		
No	43	25,6		
Concurrencia preescolar c/dificultades			2,25 (1,74-2,90)	0,0000
Sí	55	54,5		
No	86	24,2		
Dificultad en expresión del lenguaje			2,10 (1,60-2,76)	0,0000
Sí	77	46,4		
No	64	22,1		
Dificultad en comprensión del lenguaje			2,71 (2,12-3,45)	0,0000
Sí	37	69,8		
No	104	25,8		

HNRG 1992

raciones en el aprendizaje versus el 25,6% de los que no tuvieron hermanos en esta situación. RR 1,73 (1,21-2,47), p=0,005.

6) Concurrencia a preescolar con dificultades: se asoció en forma significativa a las alteraciones en el aprendizaje, ya que el 54,5% de los niños que cursaron el preescolar con dificultad presentaron trastornos de aprendizaje en relación al 24,2% de los que lo hicieron sin dificultades. RR 2,25 (1,74-2,90), p=0,00001.
7) Dificultades en la expresión del lenguaje: el 46,4% de los niños con dificultades en la expresión tenían trastornos de aprendizaje; los presentaron el 22,1% de los que no tenían dificultades. RR 2,10 (1,60-2,76), p=0,0000001.
8) Dificultades en la comprensión del lenguaje: el 69,8% de los niños con estas dificultades presentaron trastornos de aprendizaje en relación al 25,8% en los que no tenían esas dificultades. RR 2,71 (2,12-3,45), p=0,00000000.

A fin de evaluar las variables independientes que inciden en los trastornos de conducta se efectuó un análisis multivariado de los factores asociados. Los predictores independientes hallados fueron: concurrencia a preescolar con dificultades (p=0,0001), hermano repetidor (p=0,003), sexo masculino (p=0,005), ingreso tardío a 1er grado (p=0,03) y no compartir tiempo con el papá los días de semana (p=0,03)(*Tabla 3*).

En cuanto a los trastornos de aprendizaje los predictores independientes hallados fueron: concurrencia a preescolar con dificultades (p=0,007) y dificultad en la comprensión del lenguaje (p=0,0001)(*Tabla 4*).

DISCUSION

En el Distrito I, el 36,4% de la población de 5 a 9 años y el 37% de la de 10 a 14 años, concurre a la escuela pública; la deserción escolar es el 2% para el primer grupo etario y el 3% para el segundo. En la Capital Federal, el 55% de los niños de 5 a 9 años y el 60,1% de los de 10 a 14 años concurren a la escuela pública, con una deserción del 1,5% para los primeros y del 3% para los últimos. Se observa que el porcentaje de niños que concurre a la escuela pública en este distrito es menor ya que la mayoría concurre a escuelas privadas. Se coincide con otras publicaciones que refieren que a las escuelas públicas ubicadas en el radio céntrico de las grandes ciudades concurren alumnos provenientes de familias de alto riesgo social, con necesidades básicas insatisfechas y riesgo de fracaso escolar. Esto se evidencia por el alto porcentaje de alumnos que conviven con un solo progenitor, en vivienda inadecuada y hacinados, con ingresos inestables, a veces aportados únicamente por la madre, con analfabetismo funcional de los padres y con escaso tiempo compartido con ellos. También se puede observar un alto número de niños con ruptura temprana del vínculo materno (concurrencia a guardería), explicado tal vez, por la necesidad laboral de la madre. Además un amplio porcentaje de esta población carece de cobertura médica.[9,49,66-75]

Si bien las características mencionadas son similares en las poblaciones de 1° y de 7° grados se pueden observar ciertas diferencias. La estabilidad de la pareja parental entre los alumnos de 7° es menor, duplicándose en éstos el porcentaje de los que no conviven con ninguno de sus padres. Sin embargo, las variables relacionadas con los aspectos socio-económicos son menos alarmantes en los alumnos de 7° grado. Teniendo en cuenta que similares hallazgos se han registrado en años anteriores, se podría establecer una tendencia a la pauperización progresiva de la población que ingresa cada año. Otra explicación sería que los niños que logran llegar a 7° grado son

TABLA 3
Análisis multivariado de los factores de riesgo en los trastornos de conducta

Factores de riesgo	Coeficiente de regresión	RR (IC 95%)	p
Concurrencia a preescolar con dificultades	1,3505	3,86 (2,2-6,7)	0,0001
Hermano repetidor	0,8101	2,24 (1,3-3,8)	0,003
Sexo masculino	0,6183	1,86 (1,2-2,8)	0,005
Ingreso tardío a 1er grado	1,5864	4,88 (1,2-20,1)	0,03
Tiempo compartido con el padre	0,5566	1,74 (1,04-2,9)	0,03

HNRG 1992

TABLA 4
Análisis multivariado de los factores de riesgo en las dificultades de aprendizaje

Factores de riesgo	Coeficiente de regresión	RR (IC 95%)	p
Concurrencia a preescolar con dificultades	1,2440	3,47 (1,4-8,6)	0,007
Dificultades en la comprensión del lenguaje	1,5112	4,53 (2,2-9,4)	0,0001

HNRG 1992

aquéllos cuyas familias han podido sostener su permanencia en la escuela.[74-76]

La distribución por sexo en 1er grado es similar a la de la Capital Federal, en cambio llama la atención el menor porcentaje de varones encontrado en 7° grado en las escuelas estudiadas, teniendo en cuenta que la deserción escolar en mujeres de 10 a 14 años es mayor en este Distrito.[70,74,75]

Los hallazgos físicos más frecuentemente detectados en esta población son, en general, similares a los descriptos por otros autores. Las diferencias observadas con algunos estudios, especialmente referidas a trastornos ortopédicos, de la visión y prevalencia de asma, se podrían explicar por las diferentes metodologías diagnósticas utilizadas.[9,37,38,43,46,48,50,51,66,67,77-83]

La prevalencia de patología orgánica es alta. Muchas de estas entidades clínicas (obesidad, asma, trastornos en la visión, entre otras) tendrán influencia en el estado de salud futuro de estos niños. La oportunidad para brindar soluciones adecuadas a algunas de ellas ya había pasado (por ejemplo: ectopía testicular en alumnos de 7° grado).

El 30% de las patologías detectadas eran desconocidas por la familia; esto se podría deber a la combinación de factores tales como: bajo nivel de alarma (que condicionaría la falta de controles periódicos en salud), difícil accesibilidad a los sistemas de salud o inoperancia de los mismos. Similares factores explicarían que, dentro de las patologías conocidas por la familia, un 40,2% no tuviera tratamiento y control adecuados.[84]

Se observó desnutrición en el 1,2% de los alumnos. A pesar de que la población estudiada es de alto riesgo social, el trastorno nutricional de mayor prevalencia fue la obesidad (8,5%). Este dato coincide con el obtenido por otros autores en niños de la Capital Federal y el conurbano, que destacan a la obesidad como principal trastorno nutricional en los escolares. El intento de intervenir sobre las pautas nutricionales fue complejo para los equipos. La ausencia prolongada de los padres cuando el niño regresa a su hogar, la actitud sedentaria frente al televisor y los mensajes que éste emite, el difícil acceso a centros deportivos, la característica de la zona céntrica de la ciudad sin espacios para la recreación y el cansancio provocado por la doble escolaridad explicarían el fracaso de estos intentos. Correspondería analizar en futuras investigaciones si los niños con crecimiento adecuado a su edad reciben dietas balanceadas.[4,9,12,35,36,54,65,69,72,81,85-88]

La falta de cumplimiento del esquema oficial de vacunación fue preocupación constante del PPSE. La baja cobertura de inmunización confirmada por la presentación de certificados oficiales de vacunación (56,8%), se mantiene con ligeras variantes desde los inicios de nuestra tarea. Se puede inferir que la comunidad educativa no considera al carnet de vacunación como un documento valioso para la salud del niño. El interés de las autoridades educativas por evitar la deserción escolar permite que los niños sean matriculados sin tener en cuenta la reglamentación vigente que exige la presentación del certificado de vacunas. En realidad, no se puede afirmar que la cobertura real de vacunación sea baja, ya que si esto fuera cierto, el sistema de vigilancia epidemiológica registraría brotes de las enfermedades inmunoprevenibles. A pesar de los esfuerzos del equipo a lo largo del año, se incrementó la cobertura en sólo el 8,5% de los casos. Teniendo en cuenta que, en la mayor parte de los alumnos registrados como "con vacunas incompletas", la causa era la pérdida del certificado por mudanzas, sustracción o la carencia del registro de las vacunas en una historia clínica de seguimiento, se justificaría en parte la resistencia de los padres a autorizar la vacunación de sus hijos. Desde el año 1993 se han intensificado las acciones tendientes a incrementar la cobertura (formación de los alumnos de 7° grado como agentes de salud, campañas de vacunación para completar esquemas, charlas con la comunidad educativa, etc.).[67,89-91]

Las caries dentales tuvieron una baja prevalencia en comparación con los hallazgos descriptos en otros estudios. Es probable que ésta haya sido mayor teniendo en cuenta que fue el pediatra quien, por inspección, realizó la detección. La accesibilidad a la atención odontológica en nuestro medio es prácticamente inexistente. Quizás sea éste uno de los temas más difíciles de resolver, aun en países desarrollados. Desde el año 1994, se está desarrollando un programa odontológico en 1er grado que consiste en la enseñanza de técnicas de higiene bucal (alimentación, cepillado, uso de hilo dental, revelado de placa bacteriana y topicación periódica con fluoruro de sodio).[9,12,40,65,66,85,92,93]

Si bien se detectó pie plano en el 24,4% de los alumnos, en la mayoría de los casos se trataba de pie plano laxo. Es de destacar que nuevos criterios terapéuticos atenúan la relevancia de este diagnóstico.[94,96]

El diagnóstico presuntivo de hipoacusia fue muy frecuente (17,6%). El momento del año en que se evaluó a los niños (el de mayor frecuencia

para las infecciones respiratorias altas), la metodología empleada y el ambiente ruidoso explicarían este hallazgo que se redujo notablemente al efectuar procedimientos diagnósticos con técnicas más precisas en el Servicio de Otorrinolaringología del HNRG.[12,65,85,97]

Ninguno de los hallazgos físicos detectados, incluyendo la sospecha de hipoacusia y los trastornos de la visión, tuvo una asociación estadística significativa con la presencia de trastornos de conducta o de aprendizaje, coincidiendo en esto con otras publicaciones.[9,11,25,30,33,98]

En esta población los trastornos de conducta y los de aprendizaje fueron frecuentes coincidiendo con otros autores. Es probable que por la propia metodología del programa (requerimiento del docente o de los padres primordialmente), haya un subregistro de dificultades de conducta y aprendizaje. En cuanto a la conducta, la comunidad educativa suele prestar mayor atención a los niños hiperactivos o inquietos, que a los apáticos e indiferentes, siendo ambas situaciones igualmente preocupantes. Algo similar ocurre con las alteraciones menores del aprendizaje que suelen pasar inadvertidas o ser postergadas.[9,11,12,26,27,29,33,99,100-106]

Los alumnos de 7° grado no fueron evaluados en aprendizaje y conducta. Detectar trastornos de aprendizaje en el último año de la escuela primaria indica que el sistema ha fallado, dificultad que no se soluciona con la repetición del grado. Ni la institución ni la familia tienen interés en retener a estos alumnos en la escuela primaria. Por otro lado, es casi un hecho que 7° grado se repite por ausentismo, no por la falta de logro de objetivos educacionales. Los limitados recursos profesionales con los que cuenta el PPSE influyeron significativamente en la decisión de no utilizarlos en un intento reparatorio tardío.

Del análisis de la población de 1er grado surge que los trastornos de conducta se asociaron significativamente con el sexo masculino. Esto puede relacionarse con características biológicas, inherentes al varón, o con los diferentes modelos sociales y actitudinales que dan sustento a las familias para educar a niños y niñas. Desde la escuela pueden sumarse a los factores mencionados el inadecuado espacio para el juego libre al que están sometidos los alumnos en el prolongado horario escolar y la actitud de algunos docentes que no tienen en cuenta las características madurativas normales de esta etapa, favoreciendo la aparición de trastornos de conducta.[103,104,106]

En los niños con trastornos de conducta se hallaron con mayor frecuencia la desocupación paterna, el sostén económico extrafamiliar, la vivienda inadecuada, el hacinamiento, el escaso tiempo compartido con uno o ambos progenitores y la convivencia con otros adultos. Para su análisis debe tenerse en cuenta que en esta población el progenitor tiene dificultades para mantener un contacto regular y sistemático con sus hijos, ocupar un "status" social que le permita mantener a su familia y aportarle un mínimo de condiciones confortables. Estos padres no tendrían la condición de modelo válido –"respetable para la sociedad"– como para promover en sus hijos el cumplimiento de las normas disciplinarias de las instituciones educativas. Entre todos estos factores habría que destacar la importancia del contacto cotidiano con los padres. Cuando éste es escaso, los niños se encuentran solos y a su libre arbitrio, expuestos al contacto con individuos de conductas sociales inadecuadas ("patoteros", adictos o delincuentes menores). Otra consecuencia es la gran cantidad de horas frente al televisor, que reforzaría estos modelos de conducta antisocial. Todo esto constituye una de las formas más frecuentes de maltrato infantil en las grandes ciudades: el abandono.[4,12,22,71-73,100,103,107,108]

En los niños con trastornos de conducta se encontró con mayor frecuencia dificultad para la comprensión del lenguaje hablado. Esta dificultad se halla relacionada en parte con la procedencia de los alumnos, muchos de ellos provenientes de familias del interior y de países limítrofes, con su propio bagaje cultural, que dificultaría la comprensión del lenguaje de la clase media urbana utilizado por sus docentes. Es imprescindible que el docente conozca el medio de pertenencia de sus alumnos, medio que es "texto" y no sólo contexto de su producción. Cuando esto no ocurre, la desadaptación escolar y, por ende, los trastornos de conducta en el aula, son su probable consecuencia.[32,76,101,109,110]

Un porcentaje significativo de los alumnos con trastornos de conducta ya había manifestado dificultad de adaptación en el preescolar. Es probable que estas dificultades tempranas de la escolaridad no sean simples desadaptaciones transitorias del desarrollo, sino verdaderas alteraciones que continuarán en etapas posteriores de la vida. Se suele considerar que la escolarización puede corregir gran parte de las alteraciones conductuales de los niños. Sin embargo, parecería que la escuela está preparada para recibir a aquellos alumnos que coincidan con sus normas y tiene dificultades para integrar a los que se alejan de ellas.[7,11,12,25,30,31,33,34,111]

El ingreso tardío a 1er grado fue otro factor de riesgo asociado a la presencia de trastornos de conducta. La transculturalización, las mudanzas, la inestabilidad familiar serían algunas de las causas de esta demora en el ingreso. La interacción con compañeros de menor edad, con niños ya adaptados a la dinámica escolar podría explicar el desajuste conductual.

La mayor frecuencia de hermanos repetidores en los niños que presentan trastornos de conducta permitiría suponer que existen en la familia factores que originan la reiteración de situaciones semejantes en sus integrantes. Este aspecto enfatiza la importancia del rol de la familia en la adquisición de los logros esperados para cada etapa evolutiva.

Entre los factores de riesgo asociados a la presencia de trastornos de conducta se hallaron como predictores independientes al antecedente de concurrencia a preescolar con dificultades, tener hermano repetidor, ser varón, el ingreso tardío a 1er grado y no tener contacto en la semana con el padre. Si bien los predictores no necesariamente indican causalidad, en poblaciones de similares características a la estudiada, la presencia de alguno de estos factores en un niño que inicia su escolaridad primaria debería ser motivo de atención y fundamenta el diseño de estrategias preventivas en la escuela.[112]

Los factores de riesgo relacionados con los trastornos de aprendizaje son similares a los observados para los de conducta. En gran parte de los casos resulta difícil y hasta artificioso poner un límite preciso entre trastorno de conducta y de aprendizaje. Cuando el primero es severo, necesariamente interfiere con el aprendizaje; en el caso inverso, cuando este último es el predominante, el niño no puede integrarse a la actividad pedagógica y se margina, generándose así un trastorno conductual de mayor o menor severidad.

El hacinamiento y la vivienda inadecuada se observaron con frecuencia en los niños con trastornos de aprendizaje. Si bien se pueden hacer consideraciones similares a las efectuadas para los trastornos de conducta, cabe agregar que la falta de un espacio adecuado para poder realizar la tarea escolar en el hogar o resguardar los útiles, y la presencia de distractores podrían explicar también esta asociación.

A diferencia de otros estudios, no se halló relación con el bajo nivel de instrucción materna, el sexo masculino y otros indicadores de abandono relativo como el sostén económico materno o el escaso tiempo de contacto diario con los padres, lo que tal vez podría deberse al tamaño de la muestra.[9,12,13,113]

La mayor frecuencia de dificultades para el aprendizaje en niños carentes de cobertura médica sería explicable si se considera esta variable como un indicador más del nivel socio-económico. Si bien la mayoría de los niños poseían este recurso, el intento para utilizarlo, sobre todo en lo que se refiere a las áreas de psicología, psicopedagogía, fonoaudiología y odontología fue complejo y, en la práctica, casi inexistente. Turnos otorgados en horarios de trabajo de los padres, discontinuidad del personal profesional, imposibilidad de realizar los tratamientos indicados son dificultades habituales.

Entre los factores de riesgo asociados a la presencia de trastornos de aprendizaje se hallaron como predictores independientes la concurrencia a preescolar con dificultades y la dificultad en la comprensión del lenguaje. La presencia de alguno de estos factores en el alumno que ingresa a 1er grado debería promover acciones preventivas para apoyar su adecuada integración al proceso de aprendizaje escolar.[112]

Corresponde señalar aquí que la población de estas escuelas es muy seleccionada, por lo que se debería extender la investigación a otras áreas para poder generalizar estos hallazgos.

Un 8,4% de los alumnos matriculados no pudo ser evaluado, pese a que todos ellos fueron citados hasta tres veces. El temor de los padres a perder el trabajo, la indiferencia de algunas familias por la prevención y la variabilidad anual de la matrícula en estas escuelas podrían ser algunos de los motivos. Pese a que el equipo estaba presente todas las semanas en la escuela, esta dificultad no se pudo soslayar.

Tampoco se pudieron registrar todos los datos de la historia clínica en algunos de los alumnos evaluados. En ocasiones, por no ser acompañados por sus padres o por desconocer éstos parte de la información requerida. Esto se podría deber a que gran parte de estas familias están desarraigadas de su lugar de procedencia, mantienen poco contacto con su familia de origen y viven en una situación de inestabilidad.

También se debe considerar que algunos padres mostraron reticencia a brindar parte de la información solicitada. Esta actitud se podría explicar por la dificultad para establecer una adecuada interacción entre la familia y el ESE, muchas veces porque el examen de sus hijos se realiza al comienzo del año. Otra causa posible

sería el temor a que la información pudiera ser utilizada negativamente sobre sus hijos por parte de la escuela.

CONCLUSIONES

La actividad escolar es muy importante para el niño y su familia. Se espera de ella un proceso de aprendizaje exitoso. Si el niño se enferma faltará a la escuela o no responderá de manera adecuada; si fracasa su autoestima se verá afectada y, por ende, también su crecimiento y desarrollo armonioso.

La génesis de los trastornos de conducta y aprendizaje comienza con la formación de la familia, con la falta de proyecto para su descendencia. Por otra parte, se podría inferir que etiologías idénticas sean el origen del fracaso escolar en los niveles inicial y primario y que la dificultad para aprender a "portarse adecuadamente", el emergente de un tronco común estrechamente vinculado al mayor o menor grado de conflicto entre la familia y la sociedad. La posibilidad de atenuar este impacto permitiría a la pareja parental generar y sostener el desarrollo adecuado de sus hijos para lograr la adaptación requerida por la institución escolar.

La integración de un equipo de salud escolar interdisciplinario situado en la escuela permite identificar las dificultades de salud y aprendizaje con un criterio amplio, promover acciones para solucionarlas y garantizar así el acceso al programa de toda la población escolar. Por otra parte, aporta elementos diagnósticos y pronósticos difíciles de obtener si no se convive con la comunidad educativa y facilita además la elaboración conjunta de estrategias de acción. Diagnósticos adecuados e interacción operativa son fundamentales para campañas preventivas exitosas.

La evolución de los conocimientos científicos y los cambios sociales han modificado la prevalencia de la patología; los niños mueren menos por enfermedades inmunoprevenibles, diarrea o desnutrición. Son otros los problemas de salud que afectan su calidad de vida: los accidentes, el SIDA, la marginación social son algunos de los más relevantes. Los profesionales de la salud deben estar capacitados y motivados para dar también respuesta a estas nuevas demandas.

Los programas preventivos y anticipatorios, dirigidos a los sectores carenciados de la población, son de difícil diseño y de compleja instrumentación; sobre todo en aquellos aspectos relacionados con el cuidado de la salud y la educación, requisitos fundamentales para que estos sectores emerjan de la pobreza.

La escuela también puede marginar cuando la didáctica no se adecua a las condiciones socioculturales del niño, a los conocimientos con los cuales llega al colegio: la lógica del curriculum no tiene que ver con la lógica del alumno. La escasa importancia asignada al tema, por parte de las autoridades educativas, responsables de la preparación del recurso humano, agrava esta situación.

Acciones preventivas más eficaces deben dirigirse al niño desde edades tempranas; es allí donde los pediatras podrán hacer un mayor impacto. Lograr una mejor adaptación de los alumnos en el inicio de su escolarización podría ser una estrategia eficaz para atenuar la incidencia del fracaso y la deserción escolar en la escuela primaria.

La salud escolar no es una subespecialidad de la pediatría, es una actividad que involucra a los padres, a los profesionales de la salud y a los educadores; en ella le cabe al pediatra un rol relevante. En esta etapa de la vida los contactos con el paciente y su familia son poco frecuentes y motivados la mayoría de las veces por patologías, no por controles en salud. Un programa de salud atenúa esta dificultad, si tiene como objetivo apoyar el proceso educativo, aportando actividades de promoción de la salud y detección temprana de patología, para intentar que el niño obtenga el máximo de oportunidades.

Si el objetivo primordial de los programas de salud escolar se orienta a promover los aprendizajes y atenuar los fracasos, es lógico destinar los mayores esfuerzos a las etapas educativas tempranas y a la orientación y sostén de las familias.

El programa se encuentra limitado en su accionar debido a la escasez de profesionales y a la nulidad de recursos materiales asignados al mismo. Surge así un planteo ético: se detecta patología, se la evalúa, se diseñan estrategias; sólo en algunos casos la solución está al alcance del niño y su familia. ¿Qué ocurre con el resto? ¿Qué les pasa a los profesionales frente a estas limitaciones? ¿Es válida la detección cuando la solución o el paliativo no son accesibles?

PROPUESTAS

- Incorporar el enfoque interdisciplinario como el más eficaz para el abordaje de la problemática de la salud del escolar.
- Adecuar a los efectores de salud para la atención de las necesidades de la comunidad educativa.
- Sensibilizar a las autoridades para la asignación de recursos humanos y materiales que posibiliten responder a las necesidades de la

comunidad educativa.
- Motivar a las universidades y a los efectores de salud para la capacitación de pregrado y posgrado en programas preventivos.
- Promover la articulación de las políticas de salud y educación.

