

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

Fundados en 1930

Organo de la Sociedad Argentina de Pediatría

DIRECTOR DE PUBLICACIONES: Prof. Dr. Luis A. Márquez

COMISION ASESORA:

Prof. Dr. Felipe de Elizalde. Dr. José A. Rivarola.
Prof. Dr. Raúl P. Beranger. Prof. Dr. José R. Vásquez.
Prof. Dr. Alfredo Larguía. Prof. Dr. Juan J. Murtagh.

SECRETARIOS DE REDACCION:

Dra. Emma Correa de Araujo Dr. Hugo J. Cohan
Dr. Luis E. Leiva Dra. Julia Higa
Dr. Furio Sfarcich Dr. Osvaldo Repetto
Dr. Rufino N. Rodríguez Fariña Dr. Miguel S. Casares
Dr. Juan M. Cosin Dra. Graciela S. Schust

CORRESPONSALES:

Dr. Oscar Caballero (Mendoza). Dr. Nedo Albanesi (Bahía Blanca).
Dr. Rubén Haidar (Santa Fe). Dr. Carlos A. Mansilla (Stgo. del Estero)
Dr. Jorge N. Carné (Rosario). Dra. Iraida S. de Cabrol (Entre Ríos)
Dra. Velia E. de Caino (La Plata). Dr. Alfredo Fort (R. C. Pcia. de Bs. As).
Dr. Valois Martínez Colombres (h) Dra. Llobal Schujman (Tucumán).
(San Juan). Dr. Alejandro Mines (Tucumán).
Dr. Luis Premoli Costas (Salta). Dr. Leonardo M. Vanella (Río Cuarto).

TRABAJOS CIENTIFICOS

Los trabajos científicos son resorte exclusivo de la Dirección de la Revista —única responsable de su contenido intelectual— ante quien deberán dirigirse todas las gestiones que de ellos deriven. La Editorial no mantiene correspondencia con los autores. Deberán adecuarse al Reglamento de Publicaciones y entregarse en Coronel Díaz 1971, Buenos Aires, a cargo del Director.

EDICION ADMINISTRACION

Todo lo referente a la publicidad en la revista conculerme exclusivamente a los Editores, ante quienes asimismo deben gestionarse las suscripciones, números sueltos, cambios de domicilio, envíos, y todo lo que se relacione con la edición y administración de la Revista. (Impresa en los talleres gráficos de La Prensa Médica Argentina.)

PRECIOS DE SUSCRIPCION:

Rca. Argentina (1 año)	\$	20.—
Exterior (1 año)	US\$	15.—
Número suelto	\$	2.—

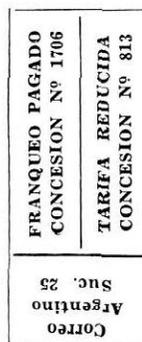
Aparece mensualmente

Se envía a todos los Miembros de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Editores

LA PRENSA MEDICA ARGENTINA

Junín 845. Tel.: 83-9796/80-3782. Buenos Aires



SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA

FUNDADA EL 20 DE OCTUBRE DE 1911.

MIEMBRO DE LA ASOCIACIÓN
LATINO AMERICANA DE PEDIATRÍA Y DE LA
ASOCIACIÓN INTERNACIONAL DE PEDIATRÍA.

CORONEL DÍAZ 1971

BUENOS AIRES

TEL. 80-2063

COMISION DIRECTIVA PERIODO 1971 - 1973

Presidente: *Prof. Dr. José M. Albores*

Vice-Presidente: *Prof. Dr. Gustavo G. Berri*

Secretario General: *Dr. Américo F. Arriola*

Director de Publicaciones: *Prof. Dr. Luis A. Márquez*

Tesorero: *Dr. Angel Plaza*

Secretario de Relaciones: *Prof. Dr. Jorge M. Nocetti Fasolino*

Vocales: *Dr. José A. Vaccaro*
Dr. Juan Cruz Derqui

Bibliotecario: *Prof. Dr. Roberto J. Caligari*

Secretario de Actas: *Dr. Héctor E. Mora*

PRESIDENTES DE LAS FILIALES DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA

Córdoba: *Dr. Miguel Oliver*. Hospital de Niños, Corrientes 643. Córdoba.

Mendoza: *Dr. Ernesto Bustelo*. Olegario V. Andrade 496. Mendoza.

Tucumán: *Dr. Julio F. Gordillo*. Casilla de Correo 312. Tucumán.

Santa Fe: *Dr. Armando Orioli*. Hospital de Niños de Santa Fe. Bv. Gálvez
1563. Santa Fe.

Salta: *Dr. Norberto Volante*. Hospital de Niños. Sarmiento 625. Salta.

Mar del Plata: *Dr. Eduardo Adler*. San Luis 1978, 7º piso, Dto. E. Mar
del Plata.

- Río Cuarto: *Dr. Raúl Federighi*. Constitución 1055. Río Cuarto (Córdoba).
- Rosario: *Dr. José C. Toledo*. Italia 663. Rosario (Santa Fe).
- Entre Ríos: *Dr. Belisario Ruiz Garasino*. Hospital de Niños San Roque.
Paraná (Entre Ríos).
- San Juan: *Dr. Jorge A. Barassi Graffigna*. Casilla de Correo 247. San Juan.
- La Plata: *Dra. Velia E. de Caíno*. Hospital de Niños. Calle 14, Nº 1631.
La Plata (Buenos Aires).
- San Luis: *Dr. Claudio Ferrari*. Uruburu 120. Villa Mercedes (San Luis).
- Bahía Blanca: *Dr. Carlos A. Muñiz*. Gorriti 770. Bahía Blanca (Bs Aires).
- Corrientes: *Dr. David M. Snitcofsky*. Ayacucho 2275. Corrientes.
- Misiones: *Dr. Osvaldo Monferran*. Córdoba 479. Posadas (Misiones).
- Jujuy: *Dr. Hernán Peralta*. Hospital de Niños "Héctor Quintana". Avda.
Córdoba y J. Hernández. Jujuy.
- Chaco: *Dr. Carlos E. Ramírez Barrios*. Marcelo T. de Alvear 618. Resistencia (Chaco).
- Regional Centro de la Pcia. de Buenos Aires. *Dr. Lisardo Juan Cabana*.
Paz 1400. Tandil (Buenos Aires).
- Alto Valle de Río Negro y Neuquén: *Dr. Gaston Saint Martin*. Tucumán 1561. Gral. Roca. Río Negro.
- Regional Norte de la Pcia. de Buenos Aires: *Dr. José Santos Jauregui-
cahar*. Moreno 31. San Nicolás (Buenos Aires).
- Austral: *Dr. Pedro A. Palenque*. San Martín 875, 1º piso. Comodoro Rivadavia (Chubut).
- La Pampa: *Dr. Leonardo J. Alvarez Fernández*. Escalante 41. Santa Rosa (La Pampa).
- Catamarca-La Rioja: *Dr. Edgardo M. Acuña*. Av. Güemes y Rivadavia. Catamarca.
- Lagos del Sur: *Dr. Jorge A. Varela*. Casilla de Correo 470. Bariloche (Río Negro).
- Santiago del Estero: *Dr. Humberto S. Lugones*. Av. Sáenz Peña 340. Santiago del Estero.
- Cruz Fueguina: *Dr. Jorge E. Nuñez*. Alcorta 750. Río Gallegos (Santa Cruz).

SUMARIO

Tomo LXX - Número 1 - Marzo de 1972

Segundo Simposio de Profilaxis y Terapéutica Infantil organizado por la Sociedad Argentina de Pediatría en la Facultad de Medicina de Bs. Aires - 1971.

DISCURSO INAUGURAL

Profilaxis y terapéutica infantil: orientaciones actuales y metas futuras
J. M. Albores 1

MESA REDONDA

Errores congénitos del metabolismo y enzimopatías

Introducción
J. M. Albores 9

Errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos
N. Fejerman 11

Errores congénitos del metabolismo lípido
L. Taubenslag 13

Glúcidos
R. N. Rodríguez Fariña 15

Enzimopatías ictericas
M. S. Casares 18

Asesoramiento genético
P. R. de Chieri 20

MESA REDONDA

Shock

Introducción
J. A. Vaccaro 26

Fisiopatología del shock
L. E. Voyer 28

(Continuará en el próximo número)

SEGUNDO SIMPOSIO DE PROFILAXIS Y TERAPEUTICA INFANTIL
ORGANIZADO POR LA SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA,
EN LA FACULTAD DE MEDICINA DE BUENOS AIRES, 1971.

DISCURSO INAUGURAL

Profilaxis y terapéutica infantil: orientaciones actuales y metas futuras

JOSE M. ALBORES

El 14 de setiembre de 1970 al inaugurar el Primer Simposio de Terapéutica Infantil, dimos cuenta de la intensa y proficua actividad pediátrica que se estaba desarrollando en nuestro país; hoy nos corresponde el honor de inaugurar este II Simposio.

Antes de entrar en el tema, deseamos destacar dos hechos de singular importancia:

a) Este simposio es organizado por la Sociedad Argentina de Pediatría, institución fundada el 20 de octubre de 1911, que cuenta actualmente con más de 3000 miembros nucleados en una entidad matriz y 26 filiales, entre las que se encuentra la Cruz Fueguina que tiene como carácter distintivo la de ser la más austral del mundo.

b) El mismo se realiza en el Aula Magna de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires que ha evolucionado siguiendo una senda de orden y progreso y ha dado valores médicos, éticos y humanos de relieve universal, entre los que se encuentran dos Premios Nobel de Ciencias: Bernardo A. Houssay (Medicina y Fisiología) y Luis F. Leloir (Química), hecho único en Latinoamérica. Por ello, los pediatras le quedan particularmente agradecidos al señor Decano y Presi-

dente Honorario del Simposio, Profesor Mario J. Brea.

Señoras y señores:

En la República Argentina, el 30 a 50 por ciento de las prestaciones pediátricas son de carácter *preventivo* incluyendo el control y la promoción de un correcto crecimiento y desarrollo, técnicas y educación alimentarias, vacunaciones, higiene mental, detección oportuna y precoz de las enfermedades y la conducción de su progresiva adaptación al medio familiar y social, lo que constituye un hito diferenciador con respecto a otras ramas de la medicina.

Los *avances más impresionantes* se han registrado en la prevención de las infecciones, especialmente en las infecto-contagiosas o transmisibles. Se lo ha logrado mediante la correcta aplicación de *medidas generales* y muy particularmente por las *vacunaciones*. No obstante, periódicamente aparecen brotes que adquieren a veces carácter epidémico, por una aplicación defectuosa o insuficiente de las mismas.

Como ejemplos del desarrollo y preparación de vacunas, podemos mencionar uno de significado histórico, la vacuna contra la *viruela*, y otro que le ha tocado vivir a nuestra generación: la *antipoliomielítica*.

Respecto a la *viruela* se sabe que tuvo su origen en Oriente, siguiendo los pasos a la civilización en su marcha hacia Occidente; cada continente sirvió de sepultura a millones de seres. Se afirma que México no fue conquistada por Hernán Cortés, sino por el aliado del intrépido español, la viruela. En el período comprendido entre la última década del Siglo XVI y la segunda del XVII, se inmolaron más de dos millones de vidas en las tierras del Plata (Mazzioti).

Hace más de diez siglos —algunos autores la remontan a la época anterior a la Era Cristiana— los chinos practicaban su profilaxis vistiendo a los niños con la ropa de los enfermos, y empleaban las costras finamente pulverizadas haciéndolas inhalar a las personas susceptibles; muchas veces este empírico método provocaba epidemias que diezaban a aldeas enteras.

En 1714, Pliarini en Venecia, Kennedy en Londres y Timoni en Constantinopla, intentan difundir esta técnica que fue acogida sin mayor entusiasmo; tres años más tarde María W. Montagu, esposa del embajador inglés en Constantinopla, logró hacer aplicar a condenados a muerte, con buenos resultados, la linfa, mediante picaduras con alfileres impregnados en pus extraído de las pústulas.

Eduardo Jenner, nacido en la vicaría de Berkeley, Gloucestershire (Inglaterra), inocula el 14 de mayo de 1796 pus de una pústula a un niño de 8 años de edad, James Phipps; el 19 de julio del mismo año y varios meses después le fue inoculado pus de enfermos sin que se produjese ninguna reacción, demostrando científicamente que estaba indemne al contagio.

Estos trabajos junto con otras observaciones fueron publicados en tres memorias, aparecidas en 1878, 1879 y 1900. En la primera de ellas dedicada a Parry-Bath expresa: "Es inexplicable que en estos tiempos, en que la investigación científica ha alcanzado tanto auge, una enfermedad tan peculiar como el cow-pox, que durante tantos años se viene manifestando en éste y otros de los condados

vecinos, no haya sido objeto de atención particular. En vista de que los conocimientos de esta materia, tanto entre nuestros colegas como entre otras personas son sumamente vagos e indefinidos, y pensando que podían surgir casos interesantes y útiles, he realizado una investigación tan estricta como me lo permitieron las circunstancias locales, sobre las causas y efectos de esta enfermedad singular. Las páginas que siguen son el fruto de esta investigación: páginas que le dedica con la más afectuosa consideración, su sincero amigo Eduardo Jenner".

Cabe consignar que en la América del Sur entre 1960 y 1968 se han notificado 51.800 casos de viruela, el 90 por ciento de los cuales se presentó en Brasil. El problema es mucho más grave en Asia; en un informe de la O.M.S. se estipula que entre enero y octubre de 1967 se presentaron 50.082 casos, mientras que en el mismo período de 1966 fueron de 38.691.

