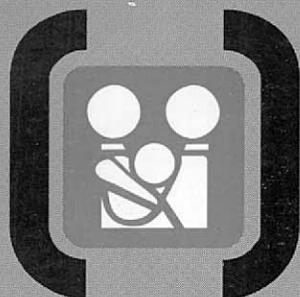


ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRÍA



Por un niño sano
en un mundo mejor

PUBLICACIÓN DE LA **SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA**

Indice

321 **Editorial.** Acerca del XXX Congreso Argentino de Pediatría. *Dr. D. Beltramino*

■ **Artículos Originales**

322 Significación clínica de la infección intraamniótica en mujeres con amenaza de parto prematuro y membranas intactas: metanálisis. *Dr. C.A. Grandi*

329 Evaluación de la función pulmonar en lactantes con asma. *Dres. A. Teper et al.*

335 Albendazol versus mebendazol en parasitosis intestinales de la infancia. *Dres. N. Recalde et al.*

342 Valor del índice proteinuria/creatininuria como forma de estimar la proteinuria de 24 horas. *Dras. M.I. Renny et al.*

■ **Artículo Especial**

345 Continuidad escolar en el adolescente crónicamente enfermo. Una experiencia hospitalaria. *Dres. D. Faingold et al.*

■ **Conferencia**

349 SIDA en la infancia. *Dr. N.S. Prose*

■ **Actualizaciones**

352 Surfactante pulmonar exógeno. *Dra. S.I. Escoredo.*

360 Deficiencia corporal de cloro. *Dr. J. Rodríguez Soriano*

■ **Comunicaciones Breves**

366 Necrosis de la grasa subcutánea en el recién nacido. *Dres. M. del C. Boente et al.*

370 Eritrodermia ictiosiforme congénita. *Dres. P.A. Gisone et al.*

373 Leucemia no linfocítica aguda. Probable forma neonatal. *Dres. P.H. Yulitta et al.*

■ **Pediatría práctica**

377 Reflexiones sobre ecografía dinámica de cadera. ¿Qué, cómo, quién y cuándo? *Dr. L.F. Gentile.*

■ **Pregunte a los expertos**

380 ¿Es necesario conocer la cantidad de pacientes para llevar a cabo un estudio? ¿Hay un tamaño de muestra considerado adecuado? *Dra. S. Luján*

382 **Cartas al Editor**

383 **Comentario de libros**

VOLUMEN 91
NUMERO 6
AÑO 1993



Indice

Editorial	Acerca del XXX Congreso Argentino de Pediatría. Dr. D. Beltramino	321
Artículos originales	Significación clínica de la infección intraamniótica en mujeres con amenaza de parto prematuro y membranas intactas: metanálisis. Dr. C.A. Grandi	322
	Evaluación de la función pulmonar en lactantes con asma. Dres. A. Teper et al.	329
	Albendazol versus mebendazol en parasitosis intestinales de la infancia. Dres. N. Recalde et al.	335
	Valor del índice proteinuria/creatininuria como forma de estimar la proteinuria de 24 horas. Dras. M.I. Renny et al.	342
Artículo especial	Continuidad escolar en el adolescente crónicamente enfermo. Una experiencia hospitalaria. Dres. D. Faingold et al.	345
Conferencia	Sida en la infancia. Dr. N.S. Prose	349
Actualizaciones	Surfactante pulmonar exógeno. Dra. S.I. Escoredo	352
	Deficiencia corporal de cloro. Dr. J. Rodríguez Soriano	360
Comunicaciones breves	Necrosis de la grasa subcutánea en el recién nacido. Dres. M. del C. Boente et al.	366
	Eritrodermia ictiosiforme congénita. Dres. P.A. Gisone et al.	370
	Leucemia no linfocítica aguda. Probable forma neonatal. Dres. P.H. Yulita et al.	373
Pediatría práctica	Reflexiones sobre ecografía dinámica de cadera. ¿Qué, cómo, quién y cuándo? Dr. L. F. Gentile	377
Pregunte a los expertos	¿Es necesario conocer la cantidad de pacientes para llevar a cabo un estudio? ¿Hay un tamaño de muestra considerado adecuado? Dra. S. Luján	380
	Cartas al Editor	382
	Comentario de libros	383

Contents

Editorial	CONARPE: XXX Congress. Dr. Daniel Beltramino	321
Original articles	Clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labour and intact membranes: a meta-analysis. Dr. C.A. Grandi	322
	Pulmonary function in infants with asthma. Dres. A. Teper et al.	329
	Abendazol versus mebendazol in intestinal parasitosis in infancy. Dres. N. Recalde et al.	335
	Proteinuria/creatininuria ratio as a means to quantify proteinuria in 24 hours. Dras. M.I. Renny et al.	342
Special article	School continuity in chronically diseased adolescents. Dres. D. Faingold et al.	345
Conference	AIDS in childhood. Dr. N.S. Prose	349
Reviews	Exogenous pulmonary surfactant. Dra. S.I. Escoredo	352
	Corporal deficiency on chlorine. Dr. J. Rodríguez Soriano	360
Brief communications	Subcutaneous fat necrosis. Dres. M. del C. Boente et al.	366
	Congenital ichthyosiform erythroderma: a nosologic review related with one case. Dres. P.A. Gisone et al.	370
	Acute non-lymphocytic leukemia in a newborn. Dres P.H. Yulita et al.	373
Practical pediatrics	Early detection of congenital hip dysplasia with dynamic ecography. Dr. L.F. Gentile	377
Ask the experts	Is it necessary to know the number of patients to conduct a study? Dra. S. Luján	380
	Letters	382
	Books	383

Editorial

Acerca del XXX Congreso Argentino de Pediatría

Los integrantes de la Sociedad Argentina de Pediatría se están preparando, cual si fuera la renovación de un ritual, para una nueva reunión a nivel nacional. Este será el XXX Congreso Argentino de Pediatría contando desde 1950, año en el que comenzaron en la ciudad de Córdoba; y desde entonces, sin duda, se han constituido en la muestra más acabada de la unión que existe entre todos los pediatras argentinos.

El próximo Congreso no tiene un lema que lo identifique, sí un claro objetivo: llegar con un mensaje de estímulo a todos los pediatras que día a día, dispersos por todo nuestro país, se preocupan por la salud de los niños, y al hacerlo se transforman en importantes efectores de cambio. Ya en Termas de Río Hondo se había destacado la importancia de este rol, que le permite actuar como un verdadero catalizador para facilitar modificaciones en las actitudes de la familia, base del tejido social. El Comité Organizador de este Congreso, enrolado en esa línea de pensamiento, pretende crear durante el desarrollo del mismo un ambiente propicio para que, a través del intercambio de opiniones y experiencias, sea reforzado ese papel del pediatra ante la sociedad.

Por más compleja que sea la realidad que nos rodea, en cuanto a salud infantil se refiere, con situaciones totalmente distintas en diferentes regiones y aún dentro de diversos sectores de una misma ciudad, la única posibilidad de modificarla es trabajando sobre ella. En general, los diagnósticos de situación ya han sido hechos, se han fijado Metas para el año 2.000, una nueva etapa ha comenzado: la etapa de las realizaciones. Quizás podríamos simbolizarla, parafraseando a José Ortega y Gasset, y decir "...pediatras a las cosas". Los pediatras podemos y debemos aceptar ese desafío. El indudable prestigio que tiene nuestra Sociedad, a través de sus ochenta y dos años de coherente trayectoria, nos servirá de respaldo.

Al definir el programa científico, se ha tenido especial cuidado en la elección de los temas. La idea básica fue coordinar un mensaje que permitiera al pediatra general tener la información necesaria para la solución de los problemas concretos con los que se enfrenta diariamente. A los distintos expositores se les solicitó que, para cada tema, tuvieran en cuenta el hacer hincapié en los

conocimientos consolidados, ofreciendo además información sobre los avances y los errores más comunes.

Cuando el Consejo Consultivo de Santiago del Estero designó a Santa Fe como sede del XXX Congreso Argentino de Pediatría, sentimos el peso de una enorme responsabilidad y, al aceptarla, nos planteamos la posibilidad de realizar algunos cambios que, de ser efectivos, pudieran trascender más allá de este Congreso.

Con la colaboración de la Comisión Directiva de la S.A.P., que ha sido continua desde la puesta en marcha del nuevo Reglamento de Congresos y el asesoramiento técnico de integrantes del Comité Organizador, se encargó el diseño de un programa de computación que permitiera el manejo ordenado de todo el evento. Este programa, propiedad de la S.A.P., podrá ser utilizado, de aquí en más, para todo tipo de reuniones científicas. Su diseño permitirá adaptarlo a las situaciones, sin duda cambiantes, que se irán presentando.

Apoiados en él, se ha realizado, hasta ahora, un manejo sin intermediarios de las distintas actividades relacionadas con el encuentro. Teniendo como meta un equilibrado control de los gastos, ya que debido a los cambios producidos en la economía del país no es posible contar con la ayuda de sub-sidios, el recurso genuino debe provenir de la inscripción que abonará cada participante y de la colaboración de las empresas ligadas al quehacer médico.

Los Congresos Argentinos pertenecen a la Sociedad Argentina de Pediatría en su conjunto. Si generaran algún beneficio económico, el mismo se distribuirá equitativamente de acuerdo al reglamento y esos fondos serán destinados al mejoramiento del recurso humano que se dedica a atender niños en todo el país.

Nuestra Sociedad, con la unión de todos sus miembros tras claros objetivos —la defensa de la niñez y la búsqueda continua de la excelencia— tendrá, necesariamente, un futuro venturoso.

Dr. Daniel Beltramino
Presidente

XXX Congreso Argentino de Pediatría

Artículo original**Significación clínica de la infección intraamniótica en mujeres con amenaza de parto prematuro y membranas intactas: metanálisis**

Dr. CARLOS A. GRANDI*

RESUMEN

Introducción. Evidencias crecientes sugieren una asociación entre la infección intrauterina subclínica y el parto prematuro espontáneo, responsable de la mayoría de los casos de nacimiento prematuro.

Para conocer la verdadera significación clínica de la infección intramniótica se utilizó la técnica del *metanálisis* para combinar los resultados de varios estudios independientes publicados.

La hipótesis es que las embarazadas en trabajo de parto prematuro espontáneo con membranas intactas presentan un mayor grado de infección intramniótica subclínica y mayor probabilidad de terminar en parto prematuro.

Material y métodos. Se realizó una búsqueda bibliográfica manual y computarizada de todos aquellos trabajos publicados que pudieran responder a la hipótesis. Se evaluó la calidad metodológica. La elaboración estadística consistió en el cálculo del *odds ratio* (OR) *conjunto o típico* como estimación del tamaño del efecto.

Resultados. La incidencia global de cultivo positivo del líquido amniótico fue del 12,2% (10,2-14,4). El metanálisis se basó en once trabajos que incluyeron 800 embarazos. El OR típico de parto prematuro alcanzó a 8 (IC 95% 4,22-15,7) ($p < 0,05$). En presencia de un cultivo negativo la probabilidad del parto prematuro fue del 44,8% pero, luego del metanálisis, ascendió al 87,5% con cultivo positivo.

Conclusiones. La presente revisión provee suficientes evidencias de que la infección intramniótica se asocia con la amenaza del parto prematuro.

Palabras claves: parto prematuro, líquido amniótico, infección, metanálisis.

SUMMARY

Objective: Recent evidences suggest that there is an association between subclinical intrauterine infection and spontaneous preterm delivery, which is responsible of most cases of preterm birth.

In order to investigate the clinical significance of intraamniotic infection, we combined the results of several reported studies through the so-called *meta-analysis* technique.

The hypothesis is that pregnancies coursing an spontaneous premature labor with intact membranes show a greater incidence of subclinical intraamniotic infection and more probabilities of inducing a premature delivery.

Materials & methods: We searched for those reported studies that considered this hypothesis and evaluated their methodologic quality. The statistical procedure was carried out through the estimation of the *typical odds ratio* (OR) as a measure of the size effect.

Results: The overall incidence of amniotic fluid positive cultures was 12.2% (10.2-14.4). The meta-analysis is based on 11 different studies including 800 pregnancies. The typical OR of premature delivery reached 8 (95% confidence interval: 4.22-15.7) ($p < 0.05$). In cases of negative cultures, the likelihood of premature delivery was 44.8%, but it raised to 87.5% with positive culture after the meta-analysis.

Conclusions: This overview gives enough evidence of the association between intraamniotic infection and premature labor.

Key words: preterm labor, amniotic fluid, infection, meta-analysis.

ARCH ARG PEDIATR/1993/VOL. 91:322

INTRODUCCION

El parto prematuro continúa siendo la principal causa de mortalidad perinatal¹, neonatal tardía² y postneonatal³ en nuestro medio y su reducción es el objetivo de toda intervención terapéutica.

El parto prematuro espontáneo es responsable de la mayoría de los casos de nacimiento pretérmino⁴. Evidencias crecientes en nuestro medio^{5,6} y la bibliografía internacional^{7,8} sugieren una fuerte asociación entre la infección intrauterina y el parto prematuro.

Esta condición es generalmente *subclínica* y requiere estudios microbiológicos para un diagnóstico de certeza. La detección precoz de la invasión de la cavidad amniótica es un importante objetivo clínico, ya que los recién nacidos (RN) de

* Sector Informática y Perinatología. Hospital Materno-Infantil "Ramón Sardá".

Correspondencia: Dr. Carlos A. Grandi, Coronel Díaz 2017, 5 "D" (1425), Capital Federal.

madres con infección intramniótica tienen un mayor riesgo de complicaciones, tanto infecciosas como no infecciosas⁸.

Además, las embarazadas con infección de la cavidad amniótica están expuestas a un mayor riesgo de desarrollar una corioamnionitis clínica, fracaso de la uteroinhibición y ruptura espontánea de las membranas.⁸

El *objetivo* del presente estudio fue determinar, mediante la técnica del metanálisis, si la infección intramniótica sin ruptura de las membranas se asocia con un mayor riesgo de parto prematuro.

Población

Criterios de inclusión: Fueron incorporados todos aquellos trabajos que presentaban estudios microbiológicos del líquido amniótico (LA) en embarazadas en trabajo de parto prematuro (menos de 36 semanas completas de edad gestacional -EG-) con membranas íntegras.

Criterios de exclusión: Fueron excluidos aquellos trabajos que no presentaban la *proporción* de nacimientos prematuros o en los cuales la tabla de contingencia poseía un valor 0.

Sin embargo, y a los fines del presente estudio, se presentan los resultados de aquellos trabajos que, siendo excluidos para la técnica del metanálisis, mostraron una asociación entre el cultivo del LA y el parto prematuro.

Evaluación de la calidad metodológica

1. *Control del sesgo de selección al ingreso al estudio.*

En 72% (8/11) de los trabajos se incluyeron embarazos consecutivos en trabajo de parto pretérmino y documentando las membranas intactas. Los criterios de exclusión fueron similares para todos (RPM, CA clínica, metrorragias importantes, etc.). Miller seleccionó a su población; el estudio de Leigh es retrospectivo y solamente incluyó aquellos casos con tocólisis exitosa, mientras que Duff estudió los casos de tocólisis fallida.

2. *Control del sesgo de selección después del ingreso.*

En el análisis final de los 11 estudios se incluyeron todas las pacientes enroladas.

3. *Control del sesgo en la medición del punto final.*

A los efectos del presente metanálisis se adoptó como "gold patrón" el resultado del cultivo del líquido amniótico (positivo/negativo) y la edad gestacional al parto (<37 semanas/>=37 semanas) como variable dependiente.

MATERIAL Y METODOS

En la sección de Informática del Hospital Materno Infantil "Ramón Sardá" se realizó una búsqueda bibliográfica manual y computarizada (Medline, O.D.P.T)¹³ de todos los trabajos publicados en la última década (ver Apéndice) desde los cuales se recogieron y procesaron los datos.

Elaboración estadística

El postulado fundamental que soporta una revisión de más de un trabajo es que, si éstos responden a iguales preguntas, deberían arrojar respuestas que apunten en la misma dirección pero por el efecto del azar.

Se ha desarrollado una variedad de técnicas para combinar los resultados de diferentes estudios pero, sin embargo, no distinguen entre pequeños estudios con grandes "efectos" y extensos estudios con pequeños "efectos" y, por lo tanto, no estiman el *verdadero* tamaño del efecto.

El *metanálisis*, metodología aplicable a cualquier pregunta en investigación, es una manera de combinar los resultados de varios estudios independientes sobre un tema específico⁹. Fue desarrollado por Glass en 1977¹⁰, y sus *objetivos* son¹¹:

1. Aumentar el poder estadístico (1-Beta), a través del incremento en el tamaño de la muestra;
2. resolver incertidumbres cuando los trabajos no concuerdan ("¿cuál estudio creer?");
3. mejorar la estimación del "tamaño del efecto"¹², que es el grado en el cual un fenómeno está presente en la población;
4. responder preguntas no planteadas al comienzo del estudio.

Para aquellos trabajos con variables categóricas, medidas en escala nominal, en los que no se pudo calcular el odds ratio (OR), se utilizó la prueba exacta de Fisher de una cola (ver *Tabla 3*). Para variables cuantitativas, medidas en escala de razón, se usó la prueba de Student (1 cola) y en un solo caso (Nº 11) la prueba de la mediana. El método de Mantel-Haenzel¹⁵ y sus modificaciones¹⁶ para combinación de tablas 2x2 tiene varias propiedades útiles: compara cada diagnóstico (o tratamiento) con su propio control, sopesa los estudios de acuerdo con su *tamaño muestral* y permite un test para *homogeneidad*, así como la estimación del *tamaño del efecto*.