ANEXO

Definiciones operativas

- "A cargo de otras personas": convivencia habitual del alumno con familiares, vecinos, instituciones, etc.; sin contacto cotidiano con alguno de sus progenitores.
- "hacinamiento": convivencia de tres o más personas por habitación de la vivienda, sin contar cocina y baño.
- "vivienda precaria": aquella construida con materiales inadecuados y/o sin servicios cloacales, agua corriente, etc.
- "trabajo estable": antigüedad laboral por un período mayor de tres meses y con aporte de cargas sociales.
- "horas diarias compartidas con el padre/madre": tiempo en horas que el niño permanece en contacto con su progenitor en los días hábiles.
- "concurrió a guardería": asistencia regular del niño a cualquier tipo de institución dedicada al cuidado de menores de tres años.
- "concurrió a jardín": asistencia regular a instituciones de educación inicial (salas para niños de tres y cuatro años de edad).
- "concurrió a preescolar": asistencia regular, durante un período lectivo, para cumplir los objetivos de la educación inicial.
- "edad al comienzo de 1er grado": adecuación de la edad del niño a las reglamentaciones vigentes.
- "aprendizaje": caracterización de la actitud del niño hacia el aprendizaje efectuada por el adulto presente el día de la confección de la historia clínica.
- "conducta": caracterización del comportamiento del niño efectuada por el adulto presente el día de la confección de la historia clínica.
- "vínculo con los docentes": caracterización de la relación docente-alumno efectuada por el adulto presente el día de la confección de la historia clínica.
- "vínculo con los pares": caracterización de la relación del niño con sus pares efectuada por el adulto presente el día de la confección de la historia clínica.
- "calendario de inmunizaciones": verificación de las vacunas recibidas por el niño mediante la presentación de certificados oficiales, de vacunatorios reconocidos o del pediatra de cabecera.
- "antecedentes familiares": registro de aquellas enfermedades o entidades nosológicas presentes en padres, hermanos, abuelos, tíos y primos sanguíneos y, en algunos casos, de convivientes.
- "crisis normales": situaciones o acontecimientos esperables a lo largo del crecimiento y desarrollo del niño y su familia (nacimiento de un hermano, mudanza, ingreso escolar, fallecimiento de un abuelo, etc.) ocurridos en los últimos doce meses.
- "crisis patológicas": situaciones o acontecimientos no esperables a lo largo del crecimiento y desarrollo del niño y su familia (separación conyugal, migraciones, pérdida del trabajo por parte de alguno de los padres, fallecimiento o enfermedad crónica de padres o hermanos, etc.).
- "examen fonoaudiológico": registro de la intervención del fonoaudiólogo.
- "apreciación psicológica": registro de la intervención del psicólogo.
- "apreciación psicopedagógica": registro de la intervención del psicopedagogo.
- "diagnóstico final": síntesis de los diagnósticos y las estrategias elaboradas por el ESE en el día de la revisación y su evaluación al finalizar el período lectivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Zanga JR, Stackpole JW, Andringa CA et al. School health: a guide for health professionals, USA; AAP, Jerry Newton 1987.
2. Casey P, Evans L, M D et al. Aptitud escolar: panorama para pediatras. Pediatr Rev 1993; 14: 4-10.
3. Aramburu Lanari J. La estrategia pediátrica y los comportamientos sociales. Arch Arg Pediatr 1993; 91: 120-123.
4. Winnicott DW. Conozca a su niño. Familias problemáticas. Buenos Aires: Paidós, 1986
5. Needleman CA, Murno J, Narváez R et al. Del criterio médico. Definición, proceso y evaluación. Presentado al premio Angel Centeno. UBA, 1992.
6. Pérez A. El niño, la familia y el pediatra. Rev Hosp de Niños 1977; 19: 241-249.

7. Levine MD. The pediatric examination on educational readiness: validation of an extended observation procedure. Pediatrics 1980; 66: 341-349.
8. Majer L. Managing patients who have asthma: the pediatrician and the shool. Pediatr Rev 1993;14: 391-394.
9. Hoekelman R, Friedman S, Nelson W. Primary pediatric care. St Louis: Mosby Year Book Inc, 1992.
10. Gianantonio C. El médico y el hospital. Medicina y sociedad 1984; 7: 20-30.
11. Gottlieb SE, Friedman SB. Trastornos de conducta en niños y adolescentes. Pediatr Rev 1991; 12: 218-223.
12. Committee on School Health, American Academy of Pediatrics. School health: Policy and practice. USA: 1993.
13. Shapiro B, Gallico R. Problemas de aprendizaje. CPNA 1993; 3: 519-536.
14. Beardslee W. Hijos de padres con trastornos afectivos. Pediatr Rev 1990; 10: 303-309.
15. Mc Mahon B, Pugh TF. Principios y métodos de epidemiología. México: La Prensa Médica Mexicana, 1975.
16. Gentile-Ramos I. Puericultura y pediatría social. Buenos Aires: Librería Médica, 1988.
17. Doxiadis SA. Is contemporary pediatrics a "modern" speciality? J Pediatr 1970; 77: 150-155.
18. Roccatagliata M, Needleman CA, Brotsky M et al. El consultorio de niños sanos en el programa de la residencia del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Rev Hosp Niños Buenos Aires 1974; 16: 40-48.
19. Aller H, Burg F, Levine H et al. School health training during pediatric residency. AJDC 1991; 145: 79-84.
20. Narváez R, Needleman CA, Roccatagliata M. Perfil profesional del médico pediatra. Propuestas para adecuar el proceso de enseñanza-aprendizaje de la pediatría al perfil conformado. Premio Juan F. Dobón. Arch Arg Pediatr 1984; 82: 432-446.
21. 1er Simposio Nacional de Trastornos de aprendizaje escolar. Conclusiones. SAP, 1983.
22. Castagnola J, Albores G, Jacobzon C. Experiencia de capacitación para docentes en sexualidad y salud. Arch Arg Pediatr 1993; 91: 73-78.
23. Roccatagliata G. Programa docente de los consultorios de la División de Promoción y Protección de la Salud. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Beca de la MCBA, 1985.
24. Gil C. Educación médica en atención primaria y medicina comunitaria en centros de salud de la Municipalidad de la Ciudad de Buenos Aires. Monografía presentada en el Curso de Administración de Servicios de Salud, Asociación de Médicos Municipales, 1987.
25. Wiig EH. Psycholinguistic aspects of learning disorders. Identification and assessment. PCNA 1984; 31: 88-90.
26. American Academy of Pediatrics: Committee on school health: school health assessments. Pediatrics 1991; 88: 649-665.
27. Garrard Sterling D. Papel del pediatra en el tratamiento de los trastornos del aprendizaje. CPNA 1973; 732-749.
28. Burnett R, Bell L. Projecting practice patterns. Pediatrics 1987; 62 (suppl): 625-680.
29. Olavarria Aranguren J, Benitez G, Mazzoli de Re A et al. Factores que inciden en el rendimiento escolar de los alumnos de primer año del nivel medio de Córdoba. Encuentro Nacional de Servicios Interdisciplinarios de Apoyo a la Acción Educativa. Córdoba, 1991.
30. Boyle C, Decoufle P, Yeargin-Allsopp M. Prevalence and health impact and developmental disabilities in US children. Pediatrics 1994; 93: 399-403.
31. Meisels S. Can developmental screening test identify children who are developmentally at risk? Pediatrics 1989; 83: 578-585.
32. Rivara F, Kemper K. Control de la salud de preescolares de alto riesgo. Pediatr Rev 1991; 12: 180-185.
33. Dworkin P. Fracaso escolar. Pediatr Rev 1990; 10: 291-302.
34. Selvini Palazzoli M, Cirillo S, D'etorre L et al. El mago sin magia. Buenos Aires: Paidós: 1978.
35. Agrelo F, Lobo B, Bazán N et al. Prevalencia de obesidad en un grupo de escolares de bajo nivel socioeconómico. Arch Arg Pediatr 1986; 84: 5-12.
36. Elcarte R, Villa I, Sada J et al. Estudio de Navarra (PECNA). Valores percentilados de los medidores de obesidad y sus variaciones según sexo y edad. Act Pediatr Esp 1993; 51: 110-118.
37. Lonstein JE. Why school screening for scoliosis should be continued. Spine 1980; 13: 198-200.
38. Marsh JS. Consulta con el especialista: pesquisa de escoliosis. Pediatr Rev 1993; 14: 303-304.
39. Menackers S. Función visual en niños con minusvalidez. CPNA 1993; 3: 713-729.
40. Boj Quesada JR, Vovellas Canosa N. Odontopediatría preventiva. Act Pediatr Esp 1993; 51: 395-398.
41. Magramm I. Amblyopia: etiology, detection and treatment. Pediatr Rev 1992; 13: 7-15.
42. Committee on Practice and Ambulatory Medicine, American Academy of Pediatrics: Vision screening and eye examination in children. Pediatr 1986; 77: 918-919.
43. Rosenthald A. Los soplos inocentes y los patológicos en la infancia. CPNA 1984; 6: 1243-1254.
44. Elcarte R, Villa I, Sada J et al. Comparación de los niveles medios de tensión arterial. Act Pediatr Esp 1992; 50: 833-840.
45. Waserman RC. Pesquisa de problemas de la visión en la práctica. Pediatr Rev 1992; 13: 4-5.
46. Jung FF, Ingelfinger JR. Hipertensión en la niñez y en la adolescencia. Pediatr Rev 1993; 14: 167-176.
47. Crecimiento y desarrollo. Criterios de diagnóstico y tratamiento. SAP, 1986.
48. The american asthma report: Research Triangle Park; NC, Glaxo Inc, 1989.
49. Normas y pautas de control en atención pediátrica. Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Asociación Médica del Hospital de Niños, 1993.
50. Tello C. Detección temprana del paciente escoliótico. Necesidad del relevamiento escolar. Arch Arg Ped 1982; 80: 468-473.
51. Behrman R, Kliegman R, Nelson W et al. Nelson. Tratado de Pediatría. Madrid: Interamericana de España-Mc Graw-Hill, 1992.
52. Berrios CX, Jadue ML. Prevención primaria de enfermedades crónicas del adulto: intervención sobre sus factores de riesgo en población escolar. Rev Chil Pediatr 1993; 64: 397-402.
53. National Heart and Lung Institute. Report of the task force on blood pressure control in children. Pediatrics 1977; 59: 797-820.
54. Brieva J. Desnutrición infantil: importancia del diagnóstico temprano. Rev Hosp de Niños 1992; 24: 2-3.
55. Luria AR. Conciencia y lenguaje. Bs. As.: Pablo del Río Editor 1989.
56. Olerón P. El niño y la adquisición del lenguaje. Bs. As. Ediciones Morata 1980.
57. Luria AR. Lenguaje y pensamiento. Buenos Aires. Fontanella, 1980.
58. Piaget J. El desarrollo mental del niño. En: Piaget J. Seis estudios de psicología. Buenos Aires: Ariel, 1981.
59. Rudel R. Learning disability: diagnosis by exclusion and discrepancy. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1980; 19: 547-578.

60. Hammill DD, Leigh J, McNutt G et al. A new definition of learning disabilities. Journal of Learning Disabilities 1987; 20: 65-128.
61. Piaget J. Psicología de la inteligencia. Buenos Aires, Paidós, 1966.
62. De Vega M. Introducción a la psicología cognitiva. Buenos Aires, Alianza: 1972.
63. Fejerman N, Fernández Alvarez E. Neurología pediátrica. Buenos Aires: El Ateneo 1988; 6: 1-6.79.
64. Mannoni M, Pérez A, Needleman CA et al. Temas de *familia y pediatría. Buenos Aires: EUDEBA 1987.*
65. Cross AW. Health screening in schools. Part II. J Pediatr 1985; 107: 653-661.
66. *Pasqualini de Arroyo D, Rodríguez D, Manterola A.* Programa de Salud Escolar para adolescentes de séptimo grado. Arch Arg Pediatr 1990; 88: 5-11.
67. Navarro Alonso JA, Gómez Nieto C, Esparzat R. Evaluación del programa de salud escolar en la región de Murcia. Curso 1989-1990. An Esp Pediatr 1991; 35: 41-44.
68. Lozoff B, Wolf AW, Davies NS. Cosleeping in urban families with young children in the United States. Pediatrics 1984; 74: 171-182.
69. Situación alimentaria y nutricional en la República Argentina. CESNI, 1991.
70. Censo Nacional de Población y Vivienda 1991. INDEC, 1991.
71. Parker S, Greer S, Zuckerman B. Double jeopardy: The impact of poverty on early child development. PCNA 1988; 35: 1227-1241.
72. Gentile-Ramos I. Abandono de niños y adolescentes. Arch Pediatr Uruguay 1993; 64: 53-54.
73. Mendelson RA, Dietz W, Stanley K et al. Committee on Communications: Comercialization of children's television *and its effects on imaginative play. Pediatrics 1988; 81:* 900-901.
74. El perfil educativo de la población de la Ciudad de *Buenos Aires a partir de los datos del censo de 1991.* Dirección General de Planeamiento-Educación. Buenos Aires: Dirección General de Investigación Educativa, 1994.
75. La eficiencia interna de la escuela común de la MCBA. Período escolar 1992. Dirección General de Planeamiento-Educación. Buenos Aires: Dirección General de Investigación Educativa, 1993.
76. Fanfani E. La escuela vacía. Buenos Aires: UNICEF/Losada, 1993.
77. Roccini AP. Hipertensión en la infancia: etiología, diagnóstico y tratamiento. CPNA 1984; 6: 1273-1287.
78. Dodge RR, Burrows B. The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in general population sample. Am Rev Respir Dis 1980; 122: 567-572.
79. Peat JK, Woolcock AJ, Leeder SR et al. Asthma and bronchitis in Sydney school children. Am J Epidemiol 1980; 111: 721-727.
80. Gergen P, Mullaly D, Evans R. National survey of prevalence of asthma among children in the United States *1976 to 1980. Pediatr 1988; 81: 1-7.*
81. Marks A, Fisher M. Health assessment and screening during adolescence. Pediatrics 1987; 80 (suppl) 133-158.
82. *Neinstein LS. Adolescent health care. A practical guide.* Baltimore: Urban & Schwarzanberg, 1984.
83. Shapiro G. Asma infantil: actualización. Pediatr Rev 1992; 13: 350-358.
84. Llovet JJ. Servicios de salud y sectores populares. Estudios Cedes, Buenos Aires 1984.
85. Cross AW. Health screening in schools. Part I. J Pediatr 1985; 107: 487-494.
86. Dietz WH, Robinson TN. Evaluación y tratamiento de la obesidad en niños. Pediatr Rev 1993; 14: 324-330.
86. Laver RM, Connor E, Reiter MA et al. Coronary heart disease risk factors in school children. The Muscatine study. J Pediatr 1975; 86: 697-706.
87. Pollit E. Nutrición y logros escolares. Perspectivas 1984; 14: 4.
88. Dietz WH Jr, Gortmaker SL. Do we fatten our children at the television set? Obesity and television in children and *adolescents. Pediatrics 1985; 75: 807-812.*
89. Gentile A, Rodríguez D, Manterola A et al. Cobertura de vacunación en una población de preescolares de Capital *Federal. Rev Hosp de Niños 1990; 32: 58-65.*
90. Zell E, Dietz V, Stevenson J et al. Low vaccination levels of US preschool and school-age children. Retrospective *assessments of vaccination coverage, 1991-1992. J Pediatr* 1994; 271: 833-839.
91. Manterola AC, Bodino JA, Spagnuolo de Gentile A et al. Presente y futuro de las inmunizaciones. OPS-OMS 1990.
92. Abrams RG, Stuart DJ. Función del pediatra en la salud bucal. CPNA 1991; 5: 1089-1091.
93. Shusterman S. Actualización odontológica para el pediatra. Pediatr Rev 1994; 15: 343-349.
94. Groisso J. Avances en ortopedia y traumatología. Arch Arg Pediatr 1990; 88: 73-78.
95. Craig LC, Goldberg J. Foot and leg problems. Pediatr Rev 1993; 14: 395-400.
96. Rapkin RH. Flexible flatfoot in children. (Abstract). Pediatr Rev 1993; 14: 50.
97. Levy SE, Hyman S. Valoración pediátrica del niño con retraso del desarrollo. CPNA 1993; 3: 489-503.
98. Rapin I. Hearing disorders. Pediatr Rev 1993; 14: 43-49.
99. Levy VH, Harper CR, Weimberg WA. Criterio práctico ante los niños que fracasan en la escuela. CPNA 1992; 4: *995-1034.*
100. Deutsch M, Brickman E. Conflict resolution. Pediatr Rev 1994; 15: 16-22.
101. *Tonucci F. Con ojos de maestro. Buenos Aires: Troquel,* Buenos Aires 1995.
102. Kelly D, Ayrvard GP. Déficit de la atención en niños de edad escolar y adolescentes: aspectos actuales y ejercicio profesional. CPNA 1992; 3: 511-542.
103. Christophersen ER. Disciplina. CPNA 1992; 3: 399-420.
104. Carey WB. Aspectos del temperamento en el niño de edad escolar. CPNA 1992; 3: 613-632.
105. Montgomery JW. Incapacidades del lenguaje fácilmente inadvertidas durante la infancia y la adolescencia: perspectiva cognoscitiva lingüística. CPNA 1992; 3: 543-558.
106. Finney JW, Weist M. Valoración de la conducta de niños y adolescentes. CPNA 1992; 3: 365-376.
107. Blidner JL. Perfiles de riesgo en psiquiatría infantil institucional. Rev Hosp de Niños 1988; 30: 220-226.
108. Eisenstein F, Pagnoncelli de Souza R. Situaciones de riesgo para la salud en niños y adolescentes. FUSA 2000, Buenos Aires 1994.
109. Borsotti C, Braslavsky C. Hacia una teoría del fracaso *escolar en familias de estratos populares. Educacao na* America Latina, os modelos teoricos e a realidade social. Buenos Aires: Cortez, 1985: 203-229.
110. *Winnicott D. El niño y el mundo externo. Buenos Aires:* Paidós 1986.
111. Saccomani L. Language disorders in children: diagnostic, pathogenetic and developmental aspects. Pediatr Med Chir 1990: 643-645.
112. Manual sobre el enfoque de riesgo en la atención materno-infantil. OPS-OMS, 1986.
113. Walzer S, Richmond J. Epidemiología de los trastornos de aprendizaje. CPNA 1973; 2: 553-568.

Artículo original

Parto domiciliario no programado. Consecuencias para el recién nacido

Dres. EDGARDO SZYLD*, LILIANA BONAVENTURA* y ALICIA SERJAN*

RESUMEN

Objetivos. Comparar la morbilidad (policitemia, hipotermia, sepsis precoz, convulsiones, hipoglucemia, anemia) y mortalidad entre niños nacidos en su domicilio sin que esto hubiera sido planeado con la de los niños nacidos de parto natural en el Hospital Diego Paroissien.

Material y métodos. Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 106 niños nacidos en su domicilio en forma no programada y recibidos vivos en el servicio de Neonatología del Hospital D. Paroissien dentro de las 24 hs posteriores al nacimiento durante el período comprendido entre el 1/1/88 hasta el 31/12/91 inclusive. Estas historias clínicas se compararon con las de un grupo formado por 106 bebés nacidos en el hospital apareados por peso y fecha de nacimiento.

Resultados. Se observó mayor frecuencia de policitemia neonatal (22,64%) en los recién nacidos domiciliarios y de hipotermia al ingreso (28,3%) vs los niños nacidos en el hospital (p< 0,0001). La mortalidad no presentó diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones. Los recién nacidos en domicilio constituyeron una población de alto riesgo (mayor incidencia de policitemia e hipotermia).

Palabras claves: *parto domiciliario, policitemia, recién nacido.*

SUMMARY

Objectives. To compare the morbidity (polycythemia, hypothermia, sepsis, anemia, seizures, hypoglycemia) and mortality between infants born following unplanned home deliveries and babies born at the Paroissien Hospital.

Material & methods. Clinical records of 106 unplanned home born infants, admitted alive to the neonatal intensive care unit of the Paroissien Hospital (La Matanza-Provincia de Buenos Aires, Argentina), over a 4 years period, were reviewed and compared with the records of a control group made up of 106 infants born in the Hospital, matched by weight and date of birth.

Results. The group born at home had a greater statistically significant incidence of neonatal polycythemia (22.64%) and hypothermia (28.30%) compared with children born at hospital (p<0.0001).

Conclusions. Infants born through unplanned home birth constitute a high risk population (greater incidence of polycythemia, hypothermia).

Key words: *home birth, polycythemia, newborn.*

INTRODUCCION

El parto que sorprende a la familia en su domicilio sin poder acudir a tiempo por ayuda al centro asistencial correspondiente es una problemática generalizada y aún no resuelta en su totalidad.

No existen, a nuestro conocimiento, estudios en el país referidos a este tipo de población.

En la literatura internacional se describe para los niños nacidos en su domicilio (RND) en forma no programada una mayor incidencia de hipotermia,[1,3] sepsis,[1,2] bajo peso al nacer[1-6] y mortalidad.[1,2,4-6] El Hospital Paroissien está ubicado en los alrededores de la ciudad de Buenos Aires, en una zona con alta densidad de población y de escasos recursos.

Nos llamó la atención que un número importante de las internaciones en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) correspondieran a RND e inferimos que tenían más probabilidad de presentar patología neonatal como policitemia, hipotermia, sepsis e injuria por frío que los niños nacidos en el hospital (NNH).

No hallamos en la literatura recomendaciones para el manejo de este tipo de pacientes.

Revisamos en una primera etapa los registros de los RND recibidos en dos años consecutivos.

* Servicio de Neonatología. Hospital D. Paroissien. La Matanza. Provincia de Buenos Aires, R. Argentina.
Correspondencia: Dr. Edgardo Szyld. Servicio de Neonatología. Hospital D. Paroissien. La Matanza.

Habiendo verificado que estos niños presentaban una morbimortalidad importante, sobre todo el grupo de menor peso de nacimiento, decidimos realizar un estudio con el objetivo de comparar la morbilidad (policitemia, hipotermia, sepsis precoz, anemia, hipoglucemia, convulsiones) y mortalidad entre niños que nacieron en su domicilio sin que esto hubiera sido planeado, con la de un grupo formado por niños nacidos de parto natural en el Hospital Diego Paroissien, para tratar de inferir la conducta más apropiada ante este grupo especial de pacientes.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de niños nacidos en su domicilio en forma no programada y recibidos vivos en el servicio de Neonatología del Hospital D. Paroissien dentro de las 24 hs posteriores al nacimiento durante el período comprendido entre el 1/1/88 hasta el 31/12/91 inclusive.

Para controlar la variable interviniente peso de nacimiento, se apareó según la misma con una población de recién nacidos por parto espontáneo en el hospital. A cada paciente se le asignó un bebé control de fecha de nacimiento más cercana cuya diferencia de peso no fuera mayor a un 10%.

Se excluyó un paciente cuya historia clínica neonatal se extravió aunque constaba su sobrevida al período neonatal en la historia clínica pediátrica.

Rutina de evaluación

Durante todo el período estudiado, la rutina frente a un paciente que ingresara al servicio después de haber nacido en su domicilio fue la siguiente:

- Control de signos vitales
- Religadura de cordón con material estéril
- Higiene (baño con Clorhexidina)
- Aplicación de vitamina K 1 mg IM
- Aplicación de gammaglobulina antitetánica 250 unidades IM en aquellos niños cuyas madres no hubieren certificado inmunización completa.
- Internación y observación
- Hematócrito central, glucemia y hemocultivo.

Los pacientes que presentaran alguna complicación se trataron según correspondiera. Respecto a la medicación con antibióticos los primeros dos años del estudio se medicó a todos los RND hasta obtener los resultados de los cultivos y durante los últimos dos años sólo a aquéllos que presentaron síntomas o pesaran menos de 2.500 g (ampicilina 50 mg/kg/dosis y gentamicina a 2,5 mg/kg/dosis, ambas cada 12 hs en la primera semana de vida).