La erradicación de la viruela es posible y puede llevarse a cabo a través de campañas sistemáticas para la administración de la vacuna. Los fracasos del pasado se han debido a la cobertura incompleta de la población y a dificultades económicas y administrativas. (Organización Panamericana de la Salud, pág. 17, 1968.)

En 1971, la vacuna contra la viruela no se la considera obligatoria en Estados Unidos y algunos países europeos. Ello se debe a que su aplicación no está exenta de complicaciones graves. La frecuencia de encefalitis postvacunal oscila entre 1: 10.000 y 1: 20.000 con una mortalidad del 25 a 32 por ciento, luego de la primera vacunación. Los riesgos de encefalitis aumentan en los niños mayores de 3 años y en los adultos.

Cabe consignar que en los últimos años se han logrado progresos en la quimioprofilaxis de la viruela mediante el empleo de sulfonas, como la N-metilsatino-beta-tiosemicarbazona (metisazona, "marboran"); 4-bromo-3-metil isotiazol-5-carboxaldehído-tiosemicarbazona; 5-iodo-2-deoxiuridina-6-aza-uracilribosa y la distamicina A. Con metisazona en 2.297 personas que recibieron la droga se registraron 6 casos de viruela, con dos muertes, mientras que en 2842 que no la recibieron, hubo 114 casos con 20 defunciones; la morbilidad fue de 0,69 por ciento y 4,12 por ciento respectivamente.

La historia de la *vacuna antipoliomielítica* es de reciente data y por todos conocida. Desde principios de siglo se ha intentado su preparación; a los reiterados fracasos, entre los que deben mencionarse los de Brodie y Park y Kolmes y Rule iniciados en 1934, siguieron los esfuerzos de un gran presidente de los EE. UU., Franklin Delano Roosevelt, gracias a cuya contribución, Enders, Weller y Robins pudieron aislar las tres cepas de virus cultivándolas en tejido de riñón de mono, lo que permitió a Salk elaborar su vacuna con virus muerto y con muy escasos peligros. El 12 de abril de 1955 se hace el anuncio de la eficacia de dicha vacuna, que ha sido superada por la Sabin, con virus vivos atenuados.

En la actualidad disponemos de vacunas ya consagradas: antidiftérica, antitetánica, anticoqueluchosa, antipoliomielítica, antivariólica y antisarampionosa, que han reducido drásticamente la frecuencia de estas enfermedades.

Entre los adelantos registrados en los últimos tiempos figuran la obtención de vacunas de eficacia comprobada contra la rubéola y la parotiditis, y se están realizando estudios e investigaciones que en un lapso estimativo de 15 años permitirán obtener nuevos preparados para la prevención de la hepatitis, influenza, herpes, varicela, virus sincitial respiratorio y adenovirus.

He aquí el *Calendario de vacunaciones* que presuntivamente se aplicará en 1984.

CALENDARIO DE VACUNACIONES 1984

Edad	Vacunas
Hasta 6 meses	D.P.T., polio, virus sincitial respiratorio.
6 a 12 meses	Sarampión, parainfluenza, adenovirus.
1 a 3 años	Viruela, micoplasma, herpes, varicela.
3 a 5 años	Parotiditis, hepatitis.
5 a 12 años	Rubéola.

Todo adelanto en la creación de una nueva vacuna deberá acompañarse de una adecuada educación sanitaria de la población a fin de obtener de ellas el máximo de beneficios.

La vacuna B.C.G. para la prevención de la tuberculosis es muy útil y eficaz en países

no desarrollados o en *vías de desarrollo como ocurre con el nuestro.*

Estudios experimentales dan cuenta, que sería capaz de frenar la aparición de neoplasias experimentales y leucemia linfática en la rata.

Un informe de sumo interés es el dado a conocer por el Instituto de Microbiología de Montreal, que demuestra que en los niños menores de 15 años, la frecuencia de leucemia en los vacunados, es la mitad respecto a aquellos que no la han recibido (96 muertes por leucemia en 407.000 vacunados; 191 muertes en 341.000 no vacunados).

Se ha informado acerca de la posibilidad de provocar leucemias y tumores malignos mediante la inoculación experimental de virus, y es probable que algunas de estas afecciones malignas puedan reconocer esta causa. Ello abrirá un amplio horizonte en el ser humano ante la eventualidad de preparar vacunas preventivas, considerándose de más vastos alcances la obtención de antígenos celulares T (tumores), en su profilaxis.

Se puede lograr inmunidad pasiva y transitoria, mediante el empleo de gammaglobulinas de origen humano, muy superiores a los sueros heterólogos.

La aplicación más importante de estos preparados está dada por su capacidad para prevenir la hepatitis, habiéndose destacado últimamente entre la gammaglobulina hiperinmune contra la tos convulsa, el tétanos y la vacuna antivariólica (V.I.G.). Esta última permitiría evitar la encefalitis, complicación que se presenta con una frecuencia cinco veces mayor, cuando la *primovacunación antivariólica* se practica después de los cinco años de edad.

También se ha empleado con éxito una gammaglobulina hiperinmune en la prevención de la enfermedad hemolítica del recién nacido.

El empleo de antibióticos y quimioterápicos como agentes profilácticos, excepto en circunstancias especiales, no poseen un valor similar a su eficacia terapéutica. A sus efectos tóxicos, algunos de los cuales son peligrosos, hay que agregar el hecho importante que uno o dos días después de su administración la flora sensible es reemplazada por otra más resistente.

Su aplicación más valiosa lo constituye la fiebre reumática mediante el uso de penicilina en las infecciones del aparato respiratorio provocadas por el estreptococo beta-hemolítico A y en la prevención de las reactivaciones; también son útiles en la quimioprofilaxis de la T.B.C. (isoniacida, rifampicina, etambutol), infecciones meningocócicas (sulfadiazina); por *H. influenzae* (ampicilina); estafilococias, diarrea epidémica del recién nacido por *E. coli*.

Los agentes antivirales no han respondido a las esperanzas que se han depositado en ellos. Se conocen varios que actúan por diferentes mecanismos, bloqueando la penetración del virus en la célula, inhibiendo la síntesis del A.D.N., la síntesis proteica, la multiplicación viral, su maduración y liberación. Es preciso reconocer que la adamantamina, pirimidazoles, cetosinambinona e interferón tienen dudosa eficacia. Con anterioridad nos hemos referido a las tiosemicarbazonas en la profilaxis de la viruela.

La *desnutrición* sigue constituyendo un problema prioritario de la salud pública; *el problema del hambre*.

Hace diez años la O.M.S. publicó un estudio en el que se informó que 400 millones de habitantes del mundo ingerían 2.800 calorías y 30 gramos de proteína animal por día, mientras que más de 2.000 millones (80 %) padecían hambre, aunque muchos de ellos no presentaban manifestaciones de enfermedad pues gracias a la posibilidad de regulación homeostática y de la actividad que eran capaces de desarrollar podían vivir en "forma relativamente normal".

Dentro de los grupos más expuestos se encuentran los *lactantes y niños*, en una etapa de la vida en que el crecimiento y desarrollo están particularmente acelerados, y las *mujeres embarazadas*, en las que el insuficiente aporte de proteínas en el *período prenatal*, especialmente en los primeros meses, inhibe la formación de las células ganglionares del embrión, responsables de la falta de inteligencia y maduración emocional de sus hijos.

En un informe aparecido en 1966, se estableció, que de 667 millones de niños menores de 14 años, residentes en países subdesarrollados o en desarrollo, 269 millones (40 %) eran

desnutridos moderados o graves; se ha demostrado que en Latinoamérica la mitad de los habitantes consumen menos del 60 por ciento de los requerimientos; *la dieta de los niños de nuestros países*, con contadas excepciones, contiene un promedio de 25 g de proteína animal de los cuales 9 gramos corresponden a la leche, mientras que en los EE. UU. y Canadá esas cantidades están por encima del doble (61 g y 23 g respectivamente).

Si tenemos en cuenta que la población total del mundo en 1971 es de 3.400 millones; que cada segundo nacen aproximadamente 4 niños, se calcula para el año 2000 una duplicación de la misma; *este crecimiento demográfico explosivo superará el aumento de la producción de alimentos por lo que se agravarán los problemas de la desnutrición*.

La desnutrición constituye un campo propicio para las infecciones entre las que predominan las gastrointestinales y respiratorias, que representan las causas más frecuentes de mortalidad infantil, y es con frecuencia, motivo de menor rendimiento y mayor deserción escolar.

En la denominada distrofia pluricarencial del lactante, marasmo, Kwashiorkor, además de la carencia calórico-proteica intervienen factores psicoafectivos, sociales, económicos, educativos y culturales.

En la República Argentina con 24 millones de habitantes, distribuidos en 3 millones de km², con un consumo promedio de 84 g de proteínas, de los cuales 54 g son de procedencia animal (4º lugar en América luego de EE. UU., Canadá y Uruguay) existe *desnutrición infantil*.

Entre los objetivos de lucha contra la misma, figuran los siguientes aspectos:

1) *Generales*: Elevar los niveles de vida; desarrollar una adecuada política alimentaria y agrícola, mejorar la educación, saneamiento del medio.

2) *Específicos*: a) *Prevención y fomento de la salud*: Mantener un buen estado nutritivo, prevenir las infecciones.

b) *Terapéutica*: Tratamiento oportuno de la enfermedad y sus complicaciones, que permitan una rápida recuperación y rehabilitación.

Todo ello constituye una obra primordial de los gobiernos y de los organismos nacionales

e internacionales de la salud pública, pero también es responsable la comunidad y el pediatra mediante su acción médica y social.

La profilaxis adecuada de la desnutrición y sus complicaciones más frecuentes y graves, la gastroenteritis y las infecciones respiratorias junto con la prevención de las enfermedades infectocontagiosas, constituyen medidas importantes, capaces de disminuir la *mortalidad infantil*. Los datos que poseemos son lamentablemente muy contradictorios.

Consigli, Ministro de Bienestar Social, expresó en el discurso inaugural de las XX Jornadas de Pediatría (1970) que la mortalidad infantil en la República Argentina era de 51,8 por mil; el mismo Ministerio en una publicación aparecida en noviembre de 1969 afirma: "La tasa de mortalidad infantil presenta una tendencia decreciente. La tasa de 1960 es de 60,4 por mil, es la más alta que encontramos en el período, descendiendo hasta un mínimo de 52,4 por mil en 1966". (Estadísticas vitales y de salud, mortalidad infantil y preescolar.)

La Organización Panamericana de la Salud en su folleto, *Hechos que revelan progreso*, editado en 1968, señala en 1960-1962, una tasa de 61 por mil y en 1966 de 59,3 por mil. Más recientemente, después de realizado el II Simposio, el Ministerio de Bienestar Social (Boletín de Programa Nacional de Estadísticas de Salud, aparecido el 22 de noviembre de 1971) da una tasa de 61,9 por mil.

Estos simples enunciados afirman los conceptos que expresamos al celebrarse el 60º aniversario de la fundación de la Sociedad Argentina de Pediatría (Archivos Argentinos de Pediatría) (1971, Nº 9, 323) en el que afirmamos que los datos estadísticos en nuestro país no son confiables.

De cualquier manera estamos muy lejos de satisfacer las metas del Plan Decenal de Salud de la Carta de Punta del Este, a cumplir en 10 años a partir de agosto de 1961, en la que se consignan "los grandes problemas de salud de las Américas todos los cuales caen dentro del marco de la programación nacional, la organización y la administración eficiente de los servicios, la educación de los profesionales y el adiestramiento de los auxiliares y de investigación básica y operacional".

En lo que respecta a los *recién nacidos*, el índice de natalidad es bajo, 22 por mil (el pro-

medio para Latinoamérica es de 29 por mil). Nacen anualmente en nuestro país 500 mil niños (1 por minuto); la mortalidad es alta, con tasas de 24 por mil (1961) a los que hay que agregar otro 24 por mil correspondiente a la fetal tardía, lo que hace un total de 48 por mil.

En el informe del Comité de Votos y Recomendaciones de las XX Jornadas Argentinas de Pediatría (mayo 1970) se enfatizó que:

1) La política de población de un país como la Argentina con bajas tasas de natalidad y crecimiento vegetativo, debe tener en particular consideración la promoción y protección de la salud de los recién nacidos.

2) Para su mejor atención se deberán actualizar las bases estadísticas de la morbilidad, así como realizar un registro de las maternidades y otros recursos disponibles en el ambiente nacional, provincial, municipal, mutual y privado.

3) Es imprescindible en nuestro país la creación y organización de nuevos centros y servicios de atención al recién nacido a diferentes niveles de acuerdo con los índices demográficos locales.

a) *Centros Superiores*: con actividad asistencial, docente, de investigación y proyección a la Comunidad, cuyas principales obligaciones consisten en el adiestramiento de personal médico y paramédico en forma permanente. Nuestro país, en una etapa inicial, necesita cinco centros de este tipo.

b) *Servicios a nivel medio*: capacitados para atender la patología más frecuente en el área, con más de 1.000 partos anuales.

c) *Servicios asistenciales mínimos*: en comunidades con menos de 1.000 partos anuales. Estos servicios deben disponer de facilidades y personal para la *derivación* oportuna a los centros superiores de aquellos casos que lo requieran. Es indispensable que la atención del recién nacido sea conducida por un neonatólogo o un médico suficientemente adiestrado; en caso de no disponibilidad de los mismos, será efectuado por personal paramédico debidamente capacitado.

Para ocupar un cargo de neonatólogo debe exigirse certificado de su capacitación en la especialidad.

4) El adiestramiento de las obstetras y enfermeras especializadas debe adecuarse a técnicas constantemente actualizadas.