Para cada estudio se comparó el número de casos de RN pretérminos (EG < 37 semanas) asociados a cultivo positivo del LA (O) con el N° *esperado* (E) bajo la hipótesis nula de que la probabilidad de PP no se relaciona con la infección (O - E = 0). También se calculó la *varianza* (V) de los casos

observados menos los esperados (O - E). Los valores de O - E y V de cada trabajo fueron entonces sumados para producir un *gran total* (GT) y una *varianza total* (VT); la relación $GT/\sqrt{V_t}$ o "Z" examina la significación.

A posteriori se calculó, para cada estudio, el *riesgo de parto prematuro asociado a infección del LA* mediante la fórmula:

$$OR = \exp(2.718) [(O-E)/V]$$

y su *intervalo de confianza* (IC) al 95%:

$$\exp[(O-E/V) \pm 1.96/\sqrt{V}]^{17}.$$

El OR *conjunto* o *típico* fue estimado como:

$$\exp(GT/VT \pm 1.96/\sqrt{V_t}).$$

El porcentaje de *incremento* o *reducción* del daño (r) se calculó así:

$$100 \pm 100 (\exp[GT/VT])$$

y se expresó con su desviación estándar (+/- r/2).

Por último, y siguiendo a Chalmers⁹, se utilizó su *nomograma* (Gráfico 1) para estimar el efecto del diagnóstico de la infección del LA (OR típico e IC 95%) sobre la probabilidad del parto prematuro, partiendo de la prevalencia con cultivo negativo. Esto puede ser de utilidad si se desean estimar las probabilidades máxima y mínima del PP en una determinada población.

RESULTADOS

Seis estudios (Nros. 1,2,3,6,7 y 9) incluyeron pacientes con EG entre 20 y 35 semanas, uno (N° 11) entre 23 y 34 semanas, dos entre 26 y 32 semanas (Nros. 8 y 10) y en dos (Nros. 4 y 5) la EG figuraba solamente como "menores de 37 semanas".

Para la elaboración estadística del metanálisis, solamente *cuatro* estudios, que incluyeron 358 embarazos (rango 30 a 264), aportaron información suficiente (Nros. 1,2,3 y 8). Esto es, la *proporción* de RN prematuros y de término ("punto final") en presencia o no de cultivo positivo del LA ("patron de oro").

En los trabajos de Leigh (N° 5), Skoll (N° 9), Duff (N° 7) y Harger (N° 10), uno de los casilleros de la tabla de contingencia incluía el valor O; Gavett (N° 6) y Watts (N° 11) reportaron solamente la media (+/-DS) de la EG al parto y en la publicación de Weibel (N° 4) los datos son incompletos.

El *riesgo* de parto prematuro en presencia de cultivo positivo del LA fue mayor en todos los estudios y en dos de ellos (Wahbeh y Romero) alcanzaron significación estadística (el intervalo de confianza *no* incluyó el valor 1; (Tabla 2). El ID *típico* de PP alcanzó a 8 (IC 4,22-15,7) (p<.05) en comparación con el cultivo negativo y este valor implica un incremento del 900% (+/-142) en la probabilidad de PP en presencia de un cultivo positivo.

Consistencia interna de los trabajos

La tendencia del OR de cada trabajo fue mayor de 1; los intervalos de confianza (estimación de la *variabilidad* del efecto) se superponen, sugiriendo que las diferencias entre los ID son explicables por efecto del azar.

Cuatro trabajos (Leigh, Gravett, Skoll y Watts) que reunieron 345 observaciones hallaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de PP con cultivo positivo. Duff, en 24 pacientes enro-ladas y Weibel en 35, hallaron 2 de cultivo positivo pero no asociados a PP (p=1), mientras que Harger, en 38 pacientes estudiadas, no encontró ningún cultivo positivo (Tabla 3).

La *incidencia global* de cultivo positivo del líquido amniótico en los 11 trabajos analizados fue de 12.23% (98/800) con un IC de 10,2-14,4%. Sin embargo y debido a las diferencias en el tamaño de la muestra, en la definición del parto prematuro y en las técnicas microbiológicas empleadas, no es sorprendente que la *variabilidad* del porcentaje de pacientes con cultivo positivo fuera tan amplia (rango 9% a 40%) (Tabla 1).

En presencia de un cultivo negativo la probabilidad del parto prematuro fue de 44.8% (223/497) con la aplicación del metanálisis, pero ascendió a 87.5% (63/72) con cultivo positivo (Gráfico 1).

CONCLUSIONES

La presente revisión, primera en nuestra experiencia en lengua inglesa y/o española, mostró suficientes evidencias de que la infección intramniótica diagnosticada por amniocentesis transabdominal en ausencia de RPM se asoció con mayor riesgo de parto prematuro.

DISCUSION

En nuestros intentos de *reducir* los sesgos y la posibilidad de azar en esta revisión, inevitablemente emerge la incertidumbre sobre la *representatividad* de los datos que pudimos reunir para el análisis.

No hay *reglas* rígidas y rápidas sobre cuáles estudios son suficientemente similares para ser agrupados en una revisión. Aunque *diferentes* poblaciones pueden mostrar diferencias en el *tamaño* de las respuestas, éstas son posiblemente más acentuadas en la *extensión* del efecto que en la *dirección* del mismo, como se puede apreciar en el presente metanálisis.

Hay evidencias de que estudios basados en muestras relativamente *pequeñas*, no solamente tienden a ser *metodológicamente* menos satisfactorios que los *grandes*, sino que también son más

susceptibles de sesgos en su población¹⁸. Esto podría explicar los hallazgos de Duff (n = 24).

Otro sesgo importante, pero difícil de reducir, es aquel derivado de la suspensión de publicación de trabajos con resultados "desalentadores" por parte de los autores, o la tendencia entre los investigadores, revisores y editores a permitir que la dirección y significación estadística de los resultados influyan en las decisiones de remitir y publicar. Se tendrá más confianza en las conclusiones de un metanálisis que encuentre un efecto significativo si se incluyera un gran número de estudios negativos no publicados (mayor dificultad para rechazar la hipótesis nula).

El intervalo de confianza que rodea al ID típico (4,22-15,7), basado en los datos actuales que han podido reunirse, debería usarse para indicar el rango de incertidumbre que existe sobre el relativo mérito de los estudios y la probabilidad de estimar el riesgo de PP con cultivo positivo (ver nomograma, Gráfico 1).

Aunque la comparación de medias (\bar{X}) de variables continuas puede aumentar las probabilidades de hallar diferencias significativas entre grupos, éstas pueden ser irrelevantes o, más grave aún, pueden ocultar diferencias en raros eventos que son de gran importancia (por ejemplo, tratamientos anteparto vs. prematurez).

A pesar de que existen riesgos de RPM con la amniocentesis (Leigh y col., ver Apéndice), sus ventajas serían, en casos de amenaza del parto prematuro: a) utero inhibición en presencia de inmadurez pulmonar fetal y b) no uteroinhibir con infección confirmada del LA por gérmenes probablemente patógenos (StB, Listeria y Neisseria), ya que disminuirá el riesgo de atrasar el parto y potencialmente empeorar las infecciones clínicas materno-feto-neonatales.

Para sortear las dificultades en demostrar una relación causa-efecto se requerirá: a) demostrar que la infección precede el trabajo de parto y no a la inversa; b) que los cultivos son positivos con menor frecuencia en embarazos comparables en trabajo de parto a término y c) que los ATB en los infectados reducen el parto prematuro.

Debido a la elevada prevalencia de RN pretérmino en nuestra población y a las crecientes evidencias de lesiones histológicas en las placentas (corioamnionitis) debidas a infecciones^{5,6} son necesarios estudios para demostrar la presencia directa de gérmenes o sus mediadores bioquímicos

(endotoxinas, citoquinas, glucosa) en el LA en pacientes que consultan por APP.

En una futura etapa se requerirán estudios controlados y al azar sobre el efecto coadyuvante de la administración (empírica o no) de antibacterianos en las APP con RPM o sin ella (como ya han comenzado en EE.UU., de tipo multicéntricos) para intentar prevenir este devastador problema en la salud pública de la Argentina.

Apéndice

1. Miller, J.; Pupkin, G.; Gale, H.: *Bacterial colonization of amniotic fluid from intact fetal membranes*. Am J Obstet Gynecol 1980; 136: 796-804.
2. Bobitt, J.R.; Hayslip, C.C.; Damato, J.: *Amniotic fluid infection as determined by transabdominal amniocentesis in patients with intact membranes in premature labor*. Am J Obstet Gynecol 1981; 140: 947-952.
3. Wahbeh, C.J.; Hill, G.B.; Eden, R.D. et al.: *Intra-amniotic bacterial colonization in premature labor*. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 738-742.
4. Weible, D.R.; Randal, H.W.: *Evaluation of amniotic fluid in preterm labor with intact membranes*. J Reprod Med 1985; 30: 777.
5. Leigh, J.; Garite, T.J.: *Amniocentesis and the Management of premature labor*. Obstet Gynecol 1986; 67: 500-506.
6. Gravett, M.G.; Hummel, D.; Eschenbach, D.A. et al.: *Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis*. Obstet Gynecol 1986; 67: 229-237.
7. Duff, P.; Kopelman, J.N.: *Subclinical intra-amniotic infection in asymptomatic patients with refractory preterm labor*. Obstet Gynecol 1987; 69: 756-759.
8. Romero, R.; Sirtori, M.; Oyarzun, E. et al.: *Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes*. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 817-824.
9. Skoll, M.A.; Moretti, M.L.; Sibai, B.: *The incidence of positive amniotic fluid cultures in patients in preterm labor with intact membranes*. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 813-816.
10. Harger, J.H.; Meyer, M.P.; Amortegui, A., et al.: *Low incidence of positive amniotic fluid cultures in preterm labor at 27-32 weeks in the absence of clinical evidence of chorioamnionitis*. Obstet Gynecol 1991; 77: 228-234.
11. Watts, D.H.; Krohn, M.A.; Hillier, S.L., et al.: *The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor*. Obstet Gynecol 1992; 79: 351-357.

Agradecimiento

A la Dra. Cecilia Argeri (fallecida en el transcurso de las correcciones del presente estudio), por su valiosa revisión del manuscrito y la redacción del resumen en inglés.

TABLA 1
Cultivo del líquido amniótico y parto prematuro sin RPM

N°	Autor	Año	n	Cultivo +	
				n	%
1	Miller	1980	30	17	56
2	Bobitt	1981	31	8	25
3	Wahbeh	1984	33	7	21
4	Weibel	1985	35	1	3
5	Leigh	1986	59	7	12
6	Gravett	1986	54	13	24
7	Duff	1987	24	1	4.2
8	Romero	1989	264	24	9
9	Skoll	1989	127	7	5.5
10	Harger	1991	38		
11	Watts	1992	105	20	19

R.P.M: Ruptura prematura de membranas

TABLA 2
Riesgo de parto prematuro sin RPM según cultivo del líquido amniótico (Metanálisis)

Estudio	Cultivo del líquido amniótico		Odds ratio (I.C. 95%)	Gráfico del O.R. e intervalo de confianza							
	Pos.	Neg.		0,01	0,1	0,5	1	2	10	100	
	n	(%)	n	(%)							
Miller et al.	14/17	(82)	9/13	(69)	2,07	(0,29–15,95)					
Bobitt et al.	7/8	(87)	12/23	(52)	4,13	(0,81–20,8)					
Wahbeh et al	5/7	(71)	2/26	(7)	40,4	(5,57–304,7)					
Romero et al.	23/24	(96)	87/240	(36)	11,47	(4,9–26,8)					
O.R. típico	(O–E= 19,27; Var.= 9,24)			8,0 (4,22–15,7)							
Porcentaje de incremento (+/-DS) =				900+/-142%							

TABLA 3
Edad gestacional e incidencia de parto prematuro sin RPM según cultivo del líquido amniótico

Estudio	Cultivo del líquido amniótico				p
	Positivo		Negativo		
	n	(%)	n	(%)	
Gravett	29.2+/-3 sem (n=6)		36.2+/-4 sem (n=48)		< 0.05 #
Watts	27.5 sem (n=20)		36 sem (n=85)		< 0.002 @
Leigh	7/7	(100)	26/52	(50)	< 0.0008 *
Duff	0/1		11/23	(47)	1*
Skoll	7/7	(100)	76/120	(63)	< 0.001 #
Weibel	n= 1		s/d		
Harger	n= 0		s/d		

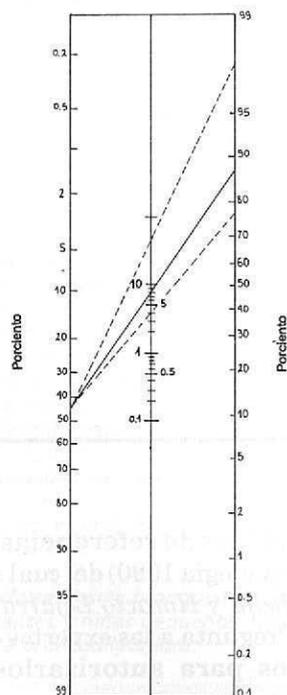
RPM: Ruptura prematura de membranas

s/d: sin datos

Prueba de Student (1 cola)

@ Prueba de la mediana

* Prueba exacta de Fisher (1 cola)



Likelihood Ratio
Parto Prematuro
Cultivo Negativo

O.R. Típico
(I.C. 95 %)

Likelihood Ratio
Parto Prematuro
Cultivo Positivo

GRÁFICO 1
Probabilidad de parto prematuro según cultivo del líquido amniótico y O.R. (Metanálisis)

BIBLIOGRAFIA

1. Grandí, C.; Illia, R.; García, H. et al.: *Diagnóstico de situación perinatal 1988*. Rev Hosp Mat Inf "Ramón Sardá" 1992; 11 (1): 4-36.
2. Grandí, C.; Largaña, A.M.: *Mortalidad Neonatal*. En A.M. Largaña y col. Neonatología. Ed. Ergón. Buenos Aires, 1982: 122-146.
3. De Sarasqueta, P.; Basso, G.: *Mortalidad postneonatal en la ciudad de Buenos Aires en 1987*. Arch Arg Pediatr 1988; 86: 327-333.
4. Grandí, C.; Di Marco, I.; Anido, P. y col.: *Prevención de la prematuridad mediante la utilización del enfoque de riesgo*. Rev Hosp Mat Inf "Ramón Sardá" 1992; 11 (2): 24-37.
5. Mazzitelli, N. de Sarasqueta, P.; Serjman, M. et al.: *Frecuencia de la corioamnionitis y el edema vellositario en las placentas de los prematuros de muy bajo peso*. Arch Arg Pediatr. 1991; 89: 214-218.
6. Grandí, C.; Fuksman, R.; García, H. et al.: *Parto prematuro: su relación con la infección ovular*. Rev Hosp Mat Inf "Ramón Sardá" 1993; 12 (1): 13-16.
7. Minkoff, H.: *Prematurity: Infection as an etiologic factor*. Obst Gynecol 1983; 62: 137.
8. Romero, R.; Mazor, M.: *Infection and preterm labor*. Clin Obstet Gynecol 1988; 31: 553.
9. Chalmers, I.; Enkin, M. and Keirse, M.: *Effective Care in Pregnancy and Childbirth*. Oxford Univ. Press, 1992.
10. Glass, G.V.: *Integrating findings: The meta-analysis of research*. In Review of Research in education. Shulman LS (editor). Peacock, 1977.
11. Sacks, H.; Berrier, J.; Reitman, D. et al.: *Meta-analysis of randomized controlled trials*. N Engl J Med 1987; 316: 450-5.
12. Dawson-Saunders, B.; Trapp, R.G.: *Basic and clinical biostatistics*. Appleton & Lange (Ed.). Connecticut, 1990: 222.
13. Chalmers, I. (Ed). *Oxford Database of Perinatal Trials*. Version 1.2. Autumn, 1991.
14. Chalmers, T.C.; Berrier, J, Sacks, H.G. et al.: *Meta-analysis of clinical trials as a scientific discipline. II: Replicate variability and comparisons of studies that agree and disagree*. Stat Med 1987; 6: 733-744.
15. Mantel, N.; Haenzel, W.: *Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease*. JNCL 1959; 22: 719-48.
16. Yusuf, S.; Peto, R.; Lewis, J.; Collins, R et al.: *Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials*. Prog Cardiovasc Dis 1985; 27: 335-71.
17. Cox, D.R.; Oakes, D.: *Analysis of Survival Data*. London: Chapman & Hall. 1984.

El libro "Prueba de esfuerzo en niños sanos -estándares de referencias de variables fisiológicas" (Premio Sociedad Argentina de Cardiología 1990) del cual son autores los Dres. Gustavo G. Berri, Marta S. López, Inés Abella y Horacio Lejarraga, puede ser consultado para complementar la respuesta a la Pregunta a los expertos del Dr. Berri: **¿Se debe solicitar ergometría en los niños para autorizarlos a prácticas deportivas?** publicada en el N° 5/93 de Archivos.