Se compararon entre ambos grupos las siguientes variables.

- Anemia (hematócrito central menor de 45%).
- Policitemia (hematócrito central mayor o igual al 65%).
- Hipotermia *al ingreso* (T° ax<36°C).
- Hipoglucemia (<25 mg% recién nacidos de pretérmino, <35 mg% en recién nacidos de término; en las primeras 24 hs de vida determinados por el método de la glucosa oxidasa).
- Convulsiones (presencia de algún episodio convulsivo o equivalente que hubiera requerido medicación anticonvulsivante para su tratamiento).
- Sepsis precoz fuertemente sospechada (clínica compatible[7] + hemograma patológico de aparición dentro de las primeras 48 hs de vida) o confirmada (hemocultivo positivo).
- Mortalidad.
- Días de internación.

Se realizó el siguiente tratamiento estadístico: pruebas t de student, de X^2 y exacta de Fisher para muestras pareadas según correspondiera.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio las HCI de 106 RND y 106 NNH (niños nacidos en hospital).

El peso de nacimiento de los pacientes nacidos en hospital vs. los nacidos en su hogar se observa en la *Tabla 1*.

TABLA 1
Promedio de peso de nacimiento, de los RND y los niños nacidos en el hospital

	RND		NNH	
Peso (g)	$\bar{X}$	DS	$\bar{X}$	DS
	2.782,17	731,68	2.787,55	713,21

Se observa la similitud en los pesos entre ambos grupos. El porcentaje de bebés con peso inferior a 2.500 g fue de 29,3% para RND y NNH.

No se observaron diferencias significativas entre ambas poblaciones en lo referente a edad materna, primiparidad ni multiparidad.

La patología neonatal registrada para ambos grupos se presenta en la *Tabla 2*.

TABLA 2
Porcentual de niños con patología según lugar de nacimiento

	RND		NNH		
	n	(%)	n	(%)	p
Anemia	5	(4,72%)	6	(5,66%)	ns
Policitemia	24	(22,64%)	0	(0,00%)	0,00001
Hipotermia	30	(28,30%)	3	(2,83%)	0,00001
Hipoglucemia	5	(4,72%)	5	(4,72%)	ns
Convulsiones	6	(5,66%)	6	(5,66%)	ns

El promedio de días de internación para los RND fue de 6,03 días, mientras que para los NNH fue de 6,25 días (diferencia no significativa).

Se observó sepsis precoz en 4 pacientes RND (3,77%) todos ellos menores de 2.500 g; en 1 de ellos confirmada (hemocultivo positivo). No se observó ningún caso de sepsis precoz en el grupo de NNH.

Se clasificó a los pacientes para comparar la mortalidad por peso de nacimiento. Se los dividió en mayores y menores de 2.500 g, como se observa en la *Tabla 3*.

TABLA 3
Mortalidad según peso y lugar de nacimiento

	RND (N 106)			NNH (N 106)			P
	Peso ≤ 2.500 g (n=31)		Peso >2.500 g (n=75)	Peso ≤ 2.500 g (n=31)		Peso > 2.500 g (n=75)	
Mortalidad	n	(%)	n	n	(%)	n	
	7	22,5	0	4	12,9	0	ns

DISCUSION

Es conocido el mayor riesgo de presentar policitemia en los pacientes cuya ligadura de cordón se realiza en forma tardía y en los niños colocados debajo del plano materno; sin embargo no hallamos descripción de esta patología en los pocos trabajos referidos a RND.[1,6] Nosotros observamos que casi la cuarta parte de los pacientes estudiados presentó un hematócrito central mayor a 65%. Si bien los NNH no presentaron esta patología, sabemos que la incidencia de policitemia en nuestra población oscila entre un 3 y 4%.

Hasta lo que conocemos, esta mayor incidencia de policitemia en RND no había sido comunicada previamente.

El peso promedio de la población estudiada fue prácticamente idéntico al de los 295 pacientes publicados por Murphy y col. en su revisión de diez años,[1] y menor que el de pacientes estudiados por Bhoopalam y col.[3] Esta diferencia podría deberse a la inclusión, por parte de estos autores, de niños nacidos en la vía pública. Durante el período estudiado llegaron a nuestro servicio 45 niños nacidos en diferentes situaciones camino al hospital, pero la consideramos una población diferente y muy heterogénea, por lo que decidimos estudiar sólo los RND. La proporción de niños de bajo y de muy bajo peso es mayor en este grupo de pacientes que en la población general, coincidiendo esta característica con las revisiones hechas por otros autores en otros países.[1-6]

En nuestro estudio un 12% de los niños en el grupo de menos de 2.500 g (especialmente entre 2.000 y 2.500 g) desarrolló sepsis precoz, incidencia similar a la que se presenta en niños con antecedentes maternos de corioamnionitis. Esta incidencia es mayor que la del grupo control aunque dado el escaso número de pacientes infectados, esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Dentro del grupo de mayor peso no hallamos sepsis precoz ni fallecidos. Tampoco signos clínicos atribuibles a asfixia. Esto coincide con los 137 pacientes estudiados por Bhoopalam y col.,[3] a diferencia de los hallazgos de seis recién nacidos asfixiados de una serie de 150 pacientes publicados por Herve y col.[2]

Sería prudente que además de los procedimientos habituales (higiene, religadura de cordón umbilical, estabilización térmica y del medio interno, corrección del hematócrito, aplicación de gammaglobulina y vacuna antitetánica en los casos de madres no vacunadas), desde el ingreso se efectúe el tratamiento antibiótico en los pacientes sintomáticos y en todos los menores de 2.500 g RND hasta descartar infección.

A nuestro juicio, en base a lo expuesto más arriba, el grupo de pacientes de mayor peso, una vez realizadas las rutinas correspondientes y descartadas complicaciones inmediatas, debería recibir el mismo tratamiento que los demás recién nacidos normales.

CONCLUSIONES

La población de RND internados en el Hospital Paroissien presentó más frecuentemente policitemia e hipotermia que los bebés nacidos en el hospital. ▮

BIBLIOGRAFIA

1. Murphy JF, Dauncy M, Gray OP, Chalmers I. Planned and unplanned deliveries at home: implications of a changing ratio. Br Med J 1984; 288: 1429-1432.
2. Herve C, et al. Les accouchements hors maternité. Etude prospective sur 5 ans a propos de 150 cas. Arch Fr Pediatr 1986; 43: 513-516.
3. Bhoopalam PS, Watkinson M. Babies born before arrival at hospital. Br J Obst Gyn 1991; 98: 57-64.
4. Frazer AC. Unexpected home confinement. Br Med J 1969; 3: 648-664.
5. Burnet CA, et al. Home delivery and neonatal mortality in North Carolina. JAMA 1980; 244: 2741-2745.
6. Campbell R, Macdonald Davies I, Macfarlane A, Beral V. Home births in England and Wales. 1979: perinatal mortality according to intended place of delivery. Br Med J 1984; 289: 721-724.
7. Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME. Enfermedades del recién nacido, sexta edición. Buenos Aires: Ed. Panamericana, 1993: 379.

SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA
POR UN NIÑO SANO EN UN MUNDO MEJOR

1er CONGRESO ARGENTINO DE NEUMONOLOGÍA PEDIÁTRICA

21 al 23 de noviembre de 1996
Marriott Plaza Hotel • Buenos Aires • Argentina

Destinado a neumonólogos, pediatras y miembros del Equipo de Salud.

Presidente: *Patricia Murtagh*
Vicepresidente: *Carlos N. Macri*
Secretaria general: *Hebe González Pena*

• **Invitados del exterior:** *Dr. Pedro Astudillo* (Chile), *Dr. Charles Naspitz* (Brasil) *Dr. Robert Tepper* (EE.UU.), *Dr. Fernando Martínez* (EE.UU.), *Dr. Peter Le Souëf* (Australia), *Dr. Guido Girardi* (Chile), *Dr. Gianni Mastella* (Italia) y *Dra. María Julia Saráchaga* (Uruguay)

• **Organización e informes:**
Sociedad Argentina de Pediatría. Coronel Díaz 1971 • 1425 Buenos Aires • Argentina
Tel. : (54-1) 821-8612/5033 • Telefax: 821 -2318• Postmaster @ sap.guti.sld.ar.

Artículo especial

Problemática de los padres de recién nacidos asistidos en unidades de cuidados intensivos. Abordaje interdisciplinario

Dres. MARIA A. GONZALEZ*, ALEJANDRO DINERSTEIN**, CRISTINA BOCCACIO**, GRACIELA ASCURRA* y MIGUEL LARGUIA***

RESUMEN

Introducción. Los avances obtenidos en materia de terapia intensiva neonatal han permitido la sobrevida cada vez mayor de RN de muy alto riesgo mediante internaciones precoces y prolongadas.

Objetivo. El equipo de salud necesita ahora establecer el impacto que esta modalidad asistencial representa para el niño y su familia.

Métodos. Para abordar esta problemática, los autores han organizado en la Maternidad R. Sardá reuniones de padres de niños internados en la unidad de terapia intensiva durante un lapso de 2 años. En el presente trabajo se exponen las temáticas de mayor preocupación para los padres y las dificultades de la comunicación intrainstitucional. A partir de un diagnóstico de situación se intenta pensar un modelo de trabajo interdisciplinario que se adapte a los requerimientos de un sector que, funcionando sobre lo urgente, no deberá descuidar los procesos psicoafectivos de las personas involucradas.

Palabras claves: *relación médico-paciente, relación madre-hijo, grupos de padres, interdisciplina.*

SUMMARY

Progress in neonatal intensive care has allowed an increasingly greater survival of very high-risk newborn babies through early and lengthy hospitalization. Now the health team needs to study the impact of this early separation to the baby and his family.

With the design of coping with this problem, for 2 years the authors have organized meetings with parents having babies in the Intensive Care Unit at Maternidad Sardá. In this study matters that concern parents and difficulties in the intra-institutional communication are discussed. This interdisciplinary method adapted to the requirements of this sector that handles the urgency is worked out without neglecting the psico-emotional processes of the families involved.

Key words: *physician-patient relationship, mother-child relationship, parents groups, interdiscipline.*

INTRODUCCION

El progreso tecnológico aplicado en las últimas décadas a la medicina llevó a un aumento de la esperanza de vida para todos.

Uno de los avances más evidentes ha tenido lugar en el campo de la neonatología, fundamentalmente en los servicios de terapia intensiva, donde los neonatos prematuros o gravemente enfermos reciben una asistencia sumamente compleja acompañada de alta tecnología y equipos multidisciplinarios.[1,2]

Los avances terapéuticos más importantes dentro de estas unidades han sido la asistencia respiratoria mecánica y el uso de drogas vasoactivas, entre otros tratamientos que posibilitaron un aumento de la sobrevida neonatal.[2-4] Estos progresos han sido acompañados, sin embargo, por obligados replanteos en relación a la calidad de vida de estos "sobrevivientes". En la actualidad el médico neonatólogo ha focalizado su interés, cada vez más, sobre los aspectos psíquicos del recién nacido y de su grupo familiar.

En este sentido, los estudios sobre los cuidados de estos niños están orientados por la preocupación por evitarles el estrés y el dolor. Los interrogantes se ubicaron entonces respecto de los efectos que el nacimiento prematuro, las terapias invasivas, los estímulos lumínicos y sonoros y la interrupción de la vida fetal pueden tener tanto sobre el psiquismo del futuro sujeto como de su grupo familiar.[1-6,8-10]

La finalidad del siguiente trabajo consistió en

* Servicio de Psicopatología
** Servicio Neonatología
*** División Neonatología
Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.
Correspondencia: Lic. María Aurelia González. Baez 751 Piso 4° Dto. A. Capital Federal. C.P. 1426.

evaluar y comunicar la experiencia recogida a través del trabajo interdisciplinario del impacto de la internación de RN en una unidad de cuidados intensivos, considerando la diversidad de factores intrasubjetivos en juego.

El servicio de Neonatología del Hospital Materno Infantil R. Sardá cuenta con una residencia para madres donde luego de ser dadas de alta de las unidades de obstetricia pueden permanecer, mientras dure la internación de sus hijos, recibiendo alojamiento y alimento en forma gratuita y sin restricciones de circulación. La creación de dicha residencia, el ingreso irrestricto de los padres a los sectores de internación y la posibilidad de preguntar por el estado de sus hijos cuantas veces lo necesiten demostró favorecer la inclusión de las familias en los sectores de alto riesgo y atenuar los efectos que genera una hospitalización temprana sobre la díada madre-hijo.[6,7]

Desde 1992 médicos y psicólogas comenzaron a desarrollar tareas conjuntas dentro del sector, evidenciándose como crítico el entramado de relaciones intersubjetivas que allí se despliega: padres-niño, padres-enfermeras, padres-médicos, médicos-niño, médico-padres, etc.

De tal modo se elaboró un modelo de trabajo interdisciplinario, según el cual los profesionales no médicos pudieran estar presentes durante los pases de sala y las prácticas de rutina, interactuando con los diversos grupos humanos, variando así el esquema tradicional de la espera de interconsulta o derivación. Este abordaje permitió al equipo pensar la tarea desde un lugar diferente, despegándose de la urgencia.

Paralelamente, se estableció un espacio de trabajo con los padres de los sectores de terapia intensiva e intermedia, rescatando su especificidad.

OBJETIVOS

- Detectar la problemática específica que atraviesan los padres y madres de RN asistidos en UCIN.
- Registrar su frecuencia, magnitud y formas de interpretación o elaboración.
- Evaluar la comunicación de los padres con el equipo de salud.

METODOLOGIA DE TRABAJO

La unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) del Hospital Materno Infantil R. Sardá es cerrada, es decir que recibe solamente a niños nacidos en el hospital.

Cuenta con:

1) Un sector de terapia intensiva con capacidad para 10 incubadoras y 6 respiradores. En este sector se internan RN de término y pretérmino con patologías neonatales graves que requieren cuidados intensivos y alta tecnología de asistencia y diagnóstico. Según el peso de nacimiento y la causa que motivó la internación la sobrevida oscila entre 85 y 95%.

2) Un sector de cuidados intermedios y recuperación con capacidad para 14 niños. Aquí pasan los niños del sector de terapia intensiva una vez superados los momentos críticos o bien ingresan aquéllos con patologías que requieren menor complejidad.

3) Un sector de prematuros en recuperación nutricional para niños cuyo peso de nacimiento haya sido inferior a 1.500 g y que ya no requieran terapia intensiva o cuidados especiales, donde permanecen hasta el alta.

4) 2 sectores de baja complejidad y prealta con capacidad para 20 niños.

El censo diario promedio para toda la Unidad es de 50 RN.[1,6]

Se realizaron reuniones semanales de una hora de duración, de asistencia voluntaria, con padres de terapia intensiva e intermedia, dentro del área de cuidados críticos con un promedio de asistencia de 15 padres por reunión, en un lapso de dos años y medio (mayo 1992 a diciembre 1994).

Se emplearon técnicas grupales semidirigidas. Estos encuentros fueron coordinados por una psicóloga y un médico del sector. Participó también enfermería y la coordinadora del servicio de voluntarias que tienen a su cargo la residencia para madres. Durante las reuniones no se brindó información médica.

ANALISIS

Los temas registrados con mayor frecuencia y que generaron más interés de parte de las madres y padres participantes fueron:

- Impacto ante la llegada de un hijo con dificultades
- Preocupación por el peso
- Reacciones de parte de madres y padres:
  - Sentimientos de irrealidad
  - Vivencia de culpabilidad
  - Herida narcisista.
- Re-armado del proyecto de vida
  - Diferencia entre el bebé de la realidad y el imaginado.
- Dificultades en la comunicación con el equipo de salud

Relación con enfermería
La importancia de la información suministrada por el médico.

1. Impacto ante la presencia de un hijo con dificultades:

El primer dato es la "sorpresa", la vivencia de no estar preparados para esto, una realidad que los toma por asalto. Mayor es, en general, el desconcierto si el embarazo fue bien controlado.[9-11] "Si yo me cuidaba, me hice todas las ecografías, venía a ver al médico, ¿cómo no se dieron cuenta?" En algunos casos se puede anticipar esta posibilidad (embarazos gemelares o de alto riesgo conocido), pero aún así, conocer el riesgo no implica aceptarlo.

2. La preocupación por el peso:

Esta preocupación se presentó fundamentalmente en los padres de recién nacidos prematuros.

"Es la posibilidad de vida."

"El aumento de peso significa que va creciendo."

Los padres esperan la actualización de cada día e inclusive juzgan si las balanzas están bien, de acuerdo a las diferencias de un día a otro. Para la mayoría de ellos, el peso es un elemento primordial, una palabra puente que forma parte del lenguaje común y del lenguaje médico. Señala el paso entre el niño enfermo y el sano, entre el hospital y la casa, entre los médicos y los padres. Conocer el peso del bebé es darle una sustancia a su imagen, materializarla.[8,9]

3. Reacción de los padres:

En la madre se observa generalmente un sentimiento doloroso de confusión e irrealidad. No poder ver con sus ojos, no poder tocar con sus manos a ese niño que poco tiempo antes estaba en su cuerpo la desestructura y hace difícil el reconocimiento de "ese otro" alejado como su hijo.[13]

A eso se le agrega una vivencia muy fuerte de culpabilidad; la madre piensa que es su falla. Todo esto la conduce a sentirse extremadamente desvalorizada.[12,14]

"Me dijeron que hiciera reposo y no me cuidé."

"Sentí que fallé."

"¿Qué hice yo que se rompió la bolsa?"

"Fue porque hice un poco más de fuerza para ir al baño que nació prematuro."

Estas son algunas de las teorías personales que hablan de la fantasmática de estas madres. Ellas insisten en una búsqueda etiológica que está en relación a la culpa y a los sentimientos de angustia. "La doctora me dijo que el bebé iba a nacer cuando quisiera, pero uno siempre se siente culpable."

"La madre tiene más oportunidad de sentirse culpable."

La proximidad entre el parto y el descubrimiento de una enfermedad en el niño (inmadurez pulmonar, infecciones, cardiopatías, etc.) introduce un rasgo distinto. La mayoría de las mujeres fantasean durante el embarazo con una posibilidad así, pero esto no atenúa el impacto. Aun cuando el defecto está visible desde el niño, éste sigue siendo una prolongación, un espejo del cuerpo de la madre, que vive esa herida como si fuese de ella.[9,10]

El padre vive esta situación de modo diferente, debe jugar un rol activo a pesar de sus propias dificultades, hacerse cargo de la madre y del hijo. A veces es el único interlocutor durante algunos días. En relación a su mujer, es el que testimonia la existencia del niño.

"Yo no lloro en el hospital, pero sí cuando llego a casa."

"Que hable él con el médico que entiende más."

"Yo debo cuidarla a ella para que ella pueda cuidar al bebé."

El nacimiento de un hijo que requiere una hospitalización temprana es para los padres una afrenta narcisística, es decir una herida importante a la estima de la imagen de sí mismo.[3,5,11,12]

El papá de Dante, un RN pretérmino de 28 semanas nos decía: "No estoy completamente feliz. Tengo emociones mezcladas, soy papá pero no lo puedo gozar, fue un parto tan inesperado... biológicamente soy padre, pero todavía no... "Estoy en camino, déjenme andar, por ahora soy un papá prematuro..."

4. Diferencias entre el bebé de la realidad y el imaginado:

Rearmado de un proyecto de vida.

Los padres señalan la sensación de fragilidad que tienen respecto de sus hijos al encontrarlos en la incubadora. Miedo a tocarlos, a que les duela o a que se rompan...

Este pasaje del bebé imaginario al bebé de la realidad es un proceso según el cual la imagen preconcebida de un niño se va ensamblando con el soporte de la realidad y al que hay que agregar elementos extraños (como decíamos antes: incubadoras, cables, respiradores, etc.).

En esta relación que logran ir construyendo,

serán las madres las encargadas de introducir los elementos fundantes para la historia de estos niños. Ellas marcan diferencias, decodifican sus llantos y sus movimientos.

"Llora para que lo alce."

"Sabe cuándo van a pincharlo, si yo lo toco se tranquiliza."

El lugar prefigurado, armado para un hijo, comienza antes del nacimiento y debe ser reacomodado una vez que el niño llega. Se trata de un "proceso de adopción" presente en la llegada de todo niño.[12,13,15]

En situaciones como éstas, de hospitalizaciones prolongadas desde un comienzo, con la sombra de un estigma orgánico, todas las piezas se desacomodan.

Pregunta de un padre en la reunión: "Los prematuros ¿dejan alguna vez de ser prematuros?"

Es un interrogante por las garantías, por la normalidad, cuya respuesta dependerá de que estos padres puedan elaborar el momento en el cual experimenten la posibilidad de muerte de sus propios hijos, aceptando la gravísima limitación de la función paterna o materna infligida tan precozmente. Cuando puedan aceptar que su lugar de sostén fue reemplazado por otro (médico, enfermeras) sólo temporalmente.[2]

Otros padres ensayan respuestas: "Son inteligentes como los otros, no tienen problemas en la escuela."

"Cuando alcanza el peso no hay diferencias, se normaliza."

Es el intento de reacomodar las piezas, reparando la herida de los padres.

5. La vivencia del tiempo:

El tiempo es una de las variables más difíciles de manejar, puesto que todo es tiempo "presente", lo que cuenta es el "ahora", el último análisis, el último peso. Es constante el temor de retroceder en los logros obtenidos, tanto como la imposibilidad de aventurarse en planes sobre el futuro.

Ejemplos: "Lo difícil son las primeras 48 horas."

"Yo sufrí los primeros tres días."

"Respiré cuando pasó a UCI."

Estos "mojones", esta forma de poner límites durante la internación permiten diferenciar "el transcurso del tiempo", abrocharles algún sentido y facilitar el acceso a representaciones psíquicas de emociones tan intensas.

6. La comunicación con el equipo de salud

La información

Es a enfermeras y médicos a quienes los padres se dirigen espontáneamente puesto que son los que controlan el cuerpo del niño y poseen conocimiento sobre las máquinas tan esenciales para él.[3,7,9]

a: Enfermeras

El punto crítico en la relación padres-enfermeras aparece como una "disputa por el lugar". Los padres reconocen que a las enfermeras les resulte incómodo que estén allí en la mitad de su trabajo. Al compartir muchas horas del día y conocer la dinámica del sector, son vividos por las enfermeras como controladores de su tarea.

b: Médicos

La información sobre el estado de salud y evolución del hijo es el primer escalón de la relación médicos-familia. Lo que se dice y lo que se calla van fundándola.

Hay ocasiones en que los padres, luego de recibir de parte del neonatólogo la descripción de las dificultades orgánicas referidas a su hijo, y aun cuando son explicitadas en un lenguaje accesible para ellos, sólo pueden aceptar aquello que representa un dato tangible.

En otras oportunidades, resulta difícil dirigirse a la familia cuando está en juego un diagnóstico o pronóstico malos, mayor aún, cuando resulta incierto. Hay modos defensivos, recurrentes, de salvar este escollo por parte de los médicos, es la comunicación "está estable".

Una madre lo ejemplifica: "Si te dice que está estable, oculta algo."

La mayoría de los padres durante la internación sienten desconfianza, dudan sobre la información que les proveen; por ese motivo (según explican ellos) y por la ansiedad que esto les genera preguntan muchas veces en el día a diferentes médicos.

El tema de la información, en realidad, pone de manifiesto una relación de asimetría. De su propio hijo, los padres tienen la impresión de saber muy poco; el equipo de salud, en cambio, es quien más conoce de él. Por eso requieren el máximo de información.