5) Los servicios de neonatología deben organizar la enseñanza de la atención del recién nacido a las madres y futuras madres.

6) Deben emplearse en todos los centros y servicios del país historias clínicas unificadas que permitan la realización de estudios estadísticos.

7) Es necesario especificar en la historia clínica del recién nacido, además de otros datos, incluyendo peso y talla, los que corresponden a la edad gestacional (en semanas y la maduración fetal).

8) Será imprescindible para valorar individualmente al recién nacido, la confección en nuestro país de tablas y curvas de crecimiento fetal normal.

9) Es indispensable la unificación de la terminología y clasificación neonatológica de acuerdo al criterio moderno.

10) Debe intensificarse la educación sanitaria de maternidad y cuidados de recién nacidos a nivel de los organismos educacionales y de salud.

La puericultura prenatal requiere la colaboración estrecha entre obstetras y pediatras, y la correcta atención de la embarazada permitirá prevenir numerosas embriopatías y fetopatías con secuelas graves para el niño, que repercuten dolorosamente en el ámbito familiar y social.

En la Argentina —es doloroso confesarlo— pero con la verdad "*no se ofende ni se teme*", existen "*enfermedades regionales*", que han sido erradicadas en otros países.

Una vez más debemos recurrir a los votos y recomendaciones de las XXI Jornadas Argentinas de Pediatría (Termas de Río Hondo, 11/4/71) que merecen la más amplia difusión y declaran lo siguiente:

1) Destacar la importancia que tiene en nuestro país gran número de enfermedades con características regionales, las que afectan a un alto porcentaje de la población infantil.

2) Señalar entre las más frecuentes a la enfermedad de Chagas, brucelosis, hidatidosis, uncinariasis, entre las infecciones; bocio endémico entre las metabólicas y arsenicismo entre las tóxicas.

3) Reconocer a la desnutrición como un factor básico de suma importancia asociada a la patología regional y a otras enfermedades

vinculadas a factores socio-económico-culturales.

4) Propender al desarrollo de los medios de diagnóstico de las enfermedades regionales mediante la ampliación y adecuación de los laboratorios de salud, la obligatoriedad de necropsia y la educación continuada y permanente de los profesionales del arte de curar en todas las regiones afectadas por esta patología.

5) Establecer mediante estadísticas fehacientes la morbilidad y mortalidad por enfermedades regionales en cada área.

6) Facilitar a la población una atención médica temprana, eficaz y permanente en la propia zona afectada por el regionalismo nosológico.

7) Adoptar las medidas de saneamiento ambiental esenciales para la eliminación progresiva de los vectores y reservorios humanos y animales que mantienen el estado endémico.

8) Controlar las fuentes de infección animal con el fin de erradicar las zoonosis y su transmisión a la población infantil.

9) Las medidas señaladas anteriormente no tendrán eficacia si al mismo tiempo no se ejecutan las acciones de fondo conducentes a mejorar las condiciones sociales, económicas, culturales y educacionales de la comunidad.

Los *accidentes* nos plantean uno de los serios problemas de la medicina infantil, ya que son responsables estadísticamente de las cifras más altas de morbimortalidad en la segunda infancia.

Causa directa del fallecimiento del 25 por ciento de los niños de ese grupo etario en la Capital Federal, del 30 al 40 por ciento en los Estados Unidos y países integrantes del Mercado Común Europeo respectivamente, teniendo la perspectiva de un aumento de las cifras en relación directa al progreso tecnológico. En 1970, se contabilizaron en Estados Unidos 2.500.000 prestaciones médicas motivadas por accidentes, con una mortalidad de 110.000 registros; de ellos, el 60 por ciento en menores de 15 años.

Agrava el problema, el alto porcentaje de niños accidentados que quedan con incapacidades definitivas, tres por cada uno fallecido.

Lo expuesto, obliga al pediatra a buscar soluciones, encarando el estudio de los infortu-

nios con criterio epidemiológico, llegando a poder determinarse las facetas particulares de cada accidente según las características antropológicas y socioculturales de la comunidad investigada, marcando los elementos comunes a los mismos, edad preferencial, horas, días y meses del año en que predominan, lugares en que se producen. Con esos elementos tendremos una base sólida para desarrollar la prevención; veremos que los accidentes se producen en un 45 por ciento en el hogar, en un 30 por ciento en los lugares públicos, 14 por ciento en el trabajo y 10 por ciento en las carreteras; que en una casa la habitación más peligrosa es la cocina, siguiéndole en orden decreciente el dormitorio y el baño; que para cada ambiente hay un tipo particular de infortunio predominante.

Constataremos que un siniestro es la resultante de una secuencia de factores, precedidos por una falla material o personal que generan condiciones riesgosas o prácticas inseguras; veremos que el evitar que ocurra un accidente es posible, pero que una vez producido, sus consecuencias son incontrolables.

Con técnicas adecuadas, nueve de cada diez infortunios pueden prevenirse.

Los accidentes más comunes son los traumatismos generados por el tránsito o caídas, la sofocación y ahogo, quemaduras, intoxicaciones, disparo de armas de fuego y heridas. Cada uno de estos infortunios presentarán según la zona geográfica donde se produzcan, en la ciudad, rural, costera o montañosa, modalidades y circunstancias favorecedoras, cuyo conocimiento facilitará la acción preventiva.

La base de la misma estará dada por la suma de la protección y educación que brindemos al niño, protegiéndolo más, cuanto más pequeño es; educándolo, a medida que progresa en edad. A tal fin, el adulto debería conocer la característica evolutiva y los riesgos más comunes en los distintos grupos etarios.

La formación educativa debe comenzar cuanto antes, marcando las situaciones riesgosas, cuidando de no atemorizar al pequeño, a los efectos de que desarrolle su vida de relación y juegos normalmente.

Se debe atraer la atención del niño, transmitir el conocimiento, fijarlo y constatar si realmente se lo asimiló.

Arriola, Américo F. desarrolló en nuestro país, técnicas originales de enseñanza, que denominó entrenamiento en la escuela o aprender jugando y "del caso" y adaptó otras a los distintos grupos etarios, que facilitan el cometido, al integrar el auditorio infantil por medio de una serie de mostraciones prácticas, precedidas de un relato ilustrado, técnico, que se vuelcan hacia el educando en forma de juegos didácticos, a desarrollar en las horas destinadas a la recreación, en el curso de la actividad escolar, tras la enseñanza de las disciplinas básicas.

Propuso además la forma y metodología a seguir para levantar los índices de frecuencia y gravedad por accidentes infantiles, a los efectos de evaluar los resultados de las tareas preventivas a lo largo de los años, siendo de prever dentro del segundo año del registro, una baja del índice de gravedad, seguida posteriormente del descenso de frecuencia; necesiándose cerca de diez años de acción efectiva, para consolidar la tendencia bajista de los citados índices.

Las *afecciones alérgicas*, se presentan en el 10 por ciento de la población, aunque si se agregan las manifestaciones menores, ellas ascienden al 50 por ciento; el asma infantil constituye la causa principal del ausentismo escolar.

La prevención del asma infantil debe iniciarse en el *período prepatogénico* en el que se tratará de evitar la creación del estado alérgico; la aparición de una alergia de tipo atópico y dentro de ella del asma. Para ello es necesario: la detección y eliminación de los alérgenos alimentarios y ambientales; el correcto tratamiento de las infecciones respiratorias, las parasitosis y micosis y evitar el uso indiscriminado de medicamentos. Las investigaciones futuras deberán encarar los siguientes puntos: 1) El estudio de la inmunidad humoral y celular y de la respuesta inmune, simplificando y abaratando los métodos de investigación; 2) El desarrollo de los estudios genéticos; 3) Los estudios histoquímicos, fisiológicos y fisiopatológicos del árbol bronquial; 4) Estudios longitudinales y de muestreo para valorar la incidencia de factores concurrentes de orden psíquico.

Para evitar las complicaciones y atenuar su gravedad deberá efectuarse el tratamiento

oportuno del acceso y el tratamiento de fondo en el que participará un equipo interdisciplinario; insistiendo ante los pediatras, sobre la necesidad de dar al asmático, una vida normal, dentro de sus posibilidades, sin extremar las medidas restrictivas que pueden redundar en perjuicio del enfermo.

El *pediatra y el odontopediatra*, deben sumar sus esfuerzos en la prevención de importantes problemas relacionados con la salud dental del niño, como las caries y la maloclusión (educación alimentaria con reducción de los hidratos de carbono, agregado de flúor al agua, higiene dental correcta, observación de las funciones normales de succión, masticación, deglución, etc.).

Las enfermedades *genéticas, hereditarias y familiares* en las que se incluyen las alteraciones cromosómicas, los errores congénitos del metabolismo, las enzimopatías, y otros procesos de patogenia oscura no son muy comunes, pero es obligación del pediatra cono-

cerlas para poder prevenir las y tratarlas, y proporcionar a la pareja el consejo genético oportuno y adecuado.

En nuestra exposición sobre pasado, presente y futuro de la pediatría (Archivos Argentinos de Pediatría, 1971, LXIX, 321-328) informamos algunos datos de interés al respecto. En el mismo artículo hacemos referencia a los problemas *psicopatológicos* y de la *adolescencia*.

En lo relativo a *aspectos terapéuticos*, debemos recordar algunos de los conceptos vertidos en el Primer Simposio de Terapéutica Infantil (La Terapéutica Infantil, Ciencia y Arte de Proyección Trascendente. Archivos Argentinos de Pediatría 1970, LXVIII, 293-297) sobre los cuales no vamos a insistir.

Solo nos cabe desear que las conferencias, mesas redondas, trabajos y comunicaciones que se presenten en este simposio, puedan contribuir a favorecer la salud, el bienestar y la felicidad de los niños y adolescentes.

MESA REDONDA

Errores congénitos del metabolismo y enzimopatías

Presidente: PROF. DR. RAUL P. BERANGER

Coordinador: PROF. DR. JOSE M. ALBORES.

Secretario: DR. RUFINO N. RODRIGUEZ FARIÑA.

Relatores:

Prof. Dr. José M. Albores: "Introducción".

Dr. Nataiio Fejerman: "Prótidos y Aminoácidos".

Prof. Dr. Leónidas Taubenslag: "Lípidos".

Dr. Rufino N. Rodríguez Fariña: "Glúcidos".

Dr. Miguel S. Casares: "Bilirrubina".

Dra. Primarosa R. de Chieri: "Asesoramiento Genético".

Invitados:

Prof. Dr. Alfonso A. Bonduel, Dr. Héctor E. Cammarota,

Dra. Lydia F. de Coriat, Dr. Abraham Cosin, Dr. Adrián

F. Gandolfi, Dr. Jorge Peñalver, Dr. Ricardo T. Straface.

Introducción

De acuerdo a su fisiopatología los errores congénitos del metabolismo, se pueden clasificar de la siguiente forma: a) *de los prótidos y aminoácidos* (fenilcetonuria, homocistinuria, enfermedad con orina de olor a jarabe de arce); b) *de los glúcidos* (glucogenosis, galactosemia, deficiencia de enzimas desdobladoras de hidratos de carbono); c) *de los lípidos* (enfermedad de Gaucher, Tay-Sachs, Niemann-Pick, Hand-Schüller-Christian); d) *de los pigmentos* (trastornos del metabolismo de la bilirrubina, hemoglobinopatías); e) *síntesis de hormonas* (hiperplasia suprarrenal virilizante, hipotiroidismo congénito); f) *transporte tubular renal* (diabetes insípida nefrótica, glucosuria renal); g) *del metabolismo mineral* (enfermedad de Wilson, parálisis periódica); h) no clasificables (hipofosfatasa, mucopolisacaridopatías). Las enzimopatías (muchas de las cuales constituyen errores congénitos del me-

tabolismo) desde el punto de vista práctico, según sus posibilidades profilácticas y terapéuticas, se pueden clasificar en:

1) Aquellas en las cuales es factible efectuar tratamiento de reemplazo (hiperplasia suprarrenal virilizante); agammaglobulinemia.

2) Aquellas cuyas manifestaciones patológicas pueden evitarse o disminuirse mediante la supresión de drogas o alimentos específicos (fenilcetonuria, homocistinuria, galactosemia, deficiencia de enzimas desdobladoras de glúcidos); 3) procesos en los que la alteración metabólica puede superarse proporcionando una vía distinta al metabolismo (metahemoglobinemia congénita); 4) procesos en los cuales puede efectuarse un tratamiento compensador (enfermedad de Wilson, tubulopatías); 5) procesos en que solo puede hacerse tratamiento sintomático (acatalasia); 6) aquellos que no requieren tratamiento (glucosuria renal).

JOSE M. ALBORES

Frecuencia: aunque en nuestro país, no existen datos al respecto debe tenerse en cuenta que la frecuencia de las enzimopatías puede variar en los distintos medios.

En los Estados Unidos la enfermedad fibroquística se presenta uno cada 1.000 a 2.000 niños; la fenilcetonuria uno cada 10.000; la homocistinuria uno cada 7.000; la galactosemia uno cada 40.000; la hiperplasia suprarrenal virilizante uno cada 5.000 ó 67.000, según diversos autores.

De ello se deduce que en la República Argentina con 500.000 nacimientos anuales, un número significativo de esos niños padecerán de errores congénitos del metabolismo y enzimopatías.

Cuadro clínico: el Dr. Cosin se referirá en esta mesa redonda a las aminoacidopatías, debiendo destacar que existen en este grupo de enfermedades manifestaciones generales y otras, en el orden individual (ver informe correspondiente).