Artículo original

Evaluación de la función pulmonar en lactantes con asma*

Dres. ALEJANDRO TEPER, CARLOS KOFMAN, ALBERTO MAFFEY, JOSE ALDUNCIN, BENIGNO GALIZZI y GUILLERMO BAYLEY BUSTAMANTE**

RESUMEN

Introducción. Diversos factores pueden condicionar la obstrucción bronquial de los lactantes y niños pequeños. En los últimos años se han desarrollado diferentes técnicas que posibilitan la medición de la función pulmonar en este grupo etario. Los objetivos de la presente investigación fueron: estudiar la función respiratoria en los niños asmáticos menores de 2 años de edad, evaluar la reactividad bronquial a la metacolina y determinar la respuesta broncodilatadora a un agonista β_2 simpaticomimético.

Material y métodos. Se estudiaron 18 pacientes (11 varones y 7 mujeres) con una edad decimal media de 1.1 años (rango: 0.5 a 1.8 años). Se determinaron los siguientes parámetros funcionales: 1) Compliance estática (Crs) y Resistencia (Rrs) del sistema respiratorio a través de la técnica de la oclusión simple y 2) Flujo Máximo a Capacidad Residual Funcional (VmaxFRC) basal mediante la técnica de la compresión tóracoabdominal. Se evaluaron, además, la reactividad bronquial mediante la prueba de provocación con metacolina (PC_{40} , VmaxFRC) y la respuesta broncodilatadora del VmaxFRC (RBD VmaxFRC) luego de la inhalación de salbutamol.

Resultados. Los resultados obtenidos se compararon con los valores teóricos normales disponibles en la bibliografía y fueron los siguientes:

- La Crs media ($\bar{X} \pm DS$) fue de 1.90 ± 0.8 ml/cmH₂O/kg y la Rrs media ($\bar{X} \pm DS$) fue de 0.03 ± 0.01 cmH₂O/ml/sec.
- El VmaxFRC basal medio ($\bar{X} \pm DS$) de nuestra población fue de 330 ± 115 ml/seg, lo que representa el $98 \pm 26\%$ del valor teórico normal según las ecuaciones de Hanrahan (Boston).
- La PC_{40} media ($\bar{X} \pm DS$) fue de 2.6 ± 2.4 mg/ml.
- La RBD fue significativa luego de la provocación bronquial, ya que todos los pacientes tuvieron una mejoría del VmaxFRC, alcanzando un promedio de 86% con respecto al valor basal.

Conclusiones. La Crs y la Rrs de los lactantes estudiados no difirieron de las halladas en los niños sanos.

- El calibre de las vías aéreas inferiores de los lactantes asmáticos asintomáticos fue similar al de los niños normales.
- La provocación con metacolina evidenció que la población estudiada presentó hiperreactividad bronquial, aunque para poder afirmar que todos los lactantes asmáticos son hiperreactivos es necesario realizar nuevos estudios en lactantes normales. La metacolina es un agente broncoconstrictor inespecífico efectivo para realizar pruebas de provocación bronquial en lactantes asmáticos.

- El salbutamol es una droga broncodilatadora efectiva en los lactantes asmáticos.

Palabras claves: asma bronquial, pruebas de función pulmonar en lactantes y niños pequeños, hiperreactividad bronquial, respuesta broncodilatadora.

SUMMARY

Introduction. Bronchial obstruction in infants and toddlers may be influenced by several factors. During last years different assays have been developed in order to measure pulmonary function in this age group. The goals of this paper were to measure respiratory function in asthmatic children aged less than 2 years, investigate bronchial reactivity to metacholine and to examine bronchodilating response to a sympathomimetic β_2 agonist.

Materials & methods. Eighteen patients were studied (11 males, 7 females), with a median age of 1.1 years (range 0.5 to 1.8 years). The following functional parameters were measured: 1) Static compliance (SCR) and Static Resistance (SRr) of respiratory tract by means of a simple occlusion technique, and 2) Maximal flux with basal Functional Residual Capacity (FRCVmax) by means of the thoracoabdominal compression technique. Bronchial reactivity was measured with a challenge of metacholine (PC_{40} , FRC Vmax) and the bronchodilating response of FRC Vmax (BDR FRC Vmax) after inhalation of salbutamol.

Results. The results were compared with normal theoretical values as described and they were the following:

- Median SCR ($\bar{X} \pm SD$) was of 1.90 ± 0.8 ml/cmH₂O/kg and median SRr ($\bar{X} \pm SD$), 0.03 ± 0.01 cmH₂O/ml/sec.
- Median basal FRC Vmax ($\bar{X} \pm SD$) of our population was of 330 ± 115 ml/sec, which represents $98\% \pm 26\%$ of theoretical normal value according to Hanrahan equations (Boston).
- Median PC_{40} ($\bar{X} \pm SD$) was of 2.6 ± 2.4 mg/ml.
- BDR was significant after bronchial challenge, as in all patients an improvement of FRC Vmax was observed, with an average of 86% with respect to basal value.

Conclusions. The authors conclude that the SCR and SRr of children studied did not differ from those observed in healthy children.

Metacholine challenge showed that the group studied exhibited bronchial hyperreactivity, although further studies are required in healthy infants in order to assert that all asthmatic infants have bronchial hyperreactivity. Metacholine is an effective inespecific bronchoconstrictor that can be used in challenge test in asthmatic infants.

Salbutamol is an effective bronchodilating drug in asthmatic infants.

Key words: bronchial asthma, pulmonary function essays in infants and toddlers, bronchial hyperreactivity, bronchodilating response.

* Premio al mejor Trabajo sobre Asma Bronquial presentado en el V Congreso Brasileiro de Pneumologia Pediátrica - V Congresso Latinoamericano de Fibrose Cística. Recife, Brasil. Abril de 1993.

** Centro Respiratorio. Hospital de Niños "Dr. R. Gutiérrez". Correspondencia: Gallo 1330 (1425) Capital Federal. Argentina.

INTRODUCCION

El asma bronquial se caracteriza por presentar obstrucción recurrente de la vía aérea, reversible espontáneamente o por la acción de los broncodilatadores¹.

La obstrucción bronquial es una manifestación común de los niños pequeños, que se produce como respuesta a diferentes estímulos desencadenantes. Si bien algunos lactantes presentan esta sintomatología dentro de los primeros dos años de vida, coincidiendo con cuadros respiratorios virales, otros continuarán presentando crisis obstructivas durante varios años, constituyendo el grupo de niños con asma bronquial. Por ello, la sola presencia de un episodio de sibilancias en la lactancia no permite diferenciar una bronquiolitis viral de un primer episodio de asma, ni pronosticar la evolución futura de estos pacientes².

El sustrato fisiopatológico del asma es la hiperreactividad bronquial, la cual a su vez, está determinada fundamentalmente por la inflamación de las paredes bronquiales^{3,4}. En pacientes hiperreactivos, la exposición ante distintos agentes desencadenantes (virus, alérgenos, frío, etc.) provoca obstrucción de las vías aéreas.

El examen funcional respiratorio es el único método de diagnóstico capaz de determinar fehacientemente la presencia y magnitud de la obstrucción bronquial^{5,6}. Asimismo, permite valorar las modificaciones que se producen frente a la exposición a agentes broncodilatadores o broncoconstrictores^{7,8,9}. El análisis de la curva de provocación con drogas espasmogénicas permite establecer objetivamente el grado de reactividad bronquial.

La función respiratoria en niños mayores y en adultos ha sido extensamente estudiada. En los niños pequeños, los exámenes funcionales se han perfeccionado a fines de la década del 80, merced al advenimiento de nuevas y sofisticadas técnicas de medición^{10,11,12}.

Los objetivos de la presente investigación fueron: estudiar la función respiratoria en los niños asmáticos menores de 2 años de edad, evaluar la reactividad bronquial a la metacolina y determinar la respuesta broncodilatadora a un agonista β_2 simpaticomimético.

Población

Ingresaron al protocolo de estudio los pacientes atendidos en el Centro Respiratorio del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" entre marzo y noviembre de 1992, que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

1. Diagnóstico clínico de asma bronquial según:
 - a. Antecedentes de 3 ó más episodios de obstrucción bronquial diagnosticada por un médico.
 - b. Antecedentes familiares de asma o alguna otra manifestación clínica de atopía (rinitis alérgica, eczema o urticaria) en parientes de 1er. orden.
 2. Menores de 2 años de edad.
 3. Situación de intercrisis, con auscultación pulmonar normal y oximetría de pulso superior a 96%.
 4. Ausencia de medicación broncodilatadora en las últimas 24 horas.
- Los criterios de exclusión fueron los siguientes:
1. Infección viral de vías aéreas superiores en las últimas 4 semanas.
 2. Haber recibido medicación esteroidea o con cromoglicato disódico en las últimas 4 semanas.
 3. Antecedente de infección respiratoria bacteriana.
 4. Antecedente de infección viral grave con secuela (bronquiolitis necrotizante).
 5. Fibrosis quística.
 6. Patología aspirativa (reflujo gastroesofágico patológico y/o microaspiración).
 7. Malformaciones pulmonares o de vías aéreas.
 8. Displasia broncopulmonar.
 9. Cardiopatía congénita.
 10. Desnutrición de 2º y 3er. grado.

Se obtuvo el consentimiento firmado de los padres luego de una información oral y escrita.

MATERIAL Y METODOS

El examen funcional respiratorio consistió en la medición de la Compliance (Crs) y Resistencia (Rrs) del sistema respiratorio, en la obtención de curvas de flujo/volumen espiratorias parciales forzadas, la evaluación de la reactividad bronquial a la metacolina y el análisis de la respuesta broncodilatadora al salbutamol.

Los estudios se realizaron mediante un sistema computarizado Sensormedics modelo 2600. Los flujos fueron obtenidos mediante un neumotacómetro Fleisch de 30 lpm conectado directamente a una máscara facial adaptable herméticamente alrededor de la boca y las fosas nasales del niño. El sistema posibilita integrar las señales de flujo con las de volumen, lo que permite visualizar en pantalla las curvas resultantes en tiempo real.

Previo al estudio se administró una dosis de 50 a 100 mg/kg de hidrato de cloral por vía oral para conseguir una sedación apropiada.

Durante el estudio el paciente permaneció en

decúbito dorsal, con la cabeza recta en ligera hiperextensión. La saturación arterial de oxígeno y la frecuencia cardíaca fueron monitorizadas en forma continua mediante un oxímetro de pulso Biochem Microspan 9090-A.

Inicialmente se evaluó la Compliance (Crs) y la Resistencia (Rrs) del sistema respiratorio mediante la técnica de la oclusión simple¹³. Se utilizó para ello una válvula de oclusión a pistón neumático dual, con espacio muerto de 5 cc, controlado por la computadora. La oclusión fue mantenida el tiempo suficiente para permitir una presión de oclusión de la vía aérea hasta alcanzar un plateau de 100 milisegundos, y el umbral de flujo inspiratorio del obturador fue de 100 ml/segundo. La generación del reflejo de Hering-Breuer, a través de esta técnica, permitió calcular ambos parámetros. Se realizaron 10 mediciones para obtener un valor medio de Crs estática y Rrs del sistema respiratorio.

Las curvas parciales de flujo/volumen se obtuvieron mediante la técnica de la compresión torácico-abdominal^{11,12}. Para ello, se colocó un chaleco inflable rodeado por otro inextensible alrededor del tórax y del abdomen del paciente, abarcando desde las axilas hasta el pubis, con los brazos por fuera de los chalecos. Un tanque reservorio de aire conectado al chaleco inflable transmite la presión para producir una rápida compresión torácico-abdominal al final de la inspiración. El parámetro funcional analizado fue el Flujo Máximo a Capacidad Residual Funcional (VmaxFRC). Se aplicaron al chaleco presiones progresivamente crecientes desde 20 cmH₂O hasta obtener el valor máximo de VmaxFRC, antes de producirse la limitación al flujo aéreo. Los valores obtenidos se compararon con las tablas de controles normales de Hanrahan (Boston).

Se evaluó la reactividad bronquial a la metacolina según la técnica de Cockroft modificada. La metacolina se diluyó en solución salina a concentraciones crecientes a partir de 0.156 mg/ml hasta 25 mg/ml. La solución se administró mediante un nebulizador Bennet con máscara facial. El output del mismo es de 0.25 ml/min con flujo de aire de 4 l/m. El niño inhaló cada solución durante 2 minutos, respirando a volumen corriente. Se midió el VmaxFRC a los sesenta segundos de finalizada cada nebulización. Inicialmente, se evaluó la reactividad bronquial a la solución salina y luego a las concentraciones crecientes de metacolina. Se aplicó al chaleco la misma presión utilizada para obtener el VmaxFRC basal. La prueba finalizó al obtenerse una caída del VmaxFRC

igual o mayor al 40% respecto del VmaxFRC post-salino o luego de haberse nebulizado la solución de mayor concentración de metacolina. Se confeccionó una curva dosis-respuesta para determinar la concentración de metacolina que produjo una caída del 40% del VmaxFRC (Gráfico 1).

Este valor se denominó Dosis de Provocación 40 (PC₄₀). La variación del VmaxFRC se determinó por la siguiente fórmula:

$$\text{Var. VmaxFRC} = \frac{\text{VmaxFRC P.sal.} - \text{VmaxFRC P.mtch.}}{\text{VmaxFRC P.sal.}} \times 100$$

Finalmente, se nebulizó a los pacientes con 2 cc de solución salina y 1 gota/kg de salbutamol al 0.5%. Se empleó un nebulizador Bennet con máscara facial, con un flujo de aire de 4 l/m. Se evaluó la respuesta broncodilatadora calculando la variación del VmaxFRC a los 15 minutos de finalizada la nebulización.

Análisis estadístico

Se empleó un diseño experimental de varianza de una vía (ANOVA), para evaluar las variaciones del VmaxFRC pre y post-broncodilatador. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se estudiaron 18 niños (11 varones y 7 mujeres) con una edad decimal media de 1,1 años (rango 0,5 a 1,8 años). La talla media fue de 76 ± 7 cm (rango 62,9 a 87 cm) y el peso medio fue de $10,2 \text{ kg} \pm 2$ (rango 7,5 a 14 kg).

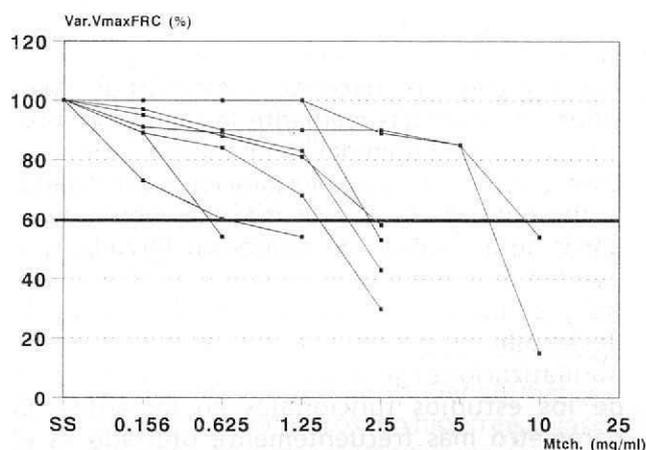


GRÁFICO 1
Reactividad bronquial a la metacolina.
Curva dosis-respuesta.

La Crs estática y la Rrs basales medias ($\bar{X} \pm DS$) del sistema respiratorio fueron de 1.90 ± 0.8 ml/cmH₂O/kg (VN: 1 a 4 ml/cmH₂O/kg) y de 0.03 ± 0.01 cmH₂O/ml/sec (VN: 0.025 a 0.050 cmH₂O/ml/sec) respectivamente.

El VmaxFRC basal medio teórico normal ($\bar{X} \pm DS$) de nuestra población de pacientes fue de 334 ± 68 ml/seg, según la ecuación de regresión del estudio de Hanrahan (Boston). El valor basal medio obtenido ($\bar{X} \pm DS$) fue de 330 ± 115 ml/seg, lo que representó un $98 \pm 26\%$ del valor teórico normal (NS) (Gráfico 2). En todos los pacientes la limitación al flujo aéreo se obtuvo con presiones inferiores a 80 cm H₂O.

La PC₄₀ media ($\bar{X} \pm DS$) fue de 2.6 ± 2.4 mg/ml.

La variación del VmaxFRC luego de la administración de salbutamol fue significativa en todos los pacientes, superando el 80% del valor basal, con un valor medio de 86% (p < 0.001). (Gráfico 3).

DISCUSION

La medición de la función pulmonar en el paciente respiratorio tiene una importancia relevante dado que permite disponer de datos objetivos y comparables. El estudio funcional respiratorio en los lactantes se ha desarrollado en la década del 80 merced al perfeccionamiento de nuevas técnicas de medición.