Por otra parte, las preguntas referidas a detalles médicos muy puntuales permiten evitar aquéllas que verdaderamente quieren saber y temen saber: "¿Va a vivir o no?"

"Si vive, ¿cómo será neurológicamente, cómo va a quedar?"

Frente a la angustia de aquellas preguntas sin respuestas posibles, los padres buscan preguntas con respuestas posibles. En este sentido una información parcial, fuera del contexto de la evolución, puede ser peligrosa y arrojar a los padres a

una ilusión o fijarlos a un aspecto deficitario. Existe alguien que detenta un saber y por lo tanto un poder en un tratamiento o en una cura, pero al mismo tiempo asume una posición ética.[3,5,6,8]

CONCLUSIONES

Entre los problemas planteados frecuentemente aparece el rol privilegiado de quienes tienen a su cargo el cuidado del RN. El equipo de salud resulta obligatoriamente el intermediario entre los padres y el niño.[3,8-11] El hospital, la institución que los separa para "garantizar" la sobrevida del niño debe lograr hacer de mediador entre ellos. La forma en que el equipo de salud se relacione con los padres y el modo de presentarles a su hijo tendrá efectos sobre la posibilidad del niño de acceder a un lugar de sujeto, alcanzar una dimensión de persona para los otros.

COMENTARIOS

Lo angustiante de la realidad cuando un bebé es internado en neonatología hace que, a pesar de que él tenga ya una identidad, un nombre, un sexo, el descubrimiento de la persona del niño pase a un segundo plano.

Su estado de salud y el pronóstico médico ocupan el primer plano en la vivencia psíquica de los padres. El niño queda ubicado así como "objeto médico" y no accede al lugar de niño-bebé, sujeto de su historia. Por tal motivo es importante facilitar el lugar de la palabra, la inclusión de un orden simbólico.

El cuerpo humano es un cuerpo que se construye en el entrecruzamiento de lo biológico y el campo del deseo. La "toxicidad" de las hospitalizaciones tempranas está vinculada con el hecho de considerar al niño solamente cuerpo biológico. El cuerpo humano es al mismo tiempo un trazado de circuitos de placer y displacer, que requiere de caricias y palabras que lo vayan recorriendo, lo cual sólo es posible si hay una madre o quien cumpla esa función (que no es la enfermera ni el médico) se trata de un baño de palabras y emociones diferentes.[9,11,15-17]

Dice G. Raimbault: "El error es creer que los médicos sólo actúan en el nivel biológico. Sus palabras, la forma de dirigirse a un determinado niño, aquello que tal niño representó para tal médico o enfermera queda registrado en la memoria significante, es transmitido al niño y a sus padres".[9]

En el hacer cotidiano del equipo de salud en un servicio de terapia intensiva neonatal adquieren hoy vigencia las palabras de Sigmund Freud en 1914: "Un sólido egoísmo preserva de la enfermedad, pero al final hay que disponerse a amar para no caer enfermo".[15]

Agradecimientos

A la Lic. Beatriz Frascotto por su invalorable colaboración.

BIBLIOGRAFIA

1. Larguía AM et al. Manejos Integrales en Neonatología. En: Larguía AM et al. Neonatología. Buenos Aires. Ergon, 1986: 176-211.
2. Fava Vizziello G, Zorzi C et al. Los hijos de las máquinas. Buenos Aires. Nueva Visión, 1993.
3. Boccacio C et al. Aspectos relacionados con el psiquismo del recién nacido. Rev Hosp Inf R Sardá 1994; XIII: 52-59.
4. CEFEN-Comité de Estudios Fetoneonatales SAP. ¿Siente dolor el RN? Arch Arg Ped 1993; 91: 181-185.
5. Harrison H. The principles for family-centered neonatal care. Pediatrics 1993; 92: 643.
6. Larguía AM et al. Normatización de la atención neonatal en cuidados intermedios e intensivos. Buenos Aires: Fundación Neonatológica para el RN y su familia, 1994: 9-17, 121.
7. Benitez A, Aspres N, Galindo A, Larguía AM. Utilización de una residencia hospitalaria por madres de prematuros de muy bajo peso. Revista Hosp Materno Inf R Sardá 1993; 21-23.
8. Navelet ChF. Problems poses por l'information donne aux parent d'enfants hospitalisés. Terceras Jornadas de Clamart. Febrero de 1990, París.
9. Raimbault G. El psicoanálisis y las fronteras de la medicina. Barcelona: Ariel, 1985.
10. Navelet ChF. Comment prevenir les risques de perturbation du developpment relationnel des enfants prematures hospitalisés en service de réanimation. Terceras Jornadas de Clamart. Febrero de 1990. París.
11. Klaus MH, Kenell JH. Interventions in the premature nursery. Impact on development. Pediatr Clin North Am 1982; 29: 1263-73.
12. Lebovici S, Diatkine R, Soulé M. Tratado de psiquiatría del niño y el adolescente. París: PUF, 1985: 40-106.
13. Bouguin MA. Retour a la maison en laissant son enfant hospitalisé en réanimation neonatale. Presentado en el Congreso de las Terceras Jornadas de Clamart-Febrero de 1990, París.
14. Freud S. Duelo y melancolía. En: Freud S. Obras completas, 4ª reimpresión. Buenos Aires: Amorrortu, 1994; XII: 241-245.
15. Freud S. Introducción al narcisismo. En: Freud S. Obras completas, 4ª reimpresión. Buenos Aires: Amorrortu, 1994; XIV: 71-88.
16. Freud S. Proyecto de Psicología. En: Freud S. Obras completas, 4ª reimpresión. Buenos Aires: Amorrortu, 1994; I: 362-390.
17. Freud S. Tres ensayos sobre la teoría sexual. En: Freud S. Obras completas, 4ª reimpresión. Buenos Aires: Amorrortu, 1994; VII: 148-154.

Actualización

Avances en la terapia génica

Dr. FERNANDO MÖNCKEBERG BARROS*

ARCH ARG PEDIATR / 1996 / VOL. 94: 183

Durante los últimos decenios hemos presenciado un enorme avance de la biología molecular y por ello comenzamos ahora a tener una visión más completa de los mecanismos íntimos que regulan el proceso de la vida, no sólo del hombre sino también de todos los organismos vivos que nos rodean: virus, bacterias, plantas y animales. Estamos llegando a una etapa en que no sólo los comenzamos a entender, sino que también estamos cambiando las leyes de la naturaleza, atreviéndonos a manipular los seres vivos para utilizarlos en nuestro propio beneficio. Todo ello está teniendo enormes repercusiones en aspectos éticos y en los más diversos campos productivos, especialmente en medicina.

En este sentido, el más trascendental descubrimiento del presente siglo ha sido el que nos reveló el mecanismo por el cual cada célula almacena la información necesaria para que la vida sea posible. Es así como se pudo comprobar que toda ella está guardada en una gran y larga molécula en el interior del núcleo de cada célula. Se trata del *ácido desoxirribonucleico (ADN)*,[1] cuyo tamaño es tal que si pudiéramos extraerla totalmente del interior de una célula humana y estirarla, mediría aproximadamente dos metros.

Esta molécula está muy bien empaquetada y enrollada en 23 pares de cromosomas, en todas y cada una de nuestras células, y guarda, como en una fantástica computadora, toda la información que regula la vida. Además, la traspasa de padres a hijos. Contiene toda la información necesaria para que las células crezcan, se dividan, envejezcan y por último para que mueran.

El programa molecular se guarda mediante un código que también conocemos y que se basa sólo en cuatro letras. Cada letra corresponde a una base del ADN (adenina, timina, guanina y citocina), que se entremezclan en una larga secuencia constituyendo el llamado "código genético". Desde éste nacen las instrucciones para que el proceso vital se desarrolle. Su mensaje es elaborado en el citoplasma de cada célula, en unas organelas que se han denominado ribosomas. Allí el mensaje es descifrado y, como consecuencia, se sintetizan "proteínas" que son las encargadas de realizar todas las órdenes que emanan del código. Las proteínas median las reacciones químicas (enzimas), ellas transportan en la sangre pequeñas moléculas que las células necesitan, se instalan en sus membranas para seleccionar lo que entra y lo que sale. Inducen, además, la producción de sustancias que actúan a distancia como hormonas o ellas mismas a veces son hormonas. Ellas, en fin, constituyen las estructuras del interior de las células y participan además en casi todas las reacciones químicas que en ellas ocurren.

En el caso de los seres humanos, el código almacena la información necesaria para ordenar la producción de aproximadamente 80.000 proteínas diferentes, cada una con una función específica. Trozos específicos de la molécula de ADN guardan la información necesaria para ordenar la producción de cada una de esas proteínas. Cada trozo constituye un gene. Todo parece indicar que si es necesario sintetizar 80.000 proteínas diferentes, en el ADN deben existir 80.000 genes diferentes.

GENES Y ENFERMEDAD

En nuestros genes no sólo se guarda la información que se traduce en nuestras características físicas (fenotípicas), como el color de nuestros ojos, el cabello, la forma de la nariz etc., sino también la información necesaria para regular

* Rector Universidad Santo Tomás - Santiago - Chile
Se publica simultáneamente en la Revista Médica de Chile.

el proceso del crecimiento, la madurez, las diversas funciones metabólicas y la eficiencia de los mecanismos defensivos frente a tóxicos o agentes bacterianos o virales.

Pero los genes no siempre funcionan o se expresan bien. Constantemente se están produciendo errores en la transcripción del mensaje, pero el sistema está tan bien organizado que también en el ADN existe un constante mecanismo de reparación de errores. Con todo, a veces la información que guardan los genes es errada o mal leída y como consecuencia no se puede producir la proteína o ésta resulta malformada. En ambos casos no puede cumplir adecuadamente su función, lo que desregula algún proceso metabólico y el resultado final es una enfermedad.

Hoy podemos afirmar que, de un modo u otro, todas nuestras enfermedades tienen su origen en nuestros genes. No sólo aquéllas que se hacen evidentes en el momento de nacer, sino también las que van a aparecer a lo largo de la vida. En ocasiones es un solo gene el que emite una información incorrecta generando una proteína incorrecta que no puede desempeñar su función, lo que bloquea el proceso metabólico correspondiente. Se produce así alguna enfermedad que se ha denominado monogenética. Por lo general, en este caso los síntomas ya se inician desde el momento de nacer y su trasmisión es de padres a hijos según las leyes de la herencia de Mendel. Ya se han identificado por lo menos 3.000 enfermedades diferentes de este tipo.

Otras veces, durante el transcurso de la vida, factores externos intervienen en el código genético, produciendo lo que se ha llamado "mutaciones". Como consecuencia se altera también la síntesis de la proteína correspondiente y se desencadena entonces una enfermedad. Tal es, por ejemplo, el caso del cáncer. Todos nosotros poseemos en nuestras células genes que son potencialmente cancerosos, que en condiciones normales son importantes porque regulan el crecimiento y/o la división de las células. Al alterarse, dejan de regular el proceso y las células sin control se multiplican hasta formar un tumor.[2] Se conocen por lo menos 80 de estos genes que por diversos factores externos (una mutación) pueden inducir cáncer en algún tejido. El factor externo puede ser, por ejemplo, el cigarrillo, en el que sustancias tóxicas contenidas en el humo pueden afectar un gene proto-oncógeno específico induciendo un cáncer del pulmón.

También existen genes supresores de tumores, que al alterarse pueden desarrollar un cáncer. Tal es el caso del gene BRCA 1, causante de la susceptibilidad al cáncer de mama. Otras veces el cáncer es causado porque fallan los mecanismos que constantemente están reparando los defectos que se producen en la transcripción (replicación) del mensaje ADN.[3] En todo caso, cualquiera que sea el mecanismo, ya nadie duda de que todos los cánceres tienen su origen en nuestros genes.

Otras enfermedades son también el resultado de interacciones de factores genéticos y ambientales. Tal es el caso, por ejemplo, de la hipertensión. Algunas personas consumen sal y como consecuencia de ello desarrollan hipertensión. Otros, en cambio, pueden ingerir gran cantidad de sal y, sin embargo, sus niveles de presión sanguínea se mantienen dentro de límites normales. La diferencia entre estas dos respuestas está en los genes.[4]

Lo mismo sucede con la ateroesclerosis. Muchos individuos ingieren excesos de grasas saturadas y por ello presentan elevación del colesterol sanguíneo, lo que lleva a la formación de placas ateromatosas en las arterias. Otros, en cambio ingieren igual cantidad durante toda su vida y el colesterol permanece dentro de límites normales. La diferencia individual con respecto a estos factores externos está en los genes.[5] Incluso se ha observado que frente a enfermedades producidas por virus, como es el caso del SIDA, se puede tener una respuesta diferente. Así, por ejemplo, pacientes considerados de alto riesgo por sus hábitos sexuales no se tornan seropositivos, pareciendo refractarios a la enfermedad. En general, esto es lo que llamamos susceptibilidad para contraer una enfermedad, la que también está inscripta en nuestros genes. Ciertas personas, frente a algunas causas ambientales, son defendidas del agente nocivo por sus genes, mientras que en otros, el mismo factor desencadena la enfermedad. Es por ello que afirmamos que todas las enfermedades, directa o indirectamente, se relacionan con la naturaleza de los genes del individuo.

IDENTIFICACION DE GENES

Hasta hace muy poco tiempo, incluso los más optimistas pensaban que actuar sobre los genes no era posible, ya que se conocía muy poco de los procesos regulatorios intracelulares que regían los complejos mecanismos de su expresión, como también de sus complejas interrelaciones.[6] Pero el avance de la ciencia nos depara todos los días

nuevas sorpresas y nos obliga a ensayar hipótesis, aun cuando, como en este caso, no conozcamos los intrincados mecanismos que regulan el proceso.

Efectivamente, ya se han dado los primeros pasos y los resultados son sorprendentes. Incluso se tiende a pensar que está naciendo una nueva medicina, destinada a prevenir y tratar las enfermedades en su origen mismo: los genes. Es decir, que manipulando los genes alterados que condicionan la enfermedad, se la podría prevenir o tratar.

Durante los últimos cuatro o cinco años, se han comenzado a individualizar los genes que directa o indirectamente condicionan estados patológicos. Son numerosos los investigadores que se han especializado en esta área e irónicamente se han denominado "cazadores de genes". Día a día aparecen en la literatura nuevos genes que han sido individualizados como condicionantes de enfermedades específicas o que se relacionan con ellas.

La tarea no es fácil, ya que en cada caso hay que ubicar al gene preciso entre aproximadamente 80.000 que constituyen el genoma humano. Es como encontrar una aguja en un pajar, pero es sólo cuestión de paciencia y de saber utilizar tecnologías que, por lo demás, ya se conocen. Se requiere, en primer término, localizar el cromosoma en el que está inserto el gene, para luego localizar la ubicación exacta de dicho gene dentro del cromosoma. Pero no basta sólo con identificarlo, ya que además hay que conocer su estructura. Para ello existen las técnicas de fraccionamiento del ADN y separación de ellas por electroforesis. La tecnología ya se conoce y en buena parte se ha automatizado. Así, por ejemplo, existe el equipo de laboratorio, que una vez aislado el gene puede descifrar automáticamente la secuencia de sus bases (Secuenciador de Bases).[2]

En la actualidad, está en marcha un proyecto de alto costo para llegar a descifrar completamente todo el genoma humano, que comprende aproximadamente 3.000 millones de bases y que debiera terminarse para el año 2001. Sin duda que sus resultados serán de gran utilidad, aun cuando esto no significa que se logrará la individualización de cada gene, ni menos la función de cada uno.[7]

Recientemente nuevas técnicas desarrolladas por Craig Venter, basadas en la determinación directa del ARN mensajero, han permitido ya individualizar el 70% de los genes humanos, desechando aquella información del ADN que no corresponde a ningún gene (la verdad es que no se sabe por qué, pero el 90% de toda la información que guarda el ADN no tiene aún significado conocido. Por ahora se ha llamado ARN basura). Con todo, si bien por este método se han individualizado y secuenciado el 70% de los genes humanos, no se conoce aún la función de cada uno de ellos.[8,9]

Los primeros esfuerzos para corregir genes defectuosos se han orientado hacia las enfermedades monogénicas, ya que resulta más fácil corregir un solo gene que ha sido el culpable de una determinada enfermedad. Pero no cabe duda de que, en la medida que se vayan conociendo las acciones de cada gene específico y su compleja interrelación, llegará también el día en que se aborden enfermedades en las que intervienen varios genes.

El avance de la química permite ahora sintetizar genes (lo que también se hace automáticamente), de modo que tal vez en el futuro éstos se puedan adquirir en el mercado para reemplazar aquéllos defectuosos, como quien reemplaza las piezas gastadas del motor del automóvil.

Las posibilidades de la terapia génica no se restringen sólo a reemplazar genes defectuosos, sino que también existe la posibilidad de potenciar la acción de algún gene existente, lo que podría significar ventajas adicionales frente a una determinada enfermedad. Por el contrario, también se podrá silenciar la expresión de otros genes, con igual objetivo.

Para lograr tener éxito en la terapia génica, es necesario sortear varias dificultades, que hasta hace poco parecían insalvables.

La primera de ellas es ubicar el gene defectuoso que está provocando una determinada enfermedad. Para conseguir tal objetivo, los investigadores tienen que estudiar a numerosos miembros de una familia que padecen o portan dicha enfermedad que se transmite genéticamente. Para ello deben tomar una muestra de sangre de cada miembro de la familia y analizar el ADN de las células blancas de la sangre en cada uno de los cromosomas. Existen técnicas para separar cada cromosoma y luego fraccionar y separar su ADN en trozos. Con ello comparan las diferentes fracciones de cada miembro de la familia y tratan de identificar alguna fracción que esté presente en los portadores o en los que padecen la enfermedad. Si encuentran alguno, se denomina "gene trazador". Si se ubica algún gene trazador, éste da la pauta para individualizar al responsable que generalmente está

ubicado muy cerca del trazador. A partir de entonces, la ubicación del gene culpable se concentra en una pequeña fracción del ADN en un determinado cromosoma. Una vez ubicado, se procede a conocer su estructura (secuencia de bases). Si ésta se conoce, se puede sintetizar el gene que se va a reemplazar.

Siguiendo estas tecnologías, ya son numerosas las enfermedades que se han logrado relacionar con un gene específico. Así, por ejemplo, la hipertensión, especialmente en aquellas formas clínicas que retienen sodio, ha sido recientemente relacionada con un gene específico que controla la producción de angiotensinógeno. Esta proteína, junto a la renina (una enzima producida en las células del riñón), induce la formación de angiotensina, la que a su vez eleva la presión sanguínea al contraer los vasos y al mismo tiempo altera el balance del sodio. Cuando el individuo llega a la mediana edad, la sobreproducción de angiotensina lleva a que se retenga más sodio, aumentando así el volumen sanguíneo, todo lo que conduce al aumento de la presión arterial.[10] (*Tabla 1*)

Recientemente se ha descripto en la rata la mutación de un gene que en ella produce una gran obesidad.[11] Un gene muy similar también ha sido descripto en seres humanos, lo que abre perspectivas ciertas de tratamiento.[12]

Otra enfermedad que también aparece en el adulto, y en la que se han ubicado ya cuatro genes anómalos, es el Alzheimer. En el 80% de los casos en que esta enfermedad comienza a temprana edad (antes de los 40 años), se ha ubicado un gene defectuoso en el cromosoma 14. En otros casos tardíos, también se han ubicado genes defectuosos en los cromosomas 19 y 21.[13] Más recientemente, se ha ubicado otro gene defectuoso relacionado con el Alzheimer en el cromosoma 1.[14] Cada uno de estos genes codifica proteínas diferentes que parecen intervenir en la formación de placas y neurofibrillas que se acumulan en determinadas neuronas, produciendo la enfermedad.

También se han encontrado genes defectuosos en la osteoporosis (disminución del calcio óseo), cuya falla condiciona en gran parte la pérdida de la densidad ósea.[15] Parece que, en estas circunstancias, falla el gene que codifica la proteína receptora de la membrana celular para la vitamina D. Normalmente esta vitamina actúa como hormona, regulando la formación de hueso y la absorción de calcio en el intestino.

Se ha encontrado también que una mutación de un gene en el cromosoma 17 (BRCA 1) sería la causa del cáncer de mama hereditario (5% de todos los cánceres de mama). Esta misma mutación se encuentra también frecuentemente en los cánceres esporádicos de mama.[16] Más recientemente se ha encontrado también esta misma mutación en los cánceres de ovario no hereditarios[17] estimándose que aproximadamente el 10% de los cánceres de ovario son producidos por esta mutación.

Del mismo modo se ha descripto que pacientes con cáncer de colon presentan una alteración ubicada en el cromosoma 2. Se ha observado que los individuos que presentan esta mutación tienen un 70% de posibilidades de llegar a desarrollar un cáncer de colon.[18]

Más interesante aún es el reciente hallazgo de un gene localizado en el cromosoma 11 (KA 11), que normalmente impide que el cáncer de próstata produzca metástasis, lo que permitiría diferenciar aquellos tumores de próstata que van a ser malignos.[19]

También se ha individualizado un gene defectuoso en el cáncer de piel (melanomas) y en base a esto se están ensayando algunas posibilidades de emplear terapia génica.[20]

Pero no sólo las enfermedades degenerativas o el cáncer parecen estar impresas en nuestros genes, sino también muchas alteraciones del comportamiento y enfermedades psíquicas. Así, por ejemplo, estudiando una familia holandesa en la que había una marcada tendencia de sus miembros a comportamientos agresivos, fue posible ubicar un gene mutante en el cromosoma X. Este gene codifica una enzima, la monoamino oxidasa, que normalmente degrada algunos

TABLA 1
Genes relacionados con enfermedades

Enfermedad	Ubicación (cromosoma)	Bibliografía
Hipertensión	(En ratas)	Nature 353: 499, 1991
Obesidad	(En ratas)	Science 266: 1477, 1994
Alzheimer	1-14-19-21	Science 268: 1875, 1995 Science 269: 917, 1995
Osteoporosis		Nature 367: 284, 1994
Cáncer de mama	17	Science 266: 1520, 1994
Tumores ováricos	17	Nature Genetic 9: 343, 1995
Cáncer de colon	2	Science 261: 1253, 1993
Próstata Metástasis	11	Science 268: 799, 1995

neurotransmisores, como la serotonina, la noradrenalina y la dopamina. Los individuos de esa familia que tenían comportamientos agresivos carecerían de esta enzima. Como consecuencia, en los miembros de esta familia que presentaban estas tendencias agresivas, estos neurotransmisores estaban elevados en la sangre y presumiblemente también en el cerebro.[21,22] (*Tabla 2*).

Del mismo modo, en el comportamiento homosexual se han descripto alteraciones genéticas en el cromosoma X,[23] aun cuando no ha sido identificado el gene específico. Este trabajo ha despertado controversias y algunos lo cuestionan,[24] mientras otros confirman los resultados en otros grupos de homosexuales estudiados.[25]

Otros autores han descripto alteraciones de genes específicos del cromosoma 6 en pacientes esquizofrénicos.[26] Otros han descripto también alteraciones en genes específicos en pacientes con psicosis maníacodepresiva y alcoholismo.[27]

Con todo, donde más se han concentrado los esfuerzos ha sido en las enfermedades llamadas propiamente genéticas, que se deben a la alteración de un solo gene y en las que, por lo general, los síntomas se inician desde el momento de nacer (*Tabla 3*).