Diagnóstico: se basa en el empleo de: 1) Métodos microbiológicos: Test de Guthrie para la fenilcetonuria; bacilo *subtilis* para la histidinemia; 2) Métodos químicos (phenistix y DNPH para la fenilcetonuria; reacción de Humbel y Kutter para la homocistinuria y medición de la galactosa 1 fosfato-uridil-transferasa, método enzimático de Kalckar); 3) Métodos cromatográficos: aminoácidos en sangre y orina; azúcares en orina y materia fecal.

Profilaxis y tratamiento: es muy importante el tratamiento profiláctico, mediante: supresión de fenilalanina en la fenilcetonuria; galactosa en la galactosemia; homocistina en la homocistinuria; lactosa en el déficit de lactasa; habas en el favismo; evitar el suministro de drogas: sulfamidas, nitrofuranos, antimaláricos, antipiréticos y analgésicos, etc., que provocan anemia hemolítica por déficit del sistema de la glucosa 6 fosfato-dehidrogenasa.

Experiencia personal: (por orden alfabético): Acidosis tubular hiperclorémica: 1 caso; agammaglobulinemia tipo Bruton: 7 casos; déficit secundario de disacaridasa: 1 caso; encefalopatía tipo Krabe: 1 caso; enfermedad de Crigglér-Najjar: 1 caso; enfermedad de Gaucher (forma neurológica): 1 caso; fenilcetonuria: 5 casos; glucogenosis tipo 1: 2 casos y tipo 2: 1 caso; hiperplasia suprarrenal virilizante: 6 casos; hipofosfatasa: 1 caso; hipotiroidismo: 1 caso e insuficiencia suprarrenal mineralcorticoide (síndrome de Jaudon): 2 casos. Total: 30 casos.

Finalmente queremos destacar que si bien en nuestro país los problemas médico sociales (vacunaciones profilácticas, desnutrición, diarrea, infecciones respiratorias, tuberculosis, enfermedades regionales, parasitosis, etc.), tienen prioridad en los planes de Salud Pública; es conveniente que el médico de niños esté al tanto de las afecciones que estamos tratando para poder actuar con mayor eficacia y seguridad.

Errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos

NATALIO FEJERMAN

La evolución del conocimiento sobre patogenia y tratamiento de la fenilcetonuria constituye indudablemente un modelo científico en su género, no solo por la precisión con que se siguieron los pasos de sus componentes metabólicos y se llegó a generalizar su detección precoz mediante estudios masivos en recién nacidos, sino también por el criticismo con que se enfocan los resultados terapéuticos.

De este modelo surgieron escalonadamente tres posibilidades: la práctica de screenings metabólicos para otros errores congénitos en pacientes con retardo mental de etiología hasta entonces desconocida, la idea de hacer extensiva su búsqueda por medio de estudios sistemáticos en recién nacidos y la especulación sobre eventuales pesquisajes de portadores heterocigotos en la población.

A medida que se fueron descubriendo nuevas entidades clínicas se tomó conciencia de la variedad de su sintomatología, que obliga a plantear el diagnóstico diferencial de aminoacidopatía no solamente entre niños con retardo madurativo (histidinemia); convulsiones tan dispares como son por ejemplo; dismorfias con alteraciones mesenquimáticas y trombosis vasculares (homocistinuria); trastornos del lenguaje asociados o no a retardo madurativo (histidinemia), convulsiones en recién nacidos (vitamina B₆ dependencia); vómitos episódicos, letargia y coma (enfermedades del ciclo de la urea); acidemia neonatal con letargia, vómitos, rechazo del ali-

mento, convulsiones (hiperglicinemia, cetoaciduria de cadena ramificada); comas periódicos en niños mayores (cetoaciduria de cadena ramificada intermitente); etc.

Desde ya que la celeridad del avance en técnicas diagnósticas, especialmente en los distintos métodos para cromatografía de aminoácidos en sangre y orina, no se vio como era dable esperar, tan rápidamente acompañada de éxitos terapéuticos absolutos. Es clásico el esquema en que se señalan las aproximaciones posibles al tratamiento de cualquier bloque metabólico y que incluye la eventual reposición de enzima, el suplemento de coenzima, la reposición del producto y la restricción del sustrato. El ideal sería poder restablecer la eficiencia enzimática alterada por un déficit en su estructura, actividad o cantidad, pero la realidad indica que aún no se pudo llegar a la preparación de estas enzimas y su administración útil. Si bien existen ejemplos en que se obtienen resultados positivos con la suplementación de coenzimas o productos, debemos reconocer que la mayoría de los casos el tratamiento está basado en la restricción del sustrato. No obstante es importante recordar que se está investigando respecto a otra posibilidad terapéutica teórica y es el ataque directo al defecto en la codificación genética (ingeniería genética).

De todos modos, frente al eventual tratamiento de un error congénito del metabolismo y especialmente en lo referente a aminoácidos, es ineludible el planteo aconsejado por

Aminoacidopatías

Enfermedad	Intentos terapéuticos	
	Restricción de sustrato	Suplemento
Fenilcetonuria	Fenilalanina	
Cetoaciduria de cadena ramificada (Maple syrup)	Leucina-isoleucina-valina	
Histidinemia	Histidina	
Homocistinuria	Metionina	Cistationina?
Cistationinemia	Metionina?	Vit. B ₆
Hipervalinemia	Valina	
Tirosinosis	Tirosina-Fenilalanina	
Hiperprolinemia tipo II	Prolina	
Hiperlisinemias	Proteínas-Lisina?	
Aciduria isovalérica	Leucina-Proteínas	
Aciduria metilmalónica	Proteínas	Vit. B ₁₂
Acidemia propiónica	Proteínas	
Hiperglicinemia	Proteínas	
Hiperbetaalaninemia	Proteínas	Vit. B ₆ ?
Enf. del ciclo urea	Proteínas	
Carnosinemia	Carne	
Enf. de Hartnup		Acido nicotínico
Triptofanemia		Nicotinamida?
Dependencias de piridoxina		Vit. B ₆

el comité sobre nutrición de la Academia Americana de Pediatría:

1) Determinar si el curso natural de la enfermedad implica alto riesgo de daño neuropsíquico.

2) Determinar si el tratamiento disponible es realmente eficaz para la prevención de dicho daño.

3) Determinar si el tratamiento, especialmente la restricción proteica, interfiere con el normal crecimiento y desarrollo del niño.

En el cuadro siguiente se resume la experiencia del Servicio de Neurología del Hospital de Niños de Buenos Aires en el seguimiento de 8 pacientes fenilcetonúricos con dietas pobres en fenilalanina. De su observación se desprende que en nuestro medio nos hallamos aún manejando esquemas teóricos puesto que en la práctica estos casos de fenilcetonuria llegaron tardíamente al diagnóstico, es decir cuando muy difícilmente se puede evitar el retardo mental.

**Evolución del C. I. en niños fenilcetonúricos
tratados con dieta pobre en fenilalanina**

Paciente	Edad al diagnóstico	Edad actual	C. I. al diagnóstico	C. I. actual
1) G. H.	18 meses	7 años	47	26 *
2) V. N.	2 años	3 años	50	55
3) V. C.	4 años	5 años	52	58
4) A. M.	18 meses	4 años	85	115
5) R. S.	2 a. 6 m.	4 años	50	80
6) R. A.	11 meses	2 años	70	90
7) Z. E.	8 meses	F'all. 15 m.	41	—
8) T. A.	5 años	7 años	60	60

* Las indicaciones del tratamiento se siguieron en forma discontinua.

Errores congénitos del metabolismo lípido

LEONIDAS TAUBENSLAG

Lipidosis

En este grupo de enfermedades hay un rasgo común: la incapacidad de "digerir" lípidos por déficit enzimático en los lisozomas de las células nerviosas. Polonovsky prefiere el término dislipidosis (cúmulo de productos de degradación de los esfingolípidos en el sistema reticuloendotelial o en mesénquima). Gardner agrupa en este capítulo las siguientes condiciones patológicas:

a) *Idiociencia amaurotica familiar*. Conglomerado que integran la congénita de Norman-Wood, la infantil tardía de Jansky-Bielchowsky, la juvenil de Spielman-Vogt, del adulto de Kufi y la clásica de Tay-Sachs. La mencionada en último término es la más conocida. Suele aparecer a los seis meses de vida con hiperacusia, debilidad motora progresiva, retraso de crecimiento, alteraciones visuales (degeneración macular, mancha color cereza en la mácula), alteraciones respiratorias, convulsiones. El compuesto acumulado es un gangliósido. Tratamiento sólo sintomático (apoyo respiratorio, laxantes, fenobarbital o mysoline, etc.).

b) *Enfermedad de Gaucher*. El compuesto almacenado es un glucocerebrósido. Hay una forma infantil aguda (hipertonía, disfagia, laringoespasma, disnea), y crónica (anemia, esplenomegalia, piel amarillenta en las superficies expuestas al sol, lesiones subperiósticas y osteolíticas).

El diagnóstico se hace mediante hallazgo de células de Gaucher en médula ósea. Trata-

miento: la esplenectomía se reserva actualmente sólo para los casos de trombocitopenia. Recientemente se preconizó dieta pobre en grasas animales y carne.

c) *Enfermedad de Niemann-Pick*. Compuesto acumulado: esfingonucleína en cerebro y órganos. Son características las células espumosas de Niemann-Pick. Se describe una forma infantil temprana que cursa con hepatoesplenomegalia, espasticidad, sordera y alteraciones visuales (mancha roja en la mácula, similar a la descrita en la enfermedad de Tay-Sachs). Hay también una forma crónica. Se carece de tratamiento efectivo.

d) *Enfermedad de Fabry*. Compuesto acumulado: ceramida trihexósido. Comienza en la infancia o en la pubertad. El diagnóstico se efectúa por las lesiones cutáneas, inguinales y de genitales externos (masculinos) en forma de angioqueratomas. El diagnóstico histopatológico y bioquímico se efectúa comprobando depósitos de material glucolípido en el endotelio vascular. No hay tratamiento.

e) *Leucodistrofia metacromática*. El compuesto retenido es un sulfátido. Comienza entre los 15-18 meses con progresiva disminución de la función motora, temblor, perturbaciones del lenguaje y en los estadios finales, descerebración, ceguera y sordera.

f) *Lipogranulosis de Farber*. Compuestos acumulados, un complejo lipoglucoproteico (gangliótidos, ceramido, glucolípidos).

Comienza con disfonía, más tarde disnea e infiltración nodular periarticular. Promedio de supervivencia, 2 años. El clorambucilo mejora

la función articular pero no actúa sobre la enfermedad.

g) *Lipidosis neurovisceral*. Compuesto acumulado, gangliósido en neuronas y vísceras. El deterioro neurológico comienza en el primer año de vida. Muerte hacia los 2 años. No hay tratamiento.

h) *Pseudo Hurler*. Es una gangliosidosis generalizada. Cursa con retardo psicomotor. El niño tiene facciones toscas como en el Hurler verdadero. No hay tratamiento.

Trastornos de las lipoproteínas séricas

Se han descripto hiper e hipolipidemias primarias y secundarias.

A) *Hipolipidemias primarias*.

1) *Abetalipoproteinemia*. Se exterioriza por esteatorrea, retinitis progresiva, ataxia, acantosis y eritrosedimentación extremadamente lenta. Se la sospecha por la hipocolesterolemia y se la certifica por la ausencia de betalipoproteínas. Tratamiento: dieta pobre en grasas, en parte poliinsaturadas y vitamina A.

2) *Enfermedad de Tangier*. Las características clínicas son, coloración gris-amarillenta de sus amígdalas hipertrofiadas, hepatoesplenomegalia y adenopatías. Hay ausencia de las alfalipoproteínas y de las prebetalipoproteínas.

B) *Hiperlipidemias primarias*.

1) *Hipertrigliceridemia familiar inducida por grasas*. Se presenta por xantomas eruptivos que aparecen a cualquier edad en cara, espalda y superficie de extensión de los miembros, hepatoesplenomegalia y dolor abdominal.

En el suero se comprueba aumento de la fracción omega (quilomicrones). Tratamiento: dieta exenta de grasas hasta que se logre clarificar el suero en ayunas. También se preconizan ácidos grasos de cadena mediana.

2) *Hipertrigliceridemia inducida por hidratos de carbono*. El aumento de los triglicéridos se hace en esta enfermedad a expensas de las prebetalipoproteínas. Hay una íntima relación con la aterosclerosis. Evolucionan mejor sustituyendo la sacarosa por almidón y con clorofenoxiisobutirato. También con ácidos grasos de cadena mediana.

3) *Hipercolesterolemia familiar*. Se presenta con xantomas tuberosos en los homocigotas, aumento del colesterol y de las betalipoproteínas. La dieta debe contener un 80 por ciento de grasas poliinsaturadas (aceite de maíz) en los heterocigotas. En los homocigotas se aconsejó tiroxina (aumenta el catabolismo de las betalipoproteínas), el ácido nicotínico (interfiere la biosíntesis del colesterol). La colestiramina, resina que teóricamente está indicada en estos casos, es muy mal tolerada.

Los progresos dietéticos más importantes en el tratamiento de algunos de estos cuadros se centran en el empleo de ácidos grasos de cadena mediana. Según Frederikson y col. las hiperlipoproteinemias inducidas por los hidratos de carbono conforman el mismo patrón y serían de la misma extracción que la glucogenosis tipo I de Von Gierke.

Cuttino y col. comunican el primer caso tratado con portagan, alimento que responde a las características mencionadas y que permite que una vez absorbidas las grasas de cadena mediana lleguen por vía portal al hígado donde son rápidamente metabolizadas en cetonas y CO₂. Tenemos actualmente en tratamiento una niña que responde a las características señaladas, que evoluciona muy bien con el régimen preconizado por Cuttino.