Las curvas espiratorias forzadas en lactantes permiten evaluar el calibre de las vías aéreas distales, a la vez que posibilitan el análisis de la respuesta broncodilatadora y de distintas técnicas de provocación bronquial^{14,15,16}. Estas curvas pueden obtenerse mediante dos técnicas: la deflación¹⁰ y la compresión torácico-abdominal¹¹. Esta última es la más utilizada por no ser invasiva, ya que la deflación requiere la intubación previa y la relajación completa del paciente. Las curvas de flujo/volumen obtenidas mediante la rápida compresión torácico-abdominal son parciales¹⁷. Esto implica que parten de una inspiración no completa, a diferencia de las curvas máximas obtenidas a partir de maniobras de espiración forzada, que pueden desarrollar voluntariamente niños mayores y adultos. Dado que la metodología es de desarrollo muy reciente, no existen aún las normatizaciones generales que rigen la medición de los estudios funcionales en lactantes. El parámetro más frecuentemente utilizado es el flujo máximo que se obtiene en el punto de la capacidad residual funcional del paciente (VmaxFRC). Este valora la pendiente lenta de la curva de flujo/volumen y por ende evalúa especialmente el calibre de las vías aéreas intratorácicas

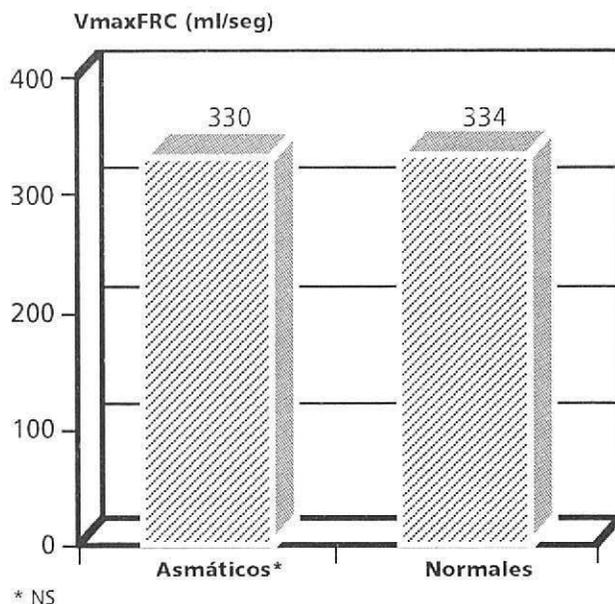


GRAFICO 2
Curvas espiratorias forzadas parciales.
Comparación del VmaxFRC basal
con valores teóricos.

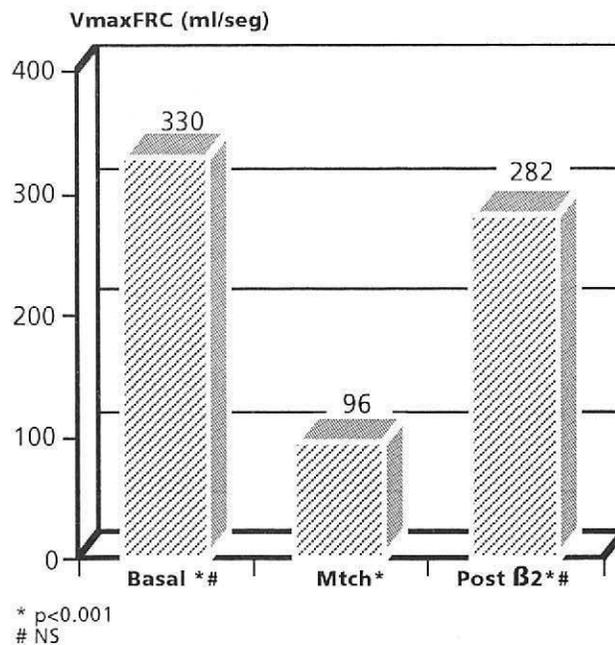


GRAFICO 3
Reactividad bronquial y
Respuesta broncodilatadora.
Variación del VmaxFRC.

periféricas. Las investigaciones llevadas a cabo por los grupos de Tucson (1986)¹² y de Boston (1990)¹⁸ en lactantes normales han proporcionado las ecuaciones para poder determinar, en función de la talla, los valores teóricos del VmaxFRC. Utilizamos como grupo control para nuestro estudio las tablas de Boston, de acuerdo a la recomendación del Comité de Funcionalismo Pulmonar en Lactantes durante la última Reunión anual de la American Thoracic Society (1991). Nuestros resultados en pacientes con episodios de sibilancias recidivantes muestran que, en situación de intercrisis, los valores de VmaxFRC son similares a los teóricos normales.

La hiperreactividad bronquial es un factor importante en la determinación de la sintomatología obstructiva en el asma del adulto¹⁹ y lo mismo podría ocurrir en los lactantes²⁰. Diversos estudios han establecido que la hiperreactividad bronquial es una condición frecuente en los recién nacidos y niños pequeños normales y que va disminuyendo naturalmente con el crecimiento²¹. Nos hemos propuesto analizar la reactividad de la vía aérea del niño sibilante para evaluar en qué magnitud se encuentra presente en estos pacientes. La reactividad bronquial fue estudiada con metacolina inhalatoria por ser el agente broncoconstrictor inespecífico más utilizado. Hasta la fecha no existen trabajos publicados que hayan estudiado la reactividad bronquial a la metacolina en los niños sanos con la suficiente cantidad de casos que posibiliten establecer valores normales de PC₄₀. Por este motivo los resultados de esta serie no pueden ser referidos, hasta el momento, a valores normales. Sin embargo, comparados con los valores obtenidos en adultos normales⁷, los resultados de nuestra población indican que la reactividad bronquial de estos pacientes está aumentada significativamente (Gráfico 4). Futuros estudios epidemiológicos de la reactividad bronquial en lactantes sanos son necesarios para establecer los patrones de normalidad.

La medición de la Crs y Rrs del sistema respiratorio de los lactantes se realiza mediante las técnicas de oclusión pasiva¹³, que anulan transitoriamente la actividad de los músculos respiratorios. La ventaja más apreciable es su sencillez y su no invasividad. Sin embargo, su principal inconveniente consiste en que los datos obtenidos reflejan el estado de todo el sistema respiratorio y no sólo el de las vías aéreas bajas. Por ello, distintas situaciones de la vía respiratoria superior, tales como laringitis, obstrucción nasal, mala postura del cuello, etc., pueden influir en el resultado de estos parámetros. Los valores medios de Crs está-

tica y Rrs del sistema respiratorio que hemos obtenido se encuentran dentro de los límites aceptados como normales^{22,23}.

Existe controversia desde hace mucho tiempo acerca de la efectividad de los broncodilatadores en la patología obstructiva de lactantes y niños pequeños²⁴. Hemos evaluado la respuesta broncodilatadora alcanzada por los pacientes al finalizar el test de provocación mediante la comparación de los valores obtenidos con los basales, y encontramos que todos los pacientes tienen una significativa mejoría del VmaxFRC, alcanzando en promedio el 86% del valor inicial.

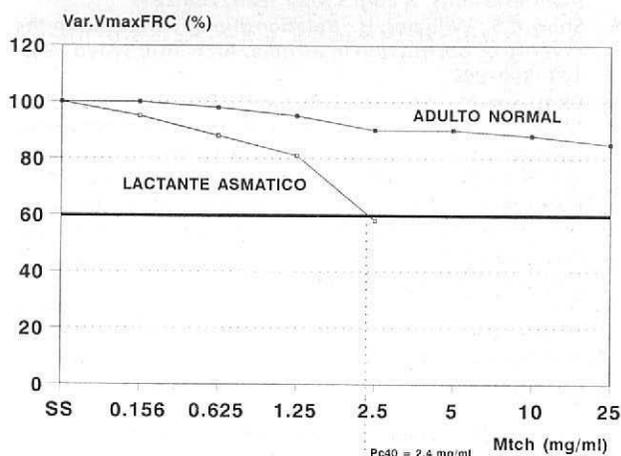


GRAFICO 4
Reactividad bronquial a la metacolina.
Curva dosis-respuesta de un adulto normal vs. un lactante con asma.

CONCLUSIONES

Las conclusiones que permite establecer el presente estudio son las siguientes:

1. La Crs y la Rrs de los pacientes estudiados no difirieron de las halladas en los niños sanos.
2. El calibre de las vías aéreas inferiores de los lactantes asmáticos asintomáticos fue similar al de los niños normales.
3. La provocación con metacolina evidenció que la población estudiada presenta hiperreactividad bronquial, aunque para poder afirmar que todos los lactantes asmáticos son hiperreactivos es necesario realizar nuevos estudios en lactantes normales. La metacolina es un agente broncoconstrictor inespecífico efectivo para realizar pruebas de provocación bronquial en lactantes asmáticos.
5. El salbutamol inhalatorio es una droga broncodilatadora efectiva en los lactantes asmáticos. ■

BIBLIOGRAFIA

1. American Thoracic Society: *Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema*. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 224-225.
2. Martínez, F.D.; Morgan, W.J.; Wright, A.L.; Hollberg, C.J.; Taussig, L.M.: *Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants*. N Engl J Med 1988; 319: 1112-1117.
3. Boushey, H.A.; Holtzman, M.J.; Scheller, J.R.; Nadel, J.A.: *Bronchial hyperreactivity*. Am Rev Respir Dis 1980; 121: 389-414.
4. Cockcroft, D.W.: *Airway hyperresponsiveness: therapeutic implications*. Ann Allergy 1987; 59: 405.
5. Mc Fadden, E.R.; Kiser, R.; DeGroot, W.J.: *Acute bronchial asthma: relationships between clinical and physiological manifestations*. N Engl J Med 1973; 288:221.
6. Shim, C.S.; Williams, H.: *Relationship of wheezing to the severity of obstruction in asthma*. Arch Intern Med 1983; 143: 890-892.
7. Chatham, M.; Bleecker, E.R.; Smith, P.L.; Rosenthal, R.R.; Mason, P.; Norman, P.S.: *A comparison of histamine, methacholine and exercise airway reactivity in normal and asthmatic subjects*. Am Rev Respir Dis 1982; 126:235-240.
8. Hargreave, F.E.; Ryan, G.; Thomson, N.C. et al.: *Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance*. J Allergy Clin Immunol 1981; 68: 347-355.
9. American Thoracic Society: *Standardization of Spirometry 1987 update*. Am Rev Respir Dis 1987; 130: 1296-2009.
10. Motoyama, E.K.: *Pulmonary mechanics during early postnatal years*. Pediatr Res 1977; 11:220-223.
11. Taussig, L.M.; Landau, L.I.; Godfrey, S.; Arad, I.: *Determinants of forced expiratory flows in newborn infants*. J Appl Physiol 1982; 53: 1220-1227.
12. Tepper, R.S.; Morgan, W.J.; Cota, K.; Wright, A.; Taussig, L.M.: *Physiologic growth and development of the lung during the first year of life*. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 513-519.
13. Stocks, J.; Nothen, U.; Sutherland, P.; Hatch, D.; Helms, P.: *Improved accuracy of the occlusion technique for assessing total respiratory compliance in infants*. Pediatr Pulmonol 1987; 3: 71-77.
14. Tepper, R.S.; Morgan, W.J.; Cota, K.; Taussig, L.M.: *Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia*. J Pediatr 1986; 109: 1040-1046.
15. Motoyama, E.K.; Fort, M.D.; Klesh, K.W.; Mutich, R.L.; Guthrie, R.D.: *Early onset of airway reactivity in premature infants with bronchopulmonary dysplasia*. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 50-57.
16. Prendiville, A.; Green, S.; Silverman, M.: *Airway responsiveness in wheezy infants: evidence for functional beta adrenergic receptors*. Thorax 1987; 42: 100-104.
17. Morgan, W.J.; Geller, D.E.; Tepper, R.S.; Taussig, L.M.: *Partial expiratory flow-volume curves in infants and young children*. Pediatr Pulmonol 1988; 5: 232-243.
18. Hanrahan, J.P.; Tager, I.B.; Castile, R.G.; Segal, M.R.; Weiss, S.T.; Speizer, F.E.: *Pulmonary function measure in healthy infants. Variability and size correction*. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 1127-1135.
19. Bleecker, E.R.: *Airways reactivity and asthma. Significance and treatment*. J Allergy Clin Immunol 1985; 75: 21-24.
20. Stick, S.M.; Le Souef, P.N.: *Bronchial responsiveness and lung function in recurrently wheezy infants*. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1012-1015.
21. Geller, D.E.; Morgan, W.J.; Cota, K.A.; Wright, A.L.; Taussig, L.M.: *Airway responsiveness to cold dry air in normal infants*. Pediatr Pulmonol 1988; 4: 90-97.
22. Mortola, J.P.; Sactta, M.: *Measurements of respiratory mechanics in the newborn: a simple approach*. Pediatr Pulmonol 1987; 3: 123-130.
23. Le Souef, P.N.; England, S.J.; Bryan, A.C.: *Passive respiratory mechanics in newborns and children*. Am Rev Respir Dis 1984; 129: 727-729.
24. Prendiville, A.; Green, S.; Silverman, M.: *Paradoxical response to nebulized salbutamol in wheezy infants, assessed by partial expiratory flow-volume curves*. Thorax 1987; 42: 86-91.

Artículo original**Albendazol versus mebendazol
en parasitosis intestinales de la infancia**Dres. NORBERTO RECALDE*, ALFREDO DE BARRIO**,
GABRIEL GONZALEZ*** y ESTEBAN ALAZARD*****RESUMEN**

Fueron estudiados 204 niños con rango etario entre 2 y 14 años, durante el período mayo/noviembre de 1991, en el Hospital de Niños de La Plata. Todos los niños estaban parasitados.

El objetivo del trabajo fue comparar la eficacia de albendazol versus mebendazol en enteroparasitosis de gran incidencia en nuestra región.

Se los consideró parasitados luego de realizar coproparasitológicos en fresco, seriado y test de Graham. Los grupos de tratamiento quedaron conformados según tipo de parasitosis en ascariasis, enterobiasis, strongiloidiasis y multiparasitosis.

Se elaboró un protocolo de estudio y un esquema de tratamiento, de acuerdo al antiparasitario empleado en cada caso.

Efectuamos controles clínicos y de laboratorio a los siete y a catorce días de finalizado el tratamiento.

Sobre el total de pacientes, se obtuvo éxito terapéutico en el 95,09% de los tratados con albendazol y en el 86,27% de los tratados con mebendazol. En enterobiasis sobre 108 pacientes, el porcentaje fue 94,44% con albendazol y 85,18% con mebendazol; en ascariasis sobre 72 enfermos, 94,44% con albendazol y 86,11% con mebendazol. En multiparasitosis (20 niños) y en strongiloidiasis (4 niños), no fue posible verificar diferencia significativa debido a que la submuestra no fue representativa.

Los resultados fueron sometidos a pruebas de significación estadística: Chi cuadrado, con corrección de Yates, Chi cuadrado resumen estratificado de Mantel-Haenszel y test exacto de Fischer. Resultando dentro de los límites de lo aceptable.

La aparición de efectos colaterales y la aceptación de la forma farmacéutica, también fueron investigadas.

Palabras claves: albendazol, mebendazol, comparación, enteroparasitosis, niños.

SUMMARY

During the period May/November 1991, 204 children within an age range of 2 to 14 years old were studied at the Children's Hospital in La Plata. All of them were parasitized.

The aim of this study was to compare albendazol versus mebendazol efficacy in enteroparasitism which has a great incidence in our country.

The children were considered parasitized after parasitologicals, in fresh, serials and Graham test. The sample was randomized in two groups according to the type of treatment with albendazol and treatment with mebendazol. According to the type of parasitosis, they were classified in the following way: ascariasis, enterobiasis, strongyloidiasis and multiparasitosis.

A protocol and a scheme of treatment were drawn up, according to the antiparasitary employed in every case. We made clinical and laboratory controls seven and fourteen days after the treatment.

From the totality of patients, therapeutic success was obtained in 95,09% from those treated with albendazol and in 86,27% from those treated with mebendazol. As for enterobiasis, from 108 patients, it was 94,44% with albendazol and 85,18% with mebendazol and from 72 cases of ascariasis, 94,44% with albendazol and 86,11% with mebendazol. From 20 children of multiparasitosis and 4 children with strongyloidiasis, it was not possible to obtain significant differences because the amount of the sample was not representative.

The results were submitted to test of statistical significance: Chi square, Yates correction, Chi square Mantel-Haenszel and Fischer's exactly test. Resulting between the acceptable limits. The collateral effects and the acceptance of the pharmaceutical presentation were also studied.

Key words: albendazol, mebendazol, comparison, enteroparasitosis, children.

ARCH ARG PEDIATR / 1993 / VOL. 91: 335

INTRODUCCION

Las enteroparasitosis tienen una gran incidencia en nuestro medio, tanto sobre la población

adulto como pediátrica, constituyendo una importante causa de morbilidad. Sus consecuencias originan deficiencias nutricionales e inmunitarias que dificultan el desarrollo mental y físico; esto nos obliga a poner especial atención en la lucha por su erradicación.

Estamos convencidos de que la solución global del problema debe pasar, sin duda, por el mejoramiento de las condiciones medioambientales. Coincidimos con los expertos de la Organización Mundial de la Salud¹ en que la carencia de condiciones

* Médico Residente de Clínica Pediátrica, Docente Diplomado de la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata.

** Médico de Planta del Hospital de Niños de La Plata.

*** Médico Residente de Clínica Pediátrica Hospital de Niños de La Plata.

Correspondencia: Dr. Norberto Recalde, Calle 42 N° 384 1/2 dto. B. (1900) La Plata. Pcia. de Bs. As.

sanitarias mínimas, la mala alimentación, el hacinamiento y también la falta de recursos económicos constituyen un verdadero caldo de cultivo donde las enfermedades parasitarias se expresan con todo su potencial.