1. *Deficiencia de adenosín deaminasa.* Se trata de una enfermedad que afecta especialmente a los linfocitos T, que carecen de esta enzima. Ello altera los procesos defensivos inmunológicos, lo que se traduce en continuos cuadros infecciosos. Se conoce el gene culpable y también su estructura.[28]
2. *Inmunodeficiencia grave combinada, más conocida como el niño de la burbuja.* La deficiencia genética radica en el cromosoma X, lo que se traduce en una síntesis anormal de una subunidad gama del receptor de la interleuquina 2 de los linfocitos. La estructura del gene anómalo también se conoce.[29]
3. *Betatalasemia.* Se trata de una mutación que afecta a la síntesis de hemoglobina. Según se ha comprobado recientemente, la deficiencia del gene se produce durante el empalme del ARN mensajero, que corta equivocadamente la separación de exones e intrones (al formarse el ARN mensajero, éste lleva parte de la información que no se va a expresar y que se denomina intrón, mientras que lo que se expresa se denomina exón). En un momento determinado tiene que producirse el corte correcto entre uno y otro antes de que el mensaje llegue al ribosoma.[30]
4. *Corea de Huntington, cuyo gene alterado se encuentra en el cromosoma 4 y que codifica para una proteína que se ha denominado hungtintina.* El gene defectuoso se ha identificado y se lo ha denominado IT15. El defecto consiste en que se repite en él en forma excesiva el triplete citocina-adenina-guanina (de cuarenta a cien veces), con lo que la lectura de la información se dificulta.[31] Se trata de una cruel enfermedad, cuya sintoma-

TABLA 2
Alteraciones genéticas en enfermedades psíquicas y alteraciones del comportamiento

Enfermedad	Ubicación (cromosoma)	Bibliografía
Comportamiento violento	x	Science, octubre, 1993
Comportamiento homosexual	x	Science, julio 30, 1993
Esquizofrenia	6	Science, mayo 12, 1995
Psicosis maníaco depresiva	7	Nature medicine, abril, 1995
Alcoholismo	7	New Scientist, abril 08, 1995

TABLA 3
Enfermedades metabólicas susceptibles de terapia genética

Deficiencia de adenosín deaminasa
Inmunodeficiencia grave combinada
Betatalasemia
Corea de Huntington
Síndrome cromosoma X frágil
Fibrosis quística del páncreas
Hipercolesterolemia familiar
Síndrome de Crigler Najjar
Deficiencia de lipasa lipoproteica
Enfermedad de Gaucher
Distrofia muscular de Duchenne
Neurofibromatosis
Esclerosis amiotrófica lateral
Atrofia muscular espinal
Epilepsias: convulsiones neonatales benignas y enfermedad de Uberricht Lumborg
Hemofilia B
Ataxia telangiectásica

tología comienza después de los 30 años, comprometiéndose progresivamente el sistema nervioso central.

5. *Síndrome del cromosoma X frágil.* Es la causa más frecuente de deficiencia mental en el niño. En ella se ha comprobado que existe un triplete (citosina-guanina-guanina) que se repite más de doscientas veces en el gene denominado FMR1, con lo que también se impide su expresión.[32]
   En otras enfermedades genéticas se produce el mismo tipo de defectos, con repetición excesiva de un determinado triplete, como si se hubiera quedado pegado el disco. Una de ellas es la distrofia miotónica, que es la forma más común de la distrofia muscular del adulto. El gene que contiene esta alteración está en el brazo largo del cromosoma 19. Otra que tiene un defecto similar es la atrofia muscular espinobulbar.[33,34]
6. *Fibrosis quística del páncreas.* La alteración radica en un gene que codifica para una proteína de membrana, constituida por 1.480 aminoácidos y que se ha denominado proteína de conductancia de transmembrana (CFTR). Esta alteración es la causante de la enfermedad en el 68% de los casos de fibrosis quística. La mutación interfiere en el correcto funcionamiento de la membrana celular, lo que afecta especialmente a los epitelios secretores (pulmón, páncreas y glándulas sudoríparas) cuya función básica es el intercambio hidrosalino entre la sangre y el exterior.[35]
7. *Hipercolesterolemia familiar.* Se trata de una enfermedad en la que los pacientes, desde muy temprana edad, presentan grandes elevaciones del colesterol sanguíneo, lo que lleva a la formación de placas ateromatosas en las arterias, lo que a su vez produce accidentes cardiovasculares a edades muy tempranas. La enfermedad se debe a la alteración de un gene que codifica una proteína receptora de la pared de las células hepáticas, que reconoce las lipoproteínas de baja densidad que son las que transportan el colesterol en la sangre. Al no existir esta proteína, se dificulta la entrada del colesterol sanguíneo al interior de la célula hepática. Como consecuencia, éste se eleva en la sangre, con lo que se facilita la formación de placas de ateroma en la pared de las arterias.[36]
8. *Síndrome de Crigler Najjar.* La causa radica en un gene defectuoso que codifica para la enzima denominada UDP glucuronil transferasa. Como resultado se eleva la bilirrubina, que se deposita en las células nerviosas, dañándolas.
9. *Deficiencia de lipasa lipoproteica.* La alteración de un gene específico produce una elevación anormal de los triglicéridos.
10. *Enfermedad de Gaucher.* Se debe a la deficiencia de la enzima denominada glucocerebrosidasa. Por su carencia se acumulan los glucocerebrósidos en el interior de las células hepáticas y bazo. El gene que codifica esta enzima ha sido ubicado y la secuencia de sus bases ya es conocida.[37]
11. *Distrofia muscular de Duchenne.* El gene alterado está en el cromosoma X, que en condiciones normales codifica para una larga proteína llamada distrofina y que se ubica en la membrana de la célula muscular. Esta proteína regula el flujo de calcio al interior de la célula muscular, modulando el llamado canal de calcio. Su carencia hace que entre calcio al interior de la célula, inactivándose enzimas fundamentales para el funcionamiento del músculo. El síntoma fundamental es una debilidad progresiva.[38,39]
12. *Neurofibromatosis.* Se ha individualizado el gene responsable en el cromosoma 17. Se caracteriza por la formación de tumores benignos en los nervios, que sobresalen en la piel (el hombre elefante). Ellos contienen muchas células anormales derivadas de fibroblastos y de células de Schwann, que normalmente envuelven los nervios.[40]
13. *Esclerosis amiotrófica lateral o enfermedad de Low Gehering* (famoso jugador de basketball que la padeció y falleció en el año 1983). Es la misma enfermedad que padece Stephen Hawking, físico escritor del libro *Breve Historia del Tiempo*. El gene anómalo se ha ubicado en el cromosoma 21. La mutación altera la producción de una enzima denominada superóxido dismutasa.[42] A consecuencia de ello, se destruyen progresivamente las neuronas motoras cerebrales.[41] En otras formas de esta misma enfermedad se ha encontrado un gene mutante en el cromosoma 5.
14. *Atrofia muscular espinal o enfermedad de Kennedy.* La alteración radica en el cromosoma X y se caracteriza por debilidad muscular de las extremidades. Sus síntomas se inician en la edad adulta y son la consecuencia de una degeneración neuronal.[43]

15. *Epilepsias*. También se han ubicado algunos genes mutantes en algunos tipos de epilepsias. Es bien sabido que la epilepsia es producida generalmente por algún trauma, por una enfermedad infecciosa o por alteraciones en la edad neonatal. Sin embargo, existen algunas formas conocidas como epilepsias mioclónicas que son hereditarias y que producen enfermedades muy graves. Una de ellas es la llamada convulsiones neonatales benignas (BFNC). El gene mutante ha sido ubicado en el cromosoma 20, pero aún no se ha identificado. Otra es la llamada enfermedad de Uberricht Lumborg, cuya sintomatología se caracteriza por convulsiones que se inician durante la adolescencia y se complica progresivamente con temblores, tartamudeos y trastornos emocionales, que se van agravando durante la edad adulta. El gene mutante ha sido ubicado en el cromosoma 21. Este codifica una proteína cuya función es unir el calcio a las células gliales del cerebro (SIOO).[44]
16. *Hemofilia B.* En esta enfermedad se altera el proceso de coagulación sanguínea, por carencia de la proteína llamada factor IX.[45]
17. *Ataxia telangiectasia*. Enfermedad que afecta el sistema nervioso por destrucción de las células de Purkinje, localizadas en el cerebro. Recientemente se ubicó el gene responsable en el cromosoma 11. Se ha determinado también su secuencia de bases. Estos enfermos son muy sensibles a los rayos X y presentan un alto riesgo de cáncer de piel. Es curioso que las mujeres afectadas por esta enfermedad tienen cinco veces más posibilidades de tener cáncer de mama, en relación a las mujeres normales.[46]

En resumen, ya se ha conseguido individualizar y conocer la estructura de algunos genes cuyas deficiencias se traducen en diferentes enfermedades. Sin embargo, queda mucho por recorrer, dado que se reconocen más de 3.000 enfermedades monogenéticas. Las técnicas para ubicar los genes ya se conocen y sólo requieren de paciencia y metodología. Probablemente, en el futuro se irán ubicando nuevos genes culpables de enfermedades y es muy posible que el proceso se acelere en la medida que las metodologías se vayan perfeccionando.

COMO ENCONTRAR UN VECTOR

Para que la terapia génica sea posible, no basta conocer cuál es el gene alterado, sino que hay que buscar mecanismos para corregirlo. Como hemos dicho, los genes están dentro del núcleo de las células y la primera dificultad que debemos enfrentar es cómo introducir genes correctos, sin dañar la célula. Cada célula posee una membrana que la individualiza y la separa y que no es inerte y que, muy por el contrario, desempeña una función activa. Ella tiene la capacidad para dejar entrar sólo lo que la célula necesita o para secretar, según sea su función. Si se daña la membrana, muere la célula. Por ello, necesariamente, tendremos que respetar y preservar su integridad y funcionalidad. Es por eso que para introducir el gene dentro de la célula se han tratado de buscar mecanismos que la membrana celular reconoce como normales.

Constantemente están entrando al interior de la célula diversas sustancias, incluyendo moléculas de gran tamaño, como son las proteínas. La membrana selecciona qué moléculas debe dejar entrar y cuáles deben quedarse fuera. Para ello existen, insertadas en la membrana, diversas proteínas que reconocen lo que deben dejar entrar. Si queremos atravesar esta pared sin dañarla, tenemos que buscar mecanismos que aprovechen este proceso selectivo. De alguna manera, el gene que deseamos introducir debe entrar disfrazado o camuflado dentro del proceso de aceptabilidad normal. Es decir, hay que buscar un "vector" adecuado. (*Tabla 4*)

Para esto se ha pensado en los virus, ya que se sabe que éstos son capaces de introducir su ADN o ARN (retrovirus) al interior de la célula. Ello sucede porque las proteínas de membrana reconocen a la proteína del virus y permiten que éste inyecte su ADN o ARN al interior de la célula. El método que más frecuentemente se ha utilizado es el de introducir el gene en el genoma del virus y que éste transporte dentro de la célula el gene deseado junto con su propio ADN o ARN. En esta forma, el gene que deseamos introducir va a ir disfrazado, tal como un ladrón que se introduce en nuestra casa.[2]

TABLA 4
Vectores utilizados en terapia génica

Retrovirus
Adenovirus
Herpesvirus
Virus adeno-asociado
Proteínas con receptores celulares
Liposomas catiónicos
Inyección directa (pistola)
Dendrímeros

Los virus, en general, están constituidos por una capa externa de proteínas, que envuelven su propio ADN o ARN según sea el caso. Estas proteínas de la superficie del virus son reconocidas por las proteínas de superficie de la célula. Mediante este reconocimiento, el virus se pega a la pared celular e inyecta a su interior su propio ADN. En su interior, utiliza la maquinaria metabólica de la célula y comienza a multiplicarse, incluyendo su proteína envoltoria.[47]

Hasta ahora, los vectores más utilizados son los retrovirus (*Tabla 2*) y especialmente un retrovirus del ratón. La limitante de estos retrovirus es que penetran sólo a las células que están en división muy activa, como son por ejemplo los linfocitos T. Por ello, son muy útiles para corregir enfermedades genéticas que afecten a los procesos inmunitarios. En cambio, no son útiles para penetrar otras células que no están en proceso de división muy activa. Otra limitante es el riesgo de que estos retrovirus puedan inducir un cáncer, ya que es posible que el gene injertado se ubique en una posición cercana a un gene proto-oncógeno o a un gene supresor de tumores, inactivándolo y así desencadenando un cáncer. Por este motivo, hasta ahora, este vector se ha utilizado sólo en células que se extraen y se manipulan fuera del organismo (ex vivo), para posteriormente volverse a reinjertar en el mismo individuo.

Sin embargo, para este riesgo ya se está también tratando de encontrar una solución. Estudiando los retrotrasposones de levaduras, se han encontrado algunos que injertarían su ADN en un lugar preciso del ADN nuclear, donde requiere un factor de transcripción de la ARN polimerasa III y donde no existen genes proto-oncógenos. En este lugar seguro, tampoco habría riesgos de alterar algún proceso fisiológico vital. Este no sería propiamente un vector, sino que se introduciría junto con el gene en el genoma del retrovirus.[48]

También se está trabajando con el mismo retrovirus, no sólo para colonizar células in vitro, sino para que también pudiera éste inyectarse por vía sanguínea y llegar de este modo a colonizar un determinado tejido. Recientemente se han logrado hacer modificaciones de las proteínas de envoltura del virus, de modo que éste reconozca sólo proteínas receptoras que están en algunos tejidos y no en otros. Los primeros ensayos se han ejecutado con receptores para la eritropoyetina y parecen haber tenido buenos resultados.[49,50]

Otro vector utilizado ha sido el adenovirus, que previamente ha sido inactivado. El ADN de este virus generalmente ha infestado al 80% de las personas jóvenes normales, casi siempre sin producir ningún síntoma. Este virus tiene una afinidad especial por el tejido respiratorio y penetra células que no están en división activa. Sin embargo, su inconveniente, si se administra varias veces, es que desencadena respuestas inmunes, aun cuando haya sido inactivado. Por eso, utilizar este virus como vector tiene un efecto que dura relativamente poco (seis semanas), ya que al readministrarlo desencadena frecuentemente respuestas inmunes. Para la utilización de este vector hay que tener muy bien determinada la concentración en que se usa, ya que, si se administra en gran cantidad como para que colonice muchas células, se desencadena una respuesta inmune. Por otra parte, si la concentración en que se utiliza es baja, son pocas las células colonizadas y el efecto es más tenue.

Se han buscado otros vectores para circunstancias más específicas, como es el caso del virus del herpes, que infecta preferentemente células del sistema nervioso central y que tiene la peculiaridad de permanecer latente dentro de la célula, lo cual le permite esconderse del ataque inmune. Teóricamente, el virus herpes podría ser útil para introducir ADN al interior de las células nerviosas. Sin embargo, no es fácil de manipular y además puede ser peligroso. Con todo, se ha propuesto utilizarlo para penetrar células tumorales del cerebro, cuando no es posible otra terapia.

Otros investigadores han utilizado el virus adeno-asociado (AAV), que no parece presentar riesgos. Desde luego no se le conoce toxicidad y si se multiplica dentro de la célula, sólo lo hace en presencia del virus herpes. Por estas condiciones, su efecto podría persistir en el tiempo, logrando así liberar genes en el interior de la célula en forma continua.

También se han buscado vectores no virales. Tal es el caso de los llamados liposomas, que son pequeñas partículas coloidales con una doble capa lipídica, que pueden transportar en su interior trozos de ADN. Estas partículas cargadas negativamente presentan una amplia reactividad con los lípidos de las membranas celulares, fusionándose con ellos y dejando así entrar al interior de la célula su contenido de ADN.

Los nuevos liposomas catiónicos no necesitan encapsular el ADN en su interior, lo que es un proceso complejo, sino que simplemente se unen

al lípido por interacciones electrostáticas. Estos nuevos liposomas aumentan el proceso de transfección al interior de las células por varias órdenes de magnitud.[51] Estos elementos parecen tener una doble ventaja como vectores sobre los virus: no son peligrosos y pueden transportar trozos grandes de ADN.

Sin embargo, los liposomas, a diferencia de los virus, no aseguran que los genes, una vez dentro de la célula, encuentren su camino hacia el núcleo, que es donde está el ADN. Al seguir el camino en el citoplasma, muy probablemente, muchos de los genes son destruidos y sólo unos pocos llegan al núcleo. Los virus, en cambio, llegan directamente al núcleo de las células. Con todo, su efecto se puede incrementar de acuerdo a la dosis.

La búsqueda de vectores apropiados continúa y actualmente se está pensando en otras moléculas, llamadas dendrímeros. Se trata de moléculas sintéticas, que son polímeros basados en hidrocarbones y que en su forma semejan verdaderos copos de nieve. En ellas se puede introducir ADN y, aun cuando no se conoce el mecanismo, son capaces de transferir el ADN al interior de la célula. Según las primeras investigaciones, parece ser que estas moléculas son más eficientes que los liposomas.[52,53]

Finalmente se han ensayado métodos más directos para introducir genes en el interior de células aisladas. Tal es el caso de una pistola que dispara genes y así logran penetrar la pared de una célula.[54] Se prepara un proyectil que, además de contener el gene a introducir, contiene partículas de oro de menos de un micrón. Entre la pistola y la célula se coloca una fina grilla, de modo que, al disparar el proyectil, se retienen en la grilla las partículas de oro y penetra sólo el ADN. Queda en la pared celular un pequeño orificio que muy pronto se repara.

LA EXPRESION DEL GENE

Si bien es cierto que se ha conseguido introducir genes al interior de células y tejidos, aún quedan otros obstáculos. No necesariamente el gene introducido va a poder expresarse. Como hemos dicho, no hay certeza de que éste penetre efectivamente al núcleo y se incorpore al genoma de la célula. Sabemos que los procesos de regulación de la expresión génica son muy complejos y aún están lejos de conocerse en toda su amplitud.

No se conoce enteramente cómo se regula la expresión génica o qué hace que un determinado gene se exprese en un determinado momento y otro no. Sin embargo, en esta área se está también avanzando muy rápidamente y ya se conoce que numerosas proteínas regulan el proceso.[55,56]

Con todo, ya se han logrado numerosos ensayos con resultados positivos. Se sabe, por ejemplo, que un determinado gene que codifica una determinada proteína debe estar básicamente constituido por algunas regiones fundamentales. La primera es la secuencia promotora, que ayuda a especificar y localizar la enzima que promueve la expresión del gene. La segunda es la que realmente contiene la información necesaria para codificar la proteína específica y su marco de lectura (tripletes) debe asegurar la traducción de una proteína funcional.

Estas regiones deben constituir el gene que se inserta dentro del genoma del virus o de otro vector. Siguiendo esta técnica es que diversos investigadores ya han conseguido la correcta expresión de genes introducidos, tanto en células aisladas como en tejidos de órgano.

ENSAYOS EN HUMANOS

En un comienzo se pensó que introducir o tratar de corregir genes en células humanas podría ser muy peligroso, ya que se estaría actuando muy a ciegas. Se estimaba como peligroso utilizar virus, dado que incluso era posible que se produjeran nuevos virus al introducir ADN en su interior. También se valoraba el riesgo de desencadenar un cáncer introduciendo genes a la célula o de alterar sus procesos biológicos. Por estas aprehensiones, en 1980 el National Institute of Health (NIH) solicitó a todas las agencias gubernamentales que financiaban investigaciones de terapia génica que previamente le enviaran a ellos los protocolos para que fueran examinados por un panel de expertos. Más tarde el mismo organismo creó un comité estable denominado "Recombinant DNA Advisory Committe (RAC), formado por 20 científicos y no científicos para que analizaran los protocolos y luego, por votación, se diera su aprobación o no.

Después de que este comité ha funcionado por cinco años y al no evidenciarse riesgos importantes en los procesos de manipulación genética, se levantan voces que afirman que dicho comité (RAC) ya no se justifica, ya que por otra parte el Food and Drug Administration (NIH), al monitorear los ensayos clínicos y validar los nuevos productos terapéuticos, también está

controlando. Muchos investigadores estiman que RAC se ha convertido en un cuello de botella en los progresos de la terapia génica.

Con todo, desde que RAC inició su labor ya han sido autorizados 100 ensayos clínicos orientados a tratar ya sea enfermedades metabólicas (20 ensayos), como también diversos tipos de cáncer e incluso SIDA (80 ensayos). Todos estos distintos ensayos llegan a sumar más de seiscientos pacientes que están sometidos a tratamientos génicos en los EE.UU. En el último año, el aumento del número de ensayos ha sido explosivo, ya que la mitad corresponde a ensayos nuevos que se han iniciado después de diciembre de 1994.

Como preparar vectores apropiados para cualquier ensayo es difícil y costoso, recientemente NIH ha autorizado sólo a tres laboratorios para crear y producir vectores que pueden ser usados en ensayos clínicos en diferentes centros. Quien necesite vectores, con el gene incluido, debe solicitarlos a estos laboratorios.

En los últimos años se ha despertado un gran interés por investigaciones y ensayos de parte de la industria farmacéutica privada, que cada día invierte mayor cantidad de dinero en ello. La mayor parte de las investigaciones están dirigidas a utilizar estas técnicas en el tratamiento del cáncer y el SIDA, ya que allí ven mayores posibilidades de negocio. Las empresas que financian sus propios ensayos no necesitan de la aprobación de RAC y ya en la actualidad están financiando más del 60% de todos los ensayos que se realizan en EE.UU. Por lo menos trece compañías ya están en este proceso, habiendo invertido en la actualidad más de 1.000 millones de dólares.

A pesar de todo este entusiasmo, son pocos los ensayos que han finalizado o que hayan terminado en publicaciones científicas. Por eso, para formarse una idea del avance actual, hay que basarse en informes preliminares o en presentaciones a congresos.