Glúcidos

RUFINO N. RODRIGUEZ FARIÑA

De los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono, me ocuparé en principio de aquellos producidos por hallarse notoriamente disminuidas o ausentes algunas de las enzimas que intervienen en la síntesis y degradación del glucógeno, las cuales dan origen a una variedad de cuadros clínicos denominados *glucogenosis*, que se caracterizan por una acumulación exagerada de glucógeno en los órganos que lo almacenan normalmente.

Cori y Hers las han clasificado en 6 tipos, de acuerdo al déficit enzimático, de la siguiente manera:

Tipo I: Enfermedad de Von Gierke (glucogenosis hepatorenal) en la cual es deficiente la actividad de la glucosa-6-fosfatasa, produciendo la acumulación de glucógeno en hígado y riñón.

Tipo II: Enfermedad de Pompe (glucogenosis generalizada) que afecta corazón, hígado, músculos esqueléticos y sistema nervioso, en la cual el defecto enzimático es la ausencia o deficiencia de la α -(1-4)-glucosidasa lisosómica.

Tipo III: Enfermedad de Forbes-Cori (dextrinosis límite) en la cual la excesiva acumulación de glucógeno se produce en hígado, corazón y músculos esqueléticos, por deficiencia de la amilo-(1-6)-glucosidasa (enzima desramificante).

Tipo IV: Enfermedad de Andersen (amilopectinosis o glucogenosis asociada a cirrosis hepática) debida a la deficiencia de la amilo-(1-4)-(1-6)-transglucosidasa (enzima ramificante) que produce un excesivo depósito de glucógeno en hígado, corazón y sistema reticuloendotelial.

Tipo V: Enfermedad de Mc Ardle, por deficiencia de la fosforilasa muscular se produce

un cúmulo anormal de glucógeno limitado a la musculatura esquelética.

Tipo VI: Enfermedad de Hers, también por déficit de una fosforilasa, en este caso la fosforilasa hepática, que produce un depósito en el hígado de una cantidad anormal de glucógeno.

A efectos de una mayor utilidad tanto fisiológica, como clínica y terapéutica, se pueden agrupar en: 1) *glucogenosis hepáticas* (Tipos I, III, IV y VI); 2) *glucogenosis que afectan en forma principal el músculo cardíaco* (Tipo II); pese a que también se produce depósito de glucógeno en corazón en las Tipo III y IV, pero en estos casos sin manifestaciones cardíacas funcionales considerables; 3) *glucogenosis que afectan en forma principal la musculatura esquelética* (Tipo V). En este caso también se ven afectados los músculos esqueléticos en las Tipos II y III, pero no en forma exclusiva como lo es en la Tipo V.

En el diagnóstico de todas ellas se utiliza el test del glucagón, test de la galactosa y fructosa endovenosas, curva de adrenalina y la biopsia, para a partir del material biopsiado, estudiar la cantidad de glucógeno y las actividades enzimáticas. No entraré en el detalle del diagnóstico, ni del cuadro clínico de estas afecciones, pues no es el motivo de este Simposio, por lo tanto me referiré a cuáles son susceptibles de ser tratadas y en qué consiste dicho tratamiento comenzando por las glucogenosis hepáticas.

Tipo I: (Von Gierke). En los casos graves se requiere el suministro de H de C cada 3 a 4 horas, durante el día y la noche y en los intervalos agua glucosada. La dieta debe ser relativamente normal en proteínas, pues su exceso no brinda beneficios, ya que el aumen-

to de la gluconogénesis no produce liberación de glucosa por el hígado, sino que da lugar a una mayor acumulación de glucógeno. Estos aspectos dietéticos han tenido una evolución destacable después de los trabajos de Cuttino, Summer, Hill y Mitchell, con el empleo de triglicéridos de cadena mediana (portagen N.R.), en los cuales el 95 por ciento de los ácidos grasos tienen una cadena que va del C8 al C10; y de ese 95 por ciento el 75 por ciento son de C8 (ácido caprílico u octanoico) y un 25 por ciento de C10 (ácido cáprico o decanoico); con estos triglicéridos de cadena mediana que son más fácil y rápidamente hidrolizados y absorbidos que los triglicéridos de ácidos grasos de cadena larga, presentes en las grasas de las dietas habituales y con la reducción de las calorías de 1600 a 1300 por día, se obtiene una disminución de la lipemia total del suero y desaparición de los xantomas eruptivos. Probando diversas dietas, los autores mencionados llegan a la conclusión que la más eficaz de ellas está representada por: 35 por ciento de H de C, 45 por ciento de lípidos (triglicéridos de cadena mediana) y 20 por ciento de proteínas y un total de 1.300 calorías por día. Con ello se consigue reducir la administración de H de C y disminuir los lípidos, representados fundamentalmente por la fracción triglicéridos. También se suelen recomendar substitutos de la leche exentos de lactosa como el nutramigen N.R. al 5 ó 10 por ciento, que posee como H de C sacarosa, ya que la galactosa tiende a aumentar el glucógeno hepático sin elevación de la glucemia. Los episodios de la cirrosis se deben tratar con bicarbonato de sodio, pues no se aconseja el lactato a causa de la hiperlactacidemia.

Se han empleado con efectos más bien temporarios, pero de eficacia dudosa: la tiroxina, el glucagón y el glucagón-cinc de acción prolongada, los corticoides y anabólicos. Boley, Cohen y Gliedman sugieren efectuar un shunt porto-cava en el Von Gierke en edad temprana, pues relatan resultados satisfactorios con dicha técnica, consiguiendo con ello corregir la hipoglucemia, la acidosis, la hiperlipemia y la hiperuricemia, no apareciendo ellas con el niño con dieta normal y sin medicación.

Tipos III y VI (Forbes-Sori y Hers). Ambas se asemejan clínicamente al Von Gierke, pero

en ellas la gluconeogénesis no está alterada, pues la actividad de la glucosa-6-fosfatasa es normal, por ello las proteínas serían capaces de mantener la glucemia a través de dicha gluconeogénesis, motivo por el cual en ellas se debe emplear una dieta rica en proteínas. Pueden ser utilizados los glucocorticoides que aumentan la gluconeogénesis.

Tipo IV (Andersen): tratamiento sintomático. Fernandes y Huijing efectuaron tratamiento con α -glucosidasa por vía endovenosa y vieron un descenso notorio del depósito del glucógeno hepático de un 10,7 a un 1 a 2 por ciento, sin reacciones desfavorables.

Tipo II (Pompe): tratamiento sintomático. La mayor parte de ellos presentan una insuficiencia cardiorrespiratoria mortal antes del primer año de vida. También en esta glucogenosis se empleó la α -glucosidasa purificada en forma intramuscular (Baudhuin, Hers y Loeb, 1964).

Tipo V (Mc Ardle). No me ocuparé de ella, pues sus manifestaciones clínicas se exteriorizan en la edad adulta, pese a que en la anamnesis se refieren contracturas, debilidad muscular y cansancio fácil en la infancia.

La Cátedra de Pediatría tiene ya experiencia en estas glucogenosis desde el año 1942, en que Acuña Bonduel y Albores describen un caso de enfermedad de Von Gierke y 4 años después en 1946, un segundo caso de Garrahan y Albores. Como así también en el año 1965, una enfermedad de Forbes-Cori es presentada por Albores, Cosín, Leloir y Castagnino.

Galactosemia

Constituye una enzimopatía que se puede ubicar dentro de la clasificación de Hsia y O'Flynn modificada en nuestro medio por Albores, en el grupo II, es decir aquellas cuyas manifestaciones patológicas pueden evitarse o disminuirse mediante la supresión de la dieta de alimentos específicos.

Se debe a una deficiencia de la galactosa-1-fosfato-uridil transferasa, por la cual la galac-

tosa no se metaboliza y se acumula en el organismo, produciendo una serie de alteraciones: hepatoesplenomegalia, vómitos y diarrea, ictericia, edema y ascitis, tendencia a las hemorragias, detención del crecimiento, cataratas y retardo mental.

El haber puesto en claro la vía metabólica para la galactosa y para la interconversión de galactosa a glucosa, consiguiendo de esta manera ampliar los estudios bioquímicos de la enfermedad, se debe a los trabajos del reciente Premio Nobel argentino Dr. Luis F. Leloir.

El tratamiento consiste en eliminar de la dieta la galactosa y la lactosa; suprimiendo la leche, productos lácteos, postres y ciertas tabletas que contienen lactosa. Se emplea el nutramigen N.R. que está elaborado de hidro-

lizado pancreático de caseína, H de C (sacarina y almidón de arrurruz, aceite de maíz refinado) minerales y vitaminas; cada 100 g suministran 470 calorías. Se emplea también la fórmula de Holzel, gluconato de calcio, jugos de naranjas y complejos vitamínicos. Eliminando la lactosa de la dieta se consigue aumentar el apetito, desaparecen los vómitos y la diarrea, la función hepática mejora y desaparece la ictericia, incluso en algunos casos pueden desaparecer las cataratas. Con respecto a estas últimas en caso de persistir, requieren tratamiento quirúrgico. Como el retraso mental aparece en los niños no tratados o bien tratados tardíamente, es obvia la importancia de un diagnóstico precoz y de una adecuada terapéutica.

Enzimopatías ictericas

MIGUEL S. CASARES

El estudio de las ictericias enzimáticas constituye un capítulo importante dentro de las alteraciones del metabolismo de los pigmentos.

Para su estudio existen diversas clasificaciones; entre las fisiopatológicas, la de Salazar de Souza y Negro, que comprende:

1) Ictericias con hiperbilirrubinemia libre (indirecta): a) transitorias: ictericia fisiológica, por leche de mujer (síndrome de Arias-Gartner), hiperbilirrubinemia neonatal familiar pasajera (síndrome de Lucey-Arias, Mc Key), por hipotiroidismo, por hipertrofia del píloro, hijos de madre diabética y b) definitivas, que abarca a la forma simple: síndrome de Gilbert, y la grave, síndrome de Crigler-Najjar.

2) Ictericias con hiperbilirrubinemia libre (indirecta) y conjugada (directa); síndromes de Rotor; Dubin-Johnson; Sprintz-Nelson, etc.

Nos ha parecido más útil la siguiente enumeración (realizada en la Tercera Cátedra de Pediatría y Puericultura por el doctor J. Marcello Cosin).

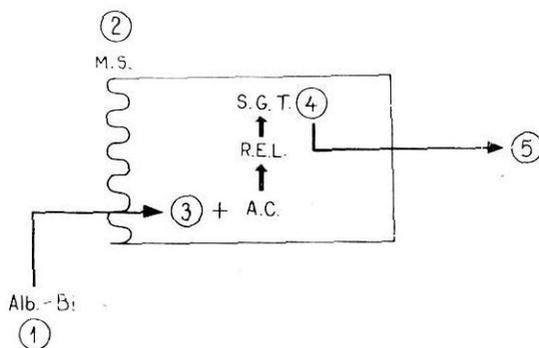
A) Por déficit transitorio del sistema de la glucuronil-transferasa hepática, que puede ser agravado por una serie de factores:

1) Prolongación y acentuación del déficit transitorio, por ejemplo, prematuro y pequeño por edad gestacional; 2) inhibición de la glucuronil-transferasa que a su vez comprende: a) por pregnano-3- α -20- β -diol, encontrado en la leche de madre, b) por derivados de la progesterona, que se hallan en el suero de la madre; 3) inhibición competición del sistema glucuronil-transferasa: a) por el mismo pregnano 3- α -20- β -diol, b) novobiocina, c) vitamina K₁ y d) otras drogas, 4) déficit parcial y total de la glucuronil-transferasa donde deben con-

siderarse: a) síndrome de Crigler-Najjar (total) y b) síndrome de Gilbert (*major y minor*), 5) hipoglucemia del recién nacido (déficit de la glucosa del glucurónido que altera la síntesis normal de la glucuronil-transferasa) y 6) acidosis del neonato (factor agravante en la conjugación de la bilirrubina).

B) Por alteraciones en las estructuras del glóbulo rojo: 1) déficit de glucosa 6-fosfato dehidrogenasa, 2) carencia de cinasa, 3) déficit de fosfotriosa-hexomerasa (fragilidad osmótica anormal) y 4) otros déficits.

Metabolismo. Comprende: 1) una etapa de ingreso a la célula hepática, donde la bilirrubina indirecta, desacoplada de la albúmina, 2) es captada a nivel de la membrana sinusoidal (M.S.), 3) se une en el interior de la célula a un aceptor citoplasmático (A-C), dirigiéndose al retículo endoplasmático liso (R.E.L.), donde se halla la glucuronil-transferasa (S.G.T.), produciéndose, 4) la mono y diglucuronconjugación, transformándose en bilirrubina directa, que 5) luego es excretada por la célula (esquema 1).



ESQUEMA 1

Terapéutica. Con respecto al tratamiento de las ictericias enzimáticas, se utilizará:

1) *En la prolongación y acentuación del déficit transitorio de glucuronil-transferasa;* fenobarbital + luminoterapia o fototerapia.

El fenobarbital (luminal, gardenal N.R.) es un inductor del sistema de la glucuronil transferasa que se utiliza en dosis de 5 a 10 mg/kg de peso por vía oral, pudiendo también suministrárselo en forma combinada profilácticamente a las gestantes y luego al recién nacido.

La administración del fenobarbital, produce modificaciones a nivel del retículo endoplasmático del hígado, induciendo la formación de enzimas a nivel de los microsomas hepáticos.

Es el inductor enzimático por elección, ya que otros autores han empleado el etanol y la dietilnicotinamida (coramina) con resultados inferiores a los obtenidos con fenobarbital.