Dentro de este contexto, los fármacos anti-parasitarios son de gran ayuda para el tratamiento de las infecciones por parásitos intestinales. Los médicos de consultorio se ven frecuentemente en la necesidad de indicarlos. La introducción de una monodroga relativamente nueva, albendazol, no puede menos que despertar nuestro interés.

Al comenzar a buscar bibliografía que documente la efectividad de este antiparasitario, nos encontramos con la escasa cantidad de trabajos publicados sobre pacientes pediátricos. En 1982, Fernández Orteaga analizó el comportamiento del albendazol en niños². Agudelo, en 1987, realizó un estudio de parasitosis en la infancia³. Rossignol en 1984 mostró la utilidad en el tratamiento de las helmintiasis⁴. Domínguez Vázquez en 1986 sugirió el uso de albendazol en strongiloidiasis⁵. En 1989, de Silva demostró la eficacia en las geohelmintiasis de los niños⁶. En cambio existen numerosos trabajos que certifican la eficacia de albendazol en la hidatidosis, como los de Morris⁷, Simot⁸ y Wilson⁹.

Sin embargo, no hallamos estudios que comparen albendazol con otras drogas que ya han probado ser útiles y seguras en el tratamiento de parasitosis de gran impacto en nuestra región como la enterobiasis y la ascariasis. Es así que este grupo de investigación del Hospital de Niños de la ciudad de La Plata, emprendió la realización del presente trabajo comparativo, de evaluación clínica, que tiene por **OBJETIVO**: 1) analizar la eficacia terapéutica de albendazol versus mebendazol, en enfermedades parasitarias intestinales, frecuentes en pediatría y 2) determinar la existencia de efectos colaterales.

Población. MATERIAL Y METODOS

Se evaluaron 204 pacientes, 110 de sexo femenino y 94 de sexo masculino, con un rango etario entre 2 y 14 años. La edad promedio fue de 7,5 años.

Los pacientes estudiados procedían en un 61,30% de La Plata, 22,50% del Gran La Plata y 16,20% del Gran Buenos Aires (*Gráfico 1*).

Todos los pacientes estaban parasitados y vírgenes de tratamiento. Utilizamos como historia clínica básica, la ficha de enteroparasitosis propuesta por la Sociedad Argentina de Pediatría.¹⁰ (*Ver Figura 2 al final*)

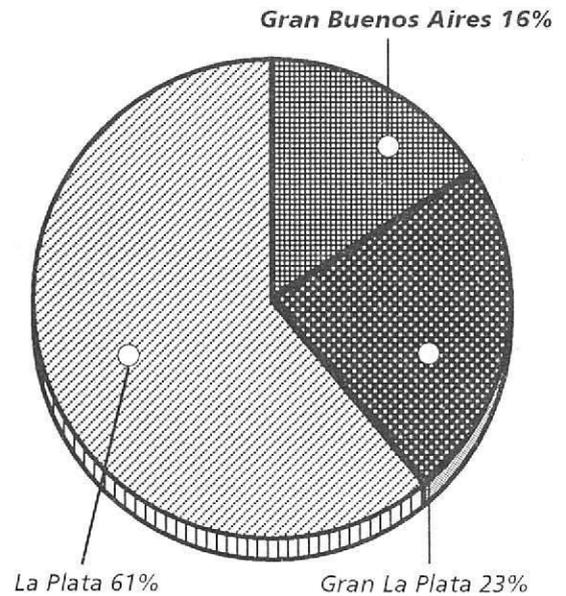


GRÁFICO 1
Distribución por procedencia

Los niños fueron considerados con infección parasitaria intestinal, luego de la realización de estudios de laboratorio que consistieron en coproparasitológicos en fresco y seriado, y test de Graham.

En seis niños obtuvimos resultados de laboratorio negativos, pero con manifestación clínica que era altamente sospechosa. Los pacientes presentaban alteraciones de carácter, prurito anal, bruxismo, alteraciones del sueño y dolor abdominal recurrente. Se solicitó hemograma que reveló eosinofilia; al repetir los exámenes en materia fecal, cinco pacientes arrojaron resultado positivo para enterobius vermicularis. El restante eliminó áscaris lumbricoides vivos por heces, de modo que se lo consideró como un resultado falso negativo y fue incluido en el protocolo de estudio.

Los 204 niños fueron atendidos en el Hospital de Niños de La Plata, durante el período mayo/noviembre de 1991.

Se utiliza un muestreo no probabilístico, quedando conformados los grupos según dos parámetros:

Según tipo de tratamiento instituido:

- | | | |
|----------------------------|---------------|-------|
| a) tratados con albendazol | 102 pacientes | (50%) |
| b) tratados con mebendazol | 102 pacientes | (50%) |

Según tipo de parasitosis:

- | | | |
|---------------------|---------------|----------|
| a) enterobiasis | 108 pacientes | (52,94%) |
| b) ascariasis | 72 pacientes | (35,30%) |
| c) multiparasitosis | 20 pacientes | (9,80%) |
| d) strongiloidiasis | 4 pacientes | (1,96%) |

Vale aclarar que en el grupo de multiparasitosis se incluyó a pacientes infectados por dos o más de los siguientes parásitos: *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichura* y *Strongyloides stercoralis*.

Se elaboró un protocolo de tratamiento de acuerdo al tipo de parasitosis, que es el siguiente: en enterobiasis, se administró albendazol 100 mg toma única, repetida a los siete días, o mebendazol 100 mg toma única repetida a los siete días; para ascariasis, albendazol 400 mg toma única; o mebendazol 200 mg durante tres días seguidos, divididos en dos tomas diarias, tres series con intervalo de una semana; las estrongiloidiasis se trataron con albendazol 400 mg toma única diaria, durante tres días seguidos, o mebendazol 200 mg durante tres días, en dos tomas diarias, tres series con intervalo de una semana. En los casos de multiparasitosis se utilizó el mismo esquema que para estrongiloidiasis, tanto con uno como con otro fármaco *Tabla 1*.

Se construyó un algoritmo de estudio, que se muestra en el *Figura 1*.

Luego de recibir el tratamiento de acuerdo al esquema ya citado, los niños fueron evaluados nuevamente. Los controles clínicos y de laboratorio se repitieron a los siete y catorce días de finalizado el protocolo de tratamiento.

Para ser considerados curados, se requirió además de la desaparición de la sintomatología (cuya distribución se observa en el *Gráfico 2*), la negativización de los resultados de los estudios coproparasitológicos en fresco y seriado y del test de Graham.

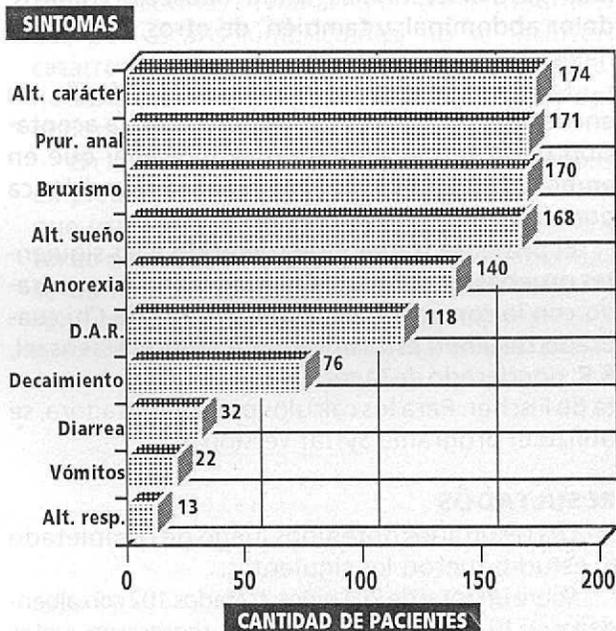


GRAFICO 2
Distribución según sintomatología

Los análisis pre y postratamiento fueron efectuados en el laboratorio, sin que quienes realizaran las pruebas supieran qué antiparasitario se había administrado en cada caso.

A lo largo del tratamiento y luego de completado el mismo, se interrogó a los niños y a sus madres acerca de la aparición de efectos colaterales, haciendo hincapié en la ocurrencia de sínto-

TABLA 1
Esquema de Tratamiento

	Albendazol	Mebendazol
ENTEROBIASIS	100 mg (5ml.) de suspensión. Toma única. Repetir a los 7 días.	100 mg (5ml.) de suspensión. Toma única. Repetir a los 7 días.
ASCARIASIS	400 mg. (20 ml.) de suspensión Toma única	200 mg. (5 ml.) suspensión Divididos en 2 tomas diarias durante 3 días. Repetir a los 7 días, 2 veces.
ESTRONGILOIDIASIS	400 mg. (20 ml.) de suspensión Toma única diaria Tres días seguidos	200 mg., (10 ml.) de suspensión Divididos en 2 tomas diarias durante 3 días. Repetir a los 7 días, 2 veces.
MULTIPARASITOSIS	Idem strongiloidiasis.	Idem estrongiloidiasis.

mas gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor abdominal; y también de otros, no intestinales, tales como cefalea.

También se evaluó, mediante el método de encuesta a las madres y a los pacientes, la aceptación de la forma farmacéutica indicada, que en ambos antiparasitarios fue suspensión pediátrica por vía oral.

El presente trabajo fue sometido a las siguientes pruebas estadísticas: Chi cuadrado, Chi cuadrado con la corrección de Yates, Prueba de Chi cuadrado resumen estratificado de Mantel Haenszel, R.R. ponderado de Mantel Haenszel y prueba exacta de Fischer. Para los cálculos por computadora, se utilizó el programa *Systat* versión 3.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos luego de completado el estudio fueron los siguientes:

Sobre un total de 204 niños, tratados 102 con albendazol y 102 con mebendazol, se registraron éxitos terapéuticos en 97 pacientes tratados con albendazol, lo que representa un 95,09% y en 88 pacientes tratados con mebendazol, esto es un 86,27%.

Si desglosamos de acuerdo al tipo de parasitosis que presentaban los pacientes, tenemos que en las enterobiasis, sobre un total de 108 niños, tratados 54 con cada monodroga, se obtuvieron 51 curados con albendazol (94,44%) y 46 con mebendazol (85,18%).

De los 72 pacientes de ascariasis, tratados 36 con cada uno de los fármacos analizados en el estudio, se registraron 34 éxitos con albendazol (94,44%) y 31 con mebendazol (86,11%).

En las multiparasitosis (20 niños), se observó curación en los diez pacientes tratados con albendazol y en nueve de los tratados con mebendazol.

En los cuatro niños con estrongiloidiasis, se obtuvo curación en los dos tratados con albendazol y en uno de los tratados con mebendazol.

Estos resultados comparativos, son los que se ven en el *Gráfico 3*.

En cuanto a otro de los aspectos evaluados, la aceptación de la forma farmacéutica elegida, debemos señalar que fue excelente, tanto con albendazol como con mebendazol, no registrándose ningún caso de intolerancia ni abandono de tratamiento a causa de negativa a la administración de la droga.

En lo que respecta a la aparición de efectos colaterales, no se constató aparición de los mismos en ninguno de los pacientes incluidos en el estudio.

Desde el punto de vista estadístico se verificaron los siguientes resultados, para el total de pa-

CANTIDAD DE NIÑOS CURADOS

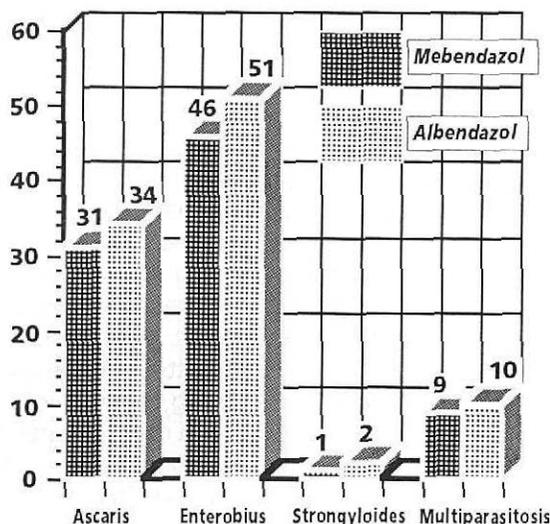


GRAFICO 3
Resultados comparativos

cientes aplicando el test de significación de Chi cuadrado se obtuvo un valor de 4,70 con una probabilidad de 0,03; la corrección de Yates arroja un valor de 3,714 $p = 0,05$; de acuerdo al test exacto de Fischer $p = 0,052$; el test de Chi cuadrado resumen estratificado de Mantel-Haenszel resulta 5,441 $p = 0,02$; RR ponderado de Mantel-Haenszel da como resultado 1,11.

Si se toman en consideración tres variables y se aplica la prueba de Chi cuadrado resumen estratificado de Mantel-Haenszel tenemos que, en el caso de enterobiasis-ascariasis-multiparasitosis, Chi cuadrado = 4,660 $p = 0,031$; en el caso de enterobiasis-multiparasitosis-estrongiloidiasis, Chi cuadrado = 4,093 $p = 0,043$. Tomando de a dos variables tenemos que para ascariasis-enterobiasis, Chi cuadrado = 3,907 $p = 0,048$.

Todos estos resultados están dentro de los límites aceptables de significación estadística, por lo que con estos datos puede afirmarse que existe diferencia significativa entre la aplicación de uno u otro antiparasitario.

Cabe destacar que, cuando desglosamos por parasitosis, observamos que conforme se reduce el número de niños de cada submuestra, no se puede verificar esta diferencia, en el caso de multiparasitosis y estrongiloidiasis, la submuestra es muy pequeña como para realizar proyecciones valederas.

DISCUSION

Desde el punto de vista farmacológico, tanto

albendazol como mebendazol son derivados del benzimidazol. El mecanismo de acción consiste en provocar la desaparición selectiva de los microtúbulos citoplasmáticos de las células del parásito¹¹. También comparten gran parte de sus características farmacodinámicas y farmacocinéticas. Existe una ventaja para el albendazol en cuanto a la absorción y a la concentración tanto plasmática como tisular, lo que tal vez justifique la efectividad que varios autores citan en el tratamiento de la hidatidosis hepática.

El hecho que albendazol tenga mayor absorción podría hacer pensar en una aparición más frecuente de efectos colaterales, sin embargo esto no fue observado por nosotros.

Respecto de la sintomatología inicial de los pacientes, mencionaremos que si bien las alteraciones de carácter ocurrieron con frecuencia (Gráfico 2), hay que relativizar este resultado debido a que es muy difícil objetivar este aspecto. Las alteraciones del sueño consistieron en pesadillas nocturnas y sueño intranquilo, los niños despertaban en medio de la noche a causa del prurito nasal y anal. Las alteraciones respiratorias observadas fueron bronquiolitis y síndrome bronquiolítico,

estas afecciones se hallaron en pacientes infectados por áscaris lumbricoides; no se incluyeron catarros de vías aéreas superiores. Se destaca la notable incidencia de bruxismo, anorexia y dolor abdominal recurrente.

En lo que se refiere al esquema de tratamiento empleado: en el caso de mebendazol, se utilizó el que usamos habitualmente en el consultorio externo de nuestro hospital; en cuanto a albendazol se administró de acuerdo a recomendación del fabricante debido a que no hay normatización para su dosificación. Esto explica la diferencia de dosis entre uno y otro fármaco.

CONCLUSIONES

De acuerdo a la experiencia recogida en la realización del presente trabajo, podemos decir que:

1. Albendazol resultó ser una monodroga más efectiva que mebendazol en el tratamiento de ascariasis y enterobiasis. Así lo corroboran las pruebas de significación estadística a las que se sometió el presente estudio, ya que los valores obtenidos se encuentran dentro de los límites de lo aceptable.

2. Con respecto a las multiparasitosis y a la

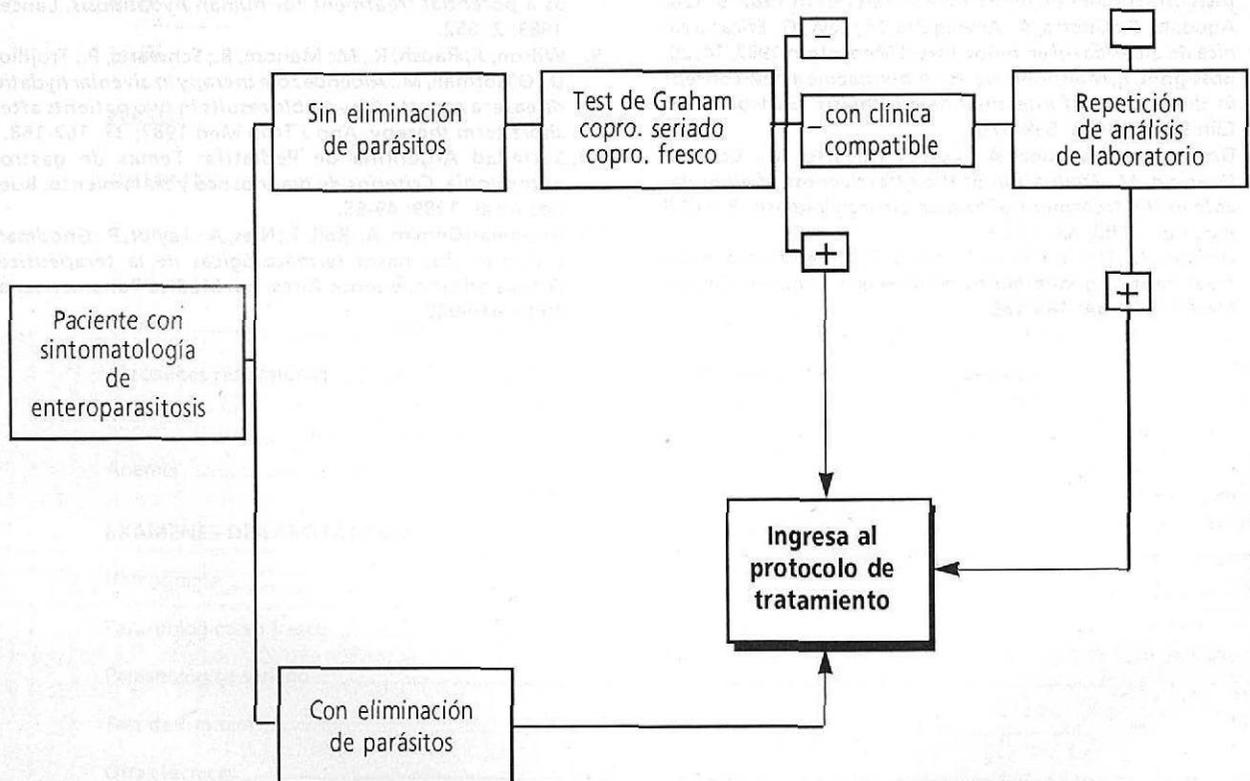


FIGURA 1
Algoritmo de estudio

estrongiloidiasis, el número de niños constituye una muestra muy pequeña como para hacer proyecciones estadísticamente válidas.