ENSAYOS EN ENFERMEDADES GENÉTICAS HUMANAS (*Tabla 5*)

1. *Deficiencia de adenosín deaminasa.* Este fue el primer ensayo autorizado por RAC en el año 1990. Se trataba de una niñita de 3 años de edad que presentaba esta deficiencia enzimática en sus linfocitos T. Para ello se le extrajeron linfocitos T de su médula y en ellos se insertó el gene apropiado, utilizando como vector un retrovirus de ratón. Se observaron efectos beneficiosos pero que sólo duraron aproximadamente tres meses. Posteriormente ha sido reimplantada numerosas veces. La paciente tiene ahora 8 años y desarrolla su vida normal. Con todo, hay que hacer notar que además de la terapia génica se está administrando simultáneamente la enzima carente.
   Con posterioridad a este ensayo, RAC ha autorizado 18 más. También se iniciaron ensayos recientemente en Inglaterra y Japón.
   Actualmente, la técnica se ha perfeccionado y el gene ya no se introduce en las células T sino en las células progenitoras de las células T: las células troncales. Con ello parece que el efecto es más permanente.[57]
2. *Fibrosis quística del páncreas.* En este caso el objetivo es introducir el gene específicamente en las células pulmonares, ya que éste es el órgano más afectado. Para lograrlo se ha utilizado como vector el adenovirus que tiene especial predilección por dicho tejido. Se administra en un rociador.
   Los primeros resultados han sido muy exitosos, lo que ha motivado que se autoricen nuevos ensayos.[58] Sin embargo, ha habido algunos inconvenientes, ya que se ha observado que, aun cuando este virus haya sido inactivado, se producen reacciones inmunitarias en un órgano como el pulmón, que de por sí ya está enfermo.[59] Se piensa que debe estudiarse la concentración del virus utilizado. Soluciones concentradas producen mayor reacción, mientras que diluidas tienen menor efecto.
   El problema también se ha tratado de resolver utilizando otro vector, como los liposomas. Los resultados parecen estar siendo más satisfactorios dado que los pacientes no han tenido síntomas adversos.[60]
   Simultáneamente se están realizando otros estudios para encontrar un mejor gene promotor, que es la sección del ARN injertado

Tabla 5
Ensayos en enfermedaddes genéticas humanas

Deficiencias de adenosín deaminasa
Fibrosis quística del páncreas
Hipercolesterolemia familiar
Betatalasemia
Hemofilia B
Enfermedad de Gaucher
Distrofia muscular progresiva

responsable de gatillar la producción del propio gene.[61]

3. *Hipercolesterolemia familiar.* Se autorizó el tratamiento de una paciente de 28 años de edad, con una forma grave de la enfermedad. De su hígado se obtuvo un trozo de tejido, de donde se lograron miles de células hepáticas que se colocaron en un medio de cultivo. Luego ellas se pusieron en contacto con un retrovirus que contenía el gene normal para codificar los receptores hepáticos del LDL. Posteriormente, una suspensión de estas células se reinyectó a la paciente.
   La enferma ha sido seguida por más de dos años, habiéndose comprobado una disminución importante de los niveles sanguíneos de LDL. Tal vez lo más importante e inesperado es que la enferma se hizo sensible a un medicamento utilizado para descender el colesterol, al cual anteriormente era refractaria.[62]
   Los mismos autores tienen otros tres enfermos en tratamiento, pero aún no han sido comunicados los resultados.
4. *Betatalasemia.* De acuerdo a los últimos estudios, esta enfermedad se debe a una incorrecta lectura del ARN mensajero que lleva acoplados trozos de intrones, lo que no permite su lectura en el ribosoma. En este caso, el tratamiento consiste en impedir que esos intrones sean leídos. Para ello se prepara un gene antisentido que se acopla a esos intrones, bloqueándolos y permitiendo así la lectura del gene limpio.
   La técnica que se ha seguido consiste en obtener células troncales de la médula del enfermo y, utilizando el retrovirus como vector, se le incorpora el gene antisentido, para luego devolver las células al paciente. Los resultados preliminares han sido exitosos.[47]
   Es interesante notar que también hay otras enfermedades, donde intrones incorporados en la molécula del ARN no permiten su lectura correcta. Tal es el caso del Tay-Sachs, la fenilcetonuria y algunas formas de fibrosis quística del páncreas. En los últimos años, este tipo de alteraciones ha sido estudiado con mayor profundidad y se estima que por lo menos el 15% de las enfermedades genéticas son debidas a este tipo de falla. Todas ellas se podrían tratar más adelante bloqueando el intrón correspondiente para permitir la lectura del gene limpio.
5. *Hemofilia B.* Para el tratamiento génico han surgido también otras posibilidades, especialmente en aquéllas en que es necesario producir una proteína que falla y que actúa a distancia en los tejidos periféricos. No necesariamente esta proteína debe producirse en las células originales, ya que bien puede hacerlo en otras células y de allí abastecer las necesidades. Todo lo que se necesita es que alguna célula la produzca y que de allí pase al sistema circulatorio.
   Tal es el caso de la hemofilia B, que se debe a ausencia del factor IX, lo que impide la coagulación. En este caso, las células elegidas han sido los fibroblastos de la piel, los que se obtuvieron del tejido del paciente y se injertaron con el gene correcto para la síntesis del factor IX. Posteriormente, los fibroblastos se reimplantaron en el tejido del mismo paciente. Con este procedimiento se han estado tratando tres enfermos, pero aún los resultados no han sido comunicados.[45]
6. *Enfermedad de Gaucher.* Se han autorizado tres experiencias y el procedimiento ha consistido en tomar tejido hepático del enfermo, al que se le injerta el gene correcto y se devuelven al paciente. Se han ensayado diferentes vectores y los resultados preliminares han sido exitosos.[37]
7. *Distrofia muscular progresiva.* El gene que codifica la distrofina es muy largo, lo que había dificultado la terapia génica. Afortunadamente investigadores del Royal Veterinary College de Londres (Dominic y col.) han observado que una miniversión del mismo gene es capaz de inducir la producción adecuada de distrofina en ratas (rata mdx).
   Una versión de este mismo gene ha sido utilizada en ensayos humanos. Para ello, investigadores de la Ohio State University insertaron el gene en mioblastos del paciente, usando un retrovirus como vector. Posteriormente estas células se insertaron en su propio tejido muscular. Los resultados no han sido satisfactorios, aun cuando en un paciente las células injertadas produjeron gran cantidad de distrofina.[38]

POSIBILIDADES PARA OTRAS ENFERMEDADES GENETICAS

Junto a los ensayos ya aprobados, otros numerosos esperan su aprobación. Ellos han dado resultados positivos en experimentación de animales que padecen de las mismas enfermedades

genéticas humanas o en enfermedades inducidas en ellos. Esto hace suponer que igual éxito se podría obtener en enfermedades humanas. (*Tabla 6*)

1. *Hiperamonemia.* Esta enfermedad es debida a la ausencia de una enzima de las células hepáticas que imposibilita que éstas degraden el amonio. James Wilson, del Howard Huges Medical Institute de Michigan, ha ensayado en ratas con hiperamonemia la introducción del gene correcto en el tejido hepático, consiguiendo reducir en forma significativa los niveles sanguíneos de amonio.[64] El mismo autor espera la aprobación para el tratamiento en humanos.
2. *Enfermedad de Crigler Najjar.* Se trata de una enfermedad causada por la deficiencia de la enzima UDP-glucoronil transferasa. Como resultado de ello, se eleva en la sangre la bilirrubina, lo que daña las células nerviosas. Los ensayos han sido realizados en ratas Oliver Danos del Instituto Pasteur de París. Para ello se ha contado con una cepa de ratas que, por una mutación, sufren la misma enfermedad que los seres humanos (ratas Gunn). Usando como vector un retrovirus, se han injertado células hepáticas, que posteriormente han sido devueltas al hígado de la rata enferma. Estas disminuyeron los niveles de bilirrubinemia en más de un 60%.[64]
3. *Deficiencia de lipasa lipoproteica.* Se trata de una enfermedad que produce una elevación de los triglicéridos en la sangre. Los ensayos se han realizado en gatos que presentan la misma anomalía (Nueva Zelandia). En ellos se ha injertado el gene correspondiente en células hepáticas. Los resultados han sido muy satisfactorios.
4. *Síndrome de Hurler.* Se trata de una enfermedad hereditaria, causada por el deterioro del gene que codifica la enzima alfa-iduronidasa. Debido a ello no se pueden degradar los mucopolisacáridos que normalmente se producen al degradarse el tejido conectivo. Esto causa, desde los primeros años, un daño irreparable en diversos órganos, como hueso, cerebro y nervios.

Jean Michael Heart, de Francia, está iniciando un ensayo en que ha conseguido introducir y expresar el gene en fibroblastos humanos. Lo que este autor pretende es preparar una mezcla de estos fibroblastos con colágeno y fibras Gortex que sería injertada en el peritoneo del recién nacido con esta enfermedad.[65]

Como éstas, son numerosas las experiencias exitosas en animales y que en la actualidad esperan la aprobación para pasar a la experimentación humana.

Finalmente, cabe señalar que también se han presentado protocolos para tratar genéticamente a pacientes con muchas otras enfermedades del adulto. Así, por ejemplo, el NIH ya autorizó la aplicación de este método para tratar la isquemia del miocardio. Se trata de introducir genes que codifican para el factor de crecimiento endotelial. Con ello se pretende estimular la formación de vasos sanguíneos en aquellas zonas del corazón que han quedado sin irrigación.[66]

Otro protocolo espera aprobación para tratar pacientes cardíacos que han sido sometidos por medio de catéteres a dilatación de las arterias coronarias. En ellos es frecuente la reestenosis porque el balón daña la pared arterial y con ello induce la proliferación de células musculares lisas, lo que vuelve a estrechar la arteria.

La técnica propuesta, que ha funcionado muy bien en ratas y cerdos, consiste en colocar localmente un gene antisentido que impide la expresión del ARN necesario para la multiplicación de las células musculares lisas. Con esta técnica se ha logrado prevenir la reestenosis en un 50%.[67]

Tabla 6
Principales protocolos presentados a RAC aún pendientes

Hiperamonemia
Enfermedad de Crigler Najjar
Deficiencia de lipasa lipoproteica
Síndrome de Hurler
Estenosis coronaria

TERAPIA GENICA EN CANCER

La mayor parte de los protocolos de ensayos que han sido autorizados por RAC se refieren a enfermos de cáncer, especialmente a aquéllos de tipo terminal. Ello se debe a que en esas circunstancias ya no quedan otras alternativas y cualquier factor de riesgo ya no tiene importancia.

En general, con distintas variaciones, los métodos que se han propuesto se pueden agrupar en los siguientes tipos: a) reforzamiento de procesos inmunológicos para atacar células cancerosas con mayor eficiencia; b) introducción de virus suicidas al interior de células cancerosas; c) genes antisentidos para impedir la expresión de

genes de células tumorales o virales y d) uso de genes para permitir administrar mayor dosis de quimioterápicos (*Tabla 7*).

a. *Reforzamiento de procesos inmunológicos:* La técnica, en general, consiste en separar algunos tipos especiales de linfocitos del paciente, como son los linfocitos infiltrantes de tumores o células TIL y a ellos introducirles genes para que produzcan mayor cantidad, ya sea de alguna citoquina (interleuquina 2, interleuquina 4, GM-CSF, factor de necrosis tumoral u otros factores de crecimiento. Posteriormente estos mismos linfocitos, provistos de estas nuevas armas, se devuelven al paciente para que con mayor eficiencia ataquen directamente a las células tumorales.
Para preparar estos linfocitos se han usado como vectores, ya sea retrovirus, liposomas o incluso el método de la pistola. Varios resultados parecen muy exitosos, aun cuando no hay que apresurarse.[45,68-71]
b. *Virus suicidas:* Esta tecnología se ha usado en tumores cerebrales que no son operables. Para ello, se inyecta en el tumor un retrovirus que ha sido previamente modificado, de modo que a su genoma se le han introducido genes pertenecientes al virus del herpes simple. Como el retrovirus sólo invade células en división, no existe el riesgo de que infeste células estables.
Los genes del virus del herpes simple corresponden a aquéllos que codifican para una enzima llamada timidina quinasa, lo que hace que todas las células infestadas se hagan susceptibles a la droga antiviral ganciclovir. Al administrarse esta droga al paciente, mueren las células cancerosas que contienen el virus. Los resultados preliminares se han estimado como muy exitosos, habiendo ya el RAC autorizado 11 estudios diferentes.[72,73]
c. *Genes antisentido:* Como hemos visto, en la terapia génica no sólo existe la posibilidad de inducir la expresión de un determinado gene, sino también se puede inhibir la expresión de un gene o de parte de él. Esta última posibilidad se puede lograr interviniendo a nivel del ARN mensajero, mediante un gene sintético, complementario de todo o parte del ARN mensajero. Mediante esta técnica se han tratado enfermos con leucemia mielógena crónica. Para eso se extrajeron las células de la médula del paciente y se les injertó un gene antisentido con el objeto de inhibir la expresión del que codifica para la proteína p53, que está sobreexpresado en las células leucémicas. Mediante este procedimiento se logró hacer desaparecer dichas células. Mientras tanto se irradió la médula del paciente, matando así las células tumorales que existen en ella y de paso también a células normales. Posteriormente se devolvieron a la médula las células que se habían extraído, pero ya sin células leucémicas.[74,75]
Con igual procedimiento de un gene antisentido, se están tratando enfermedades virales, como el virus del papiloma o el del SIDA. Aparentemente los resultados preliminares son satisfactorios.[76]
d. *Genes y quimioterapia:* Cuando se tratan pacientes cancerosos con quimioterapia, se tiene conciencia de que se juega con un arma de doble filo. Si la dosis empleada es baja, quedan muchas células cancerosas sin destruirse. Si por el contrario es alta, se afectan también células normales. Pero al terapeuta le interesa destruir todas las células tumorales y por eso necesita dosis altas. El objetivo de esta tecnología es lograr que las células normales se hagan más resistentes a la quimioterapia y así se pueda entonces aumentar la dosis.

Tabla 7
Terapia génica en cáncer y enfermedades virales. Procedimientos utilizados

Reforzamiento de procesos inmunológicos
Virus suicidas
Inhibición de genes (antisentido)
Potenciación de quimioterapia

Normalmente las células troncales de la médula contienen un gene (MDR) que les confiere una resistencia múltiple a las drogas. Este gene se pierde ya en las células maduras. La terapia consiste en injertar las mismas células troncales con un gene MDR extra, lo que les confiere mayor protección. Para ello se extraen las células troncales, se les inserta el gene mediante un virus y se devuelven al paciente en la medida que se va desarrollando la quimioterapia. Ya han sido autorizados dos protocolos que incluyen 30 mujeres con cáncer de ovario, en las que han fallado otras terapias.[77]

En este campo se está avanzando muy rápidamente y a futuro se ven también otras posibilida-

des. Una de ellas es tratar las células cancerosas mediante la inhibición de los genes que codifican los telómeros. Los cromosomas de todas las células terminan en un trozo de ADN, llamados telómeros. Estos parecen regular las veces que las células tienen que dividirse. Se ha observado que la longitud de estos telómeros está en relación con el número de veces que las células se han dividido. En la medida que ello ocurre, los telómeros se van acortando. En las células tumorales, que son inmortales, estos telómeros no disminuyen.[78]

Para la producción de estos telómeros se requiere de la presencia de una enzima, la telomerasa. Recientemente se ha logrado individualizar y clonar el gene que codifica esta enzima. Ello también abre una perspectiva para el tratamiento del cáncer, ya que si se inhibe la producción de telómeros, las células cancerosas serían mortales.[79]

No cabe duda de que en la medida en que se vayan conociendo más los complejos mecanismos de la expresión de los genes y al mismo tiempo se vayan descubriendo nuevas variables de cómo intervenir sobre ellos, estaremos acercándonos a un verdadero tratamiento del cáncer.[80] ▮

BIBLIOGRAFIA

1. Watson J y Crick F. Molecular structure of nucleic acid. Nature 1953, 171: 373.
2. Mönckeberg F. La revolución de la bioingeniería. 1988 Publicaciones Técnicas Mediterráneo Ltda. Editores. Avda. Eliodoro Yañez 2541, Santiado, Chile.
3. Marx J. Oncogen reach a milestone. Science 262: 1942, 1994.
4. Yan Ph. A gene for hypertension. Scientific American 1993: 268: II.
5. Chritofer J. Gene linked to early hardening of arteries. New Scientist 1992, 25 de Enero, pág. II.
6. Freidman Th. Gene therapy. Fact and fiction. Cold Spring Hargbor Laboratory, Editores. 1983, Unversidad de California.
7. Marshall E. A strategy for sequencing the genome five years early. Science 1995; 267: 783.
8. Marshall E. The company that genome research love; to hate. Science 1994; 267: 783.
9. Venter C. Squabbling all the way to the genebanck. New Scientist 1994, 26 Noviembre pág. 19.
10. Kurtz Th. An age for hypertension. Nature 1991; 353: 499.
11. Marx J. Obesity gene discovery may help solve weight problems. Science 1994; 266: 1477.
12. Zhang Y, Proenke R, Maffei M, Barone M y Friedman J. Positional cloning of the mause obese gene and its human homologue. Nature 1994, 372: 425.
13. Barinaga M. New alzheimer's gene found. Science 1995, 268: 1875.
14. Wetson A. Missing alzheimer gene found. Science 1995; 269: 917.
15. Katz S. Thinning bone blame on single gene. Scientific America 1994, 271: 18.
16. Leutwiler K. Desciphering the breast cancer gene. Scientific American 1994, 271: 14.
17. Solomon E, Trowsdale J. A somatic PRCA 1 mutation in an ovarian tumor. Nature Genetic 1995; 9: 343.
18. Katz S. Colon gene rounds off brilleny year. New Scientist 1993, Diciembre II, pág. 4.
19. Marx J. New clue to prostate cancer spread. Science 1955, 268: 799.
20. Carter E. Genetic "Smitch" to target skin cancer. New Scientist 1993, Marxo 6, pág. 6.
21. Martin J. Molecular genetic of neurological disease. Science 1993, 264: 647.
22. Hears P. Conflicting views on biology of vilence. New Scientist 1993, junio 12, pág. 7.
23. Pool R. Evidence for homosexuality gene. Science 1993, 261: 291.
24. Marshall E. NIH gay gene study questioned. Science 1995, 268: 1841.
25. Holden C. More on gene and homosexuality. Science 1995, 268: 1571.
26. Marshall E. Dispute splits schizophrenia study. Science 1995, 268: 792.
27. Mestel R. Genetic drunks need customised therapy. New Scientist 1995, Abril 8, pág. 12.
28. Erickson D. Genes to order. Scientific American 1992, 266, 81.
29. Rennie J. Gene causing "bubble boy" illnes is found. Scientific American 1993, 268, 12.
30. Schmith K. Faulty genes work when the splice is right. New Scientist 1993, Octubre 16, pág. 17.
31. Katz S. Huntington's disease traced to "Sttering" gene. New Scientist 1993, Marzo 27, pág. 7.
32. Feng Y, Zang L, Lokey L, Chastein J, Lakkis L, Eberhart D y Warren S. Translational suppresion by trinucleotide repeat expamsion at FMRI. Science 1995, 262: 731.
33. Duncan S. When DNA turns agresive. New Scientist 1995, Marzo 25, pág. 28.
34. Caskey Th, Pizzuti A, Fu Y, Raimand G, Fenwick D y Nelson D. Triple repeat mutations in human disease. Science 1992, 256: 784.
35. Collins F. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. Science 1992, 256: 774.
36. Grossman M, Rapier S y Stein E. Successful in vivo gene therapy directed to liver in a patient with familiar hypercholesterolemia. Nature Genetic 1994, 6: 335.
37. Beutler E. Gaucher disease: New molecular aproaches to diagnosis and treatment. Science 1992 256: 794.
38. Blau M. Muscling in gene therapy. Nature 1993, 364: 673.
39. Vines G. Muscular dystrophy could soon succumb to gene therapy. New Scientist 1992, Marzo 28, pág. 6.
40. Lowenstein G. Neurofibromatosis gene. Discover 1992, Diciembre pág. 82.
41. Moller J. Role on gene defect in hereditary ALS clarified. Science 1993, 261: 1993.
42. Han-Xiang Y. y 32 colaboradores Amiothrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu, Zn superoxide dismutase. Science 1994, 261: 1047.

43. Caskey Th, Pizzuti A, Hui Fu Y, Fenwith R. y Nelson D. Triplet repeat mutation in human disease. Sicience 1992, 256: 784.
44. Lehesjoky A, Koskiniemi M, Sistonem P, Miaw J, Hastbacha J, Novio R. y La Chapelle A. Localization of a gene for progresive myoclonus epilepsy to chromosome 21q22. Proc Nat Acad Sc 1991, 88: 3696.
45. Anderson F. Human gene therapy. Science 1992, 256: 808.
46. Savitsky y col. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to P1, 3 kinase. Science 1995, 268: 1749.
47. Marshall E. Gene therapy growing pains. Science 1995, 269: 1050.
48. Kitchner J, Connolly Ch y Landmayer S. Requirement of RNA polimerase III transcription factor for in vitro position-specific integration of a retroviruslike element. Science 1995, 267: 1488.
49. Baringa M. Step taken to toward improved vectors for gene transfer. Science 1994, 266: 1326.
50. Kasacara N, Dozy A, y Waikan Y. Tissue specific targeting of retroviral vectors through ligand-receptor interactions. Science 1994, 266: 1373.
51. Lasic D, y Papahadjopoules L. Liposomes revised. Science 1995, 267: 1275.
52. Servic R. Dendrimeros: dream molecules approach. Real Applicatons. Science 1995, 267: 458.
53. Tomalia D. Dendrimer molecules. Scientific America 1995, 272, 42.
54. Gasser S, y Fraley R. Transgenic crops. Scientific America 1992, 266: 62.
55. Chouart T y Yanui M. Le controle de L'expresion de genes. La recherche 1994, 25: 626.
56. Schmidt K. Meet genetics master chefs. New Scientific 1994, Abril 23, pág. 32.
57. Brown Fh. Britain dithers over gene therapy. New Sicientist 1992, Diciembre 12: pág. 4.
58. Kolberg R. U.S. alters cold virus to treat cystic fibrosis. New Scientist 1992, Diciembre 29: pág. 5.
59. Brown Ph. Surprise illness halt gene therapy trial. New Scientist 1993 Agosto 28, pág. 12.
60. Aldhous P. Safer gene therapy in sight for cystic fibrosis. New Scientist 1995, Enero 7, pág. 6.
61. Berger A. Safety ruling opens gene therapy to women with cystic fibrosis. New Scientist 1995, Junio 3, pág. 8.
62. Grossman M. Gene therapy in familiar hypercholesterolemia. Nature Genetic 1994, 6: 335.
63. Contau C. L'efficacite de la therapie genetic se confirm. La Recherche 1994, 25: 618.
64. Kolberg R. Animal model pints the way to human clinical trials. Science 1992, 256: 772.
65. Coghlan A. Sick babies pioneer enzyme implant. New Scientist 1995, Abril 15: 19.
66. Arditi S. Therapie genique contre infartus. La Recherche 1995, 26: 274.
67. Simons M, Edelman E, De Keyser J, Gauger R, y Rosemberg R. Antisense C-myb oligonucleotides inhibit intimal arterial smooth muscle cell acumulation in vivo. Nature 1992, 362: 67.
68. Anderson I. Tumor vaccine brings reprice. New Scientist 1994, Abril 16: 4.
69. Franklin C. Tumor gun blasts cancer cells. New Scientist 1995, Marzo 25: 5.
70. Coghlan A. Gene injection geres mice cancer. New Scientist 1993, Mayo 22, 16.
71. Saul H. Gene therapy plan target melanoma. New Scientist 1992, Septiembre 26: 7.
72. Menon S. Herpes gene tackles brain tumors. New Scientist 1994, Noviembre 12: 11.
73. Beardsley T. From mice to men. Scientist American 1993, 269: 10.
74. Stein C y Cheng Y. Antisense oligonucleotides as therapeutic agents. Science 1993, 261: 1004.
75. Beardsley T. Making antisense. Scientific American 1992, 272, 85.
76. Cohe J, y Hogan M. The new genetic. Medicine Scientific American 1994, 271, 51.
77. Wayt W. Sentries and saboteurs. Scientific American 1993, 269, 9.
78. Coghlan A. Lighting the fuse on tumors cells. New Scientific 1993, Noviembre 27, pág. 18.
79. Feng J y 20 cols. The RNA component of human telomerase. Science 1995, 269, 1236.
80. Anderson F. Gene therapy. Scientific American 1995 273: 74.

Hay nueve y sesenta formas
de construir telares entre las tribus.
Y cada uno de ellos está bien hecho.

Rudyard Kipling - 1898

Pediatría práctica

Eosinofilias en pediatría

Dres. NESTOR RENAUDO*, MOISES JALIL**, GABRIELA LAVALLE***, ISABEL MARENGO# y ROXANA GIANELLI##

ARCH ARG PEDIATR / 1996 / VOL. 94: 198

INTRODUCCION

Los eosinófilos se mencionan entre las células más misteriosas del sistema hematopoyético, merced a las incógnitas que rodean tanto a su mecanismo de producción y maduración medular como a sus oscuras funciones en el seno de los tejidos. La gran cantidad y heterogeneidad de enfermedades que pueden cursar con eosinofilia indican la importancia del eosinófilo en pediatría. El pediatra se verá enfrentado en más de una oportunidad a un niño enfermo, entre cuyas manifestaciones patológicas se incluirá la presencia de un elevado número de eosinófilos en sangre periférica.