La fototerapia reduce sensiblemente el desarrollo de la hiperbilirrubinemia y es bastante eficaz como agente terapéutico.

Actúa sobre la bilirrubina, descomponiéndola en dipirroles hidrosolubles (dihidrobili-

verdina de Obes-Polleri) que son sustancias atóxicas.

Se prefiere la luz blanca, con una intensidad por encima de las 40 bujías por lo que ésta es el verdadero factor activador y no la longitud de onda. La combinación citada, fenobarbital + fototerapia, no es imprescindible para un recién nacido a término, ya que es raro que estos niños tengan una bilirrubina mayor de 12 mg por ciento. Por el contrario, en un prematuro y cuando hay factores agravantes (hipoglucemia-acidosis), es la terapéutica de elección. Cuando los valores de la bilirrubina alcanzan cifras de 20 a 25 mm Hg, se hará exsanguinotransfusión.

2) *Por inhibición de la glucuronil-transferasa:* se retira la alimentación materna y en caso necesario se recurre a la luminoterapia.

3) *Por déficit parcial y total de la glucuronil-transferasa* en la enfermedad de Crigler-Najjar los inductores enzimáticos actúan de acuerdo al grado de la enfermedad, en cambio son muy beneficiosos en el síndrome de Gilbert.

Asesoramiento genético

PRIMAROSA R. DE CHIARI

El asesoramiento genético forma parte integral del manejo de un paciente y representa un importante aspecto de la genética humana.

El consejo genético tiene tres funciones primordiales:

1) Responder sobre el riesgo de recurrencia a una familia en la cual se han presentado uno o más casos de anomalía genética.

2) Alertar al médico sobre la posibilidad que un embarazo dé origen a un niño con una enfermedad genética.

3) Prevenir un aumento de estas enfermedades.

A su vez los requisitos ideales para un buen consejo genético son:

Un diagnóstico cuidadoso y correcto.

Una historia familiar y árbol genealógico, acompañado si es posible de un examen completo de otros miembros de la familia.

Ciertos principios básicos de genética así como un exhaustivo conocimiento de la literatura referente a la enfermedad en cuestión. Esto último en general es factible pues estos problemas no suelen ser planteados con urgencia.

Cuando la enfermedad en cuestión se debe a un factor genético específico y la forma de transmisión hereditaria está bien establecida es posible dar un riesgo más definitivo, así como la repetición del riesgo que se basará en las leyes de la herencia ya sea autosómica dominante, autosómica recesiva, o ligada al sexo.

En el caso específico de "los errores congénitos del metabolismo" tema al que se han referido los relatores anteriores, la mayoría

de las enfermedades son de carácter recesivo y algunas ligadas al sexo.

Para dar a la pareja una información efectiva en la cual ellos puedan llegar a la decisión que ellos realmente deseen, la información deberá ser sumamente clara; por ejemplo, hablar de un riesgo del 5 por ciento para los próximos hijos puede confundirlos, tal vez lo entiendan mejor al decirles que el riesgo es de 1 en 20.

No todas las personas aceptan de igual manera el riesgo, algunos aceptarán un riesgo de 1 en 4, otros de 1 en 20 y algunos no aceptarán tan siquiera el riesgo de 1 en 100. De todos modos nadie puede dar garantía absoluta ya que un riesgo mínimo siempre puede estar presente.

Al informar a la persona que consulta sobre su posible riesgo, el médico debe utilizar un lenguaje accesible teniendo en cuenta el nivel social, cultural y religioso de su consultante. Conocido el riesgo de tener un hijo enfermo la pareja en último término resolverá si lo aceptará o no.

La responsabilidad del asesoramiento genético es solamente del médico que lo ha dado por lo tanto exige sentido común, un alto grado de comprensión y responsabilidad moral, ya que el dictamen no deberá afrontar ningún aspecto legal en la mayoría de los casos.

Los adelantos médicos en bioquímica ha posibilitado detectar un gran número de fenotipos autosómicos recesivos, que son de gran importancia clínica, como por ejemplo la fenilcetonuria, galactosemia, y orina con olor a jarabe de arce o cetoaciduria de cadena ra-

mificada. Westall describe un caso de esta última en el que se comenzó el tratamiento a los 6 días y se comprobó que a los 18 meses el niño se desarrollaba en forma totalmente normal.

Día a día se van describiendo nuevos métodos para identificar los heterocigotas portadores del gen en cuestión, generalmente mediante métodos que demuestran alteración en los niveles enzimáticos o mediante la respuesta anormal a determinadas pruebas de tolerancia. También se han hecho importantes adelantos en diagnósticos prenatal a través de la amniocentesis. Hecht y Lovrien relatan el caso de una pareja que tuvo un hijo con la enfermedad de Pompe (glucogenosis del tipo II), por deficiencia de la α -glucosidasa. En un segundo embarazo deseaba conocer la posibilidad de riesgo mediante el estudio prenatal a través de la punción amniótica. La actividad de la α -glucosidasa fue normal en el líquido amniótico, informándoles el resultado. A su vez se cultivaron las células que se hallaban en suspensión provenientes del feto, en las mismas no se encontró actividad enzimática alguna. Se citaron nuevamente los padres y se les ofreció la elección de un aborto terapéutico, el que aceptaron. En el feto a su vez no se detectó ninguna actividad de α -glucosidasa en el hígado, músculos y otros tejidos.

Este ejemplo nos demuestra varios hechos: que a veces el asesoramiento genético hay que darlo en diferentes sesiones, la necesidad de preparar técnicos para la realización de estos estudios que son caros, difíciles y tediosos, y por último la imperiosa necesidad de rever la legislación argentina referente al aborto terapéutico. Para finalizar repetiré lo que sentenció el doctor Richard Sleeter. "Cualquier médico pediatra no deberá pensar en "la enfermedad presente" sino en la "historia familiar" y deberá utilizar nuevos y efectivos métodos de laboratorio y de detección, familiarizándose con la literatura, de esta manera el asesoramiento genético dejará de ser un lujo médico para pasar a la categoría de necesidad pediátrica.

Discusión

P.: ¿Métodos de laboratorio para detectar la fenilcetonuria?

R. (Dr. H. E. Cammarota): 1) En orina:

a) *Reacción del cloruro férrico al 5 ó 10 por ciento*. Consiste en agregar a unos mililitros de orina fresca una gota del reactivo; si la reacción es positiva para el ácido fenilpirúvico, aparece una coloración verde en unos segundos. La reacción es positiva cuando la orina contiene ácido fenilpirúvico en cantidad de 50 mg por ciento o mayor (entre 20 y 40 mg por ciento la reacción no es acusada). Se obtienen falsos resultados negativos cuando: la orina es muy ácida (es aconsejable no acidificar la orina recién emitida, ya de por sí el $C13Fe$ tiene la acidez necesaria); cuando la solución de $C13Fe$ es vieja (es conveniente prepararla fresca y conservarla en frasco de plástico y en la heladera); si la orina contiene muchos fosfatos, éstos precipitan al hierro y consumen reactivo; algunas drogas como el meprobamato inhiben la reacción.

Se obtienen falsos resultados positivos cuando: existen otros compuestos tales como ácido homogentísico, xanturénico, ácidos alfa cetónicos de la valina, leucina e isoleucina; histidina y ácido p-hidroxifenilpirúvico, que se observa en la tirosinuria de los prematuros y de algunos recién nacidos normales. La cloropromazida urinaria puede inducir a falsa positividad.

b) *Tiras de papel reactivo de Baird (Fenistix)*. Aquí un extremo del papel está impregnado de iones férricos y magnésicos (para anular la reacción de los fosfatos) en una solución buffer. Se humedece la tira con los pañales empapados en orina y si la reacción es positiva a los 30 segundos se observa una coloración verde. Es muy sensible ya que denuncia tasas entre 8 y 10 mg por ciento; es un muy buen "test" de escritorio.

c) *Reacción de la 2,4-dinitrofenilhidracina*. Es sumamente sensible ya que da positividad con una concentración de 0,1 mg por ciento. Pueden tenerse falsos positivos en presencia de ácido diacético, en la histidinemia y en la enfermedad del Jarabe de Arce.

d) *Cromatografía en orina*. La cromatografía de alto voltaje sobre papel, o sobre sílica gel en placa delgada o bien la cromatografía ascendente en papel, nos mostrará la presencia de fenilalanina.

En sangre. Pueden ser métodos químicos, por cromatografía o microbiológicos.

a) *Métodos químicos*. Entre ellos el método de La Du y Michael consiste en transformar la fenilalanina en ácido fenilpirúvico por acción enzimática; el ácido fenilpirúvico así formado se lo determina por formación de un complejo enol-bórico, el cual presenta una absorción específica en el ultravioleta.

b) *Métodos por cromatografía*. Entre ellos es muy aconsejable el método de Berry sobre papel Wathman, sumamente práctico y sensible.

c) *Método microbiológico* (método indirecto). Fue descrito por Gutrie y Susi en 1963. El bacilo *subtilis*, cepa ATCC 6633 no puede desarrollarse en presencia de beta 2 tienil-alanina en un medio de cultivo determinado (medio de Demain); pero si a ese medio se agrega fenilalanina, ésta anula la acción de la tienil alanina y se produce el desarrollo del bacilo, lo que será proporcional a la tasa de fenilalanina incorporada al medio. La determinación se realiza con sangre capilar del talón que impregnan pequeños discos de papel de filtro. Tanto las sulfamidias como los antibióticos pueden dar falsos resultados negativos al inhibir el crecimiento del bacilo *subtilis*.

En la sangre pueden tenerse *resultados falsos negativos* en los recién nacidos fenilcetonúricos si la prueba se realiza demasiado temprano, antes del 10º día de vida extrauterina. En niños normales pueden también obtenerse tasas de fenilalanina superiores a lo normal (normal: 1 a 3 mg por ciento) en los prematuros y durante un tiempo de aproximadamente 1 mes con cantidades que no pasan de 10 a 15 mg por ciento. Esto parece ser debido a una "inmadurez enzimática" del metabolismo de la tirosina por déficit de la p-hidroxifenil-pirúvico oxidasa. Los niños heterocigotas para la afección también pueden presentar por un tiempo valores elevados de fenilalanina en sangre.

Identificación de los portadores heterocigotas: prueba de carga. Se administra 100 mg de fenilalanina por kg de peso, determinando la tasa de fenilalanina antes y después de la carga.

Normalmente se observa un aumento máximo de la fenilalanina a la hora y un retorno a los valores normales a las cuatro horas.

En los niños heterocigotas para la enfermedad, la cantidad de fenilalanina en ayunas es normal pero después de la carga se observa una marcada subida a la hora y el descenso a los valores normales es muy lento.

A su vez, los niños normales que metabolizan bien la fenilalanina muestran un aumento de tirosina en el suero (si así no sucede se supone la existencia de un bloqueo en alguna medida de la cadena metabólica).

P.: Dado un caso de error congénito del metabolismo en una familia, ¿cuáles podrían ser los esquemas básicos en que debe basarse el médico para detectar los heterocigotas o portadores sanos?

R. (*Dra. Lydia F. de Coriat*): En primer lugar investigar los progenitores del paciente, porque por definición de enfermedad recesiva autosómica, cada uno de los progenitores debe haber aportado uno de los dos genes que formando un par, determinarán el fenotipo de la enfermedad; luego corresponde investigar a los hermanos del niño afectado y a los

hermanos y los padres de los progenitores; si alguno de los tíos del niño resultara portador es posible que debiera estudiarse a los cónyuges pero quizá solamente en el caso de que este cónyuge fuera consanguíneo. Lamentablemente no todas las afecciones metabólicas han mostrado el error metabólico primario, detectable tanto en el enfermo como en los portadores sanos.

P.: Se habló mucho sobre déficit del metabolismo proteico en el Síndrome de Down. ¿Hay algo concreto de ello?

R.: No. Concretamente no, pero parece haber pequeñas variaciones en el metabolismo intermedio del triptófano, por lo tanto algunos de sus productos intermedios y de sus metabolitos, presentan al análisis cuantitativo variaciones con respecto a los controles no mongólicos; por ejemplo: la 5-hidroxitriptamina o serotonina, muestra niveles más bajos que lo habitual, asimismo el ácido 5-hidroxi-indolacético metabolito del triptófano, por la misma vía que la serotonina, se encuentra en orina de niños mongólicos en menores cantidades, aunque estos aspectos del metabolismo proteico no han salido del campo experimental ya se están haciendo ensayos terapéuticos deducidos de estas variantes; administrando triptófano por vía oral a niños mongólicos se ha logrado mejorar su tono muscular; de esto no podemos deducir aún que podamos mejorar paralelamente su futuro cociente intelectual, pero es una interesante experiencia en marcha que quizá muestre un camino.

P.: ¿Cuándo el médico debe sospechar una aminoacidopatía (A.A.)?

R.: (*Dr. A. Cosin*): Si bien el diagnóstico definitivo y concluyente de una A.A. pertenece a centros especializados, corresponde al pediatra y médico general la detección clínica de las mismas, sean éstas metabólicas o pre-renales o renales. Señalamos cuatro etapas en el diagnóstico clínico-bioquímico de este grupo de enfermedades, consideradas como "verdaderos experimentos de la naturaleza".

En la *primera etapa de "sospecha"* el interrogatorio intencionado y dirigido logrará el antecedente genético y familiar que habla de retardos mentales, nanismos, cataratas, alteraciones de la piel, urolitiasis, raquitismos resistentes, en familiares directos o lejanos cuyo determinismo etiológico no fue aclarado. Deberá insistirse en la indagación de esas muertes inexplicables, de enfermedades raras que padecieron niños relacionados familiarmente con el que nos toca examinar. Muchas A.A. son autosómicas recesivas (fenilcetonuria; enf. de Hartnupp) o autosómicas dominantes (enf. de Luder-Sheldon); o ligadas al sexo (enf. de Lowe).