3. Seguramente se requiere de estudios farmacológicos más profundos, que permitan establecer si hay relación entre la mayor efectividad de albendazol y su fórmula química o sus características farmacocinéticas o farmacodinámicas.

4. Ambas drogas tuvieron excelente aceptación por vía oral, en la forma de suspensión pediátrica.

5. En cuanto a la aparición de efectos colaterales, los mismos no aparecieron en toda la serie de pacientes analizada.

6. Especulación: estamos convencidos de que hacen falta mayores esfuerzos para erradicar las enteroparasitosis de nuestra región. Lo que sólo lograremos con un enfoque amplio y multidisciplinario del problema.

7. Destacamos que la terapéutica medicamentosa por sí sola, no es suficiente para eliminar definitivamente las enfermedades parasitarias intestinales, siendo imprescindibles cambios estructurales ambientales. Remarcamos la importancia de la atención primaria y la participación de la comunidad en el abordaje de problemas de saneamiento.

Agradecimiento

Al Dr. Eduardo Cueto Rúa, por su constante contribución, consejo y aliento.

Al Prof. Enrique Spadari, por su invaluable aporte en la parte estadística del presente trabajo.

A los Sres. Alejandro y Gonzalo Veiga, por su ayuda en la parte informática.

Finalmente a los médicos residentes y de consultorio externo del Hospital de Niños de La Plata.

BIBLIOGRAFIA

1. Comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud: *Importance des parasitoses intestinales en santé publique*. Bull Org Mond Santé 1988; 66: 23.
2. Fernández Orteaga, F.: *Albendazol a dosis única en parasitosis intestinales en niños*. Invest Med Intern 1982; 9: 124.
3. Agudelo, G.; Guerra, A.; Amezquita, M.; Levy, G.: *Eficacia clínica de albendazol en niños*. Invest Med Intern 1987; 14: 20.
4. Rossignol, J.; Maisonneuve, H.: *Albendazole a new concept in the control of intestinal helminthiasis*. Gastroenterol Clin Biol 1984; 8: 569-576.
5. Domínguez Vázquez, A.; Corroy Navarro, M.; Coutino Ocampo, M.: *Evaluation of the effectiveness of albendazole in the treatment of human strongyloidiasis*. Bol Chil Parasitol 1988; 43: 61-63.
6. De Silva, D.; Hettirachi, S.; Fonseca, P.: *Albendazole in the treatment of geohelminth infections in children*. Ceylon Med J 1989; 34: 185-189.
7. Morris, D.; Dykes, P.; Marriner, S. et al: *Albendazole; objective evidence of response in human hydatid diseases*. JAMA 1985; 253:2053.
8. Simot, A.; Meulemans, A.; Grimeaux, A. et al: *Albendazole as a potential treatment for human hydatidosis*. Lancet 1983; 2: 652.
9. Wilson, J.; Raush, R.; Mc Mahom, B.; Schwartz, P.; Trujillo, D.; O'Gorman, M.: *Albendazole therapy in alveolar hydatid disease: a report of favorable results in two patients after short-term therapy*. Ann J Trop Med 1987; 37: 162-168.
10. Sociedad Argentina de Pediatría: *Temas de gastroenterología. Criterios de diagnóstico y tratamiento*. Buenos Aires, 1989: 49-65.
11. Goodman Gilman, A.; Rall, T.; Nies, A.; Taylor, P.: *Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Octava edición, Buenos Aires, Ed. Médica Panamericana, 1991: 939-940.

FICHA DE ENTEROPARASITOSIS

NOMBRE: EDAD:

HISTORIA CLINICA Nº: FECHA DE NACIMIENTO:

DOMICILIO: CODIGO POSTAL:

FECHA DE CONSULTA: / /

PESO: TALLA: P/T:

GRADO DE NUTRICION:

VIVIENDA

Rural Urbana

BAÑO

Instalado Letrina Cielo abierto

AGUA

Canilla dentro Canilla propia Canilla Pozo
de vivienda fuera de vivienda pública

PISO

Tierra Material

PERROS

SINTOMAS

Diarrea: Tipos: Tiempo de evolución:

Prurito anal Bruxismo Alt. del sueño Alt. del carácter

Vómitos D.A.R. Eliminación de parásitos

Afecciones respiratorias Decaimiento Anorexia

.....

Anemia

EXAMENES DE LABORATORIO

Hemograma

Parasitológico en fresco

Parasitológico seriado

Test de Graham

Otras técnicas

Artículo original

Valor del índice proteinuria/creatininuria como forma de estimar la proteinuria de 24 horas

Dras. MARIA ISABEL RENNY*, MARIELA GRAMAJO*, ADRIANA GONZALES** y TERESA BASO***

RESUMEN

Introducción. Dada la dificultad de obtener orina durante períodos prolongados, sobre todo en niños pequeños, los autores trataron de establecer el valor del índice proteinuria/creatininuria en muestras de orina obtenidas durante 3 h, comparando con la proteinuria en muestras de orina de 24 h. Además, el valor predictivo, calculado por análisis de regresión lineal, del índice proteína/creatinina en muestras de orina de 3 h y la correspondiente a las concentraciones de proteínas en muestras de orina de 24 h.

Material y métodos. Se recolectaron 32 muestras de orina de 24 h y otras 20, en las siguientes 3 h de la mañana, que fueron estudiadas separadamente. Los pacientes presentaban diversas glomerulopatías.

Resultados. Se encontró una alta correlación entre Pr/Cr (g) en la orina de 3 h vs. la proteinuria en g/m²/24 h y valores predictivos entre ambas. Los autores señalan que proteinurias menores de 100/mg/m²/24 h se corresponden con índices de 0,2 y proteinurias mayores de 1 g con índices mayores de 1,5.

Conclusiones. Dada la simplicidad del método, los autores recomiendan el uso del índice proteinuria/creatininuria en muestras de orina de 3 h, para evaluar la excreción de proteínas en niños con enfermedad renal.

Palabras claves: proteinuria, índice Pr/Cr, glomerulopatías.

SUMMARY

Introduction. As it is difficult to obtain urine during extended periods, specially in young children, the authors tried to establish the value of proteinuria/creatininuria rate in urine samples obtained during 3 hours, comparing it with proteinuria in urine samples of 24 hours. Then, predictive values of protein/creatinine ratio in urine samples of 3 hours, that correspond with protein concentrations in 24 hours urine samples, were estimated by linear regression analysis.

Materials & methods. Thirty-two urine samples of 24 hours collection and other 20 of the following 3 hours, were studied separately. The patients presented several glomerulopathies.

Results. There was a high correlation between proteinuria/creatininuria (in grams) in urine of 3 hours vs. proteinuria in g/m²/24 hours and predictive values between them.

The authors conclude that proteinurias less than 100 mg/m²/24 hours correspond with rate values of 0,2 and proteinurias above 1 g with rate values of 1.5.

Conclusion. As this method is very simple, the use of proteinuria/creatininuria rate in urine samples of 3 hours is recommended for the evaluation of protein excretion in children with renal diseases.

Key words: proteinuria, proteinuria/creatininuria rate, glomerulopathies.

ARCH ARG PEDIATR/1993/VOL. 91:342

INTRODUCCION

Es bien conocida la dificultad para recolectar orina de 24 h en niños, sobre todo en los más pequeños, tanto en pacientes renales sintomáticos como asintomáticos. Por otra parte, es fundamental el control de la misma para monitorear la eficacia o no de una terapéutica o controlar la evolución de un enfermo. Es por ello que trabajos preliminares realizados en adultos por Ginsberg y col. y Sessions y col. han documentado la factibilidad

de otras alternativas en la determinación de la proteinuria como el índice proteína/creatinina en una muestra aislada de orina^{1,2}. Posteriormente otros autores lo aplicaron en pacientes en edad pediátrica^{3,4,5}.

Nuestro trabajo tuvo como objetivo calcular, en pacientes con enfermedad renal, la correlación entre la proteinuria de una orina recolectada durante 24 h y el índice proteinuria/creatininuria (Pr/Cr) de una muestra de orina de 3 h, calculando por regresión lineal valores predictivos de Pr/Cr de 3 h que se correspondan con determinada cantidad de proteína en orina de 24 h.

MATERIAL Y METODOS

Se recolectaron 32 muestras de orina de 24 h y de las 3 h siguientes de la mañana, por separado,

* II° Cátedra de Pediatría. Hospital Escuela de Granadero Baigorria. UNR.

** Bioquímica. Centro de Investigaciones Bioquímicas.

*** Lic. en Estadística. Dpto. de Estadística. Hospital Provincial del Centenario.

Correspondencia: 9 de Julio 1598. 2000 Rosario.

en 20 pacientes con enfermedad renal entre 3 y 20 años de edad. Seis pacientes padecían síndrome nefrótico corticosensible, cuatro glomeruloesclerosis focal y segmentaria, tres glomerulonefritis mesangial, dos glomerulonefritis membranosas, uno glomerulonefritis mesangiocapilar, uno nefropatía por IgA, uno lupus eritematoso sistémico (LES), uno Shönlein Henoch y uno glomerulonefritis rápidamente progresiva. Con excepción de tres pacientes todos tenían filtrado glomerular normal, otros tres pacientes se hallaban en remisión del síndrome nefrótico.

Se midió la concentración de proteínas de ambas muestras mediante ácido sulfosalicílico en valores absolutos y referidos a la superficie corporal del paciente. La creatinina fue determinada mediante el método colorimétrico cinético.

Para el análisis estadístico de la muestra se calculó el coeficiente de correlación lineal entre 1) Pr_u/Cr_u de 24 h vs. excreción total de proteínas en mg/día, 2) Pr_u/Cr_u de 3 h vs. excreción total de proteínas en mg/día, 3) Pr_u/Cr_u de 3 h vs. excreción total de proteínas en $m^2/día$, 4) Pr_u/Cr_u de 3 h vs. Pr_u/Cr_u de 24 h. Se dividió la muestra en tres grupos, según la cantidad de $Pr/m^2/día$: menor de 100, entre 100 y 1000 y mayor de 1000 $mg/m^2/día$. Con el cálculo de la recta de regresión intentamos describir la dependencia de las dos variables, a fin de predecir una en términos de la otra. Los valores hallados fueron valorados con el test de Fisher al nivel del 5%.

TABLA 1

**Coficiente de correlación
logrados de comparaciones
de variables obtenidas
en muestras de orina
(n=32)**

- | | |
|---|----------|
| 1) Pr/Cr de 24 h vs. excreción total de proteínas (mg/día) | $r=0,59$ |
| 2) Pr/Cr de 3 h vs. excreción total de proteínas (mg/día) | $r=0,43$ |
| 3) Pr/Cr de 3 h vs. excreción total de proteínas ($mg/m^2/día$) | $r=0,59$ |
| 4) Pr/Cr de 3 h vs. Pr/Cr de 24 h | $r=0,87$ |

RESULTADOS

Los valores de los índices de correlación hallados se detallan en la *Tabla 1*. Los índices Pr/Cr de 24 h vs. excreción absoluta de proteínas de 24 h y los índices Pr/Cr de 3 h vs. proteína absoluta y referida a la superficie corporal de 24 h, así como los índices entre sí, tienen una alta correlación. La excreción diaria de proteínas varió de 11 mg a 19,7 g/día o 16 mg a 21,6 $g/m^2/día$ y la Pr/Cr (g) de 0,04 a 28. Al agrupar la muestra según la cantidad de $Pr/m^2/día$ y midiendo la correlación de cada grupo obtuvimos los valores que figuran en la *Tabla 2*.

TABLA 2

Correlación entre Pr/Cr (3 h) vs. $Pr/m^2/día$, según la cantidad de proteínas excretadas

Excreción total de proteínas	n	Pr/Cr . g (\bar{x})	Rango	Pr/Cr 3 h $Pr/m^2/día$ (n)
< 100 $mg/m^2/día$	3	0,13	0,04–0,26	0,59
100–1000 $mg/m^2/día$	9	1,22	0,16–3,9	0,51
> 1000 $mg/m^2/día$	20	8	0,85–28	0,88

Debido a que en los niños es más útil considerar la excreción referida a la superficie corporal se utilizó mg ó $g/m^2/día$ para el cálculo de la recta de regresión. En nuestro trabajo la dispersión de los valores alrededor de la recta de regresión nos permite predecir valores de $Prot./Creat.$ (3 h) en función de los valores de $Prot./m^2/día$ (m : 0,59; a : 2,17; b : 0,86) (*Gráfico 1*).

DISCUSION

La alta correlación observada entre el índice Pr/Cr , tanto de 24 h como de 3 h la excreción de proteínas de 24 h en pacientes con enfermedad renal, nos permite concluir que la proteinuria puede ser estimada de este modo a partir de la primera orina de la mañana.

Por el método estadístico se pudo determinar la ecuación de regresión, de manera que es posible predecir la cantidad de proteínas a partir de un valor determinado del índice.

Se considera que en condiciones normales un niño puede eliminar hasta 100 $mg/m^2/día$. A partir de 1 $g/m^2/día$ la proteinuria es masiva. Cuando el laboratorio nos informa vestigios de proteínas,

equivale a 80 mg/l e indicios, a 33 mg/l.

A partir de los coeficientes de correlación y el valor de la recta de regresión estamos en condiciones de concluir que proteinurias mayores de 1 g/m²/día se corresponden con índices Pr/Cr mayores de 1,5 g y los que tienen cifras menores de 100 mg/m²/día, con índices menores de 0,2. A mayor

excreción diaria de proteínas (más de 1000 mg/m²/día), obtuvimos mejor correlación ($r: 0,88$).

Creemos que, por la simplicidad en la obtención de la muestra y los datos obtenidos del análisis estadístico, este método es útil y práctico para evaluar la excreción de proteínas en niños con enfermedad renal.