Desarrollo

Se considera que existe eosinofilia cuando el número de eosinófilos supera los 700/mm^3.[1] El aumento puede ser leve (700-1.000 eosinófilos/mm^3), moderado (1.000-2.000 eosinófilos/mm^3) o grande (más de 2.000 eosinófilos/mm^3).

Las parasitosis constituyen la primera causa de eosinofilia en nuestro medio. Hay características generales en las infecciones parasitarias que explican el aumento de eosinófilos en sangre:[2] a) Es más frecuente en las infecciones por helmintos que por protozoarios. b) Los helmintos que invaden los tejidos producen mayor eosinofilia que aquéllos que permanecen en la luz intestinal. c) La localización en yeyuno-íleon provoca mayor eosinofilia que los ubicados en duodeno o colon. Este hecho puede explicar la escasa eosinofilia en la giardiasis y oxiuriasis. d) La eosinofilia es máxima en la fase aguda, cuando se produce la migración y el desarrollo de la larvas. e) Los huevos y las larvas generalmente están ausentes de las heces en el momento de máxima eosinofilia. f) Algunos parásitos, como *Trichinella spiralis* y *Toxocara canis* o *cati* nunca se identifican en el análisis de las heces. g) El paludismo es la excepción a la regla que establece que las infecciones por protozoarios no producen aumento de los eosinófilos en sangre periférica.

Los *áscaris* (antes de la migración intestinal), *oxiuros, tenias y giardias* suelen acompañarse de eosinofilias leves, con clínica de escasa repercusión orgánica; *la enfermedad de Chagas* produce aumento discreto de los eosinófilos y fiebre; lo mismo sucede con la *amebiasis* y la *toxoplasmosis*, las que no producen eosinofilias moderadas o grandes; la *hidatidosis* cursa con escasa eosinofilia, salvo circunstancias especiales y no provoca fiebre mientras no exista infección bacteriana sobreagregada; la *distomatosis* suele ser causa de grandes eosinofilias, las que van acompañadas de síndrome febril, dolor abdominal y hepatomegalia. La epidemiología y la clínica son muy importantes en este caso, ya que la comprobación etiológica puede resultar difícil o tardía, dada la ausencia de huevos en las heces durante los tres primeros meses de enfermedad. El tratamiento en estos casos puede tener valor diagnóstico.[3] En la *anquilostomiasis* o *uncinariasis* (*Ancylostoma duodenalis y Necator americanus*) se asocian intensas eosinofilias con anemia microcítica e hipocromía, debido a las pérdidas concomitantes de sangre intestinal que producen estos parásitos;[4] la *Trichinella spiralis*, agente de la *triquinosis*, origina una eosinofilia grande pues la larva migra por vía sanguínea para en-

* Servicio de Pediatría, Clínica Privada San Lucas-Laboulaye. Córdoba.
** Servicio Pediatría, Hospital Infantil-Córdoba.
*** Farmacología, Clínica Privada San Lucas-Laboulaye. Córdoba.
# Servicio de Oncohematología, Hospital Infantil-Córdoba.
Clínica Pediátrica, Hospital Infantil-Córdoba.
Correspondencia: Néstor F. Renaudo. Mitre 427 (6120) Laboulaye (Córdoba). Argentina.

quistarse en el músculo esquelético.[4] El cuadro clínico es muy evocador cuando se encuentran los signos de compromiso muscular y edema facial en un enfermo febril con eosinofilia alta. La invasión de los tejidos por diversos helmintos puede acompañarse de reacciones leucemoides eosinófilas. Las enfermedades parasitarias que producen eosinofilias más notables son triquinosis, uncinariasis, ascariasis y estrongiloidiasis.[2]

El síndrome de la larva migrans visceralis, producido por todos aquellos parásitos que migran a los tejidos, se caracteriza por hepatomegalia, infiltrados pulmonares, leucocitosis con eosinofilia grande, anemia y aumento policlonal de las inmunoglobulinas.[4] Causa frecuente de este síndrome es la *toxocariasis*, enfermedad producida por un helminto, el *Toxocara canis*, y menos frecuentemente por el *Toxocara catis*. El primero es un parásito habitual de los perros y sólo infesta al hombre accidentalmente. Habitualmente el huésped accidental es un niño pequeño (1 a 5 años) con hábito de pica. Los huevos ingeridos pasan a través del estómago y las larvas son liberadas en los niveles superiores del intestino delgado. Estas larvas migran por los vasos sanguíneos y linfáticos hacia el hígado, pulmón, cerebro y otros órganos. A este nivel las larvas son enquistadas por una reacción de naturaleza granulomatosa del huésped que bloquea su migración posterior. Como las larvas no pueden completar su ciclo, el *Toxocara* no madura en el intestino humano y por ende no se encuentran huevos del parásito en materia fecal.[5] La eosinofilia puede ser la única manifestación de la infección;[2] sin embargo, el motivo de consulta suele ser enfermedad febril concomitante con signos o síntomas que resulten de la parasitosis visceral. Según Lukens,[2] en aproximadamente 50% de los niños hay tos, con sibilancias o sin ellas, que guarda relación con infiltrados pulmonares demostrables por radiografías y el 60-90% de los pequeños atacados tienen hepatomegalia, a menudo concomitante con esplenomegalia. Por su parte, Beraldi y col.[5] refieren la hepatomegalia como variable, pero constante. Estos últimos describen formas asintomáticas o monosintomáticas y aquéllas en las que aparecen signos menos frecuentes de la enfermedad como adenopatías, erupción cutánea pruriginosa, nódulos cutáneos, lesiones hemorrágicas, esplenomegalia, tumefacción y dolor articular, síndrome nefrótico, miocarditis, lesiones oculares y manifestaciones neurológicas como cambio de carácter, encefalitis y convulsiones. Las lesiones oculares son de aparición tardía (adultos o niños de segunda infancia), típicamente unilaterales, pudiendo comprender lesiones en polo posterior, granuloma periférico y desprendimiento de retina. El paciente consulta por pérdida de la visión unilateral; no suele presentar antecedentes de cuadro clínico agudo severo como podría esperarse, sino que, al contrario, parece haber poca respuesta del huésped al parásito, lo cual facilita su migración y justifica el escaso cuadro clínico. La lesión retinal puede no distinguirse de la causada por el retinoblastoma y ha dado lugar a enucleaciones inmotivadas.[6] En consecuencia, siempre que se piense en el diagnóstico de retinoblastoma deberán tomarse disposiciones para identificar infección por *Toxocara*.

Según Jung[5] puede dividirse la evolución en tres estadios:

1) Caracterizado por fiebre discreta, eosinofilia en aumento y manifestaciones pulmonares (bronquitis).

2) Hipertermia marcada intermitente, eosinofilia excesiva, hipergammaglobulinemia, hepatomegalia y compromiso pulmonar mayor.

3) Fase de recuperación de duración variable (entre 1-2 años) con desaparición paulatina de la signo-sintomatología, siendo la eosinofilia el parámetro de desaparición más lenta.

El laboratorio de los pacientes con toxocariasis revela leucocitosis con eosinofilia y eritrosedimentación acelerada. No es raro observar cifras de leucocitos que exceden los 100.000/mm^3 con eosinofilias mayores de 30% y hasta 100%. La eosinofilia puede persistir meses a años después de que se han resuelto otras manifestaciones de la infección. Además de eosinofilia debe esperarse anemia benigna que resulta de la inflamación crónica.[2] Las gammaglobulinas están elevadas, especialmente IgG, IgM e IgE; el hepatograma en general es normal; en sedimento de orina puede aparecer albuminuria; en la radiografía de tórax se observan con frecuencia lesiones intersticiales unilaterales o bilaterales con participación pleural o sin ella.[5]

La confirmación diagnóstica de esta enfermedad se basa en el hallazgo de larvas en especímenes de biopsia. Sin embargo, la biopsia de hígado u otros órganos generalmente no está indicada, ya que los datos clínicos y de laboratorio son suficientes para realizar el diagnóstico.[6] La detección de anticuerpos contra *Toxocara* utilizando antígenos larvarios o sus productos metabólicos con el método de ELISA es importante en el momento del diagnóstico, siendo positivo (título de anticuerpo igual o mayor a 1: 32),[6] en el 78%

de los casos de larva migrans visceral y en el 45% de los individuos con diagnóstico clínico de toxocariasis ocular. O sea, que demostrar en el suero anticuerpos contra antígenos de *Toxocara* puede ser útil para comprobar el diagnóstico clínico, sin embargo, no demostrarlos no descarta el diagnóstico. Los análisis serológicos serían positivos únicamente en la etapa temprana de la migración de las larvas; cuando se busca atención médica, el título de anticuerpos puede ser demasiado bajo para permitir el descubrimiento fidedigno.[2]

El pronóstico de los niños con toxocariasis casi siempre es favorable. Aunque la eosinofilia puede persistir años, las manifestaciones clínicas ceden en términos de semanas. Después de haber desaparecido otros datos de inflamación, pueden presentarse endoftalmitis y pseudotumor ocular. Las pocas muertes informadas han resultado del ataque extenso del sistema nervioso central o el miocardio.[2]

En la mayoría de los casos no se requiere tratamiento.[6] Cuando la enfermedad es grave o las larvas se alojan en localizaciones críticas, como el ojo, se ha recomendado el empleo de fármacos con posible actividad larvicida. Existe desacuerdo con este enfoque, ya que al morir las larvas pueden incitar una respuesta inflamatoria causante de mayor lesión tisular que los parásitos latentes encapsulados.[6] Se informó que el tiabendazol, antihelmíntico de espectro amplio, ha aliviado los síntomas y abreviado la convalescencia de un pequeño grupo de niños con toxocariasis.[2] La dosis es de 50 mg/kg/día, dos tomas diarias, durante 5 días.[5] Se mencionó también la dietilcarbamacina a 0,5 mg/kg/día durante 3 días, incrementándose gradualmente hasta 3 mg/kg/día durante 21 días.[6] Algunos consideran beneficioso el uso de prednisona a 5 mg/kg/día en caso de hipoxemia significativa secundaria a enfermedad pulmonar.[6] Otros consideran además útiles los corticoides, en casos de severo compromiso ocular y/o miocárdico; éstos actuarían controlando la reacción inflamatoria.[5]

SÍNDROME HIPEREOSINOFILICO IDIOPATICO (SHI)

En los últimos 60 años se han descripto diversos síndromes caracterizados por hipereosinofilia sanguínea asociada a infiltración difusa de órganos.[7,8] Estos reconocen diferentes denominaciones: leucemia eosinofílica, enfermedad eosinofílica del colágeno diseminada, endocarditis fibroplástica de Loeffler con eosinofilia, enfermedad de Loeffler, etc. Recientemente se ha propuesto el término de *síndrome hipereosinofílico idiopático (SHI)* para englobar a estas entidades y el criterio diagnóstico se basa en:[4] a) eosinofilia persistente de más de 1.500 eosinófilos/mm^3 de más de 6 meses de duración, o evolución fatal antes de ese plazo y asociada con síntomas y signos de enfermedad eosinofílica; b) ausencia de toda otra causa conocida de eosinofilia; c) presencia de signos y síntomas sospechosos de compromiso orgánico.

La mayor incidencia de esta patología se registra en el sexo masculino (90%); es más frecuente en la edad media de la vida (40-50 años), pero también se presenta en la edad pediátrica.[8] Se afectan numerosos órganos y sistemas y los síntomas y signos más comunes son: insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia respiratoria, fiebre, pérdida de peso, anorexia, fatiga, anormalidades neurológicas y soplos.[4] A nivel cardíaco puede producir fibrosis subendocárdica, trombosis y embolia periférica, cardiomiopatía restrictiva y disfunción valvular.[9] Pueden observarse infiltrados pulmonares y derrame pleural. Aunque hay hepatoesplenomegalia se conserva la función hepática.[2] A nivel del sistema nervioso central, las lesiones pueden ser difusas y originar pérdida del intelecto, confusión y coma, o bien localizadas, dando cuadros de hemiparesia y parálisis de nervios craneales.[4]

La endomiocarditis de Loeffler asociada a síndrome de hipereosinofilia es rara y de pobre pronóstico. Se caracteriza por eosinofilia prolongada idiopática, síntomas cardiopulmonares y hepatoesplenomegalia. Histopatológicamente hay trombos murales ventriculares, marcado espesor fibroso del endocardio y compromiso miocárdico. Está descripto el caso de una niña menor de 2 años que murió de insuficiencia cardíaca congestiva.[10]

Alfaham y col., al hablar de SHI presentaron 14 niños con pérdida de peso, anemia, amenorrea, erupción petequial, úlceras en boca y compromiso cardíaco. Además mencionaron 18 casos de menores de 16 años, de los cuales 15 tenían compromiso cardíaco.[11]

Vandewiele y col.[12] presentaron un paciente con ascitis eosinofílica masiva con compromiso de las paredes del estómago, a lo que se le agregó después enfermedad intersticial pulmonar, derrame pleural y pericárdico, mal epiléptico y compromiso del sistema nervioso central. Se logró una remisión total con corticoides. Estos autores discuten el diagnóstico diferencial entre el SHI y la gastroenteritis eosinofílica.

Otros[13] sugieren que la gastroenteritis eosinofílica podría ser una manifestación aislada del SHI. Se presentaron 2 casos clínicos: el primero, con ascitis eosinofílica y compromiso pulmonar y el segundo con diarrea, mala absorción y compromiso pancreático y gastrointestinal que parecía aislado.

La leucemia eosinofílica es parte del espectro del síndrome hipereosinofílico. El diagnóstico es muy dificultoso si no están presentes las anomalías cromosómicas. Los autores[14] presentaron un paciente con síndrome de hipereosinofilia compatible con el diagnóstico de leucemia eosinofílica. Durante 2 años sólo mostró hipereosinofilia y luego signos y síntomas de sarcoma granulocítico, el que se describe como complicación de la leucemia eosinofílica y a veces su diagnóstico sólo se establece ante la presencia de este sarcoma. Estos autores consideran siempre al síndrome hipereosinofílico como una enfermedad potencialmente maligna.

En 1991 fue publicado el caso clínico de un niño de 3 años con enfermedad de curso crónico, con eczema, hipereosinofilia, visceromegalia, compromiso intersticial de pulmón y pericarditis. El diagnóstico anatomopatológico post-mortem fue de linfoma de células T. El síndrome de hipereosinofilia pudo haber desencadenado el desarrollo del linfoma y puede representar una transición del síndrome hipereosinofílico a linfoma.[15]

En algunos pacientes se ha asociado la proliferación maligna de eosinófilos con anomalía del brazo corto del cromosoma 12 (12 p. 13).[16]

Además, está descripta la asociación entre SHI progresando a leucemia mielomonocítica aguda con cloromas. En estos pacientes se encontraron mieloblastos en el líquido cefalorraquídeo.[17]

Hay quienes sugieren que el SHI tiene un espectro continuo, con una neumonía de Loeffler en un extremo y la leucemia eosinófila en el otro, la que constituiría su etapa final.[18] Sin embargo, Lukens[2] presentó datos hematológicos y clínicos que diferenciarían el SHI y la leucemia eosinófila. Destacó que los eosinófilos en sangre periférica y viscerales son maduros y que no se observaron trastornos de la maduración de eosinófilos en material obtenido por aspiración de la médula ósea en pacientes con SHI. En cambio, la leucemia eosinófila se manifiesta por aumento de los mieloblastos y promielocitos eosinófilos en médula ósea y sangre periférica. La anemia y la trombocitopenia, caracteres constantes de la leucemia eosinófila, causan poca preocupación en los pacientes con SHI. En el cuadro clínico de este último predomina la descomposición cardiopulmonar, mientras que en la leucemia eosinófila, la insuficiencia de la médula ósea. El SHI puede permanecer estático durante largo tiempo, en cambio la leucemia eosinófila no tratada es inexorablemente progresiva. Como ocurre en otras formas de leucemias agudas, la leucemia eosinófila se caracteriza por anemia progresiva, púrpura, infecciones recurrentes y hepatoesplenomegalia; suele observarse a veces aumento de volumen de ganglios linfáticos, nódulos dérmicos y dolor óseo. Al progresar la enfermedad tiende a aumentar el número de mieloblastos. En consecuencia, el cuadro hematológico avanzado puede ser idéntico al de la leucemia mieloblástica aguda. Los corticoides no modifican el curso natural del padecimiento y el autor ha tenido experiencias favorables en cuanto a provocar remisiones, valiéndose de arabinósido de citosina y ciclofosfamida simultáneamente.[2]

Si bien la etiología del SHI es desconocida, en los últimos años se considera a este síndrome como un desorden mieloproliferativo, subdividiéndolo en una fase benigna que responde a la terapia con corticoides y una fase acelerada que no responde a la quimioterapia.[7]

Marshall y col.[19] describieron un SHI severo en un niño de 8 años que no respondió a los corticoides, presentando buena respuesta a la vincristina y mercaptopurina. La fibrosis endomiocárdica requirió cirugía 11 meses después de comenzada la asociación, por ser progresiva.

Algunos pacientes con SHI a menudo no responden bien a los corticoides y pueden ser beneficiados con hidroxiurea.[20]

El SHI se ha asociado con otros síntomas y signos: la ureteritis eosinofílica puede presentarse en el síndrome de hipereosinofilia y puede ser confundida con la ureteritis segmentaria idiopática. Ambas pueden causar obstrucción ureteral por compromiso de la pared. Sin embargo, la primera nunca forma una masa intraluminal y no está asociada con ulceración de la mucosa; clínica e histológicamente son entidades distintas. Los autores[21] presentaron 2 casos clínicos, uno era un niño de 3 años.

El SHI se asocia además al prurito acuagénico y está descripto un caso donde primero se presentó el SHI y luego el prurito.[22] También se ha publicado una polineuropatía severa con forma de presentación de un SHI.[23]

El tiempo de sobrevida del SHI varía entre pocos meses a varios años, con pronóstico malo y desenlace con frecuencia mortal. La causa más común de muerte es una cardiomiopatía restrictiva.[20]

ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS

Con respecto a las enfermedades hematológicas, están descriptas eosinofilias leves en el linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin a linfocitos T, leucemia mieloide crónica tipo juvenil y adulto,[4] leucemia linfoblástica aguda,[24] histiocitosis, policitemia vera, posesplenectomía, anemia de Fanconi, drepanocitosis. La causa de eosinofilia en muchos de estos procesos permanece desconocida; se postulan fenómenos paraneoplásicos y liberación de factores eosinopoyéticos por los linfocitos T.[25] Algunos estudios sugieren que la eosinofilia que acompaña a algunas leucemias sería reactiva al proceso leucémico, más que una parte de él.[26]

La eosinofilia persistente en una neoplasia sería signo de mal pronóstico porque indicaría metástasis, especialmente hepáticas.[27]

En la leucemia aguda linfoblástica se ha descripto la asociación de eosinofilia y endomiocardiofibrosis de Loeffler.[28] Está descripta la eosinofilia asociada con histiocitosis de células de Langerhans de forma maligna, con rápida progresión y muerte en pocos meses.[20,30] En nuestro hospital fueron internados dos niños de 5 años cuyos diagnósticos definitivos fueron leucemia linfocítica aguda con infiltración eosinofílica e histiocitosis de células de Langerhans respectivamente. Ambos presentaron gran eosinofilia en sangre periférica; el primero se acompañaba de cardiomiopatía infiltrativa tipo restrictiva y su evolución fue desfavorable. El segundo niño presentó en forma aislada (sin compromiso cutáneo ni óseo) adenopatías retroperitoneales a las que se estudió histopatológicamente posbiopsia y su evolución clínica fue excelente.

ENFERMEDADES DEL COLAGENO

Con respecto a las *colagenopatías*, la mayoría en general se acompaña de eosinofilia, aunque ésta suele ser más importante en las relacionadas con la poliarteritis nudosa y la artritis reumatoide.[31] Si bien la poliarteritis presenta diversas formas clínicas, debe sospecharse ante un niño febril con eosinofilia y signos de vasculitis, hipertensión y compromiso renal. La biopsia de piel y músculo resulta confirmatoria.

Las *enfermedades alérgicas* son causas frecuentes de eosinofilias, principalmente leves o moderadas.[4] Los pacientes asmáticos a menudo presentan eosinofilia en sangre periférica y el rol de los eosinófilos en la fisiopatogenia del asma es hoy de gran trascendencia.[32] Durante un ataque asmático gran cantidad de eosinófilos pueden infiltrar el parénquima pulmonar.[33]

El diagnóstico diferencial ante una enfermedad pulmonar eosinofílica incluye:[20] micosis broncopulmonares alérgicas, granulomatosis y angeítis alérgica, síndrome de Loeffler, neumonía eosinofílica crónica, eosinofilia tropical, síndrome hipereosinofílico, y, además, cuando la infiltración eosinofílica pulmonar es mínima, tuberculosis, sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin y enfermedad reumatoidea pulmonar.

El síndrome de Loeffler[20] es autolimitado, dura menos de 4 semanas y su presentación clínica consiste en tos, malestar, fiebre, dolor muscular y ocasionalmente sibilancias con disnea. Muchos de los pacientes son asintomáticos y el diagnóstico es sugerido primariamente por eosinofilias sanguíneas. La radiografía de tórax muestra un infiltrado fugaz, usualmente periférico, que se resuelve en unas pocas semanas. La eosinofilia sanguínea es moderada. Las causas del síndrome de Loeffler incluyen parásitos helmínticos y drogas. Las drogas asociadas con eosinofilia pulmonar incluyen penicilina, ácido acetilsalicílico, cromoglicato, sulfonamidas, nitrofurantoínas, metrotexato, tolbutamida y sales de oro. El pronóstico del síndrome de Loeffler es excelente y rara vez está indicado el tratamiento. Las drogas anteriormente mencionadas pueden producir un cuadro clínico similar al síndrome de Loeffler por una reacción de hipersensibilidad, desapareciendo la clínica al suspender la droga. La nitrofurantoína merece una mención especial, ya que puede originar una reacción aguda en la primera semana de la administración inicial, perdurando aproximadamente un mes y una reacción crónica que ocurre después de un largo período a exposiciones repetidas. Esta perdura por 6 meses y produce restricciones del volumen pulmonar y fibrosis intersticial.[20]

EOSINOFILIAS EN LAS DERMATOPATIAS

Con respecto a las enfermedades de la piel, diversas *dermopatías* pueden cursar con eosinofilia, desde las más banales como las picaduras de insectos y pediculosis, hasta las de peor pronóstico como micosis fungoide, penfigoide y fascitis eosinofílica.[34]

Diversos trastornos inmunes se asocian con eosinofilia en sangre periférica. En pacientes con síndrome de inmunodeficiencia grave combinada ha aparecido histiocitosis familiar, rápidamente fatal. Estos lactantes presentan una erupción cutánea eritematosa, macropapular, asociada con falta de desarrollo, hepatomegalia, adenopatías y eosinofilia de curso desfavorable a consecuencia de infección y diarrea.[35-37]

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Las infecciones bacterianas y virales agudas por lo regular se asocian con eosinopenia (a diferencia de la mayoría de las parasitosis), siendo excepciones a esta regla la enfermedad por arañazo de gato, la neumonía por clamidia del lactante, linfocitosis infecciosas y a veces la mononucleosis infecciosa. La escarlatina suele acompañarse de eosinofilia que aparece junto con el exantema característico; se recuerda además, que durante la fase de convalescencia de infecciones agudas, algunos pacientes sufrirían eosinofilia transitoria, por lo regular leve.[38]

MISCELANEAS

Para finalizar, diremos que el ejercicio suele asociarse a eosinofilia transitoria,[39] mientras que el estrés emocional[40] y la administración de glucocorticoides[41] son causas de eosinopenia en sangre periférica.