La segunda etapa clínica, valora subjetiva y objetivamente al niño sospechoso, dando importancia a los "síntomas guía" de gran valor cuando aparecen asociados y no se encuentran causas lógicas y aceptables en la historia clínica del padecimiento que expliquen su aparición. Existen posibilidades que un recién nacido o niño pequeño que padezca enfermedad severa de gran riesgo, que progresa dificultosamente, que presenta una acidosis metabólica resistente, letargia, dificultad en la alimentación, convulsiones y aun coma, padezca una A.A. Pero a estos síntomas inespecíficos pueden agregarse otros también orientados y que pueden agruparse en *desórdenes neurológicos*: oligofrenia, espasmos en flexión, hipo o hipertonia, ataxia, trastornos del lenguaje, sordomudez; en *síntomas oculares*: cataratas, glaucomas, depósitos pigmentarios en esclerótica; hipopigmentación del iris, ectopia del cristalino; *síntomas vinculados al desarrollo muscular y crecimiento*: nanismo, raquitismos no comunes, enfermedades óseas; *otras alteraciones*: orina con olores característicos a rata, lúpulo, azúcar de cande o caramelizado, jarabe de arce; sudor de pies, litiasis renal, hematuria familiar, etc. Cuanto más síntomas se hallen asociados, más debe sospecharse una A.A.

Las otras dos etapas son de laboratorio clínico y especializado y de investigación enzimológica.

P.: ¿Posibilidades actuales, en nuestro medio, de confirmación bioquímica de una A.A.?

R.: El método de la cromatografía uni o bidimensional sobre papel de filtro debiera ser accesible a todo laboratorio clínico privado o en un hospital, pero en realidad no sucede así y éste es el motivo por el cual muchos médicos no solicitan dichos exámenes y dejan transcurrir en algunas ocasiones una enfermedad que puede ser una A.A. El profesor doctor Juan M. Castagnino (orientación de análisis biológicos de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires) ha puesto énfasis desde hace varios años en un método, el de la electroforesis monodimensional por alto voltaje, de gran simplicidad y que elimina numerosas etapas intermedias de tedioso manipuleo, como también el empleo de solvente de pureza cromatográfica, reduciendo hasta 150 veces el tiempo empleado con la técnica cromatográfica bidimensional.

No me referiré a los detalles de la técnica, ni a los aparatos empleados, remitiendo a los que tengan interés a los trabajos publicados por el autor (Revista Bioquímica Clínica Vol. IV, N° 2, pág. 73). La electroforesis por alto voltaje permite cuatro corridas electroforéticas simultáneas por hora y aun ocho corridas empleando dos células conectadas en parale-

lo; da una nitidez de separación de aminoácidos aislados que permite una correcta valoración cuantitativa empleando la espectrofotometría densitométrica.

Con este método (que el doctor Castagnino insiste se puede realizar perfectamente en un laboratorio clínico) se obvian las grandes dificultades que provoca la utilización de resinas de intercambio iónico, que si bien es superior en exactitud y en resolución a la técnica preconizada, ésta también es capaz de dar buena resolución analítica; en cambio es de rápida manipulación, bajo costo y accesible a todo laboratorio que desee perfeccionar su trabajo.

La cuarta etapa solo pertenece a laboratorios muy especializados y de investigación enzimológica y se justifica en aquellos casos en los que es necesario investigar el mecanismo íntimo de la A.A. o realizar pruebas de sobrecarga en sujetos sospechosos de padecerla. Las A.A. son verdaderos laberintos genéticos, bioquímicos y clínicos cuya travesía por demás dificultosa exige para su diagnóstico correcto el trabajo en equipo del pediatra, enzimólogo, bioquímico nutrólogo; pero es indudable que le corresponde al pediatra el trabajo de devanar el ovillo.

P.: ¿Cuáles son los últimos adelantos en farmacogenética?

R.: (Dr. Adrián F. Gandolfi): La farmacogenética es una rama de la medicina que estudia las distintas respuestas a las drogas o alimentos resultantes de diferencias genéticas entre los individuos. En la III Cátedra de Pediatría y Puericultura realizamos una clasificación de las farmacogenesias, en 4 grupos, a saber:

- 1) Por alteraciones de la estructura química:
 - a) Anemia hemolítica por hemoglobina "H" o "Zurich" (sulfamidas).
 - b) Sensibilidad a la succinilcolina o suxametonio (y otros ésteres de la colina) por una pseudocolinesterasa atípica.
- 2) Por inhibición enzimática:
 - a) Intoxicación por papas con alto contenido en solamina.
- 3) Por deficiencia enzimática:
 - a) Anemia hemolítica por déficit de G-6-F-D (varias drogas, favismo).
 - b) Anemia hemolítica por déficit de fosfomonoesterasa ácida (varias drogas).
 - c) Anemia hemolítica no esferocítica del R.N. por déficits enzimáticos diversos que afectan la vía pentosa fosfato de los hematíes (varias drogas).
 - d) Intolerancia a la isoniazida por déficit de una acetiltransferasa a partir de la coenzima A.
 - e) Acatalsia por ausencia de catalasa (agua oxigenada).
- 4) Por superproducción enzimática:

a) Porfiria hepática por exceso de sintetasa del ácido delta-amino levulínico (pento-barbital y otros barbitúricos).

Como vemos, la mayoría de las farmacogenesias (a excepción de la hemoglobina "H") son enzimopatías. Los progresos más recientes se han realizado en el estudio de las enzimas eritrocíticas. Se comprobó que los caucásicos deficitarios en G-6-F-D sufren favismo con mayor frecuencia que los negros en igual situación. Ello se debe a que los caucásicos tienen también una deficiencia de fosfomonoesterasa ácida. Lo mismo puede observarse entre los judíos sefarditas.

Se describió la anemia hemolítica no esfero-cítica del R.N. debida a déficits hereditarios específicos de enzimas eritrocitarias (G-6-F-D, piruvato quinasa, triosafosfatoisomerasa y 2,3-difosfogliceratomutasa). Los agentes responsables de estos accesos agudos de hemólisis incluyen naftaleno, vitamina K, sulfamidas, cloramfenicol, nitrofuranos, aspirina, etc. La hemólisis puede también iniciarse por infecciones bacterianas o víricas. El déficit enzimático es propio de los eritrocitos maduros, por ello la hemólisis elimina especialmente a los hematíes de más edad. Dicho déficit puede ponerse de manifiesto mediante el estudio fraccionado de los eritrocitos depositados en la parte inferior del tubo de centrifugación. Creemos que la importancia del conocimiento de la farmacogenética deriva del hecho de poder realizar su adecuada profilaxis, evitando el suministro de drogas o alimentos capitalizadores de los déficits enzimáticos presentes en la mayoría de las farmacogenesias.

P.: ¿Cuáles son las hemoglobinopatías y eritroenzimopatías más frecuentes en la infancia?

R.: (Dr. Jorge Peñalver): Ante todo, creo conveniente aclarar que me voy a referir específicamente a la frecuencia en nuestro medio, no en sentido general. En cada país o área geográfica de América, la incidencia de este tipo de patología depende fundamentalmente de las corrientes inmigratorias que haya recibido. Así, por ejemplo, en Brasil y zona norte de Sudamérica (refiriéndonos a esta parte de América solamente) la influencia de corrientes originarias de África es más marcada que entre nosotros, lo que explica la menor frecuencia con que observamos aquí, con relación a aquéllos, cuadros vinculados a la presencia de Hb-S. Nuestro país, y sobre todo la zona del Gran Buenos Aires, se halla fuertemente influenciado por corrientes inmigratorias de origen mediterráneo.

Con referencia en primer término a las *hemoglobinopatías*, las más frecuentes y con mucho son las talasemias, ya sea puras (la mayoría) o combinadas en doble heterocigocidad con hbs anormales (S especialmente). Los síndromes talasémicos son entonces las hemoglo-

binopatías que con mayor frecuencia se observan en nuestro medio; predominan ampliamente las beta-talasemias, que son las clásicas y pueden presentarse en su forma homocigótica (talasemia mayor o enfermedad de Cooley) o heterocigótica (los portadores talasémicos, que en la infancia pueden confundirse con anemias por deficiencia de hierro). Siguen posiblemente en orden de frecuencia las S/beta-talasemias (combinaciones de Hb-S con beta-talasemias) y luego los homocigotas para la Hb-S (anemia drepanocítica, que es bastante rara entre nosotros; desde luego, los portadores del rasgo de la Hb-S, heterocigotas, son más comunes, pero habitualmente no dan manifestaciones clínicas). También pueden observarse, aunque con escasa frecuencia, portadores alfa-talasémicos, de enfermedad de la Hb-H, casos aislados de hbs inestables, de Hb-C, etc.

Acerca de las *deficiencias enzimáticas de los eritrocitos*, la más común de todas es la deficiencia de la G-6-PD. También aquí influye el aporte inmigratorio del área mediterránea. La padecen fundamentalmente los varones (se transmite con carácter recesivo ligado al sexo, por el cromosoma X) y puede presentarse como cuadro hemolítico (hiperbilirrubinémico) neonatal, como anemia hemolítica inducida por drogas o favismo (en ausencia de drogas o habas no se manifiesta) o como anemia hemolítica congénita no-esfero-cítica (el cuadro hemolítico es constante, en ausencia de todo factor desencadenante extrínseco). Esta patología no es excepcional en nuestro medio. Otras deficiencias son menos frecuentes, aunque factibles de ocurrir (de PK, por ejemplo), pero su diagnóstico se halla dificultado por la falta de búsqueda sistemática de las mismas.

Lo expresado anteriormente, tanto para hemoglobinopatías como para eritroenzimopatías, se basa en los hallazgos de la práctica diaria. No existen aún en nuestro país estudios de población que permitan establecer fehacientemente la incidencia real de estos cuadros.

P.: ¿Cuándo se sospecha y cómo se llega al diagnóstico de trastorno de la absorción de los hidratos de carbono?

R.: (Dr. Ricardo Straface): En presencia de una diarrea fermentativa con pH inferior a 5,5 rica en ácidos orgánicos, principalmente láctico y en el azúcar no absorbido, es lícito plantearse el interrogante propuesto.

La aparición de los síntomas, a consecuencia de las primeras ingestas de algún alimento en especial, constituye el primer elemento orientador.

Si ocurre tempranamente frente a las primeras raciones de leche, puede suponerse una falla en las lactosas.

Si se inicia con la introducción de azúcar común (sacarosa) o de los almidones (polisacáridos), las probabilidades recaen en las sucrasas y maltasas.

Al prolongarse el trastorno, aparecen: cierto grado de distensión abdominal y estancamiento ponderal.

Establecida la sospecha, cumple certificar con prueba de sobrecarga y biopsia peroral.

Se da por ingesta el glúcido cuestionado, generalmente un disacárido, rastreando su posterior presencia en sangre y heces. En los normales, sube primero y decrece luego en san-

gre, sin aparecer significativamente en heces. En los patológicos, no hay aumentos registrables en sangre, pero en heces donde además, crece el tenor de ácido láctico en medio de un episodio diarreico, casi ineludible.

Superando éste, cabe la confirmación, repitiendo la prueba con la ingesta del disacárido acompañando esta vez por la enzima carente o bien ofertando cada uno de los monosacáridos resultantes. En ambos casos se obtendrá un perfil semejante al de los sujetos normales.

Pero solo la biopsia peroral de la mucosa del yeyuno, estudiada en su aspecto estructural y riqueza enzimática, dará la certeza definitiva.

MESA REDONDA

"Shock"

Presidente: Prof. Dr. Felipe de Elizalde
Coordinador: Dr. José A. Vaccaro
Secretario: Walter Monti

Prof. Dr. Ricardo Meroni: "Bioquímica"
Dr. José Petrolito: "Trastornos del equilibrio ácido base"
Prof. Dr. Gustavo G. Berri: "Controles Hemodinámicos"
Dr. Juan O. Walter: "Tratamiento"

Relatores:

Dr. José A. Vaccaro: "Introducciones"
Dr. Luis E. Voyer: "Fisiopatología"
Dr. César Martínez Meyer: "Clínica"

Invitados:

Prof. Dr. José M. Albores - Prof. Dr. Oscar R. Turró
Dr. Javier Mendilaharsu - Dr. Bernardino Rodríguez
y Dr. Tomás Banzas.

Introducción

JOSE A. VACCARO

Hace más de dos siglos que se está estudiando esta afección aguda. Durante la segunda guerra mundial y en la guerra de Corea se adquirieron nuevos conocimientos que en la actualidad se amplían notablemente, variando los conceptos sobre fisiopatología del shock.

La experiencia expuesta por fisiólogos, patólogos, hematólogos, cardiólogos, neumonólogos, endocrinólogos, alergistas y clínicos quirúrgicos ha permitido establecer, sobre la base de los datos aportados por la ultramicroscopía electrónica, la biofísica y la bioquímica, que las alteraciones residen en los componentes mínimos de la célula.

Existen muchas definiciones de shock, lo que demuestra lo complejo de esta afección que vamos a desarrollar en esta mesa redonda y evidencia el interés de su estudio. Históricamente se consideraba que el sitio donde residía el trastorno era en la macrocirculación; hoy la microcirculación es tenida en cuenta como elemento fundamental, constituyendo ésta la mayor parte del lecho circulatorio.

yendo ésta la mayor parte del lecho circulatorio.