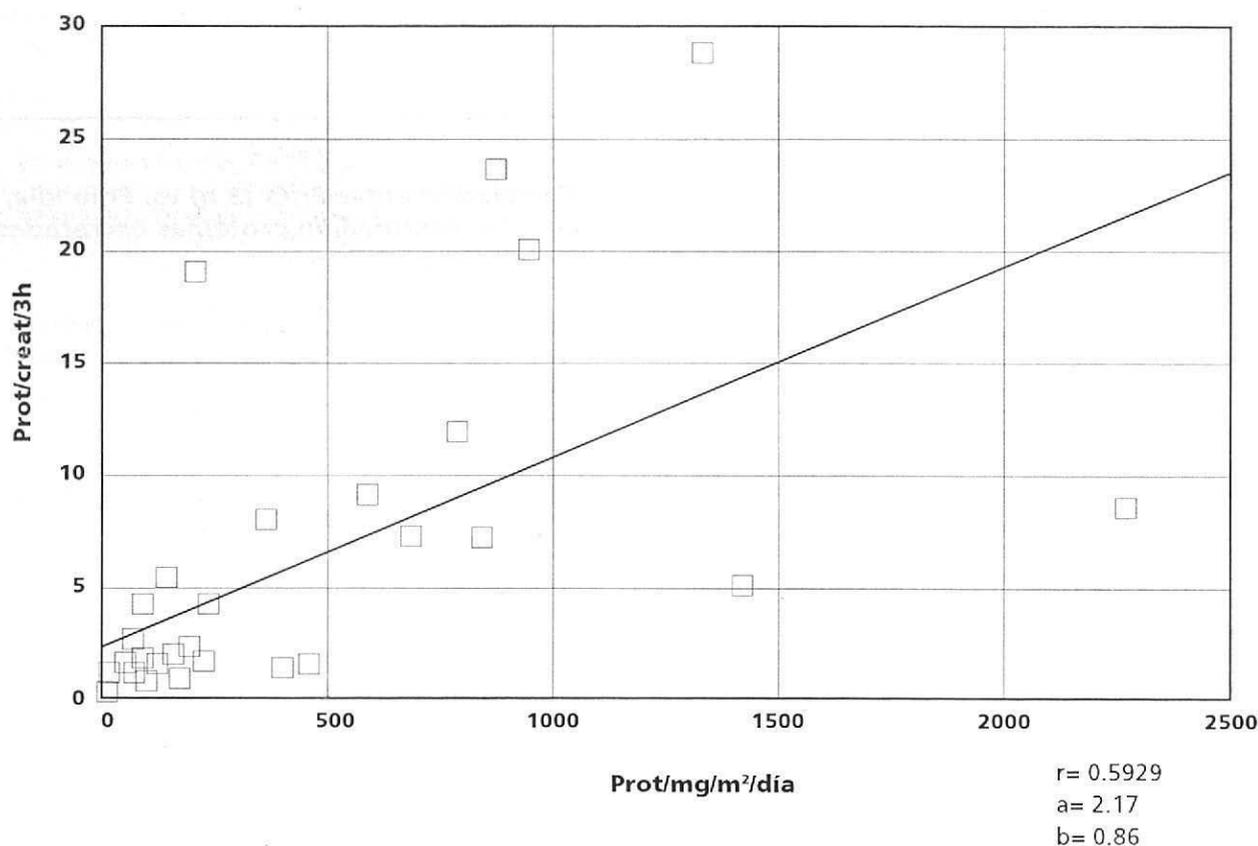


GRÁFICO 1

Regresión entre $prot/mg/m^2/día$ y $prot/creat/3h$

BIBLIOGRAFIA

- Ginsberg Jay, M.; Chang, B.; Matarese, R. and Garella, S.: *Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria*. N Engl Med 1983; Vol 309 N° 25: 1-543.
- Sessons, S.; Mehtak; Kovarsky, J.: *Quantitation of proteinuria in systemic lupus erythematosus by use of a random, spot urine collection*. Arthritis Rheum 1983; 26: 918.
- Houser, M.: *Assesment of proteinuria using random urines samples*. J. Pediatr Vol 104 N° 6: 845;1984.
- Abitbol, C.; Zilleruelo, G.; Freundlich, M.; Strauss, J.: *Quantitation of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephrotic children*. J. Pediatr 1990 Feb. 116 (2): 243-7.
- Fujita, A.; Takeda, I.; Usani y Tanaka, M.: *Estimation of 24 hour protein excretion by using the protein-creatinine ratio in random urine samples*. Abstracts Ped Nephro 1992; 6: 547-549.

Artículo especial

Continuidad escolar en el adolescente crónicamente enfermo. Una experiencia hospitalaria.

Dres. DIEGO FAINGOLD*, MARCELA FOTHERINGHAM, ELSA B. TALOTTI***
y CARLOS GIANANTONIO******

RESUMEN

El paciente adolescente afectado por una enfermedad crónica grave, interrumpe sus proyectos cotidianos, entre ellos el educativo.

Es el objetivo de este trabajo describir una experiencia hospitalaria desarrollada en el área de la educación, que propone generar y brindar a estos pacientes un proyecto vital, paralelamente al proceso de su tratamiento específico.

Conjuntamente con la Dirección Nacional de Educación Especial, se desarrolló un programa piloto destinado a adolescentes con afecciones crónicas y/o invalidantes.

Participaron 7 pacientes: 3 de ellos lograron continuidad, reinsertándose luego en su sistema educativo habitual; 2 pacientes abandonaron y otros 2 fallecieron.

Los resultados alcanzados permitieron calificar satisfactoriamente la experiencia; los adolescentes recibieron de buen grado la propuesta de continuidad escolar. La adaptación a circunstancias especiales, es el desafío constante en este proyecto educativo.

Palabras claves: adolescente, enfermedad crónica, educación.

SUMMARY

Adolescents affected by chronic disease interrupt their daily projects of life, including education.

The purpose of this communication is to show a hospital experience in the field of education aiming at generating and offering a vital project to these patients, parallel to the specific treatment.

An educational program for adolescent patients with chronic or disabling diseases was developed in coordination with the Special Education National Board.

Seven patients took part in the project: three achieved continuity and were later able to continue their normal educational program, two patients abandoned the programme and two died.

We consider this project effective; the patients generally accepted the proposed continuity of education.

The constant challenge in this project is the adaptation to special circumstances.

Key words: adolescent, chronic disease, education.

INTRODUCCION

Existe un determinado momento en la vida de algunas familias, en las que uno de sus miembros, niño o adolescente, presenta problemas que lo ubican como enfermo con características de cronicidad de su padecimiento, con la consecuente prolongación de su tratamiento, las internaciones reiteradas y/o requeridas por largos períodos y los componentes invalidantes de su enfermedad.

Este niño o adolescente reduce de un momento a otro su ámbito de desarrollo vital, centralizando

tan sólo en el hospital y en su hogar sus actividades cotidianas.

Es conocido el impacto que tiene una enfermedad con estas connotaciones en el niño y su familia.

El paciente adolescente forma parte de un sector de la población en un momento en el que un grupo de pertenencia, un proyecto en pos de un ideal, la rebeldía y los conceptos de invulnerabilidad e inmortalidad, se conjugan de tal manera que reflejan las características de esta etapa evolutiva, claramente definida por A. Aberastury como "el síndrome de la adolescencia normal"¹. Encontrarse afectado por una enfermedad crónica o con tratamientos prolongados que interrumpen su vida cotidiana convierten a su padecimiento en una dura lucha, que avanza en terrenos que sobrepasan el mero concepto de salud vs. enfermedad.

Uno de nuestros desafíos médicos fue el de

* Médico Pediatra

** Licenciada en Servicio Social

*** Directora suplente Escuela domiciliaria Nro. 8.

**** Jefe Departamento de Pediatría, Hospital Italiano, Buenos Aires.

Correspondencia: Diego Faingold, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano, Gascón 450, Capital Federal.

generar y brindar a estos pacientes un proyecto vital, paralelamente al proceso de su tratamiento, que tuviese relación con sus necesidades y deseos.

Uno de esos programas se encuentra en el área de educación, teniendo en cuenta que el acto de estudiar y adquirir conocimientos e intereses, propone en realidad alcanzar determinadas metas, proyectadas en el tiempo futuro, generando así un enriquecimiento personal en forma directa, y brindando por otra parte la satisfacción de lograr con éxito los objetivos buscados. Este programa se encuentra dentro de un sistema educativo con reconocimiento oficial, promovido y brindado por el Estado y lo suficientemente móvil como para adaptarse a las características de cada paciente. El programa contempla la posibilidad de permitir su reinserción en el mismo proceso educativo al que adhería antes de desencadenarse su padecimiento.

Es el objetivo de este trabajo describir una experiencia hospitalaria que integra los conceptos aquí vertidos.

MATERIAL Y METODOS

En 1990 se firmó un convenio entre el Ministerio de Educación y Justicia, a través de la Dirección Nacional de Educación Especial, Escuela de Enseñanza Domiciliaria N° 8, y el Departamento de Pediatría del Hospital Italiano, estableciendo un sistema de educación secundaria destinado al paciente adolescente con afecciones crónicas y/o invalidantes.

El aprendizaje se desarrolla según las posibilidades motoras y las características de cada paciente.

El contenido de las materias impartidas responde a las áreas de humanidades, ciencias naturales y ciencias exactas.

El sistema de evaluación de los alumnos es formal y de carácter oficial, estableciéndose el pase escolar cuando se estime conveniente y según el tiempo que el paciente utilice este programa. La inscripción de cada alumno se realiza con la presentación de su documentación (certificado de estudios primarios completos, fotocopia de partida de nacimiento, D.N.I.) y un aval de Sanidad Escolar.

En su aspecto formal este proyecto se inscribe en las normas de la resolución 1587/86 del Ministerio de Educación y Justicia, con fecha 24 de junio de 1986. La misma establece el antecedente de solicitud de educación de nivel medio para un menor discapacitado no ambulatorio, extendiendo esta posibilidad a otros menores en similares condiciones.

Según esta resolución se determina la jurisdic-

ción de las Direcciones Nacionales de Educación Media, Educación Especial y Sanidad Escolar:

– A Sanidad Escolar corresponde el dictamen médico.

– La Dirección Nacional de Educación Media aporta el cuerpo docente.

– Educación Especial aporta la capacitación de los docentes.

En el año 1990 comenzó el proyecto de educación secundaria en el ámbito del Departamento de Pediatría del Hospital Italiano. Se dispuso para ello de cuatro profesores de concurrencia diaria y alternada. Se adaptó un consultorio como espacio docente, donde se impartían clases en forma grupal de acuerdo al nivel de cada paciente y siempre que éste pudiera movilizarse. Si el paciente se encontraba incapacitado y en cama, era visitado por el docente en su habitación, donde se decidía entre el alumno, el docente y el médico, la conveniencia de tomar clases en esas condiciones.

En 1991 en base a la experiencia obtenida se decide incluir un tercer espacio educativo, la casa del paciente; este cambio favoreció la continuidad del año lectivo, ya que mejora la "accesibilidad" en las diferentes situaciones que pueden presentar estos jóvenes.

Debido a las características particulares de cada paciente y los diferentes lugares donde el alumno puede recibir sus clases, la enseñanza es más individualizada.

Es importante destacar que cualquiera sea el ámbito educativo (internación, ambulatorio o domicilio particular) el cuerpo docente es el mismo.

RESULTADOS

Desde el año 1990 hasta 1992 se identificaron 7 alumnos potenciales, de los cuales 5 padecían enfermedades oncológicas, uno padecía artritis reumatoidea juvenil y el otro era receptor de un trasplante hepático.

Estos pacientes reunían los requisitos para integrar el proyecto de educación especial: imposibilidad de concurrir a una escuela común por un período mayor de tres meses, en forma transitoria o definitiva y realización de los trámites de pase escolar correspondiente de su escuela anterior, a la Escuela de Educación Especial Domiciliaria N° 8.

La procedencia de los mismos era la siguiente: 2 del Gran Buenos Aires, 1 de Mar del Plata (Provincia de Bs.As.), 1 de Santa Cruz, 1 de Catamarca, 1 de Misiones y 1 de Capital Federal. De estos 7 pacientes, 3 lograron continuidad en el proyecto, reinsertándose luego en su sistema habitual de

educación; 2 tuvieron asistencia discontinua abandonando el proyecto y otros 2 fallecieron por su enfermedad de base, recibiendo clases hasta el día previo a su fallecimiento.

El tiempo de permanencia en este sistema de educación especial, las materias cursadas y las asignaturas aprobadas se detallan en la *Tabla 1*.

La edad, sexo y patología de cada paciente se detallan en la *Tabla 2*.

El lugar del examen fue el Colegio Nacional N° 8.

ción social que se observan en el adolescente crónicamente enfermo², se presentaron de manera atenuada en los pacientes que adhirieron a este proyecto.

La paciente A.P. abandonó el programa debido a que su familia no consideró importante o necesaria la continuidad educativa en esa situación particular de enfermedad; esta respuesta concuerda con el contexto familiar de crisis donde se generó, siendo una temática particular tomada en

TABLA 1
Año y materias cursadas, por paciente

	Año	Materias cursadas	Aprobadas	Observaciones
F.M.	1er.	geografía-biología-lengua-música-act. prácticas	biología	falleció 1-91
R.C.	1er.	geografía		abandona
M.G.	1er.	curso completo	todas	pasa a 2do. año
A.T.	1er.	curso completo	todas	pasa a 2do. año
M.T.	2er.	curso completo	todas	pasa a 3er. año
	3er.	curso completo	geografía-contabilidad biología-instr. cívica act. prácticas	falleció 9-92
R.B.	5to.	química orgánica		vuelve a su escuela
A.P.	1er.	historia		abandona

Tabla 2
Edad, sexo, procedencia y patología de cada paciente

Año	Nombre	Edad (años)	Sexo	Procedencia	Enfermedad
1990	F.M.	18	F	Gran Buenos Aires	Insuf. hepática transplantada
	R.C.	13	M	Gran Buenos Aires	Tumor sistema nervioso
1991	M.G.	12	F	Río Gallegos	Linfoma
	A.T.	12	F	Catamarca	S. Ewing
	M.T.	20	F	Mar del Plata	Artritis reumatoidea juvenil
	R.B.	16	M	Misiones	Leucemia linfocítica aguda
1992	M.T.	20	F	Mar del Plata	Artritis reumatoidea juvenil
	A.P.	13	F	Capital Federal	Osteosarcoma

DISCUSION

Los resultados alcanzados en ese primer momento permitieron calificar satisfactoriamente la experiencia, al evaluarse la misma en diferentes niveles: paciente, familia, docente y médico.

El paciente recibió de buen grado la propuesta de continuidad escolar; tanto en él como en su familia, ésta se concretó en una actividad motivadora y creativa paralela a la enfermedad y no en una distracción que negara la misma. A su vez, las conductas de aislamiento, depresión e inhibi-

ción en el ámbito del tratamiento psicológico. La paciente M.T. falleció a los 20 años de edad, siendo necesaria la hospitalización en su último día de vida. En esas circunstancias, cabe destacar el comentario de su familia: "M.T. llevaba 15 años de enfermedad, pudo encontrar en este proyecto una alternativa para alcanzar su meta de ser abogada".

El cuerpo docente pasó por distintas etapas a lo largo de estos años. La necesidad de información sobre la realidad de cada paciente y su pronóstico, fue un elemento muy necesario para desarrollar

su tarea; se incorporó una psicóloga al equipo de trabajo, para asistir a los docentes en relación a las dificultades que surgen al interactuar con este grupo particular de alumnos.

Fue necesario reflexionar, entonces, acerca de la necesidad de adecuar aún más la propuesta educativa a las necesidades específicas de cada paciente.

La adaptación a circunstancias especiales es la variable constante en este proyecto educativo, existiendo dos enfoques claramente diferenciados: el paciente crónicamente enfermo y el terminal, si bien en algunos padecimientos, la diferencia podría ser el "cuándo". Al igual que para todo ser humano, bajo estas circunstancias, los contenidos curriculares son una excelente excusa, siendo el aprendizaje un fin en sí mismo².

Es así como se priorizó la fortaleza del vínculo entre el docente y el alumno, por encima del rendimiento escolar propiamente dicho.

Se evaluó la implicancia del concepto "zona de seguridad" aplicado al lugar donde juegan los niños internados (las salas de juego vs. habitación del paciente)³, para ver si era adecuada para el proyecto educativo. No se encontraron influencias negativas para que el docente visitase al alumno-paciente en su habitación, en aquellas circunstancias en que su estado clínico lo permitía. Asimismo, se evaluó la conveniencia de adecuar el espacio donde el aprendizaje pudiera realizarse, según la situación de cada paciente, de manera tal que, tanto el domicilio como el hospital pudieran funcionar como ámbitos educativos alternativamente.

Es necesario aclarar que este programa está destinado al adolescente que por su padecimiento no puede concurrir a una escuela. No se trata así de aislar, sino de brindar una alternativa, ya que estamos de acuerdo en que siempre la mejor alternativa es la escuela común.⁴

Desde los inicios y hasta la fecha, la propuesta educativa continúa; se produjeron algunos cam-

bios en cuanto a la cantidad de docentes asignados y su dinámica de concurrencia.

El vínculo establecido entre los docentes y los profesionales de la salud relacionados con este proyecto, es fluido y se mantiene en el intercambio de información y derivación de los pacientes, en la participación activa en el "2º Encuentro Interdisciplinario: 4ª Jornadas Internas", área Educación Especial, organizada por la Dirección de Educación Especial, Secretaría de Educación y Cultura de la Municipalidad de la Ciudad de Buenos Aires.

Pensamos que este modelo de educación es válido y adaptable a la problemática de cada paciente.

La propuesta y experiencia aquí descripta se inscribe dentro del concepto de pediatría integrada, para el cual un niño o adolescente enfermo hospitalizado requiere, además de su familia, de la atención interdisciplinaria del equipo de Salud, del Servicio Social y de Educación, de manera tal que ningún área de la persona quede relegada.⁵

A medida que avanza el conocimiento del sector científico, conjuntamente con el desarrollo de nuevas tecnologías, aplicadas a la medicina, surgen renovadas posibilidades de curación. Esta se logra a veces tras una larga lucha, que puede dejar secuelas, no sólo físicas, sino también emocionales y sociales. La propuesta de enseñanza y aprendizaje es un elemento más, de valor, no tan sólo para el futuro de los sobrevivientes, sino también como una propuesta que enriquece la calidad de vida de los que están luchando por sobrevivir.

Agradecimientos

A los docentes del área de Educación Especial.
Al Dr. Francisco Follet por su colaboración.

PS: Actualmente ha comenzado el ciclo 1993 con 6 alumnos. La paciente A.T. se encuentra cursando tercer año en su provincia, al igual que M.G. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Aberastury, A.: *La adolescencia normal*; 10ª edición, Ecuador: Ed. Paidós, 1984.
2. Friedman, S.B.; Hoekelman, R.A.: *Chronically Handicapped Children in School*, Behavioral Pediatrics-Psychosocial Aspect of Child health Care; USA: ed. McGraw-Hill Inc. 1980.
3. Petrillo, M.: *Emotional Care of Hospitalized Children*; 2nd. Edition, Philadelphia U.S.A.: Ed. Lippincott Company, 1980.
4. Spencer, C.H.; et al.: *El niño artrítico en las condiciones en la escuela*; Clínicas Pediátricas de Norteamérica, Reumatología. Vol. 5: 1309-1322; Ed. Interamericana 1986.
5. *La Pediatría y La Argentina del siglo XXI, La Nueva Moralidad. Trabajos Preliminares*. 80 aniversario de la S.A.P. 1992.