COMENTARIO

La eosinofilia es un hallazgo frecuente en la práctica diaria y su significado es muy diverso dada la enorme cantidad de enfermedades que pueden generarla. El diagnóstico de eosinofilia supone la realización de un recuento globular solicitado a posteriori de una evaluación clínica inicial. En algunos casos es un dato esperado por el médico y en otras oportunidades surge como diagnóstico sorprendente, lo que impone un nuevo interrogatorio y un examen físico repetido, orientado hacia determinadas enfermedades no sospechadas inicialmente.

Es primordial el seguimiento periódico con nuevos análisis de sangre para trazar la curva evolutiva de las eosinofilias, que nos ubicará ante un caso leve, moderado o grave.

La realización de una detallada anamnesis y una minuciosa exploración física permitirá enfocar el problema, de modo que las pruebas complementarias estén perfectamente dirigidas a demostrar la sospecha diagnóstica que nos permitirá instaurar la terapéutica adecuada.

El por qué del aumento de los eosinófilos en muchas de estas patologías permanece desconocido debido a que las funciones de estas células siguen siendo objeto de controversia. Por un lado, se considera al eosinófilo como una célula asesina protectora similar al neutrófilo, pero que participa en forma específica en la defensa contra parásitos metazoarios y, por otro lado, es considerado un modulador de las reacciones de hipersensibilidad.[38] El papel de los eosinófilos es campo de estudio activo y la profundización en la investigación de las eosinofilias ayudará a clarificar los numerosos puntos oscuros que acompañan a estas enigmáticas células. ▮

BIBLIOGRAFIA

1. Wintrobe MM, Lee GR, Boggs DR, et al. Clinical Hematology (7a ed.), Lea y Febiger. Filadelfia, 1975; pág. 262.
2. Lukens JN. Eosinophilia in children. Pediatr Clin North Am 1972; 19: 969.
3. Bergoglio R, Dain A. Infectología razonada. Buenos Aires: Lerner, 1991; pág. 223.
4. Freigeiro DH, Drelichman GI, Aversa LA, et al. El granulocito eosinófilo y las eosinofilias de interés pediátrico. Rev Hosp Niños Bs.As. 1987; 29: 154-160.
5. Beraldi L, Cendrero P, Espada G, et al. Eosinofilia grave. Arch Arg Ped 1982; 80; 75-79.
6. Nelson WE, Behrman RE, Vaughan VC, et al. Tratado de Pediatría. (13ª ed) México: Interamericana 1989, 1: 801-802.
7. Flaum M, Scheoley R, Fauci A, et al. A clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood 1981; 58: 10-12.
8. Chusid M, Dale D, West B, et al. The Hypereosinophilic Syndrome. Medicine 1975; 54: 1.
9. Boustamy CW JR, Murphy GW, Hicks G LJR. Mitral valve replacement in idiopathic hypereosinophilic syndrome. Ann Thorac Surg 1991; 51: 1007-1109.
10. Yu IT, Chiang H, Wang JH. Hypereosinophilic syndrome with Loffler's endomyocarditis: Report of and autopsy case. Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih 1989; 88: 740-743 (Abstracts).
11. Alfaham MA, Ferguson SD, Sihra B, et al. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Arch Dis Child 1987; 62: 601-613.
12. Vandewiele IA, Maeyaert BM, Vancutsen EI, et al. Massive eosinophilic ascitis: Differential diagnosis between idiopathic hypereosinophilic syndrome and eosinophilic gastroenteritis. Acta Clin Belg Supl 1991; 46: 37-41.
13. Levesque H, Elie-Legrand MC, Thorel JM, et al. Syndrome hypereosinophilique idiopatique a manifestations digestives predominantes on gastroenterite a eosinophiles? A propos de deux observations. Gastroenterol Clin Biol 1990; 14: 856-858.
14. Bellusci M, Nally G, Mangoni A, et al. E la sindrome ipereosinofilia una condizione potenzialmente maligna? Recenti-Prog Med 1991; 82: 19-23.
15. Kim CJ, Park SH, Chi JG. Idiopathic hypereosinophilic syndrome terminating as disseminated T-cell lymphoma. Cancer 1991; 67: 1064-1069.
16. Keene P, Mendelow B, Pinto MR, et al. Abnormalities of chromosome 12 p. 13 and malignant proliferation of eosinophils: a nonrandom association. Br J Haematol 1987; 67: 25-31.
17. Brown NJ, Stein RS. Idiopathic hypereosinophilic syndrome progressing to acute myelomonocytic leukaemia with chloromas. South Med J, 1989; 82: 1303-1305.
18. Hardy WR, Anderson RE. The hypereosinophilic syndromes. Ann Intern Med 1968; 68: 1220.

19. Marshall GM, White L. Effective therapy for a severe case of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. Am J Pediatr Hematol Oncol 1989; 11: 178-183.
20. Tobias Enright MD, Susan Chua MD, Diosdado Lim MD. Pulmonary eosinophilic syndromes. Ann All 1989; 62: 277-283.
21. Spark RP, Gleason DM, Debenedetti CD, et al. Is eosinophilic ureteritis an entity? Two cases reports and review. J Urol 1991; 145: 1256-1260.
22. Newton JA, Singh AK, Greaves MW, et al. Aquagenic pruritus associated with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. Br J Dermatol 1990; 122: 103-106.
23. Martín González R, Casquero Subias P, Valdés Olivares M, et al. Polineuropatía severa como forma de presentación de un síndrome hipereosinofílico idiopático. Rev Clin Esp 1989; 184: 335-336.
24. Catousky D, Bernasconi C, Verdonck PJ, et al. The association of eosinophilia with limphoblastic leukaemia or lymphoma: a study of seven patients. Br J Haematol 1980; 45: 523.
25. Slungaard A, Ascenso J, et al. Pulmonary carcinoma with eosinophilia: demonstration of a tumor derived eosinophilopoietic factor. N Engl J Med 1983; 309: 778.
26. Spitzer G, Garson OM. Lymphoblastic leukaemia with marked eosinophilia: a report of two cases. Blood 1973; 42: 377.
27. Cammarota H. El laboratorio inespecífico en infectología. Anuario Iberoamericano de Infectología. Bs. As.: Alfard, 1978.
28. Blatt PM, Rothstein G, Miller HL, et al. Loeffler's endomyocardial fibrosis with eosinophilia in association with acute lymphoblastic leukaemia. Blood 1974; 44: 489.
29. Ballard JO, Binder RA, Rath CE, et al. Malignant histiocytosis in a patient presenting with leucocytosis, eosinophilia, and lymph node granuloma. Cancer 1975; 35: 1444.
30. Liao KT, Rosai J, Daneshbod K. Malignant histiocytosis with cutaneous involvement and eosinophilia. Am J Clin Pathol 1972; 57: 438.
31. Sebahoun G, Sainty D, Arnoux D, et al. Le polynucleaire eosinophile et sa pathologie. Sang, 1984:1.
32. Baena CE, Patiño CM et al. Inflamación y Asma, rol de los eosinófilos y perspectivas terapéuticas. Nuevos horizontes en inmunología clínica. Buenos Aires: 1982; 11-20.
33. Sanabria M. Eosinófilo. Boletín de alergia e inmunología clínica. Publicación oficial de la Sociedad de Alergia e Inmunología de Córdoba, Argentina 1990; 6: 85-93.
34. Muñoz Sanz. Conducta a seguir ante una eosinofilia. Jano, Medicina y Humanidades 1981; 8: 65.
35. Barth RF, Khurana SK, Vergara GG, et al. Rapidly fatal familial histiocytosis associated with eosinophilia and primary immunological deficiency. Lancet 1972; 2: 503.
36. Ochs HD, David SD, Mickelson E, et al. Combined immunodeficiency and reticuloendotheliosis with eosinophilia. J Pediatr 1974; 85: 463.
37. Omenn GS. Familial reticuloendoteliosis with eosinophilia. N Engl J Med 1965; 273: 427.
38. Wyngaarden JR, Smith LH, Bass DA, et al. Síndromes eosinófilos. Cecil, Tratado de Medicina Interna 17 Ed. México: Interamericana, 1987; 1: 1126.
39. Acland JD, Gould AH. Normal variation in the count of circulating eosinophils in man. J Physiol 1956; 133: 456.
40. Kerr AC. The effect of mental stress on the eosinophil leucocyte count in man. Q J Exp Physiol 1956; 41: 18.
41. Gilman A, Goodman LS, Rall TW, et al. Corticoesteroides. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7 Ed. Panamericana, 1986; 1388-1411.

XXXI CONARPE

31° CONGRESO ARGENTINO DE PEDIATRÍA

SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA

Mendoza

24 al 27 de septiembre de 1997

Sociedad Argentina de Pediatría Filial Mendoza

Hasta el 15 de abril de 1997 se reciben resúmenes de Trabajos Libres.
Informes e inscripción en Entidad Matriz y en la Filial Mendoza: Casilla de Correo 484 (5500) Mendoza. Telefax: (54) 61-261997

Pregunte a los expertos

¿Cuál es la conducta ortopédica en osteoartritis infecciosas?

Las artritis infecciosas curan sin secuelas cuando son diagnosticadas en forma temprana y tratadas correctamente.

Si bien es sabido que el equipo terapéutico está integrado por pediatras, neonatólogos, infectólogos, bacteriólogos, bioquímicos, ortopedistas, enfermeras, etc., el "equipo de diagnóstico", en la mayoría de los casos, está formado sólo por el pediatra.

Recordemos los tres principios básicos del tratamiento y algunos consejos para el diagnóstico:

1. Drenaje articular
2. Antibióticos
3. Inmovilización

1. DRENAJE ARTICULAR

La conducta del drenaje articular es diferente en la cadera que en el resto de las localizaciones por poseer anatómicamente una circulación vulnerable.

Rodilla y articulaciones en general

Artrocentesis (punción aspiración) y lavado articular con solución fisiológica es diagnóstica y terapéutica.

Identificación de germen. Toma de hemocultivos y líquido articular para:

- Examen directo (Gram) en portaobjetos
- Cultivo y antibiograma (frasco estéril)
- Citoquímico (frasco con 1 ml de heparina)

En ocasiones, cuando por artrocentesis no se obtiene material, se debe intentar la punción subperióstica de la metáfisis vecina o la punción intraósea, buscando abscesos.

Control clínico diario local y general.

Controles de laboratorio.

Controles Rx cada 7 a 10 días.

Repetir la punción a las 48-72 hs s/evolución, una o varias veces.

La mayoría de los pacientes curan con las artrocentesis.

Indicaciones de *artrotomía* (cirugía articular a cielo abierto + lavado articular + biopsia sinovial) o artroscopía:

- No hay buena respuesta con artrocentesis repetidas.
- Sospecha de cuerpo extraño intraarticular.
- Sospecha de artritis granulomatosa (TBC, micosis).
- Demora diagnóstica o terapéutica > 6 días.
- Herida con exposición articular.

Cadera

Artrotomía de preferencia. Abordaje anterior de Hueter-Shede, lavado, ventana capsular para descomprimir la cavidad articular. Sólo se sutura la piel con puntos separados. No se deja drenaje abierto ni irrigación continua.

Luego de confirmado el diagnóstico con punción, toda artritis séptica de cadera debe ser drenada quirúrgicamente antes del 5° día de evolución de los síntomas por el alto riesgo de lesión vascular en la epífisis femoral proximal.

La colección purulenta dentro de una cavidad articular pequeña e inextensible aumenta la presión, obliterando los vasos retinaculares de trayecto intraarticular que irrigan la cabeza femoral. La ventana capsular actúa transformándola en una gran cavidad extensible y complaciente.

Sólo en ocasiones especiales, una artritis séptica de cadera puede ser tratada con punciones repetidas: a) Diagnóstico temprano. b) Atención personalizada del paciente por equipo médico de gran experiencia y eficiencia en el manejo de esta patología, manteniendo el nivel de alarma necesario como para decidir una artrotomía en cualquier momento.

2. ANTIBIOTICOS

Nuestros coterapeutas pediatras e infectólogos proponen un esquema empírico inicial de tratamiento antibiótico endovenoso cuando se carece de documentación bacteriológica:

a) Recién nacido: cefalotina + gentamicina (cubre *S. aureus, S. agalactiae* y Gram negativos).

b) De 1 mes a 4 años de edad: cefuroxime o cefalotina + cloranfenicol (cubre *H. influenzae, S. aureus, S. pneumoniae, S. pyogenes*, enterobacterias).

c) Mayores de 4 años: cefalotina (cubre *S. aureus, S. pyogenes*).

Frecuentemente se pasa a vía oral antes del 7°

día en los pacientes que cumplen con los requisitos de mejoría clínica, tolerancia por boca y confiabilidad.

La duración total del tratamiento varía entre 3 y 6 semanas según germen, compromiso óseo y estado inmunológico del niño.

3. INMOVILIZACION

Puede ser de dos categorías:

Mínima (lo suficiente como para asegurarse que el paciente no deambule o se pare). Son las clásicas tracciones cutáneas o férulas de yeso que utilizamos de preferencia y en forma cotidiana.

El hecho de mantener algún rango de movilidad articular es ventajoso porque facilita la nutrición del cartílago articular (es un tejido avascular que se nutre por el líquido sinovial). Mejora además la recuperación funcional y asegura una evaluación clínica local permanente.

Mayor. El gran aparato enyesado se utiliza sólo en ocasiones de riesgo de fractura patológica o luxación, actitud viciosa del miembro o dolor intenso.

Se autoriza el apoyo, según evolución clínica y radiológica, luego de dos semanas.

Diagnóstico temprano. *Síndrome mínimo artritis de cadera*

La cadera es la articulación más frecuentemente afectada (49% del total) en nuestra serie, rodilla (23%), tobillo (13%) y hombro (8%). La cadera ofrece dificultad para el diagnóstico, por no permitir la comprobación directa de los signos inflamatorios. La dificultad se multiplica en neonatos y lactantes o se enmascara por tratamiento antibiótico insuficiente. Frecuentemente se presenta con cuadro clínico atenuado o síndrome mínimo:

- Impotencia funcional (pérdida de la movilidad activa, pseudo-parálisis) en miembro afectado.
- Dolor provocado al movilizar (llanto al cambiar pañales).
- Laboratorio normal o mínimas alteraciones.
- Radiología normal o leve tumefacción en partes blandas, o diastasis articular (signos Rx precoces).
- Ecografía que muestra colección líquida.

Si no disponemos de ecografía, pasamos directamente a la artrocentesis diagnóstica y terapéutica y, frecuentemente, a la artrotomía.

Nunca debemos esperar las imágenes osteolíticas o perióstica (signos Rx tardíos) para hacer diagnóstico. Tienen una latencia de 7 a 14 días con la clínica y nos excedemos del margen de seguridad.

Dr. Juan Manuel Roncoroni
Hospital de Pediatría
"Prof. Dr. J.P. Garrahan"

BIBLIOGRAFIA

1. Herdon W, Knauer S. Management of septic arthritis in children. J Pediatr Orthop 1986; 6: 576.
2. Peterson D. Acute suppurative arthritis in infancy and childhood. J Bone Joint Surg 1970; 52: 474.
3. Skyhar M, Mubarak S. Arthroscopic treatment of septic knees in children. J Pediatr Orthop 1987; 7: 647.
4. Toziano R, Groiso J, Bologna R, Lopardo, Roncoroni J. Artritis infecciosa en el paciente pediátrico. Experiencia sobre 135 casos en 3 años. Medicina Infantil 1993; 1: 64.

Haga su diagnóstico

Historia clínica

ARCH ARG PEDIATR / 1996 / VOL. 94: 207

Paciente de sexo masculino de 2 meses y 25 días de vida en el momento de ingreso. Embarazo y parto normales. Peso de nacimiento 3,250 kg. Sin antecedentes familiares dignos de mención. Previo a su ingreso a nuestro hospital presentaba varias internaciones en otras instituciones.

Primera internación al mes de vida por neumopatía aguda. Buena evolución. Laboratorio al alta normal. *Segunda internación* a la semana de la internación previa, deshidratación grave y acidosis metabólica.

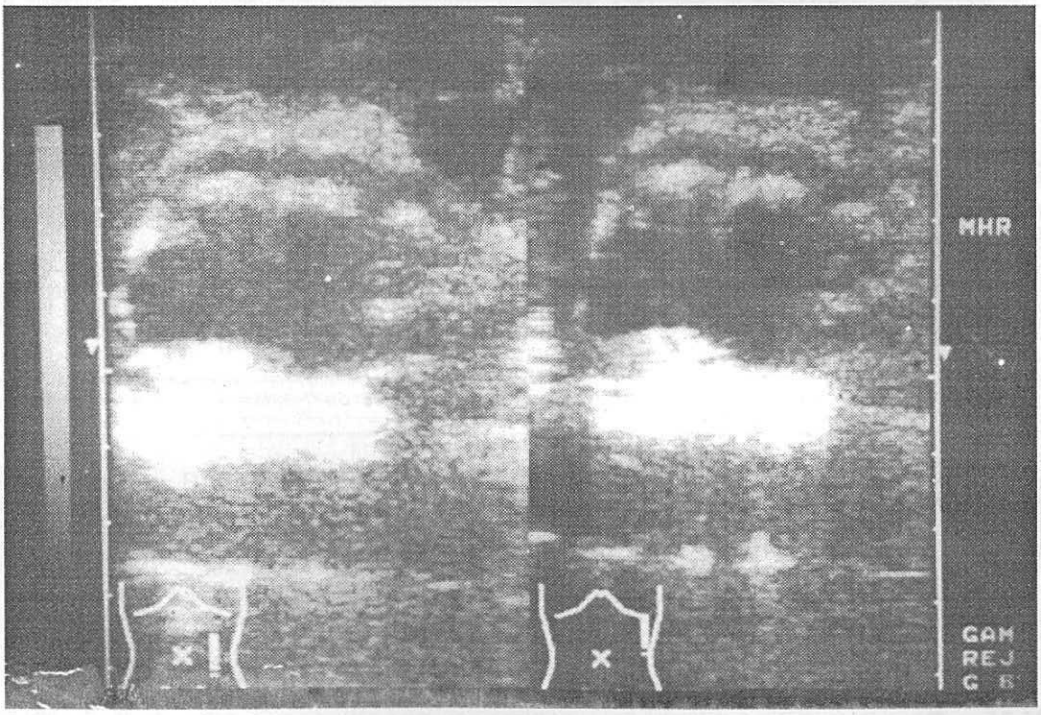
Se compensó hemodinámicamente y metabólicamente. Se detectó infección urinaria (*E. coli*). Recibió cefalosporina oral con excelente respuesta. Presentó anemia de causa no clara (hemoglobina 7,1 g/l). Fue dado de alta en buen estado general. Peso y talla en percentilo 5, TA 90-50. *Tercera internación*: Severa dificultad respiratoria, deshidratación moderada y acidosis metabólica descompensada. La madre refirió que desde la última internación "orinaba mucha cantidad". *Cuarta internación* (nuestro primer contacto con el niño): Deshidratación aguda, sin antecedentes de pérdidas digestivas. Hipertermia 39°C. *Laboratorio*: Hematócrito 17%, leucocitos 10.600 por mm^3 (fórmula acorde a edad). Urea 125 mg/dl. Na sérico 138. K 5,3. Na 28. K 36. Ca 9,4 mg%-pH 7,11-PO 71. PCO 17. Bicarbonato 5,8. Exceso de bases - 22 mEq/l. Orina - densidad 1005-1007- pH (orina fresca) 7.

Se constata diuresis 4 cm^3/kg/h, en aumento, hasta 9 cm^3/kg/hora.

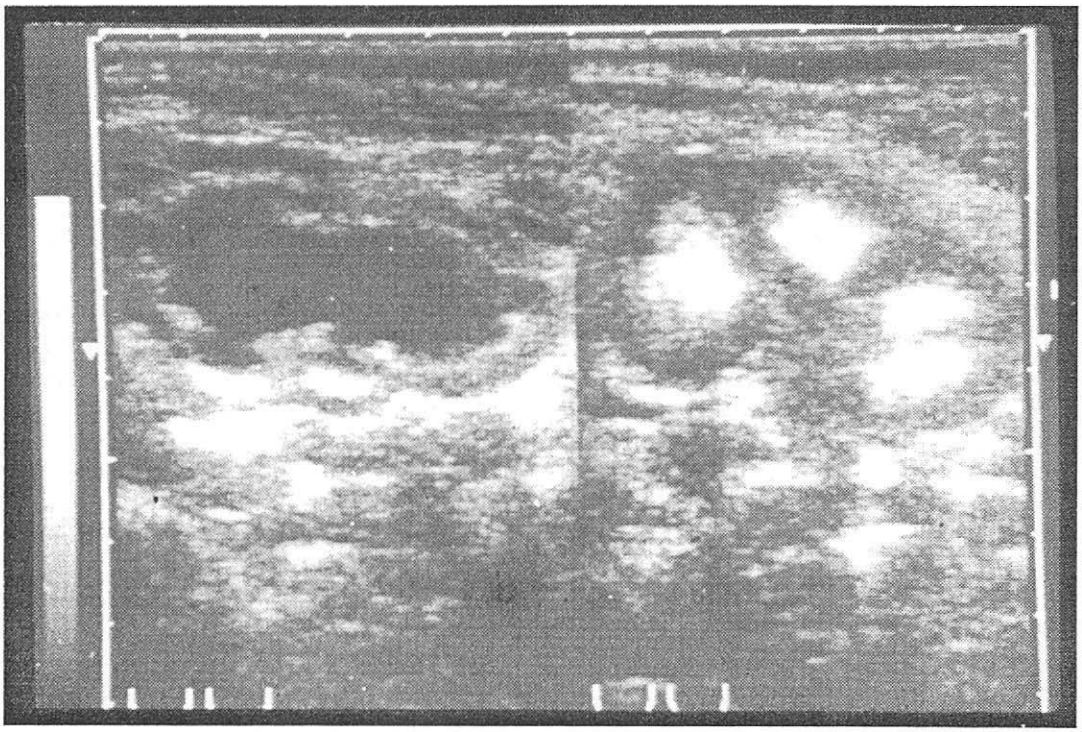
Se palpaba tumoración resistente en flanco izquierdo. Se adjuntó ecografía renal que permitió sospechar un diagnóstico presuntivo.

Ecografía renal: Aumento de ecogenicidad a nivel medular en riñón derecho. Sin signos de urostasis. Riñón izquierdo: dilatación ureteropielocalicial con escaso espesor de parénquima remanente. Reforzamiento en los límites de la región uronefrótica. Uréter izquierdo dilatado en su 1/3 inferior.

En esta etapa pueden plantearse el o los diagnósticos probables en base clínica, laboratorio y material iconográfico.



Respuesta en página: 208



HAGA SU DIAGNOSTICO (Viene de pág. 207)

El paciente presentaba una acidosis tubular, en asociación con una uropatía obstructiva unilateral (resultó megauréter obstructivo primario).

La acidosis tubular se presentó con nefrocalcinosis (diagnósticos simultáneos).

Las dos fotografías muestran nefrocalcinosis medular más notoria del lado no obstructivo. Del lado de la obstrucción escaso parénquima con nefrocalcinosis en los bordes.

Dra. Norma Bibiloni
Servicio de Nefrología
Hospital de Niños "Sor María Ludovica"
La Plata