Consideramos al shock como consecuencia de la insuficiente perfusión capilar a nivel de los tejidos, producto de la alteración existente en algún sitio del sistema circulatorio (corazón, tono vascular) o en el volumen sanguíneo. Posteriormente, la sucesión de trastornos determina modificaciones en todo el aparato circulatorio. La desproporción entre el lecho circulatorio y el volumen circulante determinará la caída del gasto cardíaco con retorno venoso disminuido y un volumen minuto circulatorio también disminuido, siendo su consecuencia primaria la hipotensión arterial. La respuesta inmediata será la estimulación de los presorreceptores aórticos y carotídeos que producirá taquicardia y vasoconstricción; simultáneamente, las catecolaminas circulantes se elevarán, debido a que el sistema simpático participa en el proceso en un intento de normalizar la circulación. De persistir la causa productora del shock, determi-

ará disminución del flujo sanguíneo capilar a nivel de los tejidos, constituyéndose uno de los elementos temidos: la hipoxia. Consecuencia del espasmo capilar y de la hipoxia van a ser las alteraciones metabólicas cuyo denominador principal es la acidosis. El tiempo de acción de la noxa llevará a la reversibilidad o no del síndrome.

Los cambios hallados a nivel celular revelan modificaciones en los lisozomas, mitocondrias, ribosomas y la producción de un edema intracelular. Sus consecuencias pueden llevar a la destrucción de la célula y de su membrana con propagación del proceso a su alrededor. Las variaciones en la coagulación sanguínea en este síndrome han sido estudiadas últimamente y la complicación tan temida —coagulación intravascular diseminada— debe ser tratada precoz y convenientemente. Este tema será abordado por uno de los integrantes del panel.

Los anatomopatólogos, preocupados por las modificaciones orgánicas de los enfermos fallecidos por shock, estudiaron las distintas vísceras comprobando que el hígado, riñón, intestino delgado, glándulas endocrinas, pulmones, cerebro, corazón, etc., se lesionan por sí o por las alteraciones hemodinámicas que a su nivel se producen.

Los cambios fisicoquímicos a nivel celular serán expuestos durante el transcurso de esta mesa redonda.

He hecho una breve introducción a este apasionante tema que en los últimos veinte años ha sido considerado en todo nivel, pues no sólo los médicos se han ocupado de él sino que ha hecho incursión en el campo filosófico, y es así como Warren lo definió como "una pausa momentánea en el acto de la muerte". Se lo debe tener como una temida urgencia a la que hay que tratar en forma adecuada y lo más precozmente posible en centros asistenciales donde se cuente con los elementos necesarios de control para mejor seguimiento de estos pacientes. La creación de nuevas unidades de terapia intensiva permitirá en su

oportunidad monitorear y detectar rápidamente todo cambio de síntoma y establecer así una terapia adecuada. Hoy se observa el importante valor que tiene la medición de la presión venosa central, parámetro que debe necesariamente ser controlado en esta clase de enfermos desde su ingreso, ya que además de colaborar en el diagnóstico contribuye a crear una vía para reponer la volemia si el paciente lo necesita, mientras que su variación permite continuar o establecer un nuevo esquema terapéutico.

La evaluación conveniente de los signos clínicos junto a un interrogatorio exhaustivo permitirá determinar la causa productora del shock, que podrá ser primaria o secundaria a otro proceso.

Las causas que pueden llevar al shock en pediatría son varias. Existen muchas clasificaciones; una *etiológica* (hemorragia, traumatismo, quemadura, infección, endocrina, cardíaca, nerviosa, tóxica) y otra la *hemodinámica* de Mac Lean que divide en tres los tipos de shock:

- 1) Shock hipovolémico: hemorragia, plasmorragia (quemadura, traumatismo, peritoneal).
- 2) Shock cardiogénico: infarto de miocardio, taponamiento cardíaco, embolia pulmonar, arritmia.
- 3) Shock por secuestación: séptico, alérgico, trastornos hidroelectrolíticos (vómitos, diarrea, íleo intestinal).

Los nuevos conocimientos en cuanto al shock séptico —llamado también endotóxico bacteriano por su mayor frecuencia— han permitido la detección precoz de la afección y un nuevo enfoque terapéutico, como vamos a esbochar durante el transcurso de las exposiciones.

Iniciaremos con el doctor Voyer que se referirá a "Fisiopatología del shock". Al final de las exposiciones el panel contestará las preguntas que lleguen a esta mesa.

Fisiopatología del shock

LUIS E. VOYER

Hasta hace algunos años se consideraba como hecho fundamental en la fisiopatología del shock, la hipotensión arterial. La cifra de presión arterial era así el dato básico para diagnóstico, tratamiento y control del enfermo shockado, y en la farmacología, además de los expansores de volumen, eran las drogas vasoconstrictoras las que ocupaban el lugar dominante. Hoy ya no aceptamos ese enfoque, sabemos que el shock puede cursar con presión arterial baja, pero también normal e incluso elevada. Hoy admitimos como base fisiopatológica fundamental la disminución del flujo de sangre a nivel capilar, vale decir la inadecuada perfusión tisular. Mala perfusión tisular se traduce en hipoxia, con las consecuentes alteraciones metabólicas de la célula, y de aquí en alterada función y finalmente en alteración estructural hasta la necrosis.

Podemos considerar tres tipos básicos de shock:

1) *Shock hipovolémico*, con reducción absoluta de la volemia como ocurre en la hemorragia o en la deshidratación.

2) *Shock neurogénico*, con disminución relativa de la volemia por aumento del continente, vasodilatación venosa.

3) *Shock cardiogénico*, disminución del volumen minuto cardíaco como lo podemos ver en la sobrecarga cardíaca por hipervolemia, por ejemplo en la sobrehidratación.

En las tres diferentes situaciones enumeradas, consecuencia de etiopatogenias que pue-

den variar tanto o más que el cuadro clínico, existe el denominador común de *inadecuada perfusión tisular* que define el estado de shock.

Sobre esta fisiopatología primaria actúan luego mecanismos reaccionales que tienden a modificar la volemia, el volumen minuto cardíaco y la capacitancia del lecho vascular. Ocurre así aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la volemia por retención de agua y sodio y vasoconstricción, para lo cual cuentan estímulos neurogénicos, fisicoquímicos y hormonales. Inicialmente, en los casos leves, estos mecanismos reaccionales actúan como mecanismos de adaptación, mejorando la perfusión tisular al menos en los órganos más sensibles a la anoxia. Sin embargo, si la situación se prolonga se llega a casos extremos en que la aumentada frecuencia cardíaca disminuye aún más el volumen minuto y la vasoconstricción disminuye aún más la perfusión tisular, hasta que finalmente el agotamiento del músculo liso lleva a la vasodilatación masiva con caída brusca de la volemia efectiva.

El hecho de que el shock así descrito en una situación fisiopatológica tan dinámica sea o no reversible en cualquiera de sus estadios depende de la causa, de la duración y del tratamiento. Aun con causas controlables como la hemorragia y con un tratamiento adecuado, la severidad o duración de las lesiones metabólicas pueden llegar a un punto, aún no bien definido, de no retorno, que hacen al shock irreversible.

Considerando entonces que el shock no es sinónimo de hipotensión arterial, la sola medición de la presión arterial resulta más que insuficiente para su diagnóstico y tratamiento. Definimos al shock como estado de inadecuada perfusión tisular resultante de alteraciones en el volumen minuto cardíaco, en la volemia, en la resistencia periférica y capacitancia del lecho vascular. Con este enfoque conceptual para su diagnóstico y tratamiento, la medida de la Presión Venosa Central (PVC) resulta imprescindible. Esto no sólo para iniciar el tratamiento sino, y aún más importante, para controlar la evolución del enfermo y hacer en cada momento las adecuaciones necesarias, teniendo así implicaciones directamente prácticas. Por ejemplo, en un shock por deshidratación, después de suministrar volúmenes importantes de soluciones hidroelectrolíticas, la PVC baja descarta la insuficiencia cardíaca por sobrecarga y nos autoriza al empleo de expansores de volumen más activos, como el dextrán. Por otra parte, una elevada PVC, salvo que exista una obstrucción al retorno venoso, descarta la hipovolemia y contraindica el uso de energicos expansores de volumen, pues está exteriorizando sobreexpansión de la volemia o insuficiencia cardíaca.

Además de estos aspectos esencialmente hemodinámicos y particularmente en el shock endotóxico por gérmenes gramnegativos, cabe considerar en la fisiopatología la posibilidad de que se desencadene el síndrome de coagulación intravascular con producción de microtrombosis que exageran la anoxia tisular y que humoralmente se manifiesta en la disminución por consumo de los factores I, II, V y VIII y de las plaquetas. Responsables de la coagulación intravascular serán la lesión capilar por anoxia, el aumento de viscosidad sanguínea, la rémora circulatoria y, en la sepsis por gramnegativos, las endotoxinas bacterianas que experimentalmente han mostrado ser activadoras del factor XII de Hageman o factor contacto, el que además de su participación en la generación de tromboplastina, primera etapa de la coagulación, transforma el kalikreinógeno en kalikreinina, la que a su vez transforma el quinínógeno del plasma en bradikina que es el más potente vasodestructor conocido. Las toxinas bacterianas de gérmenes

gramnegativos pueden así, al activar el factor XII, desencadenar simultáneamente la coagulación intravascular y el shock, que mutuamente se potencian y pueden hacer el proceso irreversible. Este aspecto fisiopatológico nos lleva así a la indicación obligada de antibióticos, ya que la infección secundaria es asimismo frecuente en el shock, y a la eventual y oportuna indicación de la heparina.

Finalmente debemos considerar la fisiopatología en relación con órganos específicos, fundamentalmente pulmón, hígado y riñón. En el shock el pulmón cumple una inadecuada ventilación tanto por mala perfusión como por obstrucción por edema y secreciones, lo que por un lado exagera la hipoxia celular y por otro genera la acidosis respiratoria. De esta manera se exagera y descompensa la acidosis metabólica.

Sabemos que en anoxia la célula queda privada del mecanismo oxidativo que le suministra el ciclo de Krebs; consecuentemente, el destino obligado del piruvato (producto de la glucólisis) es su conversión a ácido láctico. Al producirse ácido láctico en exceso, éste es metabolizado por el parénquima hepático. En situación de anoxia la insuficiencia del parénquima hepático determina la rápida acumulación de lactato que puede ascender a 100 y más miligramos por ciento, determinando la llamada acidosis lactacidémica, expresión de anoxia celular.

El compromiso hemodinámico del parénquima renal, vencida su capacidad de autorregulación, se exterioriza ante caídas tensionales sistémicas inferiores de 80 mm Hg con la consiguiente disminución del filtrado glomerular, vale decir insuficiencia renal de origen prerrenal. Esta insuficiencia renal es reversible pero puede asimismo ocurrir una insuficiencia renal aguda de origen parenquimatoso por anoxia, cuya primera exteriorización histopatológica es la tumefacción celular del epitelio tubular a todo lo largo de la nefrona. Esto incluye a los podocitos y la reducción del espacio interpodocitario y aumento de presión intracapsular aumenta la resistencia al filtrado con la consiguiente oliguria. Es ésta la concepción de Rotter y Zimmermann, basada en observaciones de microscopía electrónica y

medición de espesor de paredes y calibres tubulares y que ha modificado sustancialmente algunos aspectos de la concepción de Aliver del "túbulo secante" o tubulorrexis: difusión pasiva del filtrado de un glomérulo indemne a través de un túbulo necrosado.

La insuficiencia renal agregará al cuadro del shock todas sus implicaciones fisiopatológicas que deberán ser tenidas en cuenta en el tratamiento. De ellas mencionamos tan sólo la hiperkalemia, la acidosis y el riesgo potenciado de hipervolemia e insuficiencia cardíaca. Pueden ser entonces necesarias conductas terapéuticas específicas, como el empleo inmediato del calcio para neutralizar el efecto tóxico cardíaco de la hiperkalemia y el uso de resinas de intercambio catiónico y, posteriormente, incluso la diálisis peritoneal.

Para actuar tempranamente protegiendo el parénquima renal se ha preconizado el uso del manitol que, además de su acción expansora de volumen, protege el filtrado por acción hemodinámica a nivel del glomérulo.

Finalmente, los aspectos menos conocidos en la fisiopatología del shock son los referentes a las alteraciones metabólicas de la célula, que bien pueden ser, como dijimos, los que en última instancia condicionen en los casos extremos la irreversibilidad del proceso.

RESUMEN

Antes centralizábamos la fisiopatología del shock en la hipotensión arterial y la medida de la presión arterial era el recurso básico para diagnóstico y tratamiento. En la Farmacología, además de los expansores de volumen: soluciones hidroelectrolíticas, plasma o sangre, eran las drogas vasoconstrictoras las que ocupaban el primer lugar. Hoy centramos la fisiopatología del shock en la hipoperfusión tisular, la que depende del volumen minuto cardíaco, la volemia, la capacitancia del lecho venoso y el tono de los músculos lisos a nivel arteriolocapilar. Además de la tensión arterial la medida seriada de la PVC resulta indispensable para diagnóstico y control del tratamiento. En la terapéutica recurrimos a la expansión controlada de la volemia y es frecuente el uso de drogas vasodilatadoras: α bloqueantes como la hidrocortisona a altas dosis o β bloqueantes como el isoproterenol. A esto se agrega la corrección de la acidosis, la oxigenación, la protección del parénquima renal y preservación de su función excretora, recurriéndose para esto último de preferencia a la furosemida. Eventualmente y con indicación precisa está indicado el tratamiento anticoagulante.

N. de R.: Esta Mesa Redonda continúa en el número próximo.