Conferencia

SIDA en la infancia

Dr. NEIL S. PROSE*

ARCH ARG PEDIATR/1993/VOL. 91: 349

Tuvimos oportunidad de tener como invitado en la SAP en el Curso de Actualizaciones en Dermatología Pediátrica dirigido por la Dra. Margarita Larralde, coordinadora del Grupo de Dermatología Pediátrica, al Dr. Neil S. Prose, Director del Departamento de Dermatología Pediátrica de la Universidad de Duke, Carolina del Norte, EE.UU., quien, en una conferencia, nos relató su experiencia en la atención y seguimiento de los niños con manifestaciones cutáneas relacionadas con la infección HIV.

Debido a la alta frecuencia de estas manifestaciones observadas en los niños afectados consideramos de fundamental importancia su reconocimiento por el pediatra y el dermatólogo, para su diagnóstico y tratamiento.

En los Estados Unidos, la mayoría de los niños con SIDA ha adquirido la enfermedad a través de sus madres, por estar ellas infectadas con el virus HIV. Otros pacientes se han contagiado por haber recibido productos de sangre contaminados, tal el caso de los niños con hemofilia.

Sabemos ahora que aproximadamente 20% de los hijos de madres infectadas con el virus del SIDA (HIV) resultarán, a su vez, infectados. Los otros niños, al nacer, tendrán anticuerpos maternos contra el virus, que persisten hasta alrededor de los quince meses de edad. Debido a que los anticuerpos maternos pueden persistir por más de un año, la presencia de una prueba positiva en lactantes menores de quince meses no significa infección.

Tomando como ejemplo el caso de dos gemelas idénticas, una sana y su hermana enferma y con SIDA avanzado, podemos decir que la transmisión de la infección ocurriría durante el embarazo (en especial en el tercer trimestre), durante el parto o, con menos frecuencia, después del nacimiento, a través de la leche materna. No sabemos porqué algunos niños se infectan y otros no.

En el Hospital Duke, en Carolina del Norte, donde trabajo actualmente, hay alrededor de trescientos niños que concurren a la clínica para tratamiento del SIDA.

La mayoría de las enfermedades cutáneas en los niños con SIDA son de etiología común, pero sus manifestaciones son más graves, comparadas con los que no lo tienen.

Por ejemplo, la candidiasis. La mayoría de los lactantes con infección congénita desarrolla candidiasis oral antes del año de vida.

Algunos niños desarrollan infecciones crónicas cerca de las uñas (paroniquia) y también onicomiosis. Esta lesión es dolorosa. Eventualmente, la uña se deforma.

También, estos niños pueden tener infecciones por varios tipos de hongos. En una oportunidad atendimos a una niña que presentaba tiña del cuero cabelludo con pérdida de cabello. A causa de tener SIDA avanzado, la infección se extendió a la cara, lo cual no es usual. Con griseofulvina oral durante seis semanas, remitió completamente, pero tres semanas después de suspender el tratamiento, hubo recurrencia de la misma.

La tiña del cuero cabelludo puede producir una alopecia cicatrizal resultante de la infección micótica.

Además de los hongos, algunos virus pueden también afectar la piel de estos pacientes. En los niños sanos, la infección con herpes simple es autolimitada y benigna. Si tienen una infección primaria, el proceso puede durar entre 8 y 10 días, pero los niños con SIDA suelen tener una infección crónica. Algunos presentan una infección con herpes simple de varios meses de evolución. Se de-

* Director de Dermatología Pediátrica en el Duke University Medical Center (Carolina del Norte, EE.UU.).

mostró, en ciertos casos, que la cepa de herpes simple era resistente al aciclovir.

Otro niño que tuvimos oportunidad de ver con infección herpética cerca de los labios, también presentó la infección por varios meses. El cultivo de esta lesión fue positivo para Cándida, herpes simple y estafilococo simultáneamente. La úlcera mejoró con aciclovir endovenoso.

El virus de la varicela también puede manifestarse de diferentes maneras; la enfermedad es grave en los niños con SIDA. A veces suele aparecer con hepatitis o neumonía y los resultados pueden ser fatales. Por este motivo, todos los niños con SIDA necesitan tratamiento endovenoso con aciclovir cuando tienen varicela.

Estos niños desarrollan herpes zoster con frecuencia. En nuestra opinión, tienen ampollas más profundas, que provocan cicatrices permanentes.

Hay una presentación especial de la infección con varicela en estos niños. Algunos de ellos desarrollan una infección crónica de la piel. Las lesiones son nódulos verrugosos, que pueden distribuirse por todo el cuerpo. Algunos niños mueren debido a una infección sistémica por varicela; la cepa del virus puede ser resistente al aciclovir.

La infección con papilomavirus puede también ser difícil de tratar en estos niños, siendo su manejo muy complejo. En los que tienen verrugas perianales muy extensas debemos sospechar el abuso sexual. También estos pacientes pueden desarrollar verrugas planas muy extensas.

El molusco contagioso es otra infección común de la piel de etiología viral. En los niños sanos, esa enfermedad es difícil de tratar, y lo es aún más en los niños con SIDA. En algunos, las lesiones de molusco desaparecen con el tratamiento con AZT, pero otros no responden a él.

Una niña de seis semanas de edad con SIDA congénito tenía una infección generalizada por citomegalovirus. Además presentaba una dermatitis ulcerativa del pañal. La biopsia de esta erupción demostró las inclusiones virales típicas del citomegalovirus.

En los adultos con SIDA, una infección común es "oral hairy leukoplakia" (leucoplasia pilosa oral), causada por el virus de Epstein-Barr. Las lesiones a los lados de la lengua son blancas y de bordes ondulados. No es común en los niños, pero la vemos ocasionalmente.

Los niños con SIDA presentan además muchas complicaciones de infecciones bacterianas. Por ejemplo, meningitis y sepsis. Tienen también infecciones bacterianas de la piel. Un ejemplo de

ello es la celulitis cerca de la órbita causada por el *Hemophilus influenzae*. También pueden presentar impétigo severo.

La angiomasia bacilar es una enfermedad recientemente descrita que vemos con frecuencia en pacientes con problemas inmunológicos, en especial con SIDA. Las lesiones típicas son nódulos vasculares semejantes clínicamente al sarcoma de Kaposi. Son de crecimiento rápido y se acompañan de fiebre y hepatoesplenomegalia. Sabemos ahora que la causa de la angiomasia bacilar es un organismo similar a la *Rickettsia*; su nuevo nombre es *Rochilamaea henselae*. Sin embargo, no es común en los niños con SIDA. El tratamiento de la angiomasia bacilar es la eritromicina y la mejoría suele ser rápida.

La sarna o escabiosis es un problema en los niños con SIDA y con otras clases de inmunodeficiencias. A veces presentan lesiones nodulares sólo en la región axilar. Algunos desarrollan sarna noruega, con mucho prurito y lesiones diseminadas en todo el cuerpo. Esta clase de sarna es muy contagiosa. Si estos enfermos están en un hospital y no se diagnostica y trata rápidamente la afección, pueden infectar a otros pacientes y también a médicos y enfermeras.

Además de las infecciones, hay otras clases de inflamaciones cutáneas que ocurren comúnmente y son más graves en estos niños.

La dermatitis seborreica es muy común en los niños infectados y cuando se asocia a otra infección puede hacer sospechar el diagnóstico de SIDA.

También son muy comunes las alergias medicamentosas en estos pacientes, en especial las erupciones de la piel. La causa más frecuente de alergia cutánea es el antibiótico trimetoprima-sulfametoxazol, usado para el tratamiento y prevención de la neumonía por *Pneumocystis carinii*. Estos niños presentan una reacción alérgica a este antibiótico. Habitualmente, el problema no es grave y la erupción desaparece después de suspender el medicamento. Pero algunas reacciones son fatales.

Otros pacientes desarrollan una vasculitis crónica; también, pioderma gangrenoso.

El sarcoma de Kaposi es una manifestación muy común en los adultos, en especial en los hombres homosexuales con SIDA. En los niños, es muy raro. Se han descrito sólo tres o cuatro pacientes.

Finalmente, hemos visto algunos niños con SIDA con tricomegalia de pestañas. Sabemos que esto puede presentarse en niños con otras enfermedades crónicas, pero creemos que es especialmente común en los afectados con SIDA.

Continuamos aprendiendo más y más sobre el diagnóstico y el tratamiento de las manifestaciones cutáneas en el SIDA. Esperamos que esta informa-

ción ayude a los pediatras y a otros médicos a diagnosticar tempranamente la enfermedad en los niños y así poder iniciar el tratamiento específico. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Prose, N.S.: *Human immunodeficiency virus infection in childhood: The disease and its cutaneous manifestations*. *Adv Dermatol* 1989; 5: 113-130.
2. Straka, B.F.; Whitaker, D.L.; Morrison, S.H. et al: *Cutaneous manifestations of acquired immunodeficiency syndrome in children*. *J Am Acad Dermatol* 1988; 8: 1089-1102.
3. Pahwa, S.; Biron, K.; Lim, W. et al.: *Continuous varicella-zoster infection associated with acyclovir resistance in a child with AIDS*. *JAMA* 1988; 260: 2879-2882.



Informaciones útiles

Organizado por la

SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA, filial Santa Fe

25 a 29 de setiembre de 1994

Sede: *Universidad Tecnológica Nacional de la ciudad de Santa Fe.*

Subsede: *Hotel Mayorazgo de la ciudad de Paraná.*

El Comité Científico ha fijado, como fecha improrrogable, el 15 de mayo de 1994 como límite para la entrega de los Trabajos libres y las experiencias clínicas. Esta última forma de presentación, que está considerada en el nuevo Reglamento de Congresos de la S.A.P., se ha incluido para estimular la participación activa en el Congreso de todos los pediatras, cualquiera sea el nivel de complejidad donde trabajen. Las Experiencias Clínicas serán presentadas y discutidas en Mesas destinadas a tal fin, coordinadas por pediatras de reconocida experiencia.

Próximamente Ud. recibirá el Primer Boletín del Congreso, en él le enviaremos, además de la Ficha de Inscripción, el Formulario para la presentación de Temas Libres y Experiencias Clínicas con las instrucciones para su llenado.

También recibirá un folleto donde podrá encontrar las distintas opciones de alojamiento en las ciudades de Santa Fe y Paraná. Le rogamos que lo lea detenidamente. Las dos ciudades serán unidas por un transporte ágil y eficaz, y brindarán en conjunto su reconocida hospitalidad, pero, como ninguna de ellas ha sido esencialmente turística, es posible que la cantidad de plazas hoteleras sea insuficiente. El Comité Organizador ha buscado soluciones alternativas para superar esta situación, pero es necesario que todos los colegas que deseen participar del Congreso hagan su reserva con tiempo. No es aconsejable llegar a Santa Fe o a Paraná a último momento y sin reserva previa. El sistema de reservas, incluido en el programa de computación del Congreso, permitirá conocer, al instante, la cantidad y calidad de las plazas disponibles.

Notas sobre el programa científico

- Es objetivo del 30º Congreso Argentino de Pediatría que el grueso de la actividad científica sea destinada al pediatra general.
- En los distintos temas abordados se informará sobre los conocimientos consolidados, los avances y los errores más comunes. Sin dejar de lado su terapéutica.
- Los invitados del exterior, profesionales de reconocida capacidad, que trabajan en centros de excelencia, darán sus conferencias en castellano.

Invitados del exterior que confirmaron su participación hasta la fecha

Dr. Eduardo Bancalari. Director de la División de Neonatología. Profesor de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Universidad de Miami. E.E.U.U.

Dr. R. Ariel Gomez. Jefe de Nefrología Pediátrica. Director del Centro de Investigación sobre Salud Infantil. Profesor Asociado de Pediatría. Universidad de Virginia. E.E.U.U.

Dr. Fernando Quevedo. Responsable de la Unidad de Inocuidad de Alimentos, División de Protección y Promoción de la Salud. O.M.S., Washington. E.E.U.U.

Dr. José Saavedra. Jefe de la División de Nutrición Humana. The John Hopkins Hospital. Baltimore, E.E.U.U.

Si Ud. desea comunicarse con el Comité Organizador, puede hacerlo llamando a los teléfonos 042-30159/32484, o enviar un fax al 042-553634.

Actualización

Surfactante pulmonar exógeno

Dra. SANDRA I. ESCOREDO*

ARCH ARG PEDIATR / 1993 / VOL. 91:352

INTRODUCCION

La Enfermedad de la Membrana Hialina (EMH) o Síndrome de Dificultad Respiratoria Neonatal (SDR) afecta principalmente a los Recién Nacidos de Pretérmino (RN Pret) y sigue siendo, aún hoy, una de las causas de elevada mortalidad neonatal.

En 1959, las Dras. Avery y Mead describen la fisiopatología del SDR en el RN Pret como una deficiencia primaria del surfactante alveolar al nacer, debido a una falta de producción de surfactante por los neumonocitos tipo II en el pulmón inmaduro¹. Desde ese momento se iniciaron numerosas investigaciones en el campo del desarrollo y la maduración pulmonar del feto y el RN. Estos estudios aclararon la fisiopatología de la enfermedad e incluyeron diversas propuestas de tratamiento o prevención; entre ellas se destacó la administración prenatal de corticoides y posteriormente, de hormona liberadora de tirotrófina (TRH) en la embarazada con riesgo de parto prematuro, para disminuir la incidencia de SDR, que resultó una medida altamente eficaz; sin embargo las investigaciones continuaron para tratar de lograr la reposición del surfactante que no se producía normalmente. Si bien hubo experiencias previas en la década del 60, recién en los años 80 Fujiwara publica el primer trabajo de utilización exitosa de un surfactante exógeno natural². A partir de ese momento y más intensamente en los últimos 10 años, se han desarrollado diferentes preparados de surfactante y se han encarado numerosas investigaciones en estudios controlados que avalan la efectividad y las formas de utilización más recomendables de los productos investi-

gados. Hoy se sabe que el surfactante exógeno ha disminuido la severidad del SDR y la mortalidad del RN Pret. En la presente actualización haremos una revisión del tema, describiremos las funciones, composición y mecanismos de acción del surfactante y cuál es la situación actual en cuanto a formas de administración, preparados existentes y resultados de experiencias clínicas que avalan su utilización.

Composición y función del surfactante natural

El surfactante es una sustancia sintetizada por las células alveolares (neumonocitos tipo II), que es secretada en la capa líquida y que tapiza el epitelio alveolar. Su función principal es la de disminuir la tensión superficial, previniendo de este modo el colapso de las vías aéreas pulmonares terminales, en especial en las pequeñas unidades alveolares.

Los fosfolípidos constituyen más del 90% de su composición y aproximadamente el 50% de los mismos está formado por dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), que es el principal responsable de la disminución de la tensión superficial.

El 10% restante del surfactante es la fracción proteica, compuesta por diferentes proteínas que se denominan: SPA, SPB, SPC y SPD y cuya función parece ser la de regular el metabolismo y la acción del surfactante, como así también favorecer la adsorción de la DPPC a la interfase aire-líquido (A-L). Esto es necesario ya que la DPPC, para ejercer su efecto reductor de la tensión superficial, debe desplazarse rápidamente de la fase líquida a la interfase A-L durante el ciclo respiratorio, función que por sí sola no puede cumplir porque se adsorbe muy lentamente en esta interfase (A-L)^{1,3,4,5}.

Fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria neonatal (SDR):

El SDR neonatal o Enfermedad de la Membrana

* Médica de la Sección Neonatología, Servicio de Pediatría del Hospital Británico de Buenos Aires.

Correspondencia: Juncal 2508 8° "B". 1425 Buenos Aires.

Hialina (EMH) sigue siendo una de las principales causas de mortalidad de los Recién Nacidos (RN) prematuros, en especial de aquellos nacidos antes de las 32 semanas de edad gestacional. Esta enfermedad es producida por el déficit de surfactante. En embarazos normales, el sistema tensio-activo está plenamente maduro recién a partir de las 35 semanas de gestación.

La frecuencia de la EMH es de 10–15% en RN < 2500 g de peso de nacimiento (PN) y de 50–70% en < de 1500 g (varía según la población).

En nuestro país significaría alrededor de unos 7000 RN con EMH cada año (calculando una tasa global del 10% de RN < 2500 g).

Además de una mortalidad aumentada (30% de todas las muertes neonatales y 50–70% de las muertes de RN prematuros en U.S.A.), en los sobrevivientes existen numerosas complicaciones, algunas invalidantes, relacionadas directa o indirectamente con esta enfermedad, tales como retinopatía del prematuro, hemorragia cerebral y displasia broncopulmonar.

A menor peso y sobre todo menor edad gestacional, mayor es la probabilidad que los RN sufran EMH.

En condiciones normales, el surfactante ubicado en la interfase A-L de los alvéolos disminuye la tensión superficial, llevándola prácticamente a 0 (cero) durante la espiración, evitando de esa forma el colapso alveolar.

Esto crea un volumen residual efectivo y facilita la expansión pulmonar en la inspiración. Además, el surfactante tiene un importante efecto anti-edematoso en el pulmón.

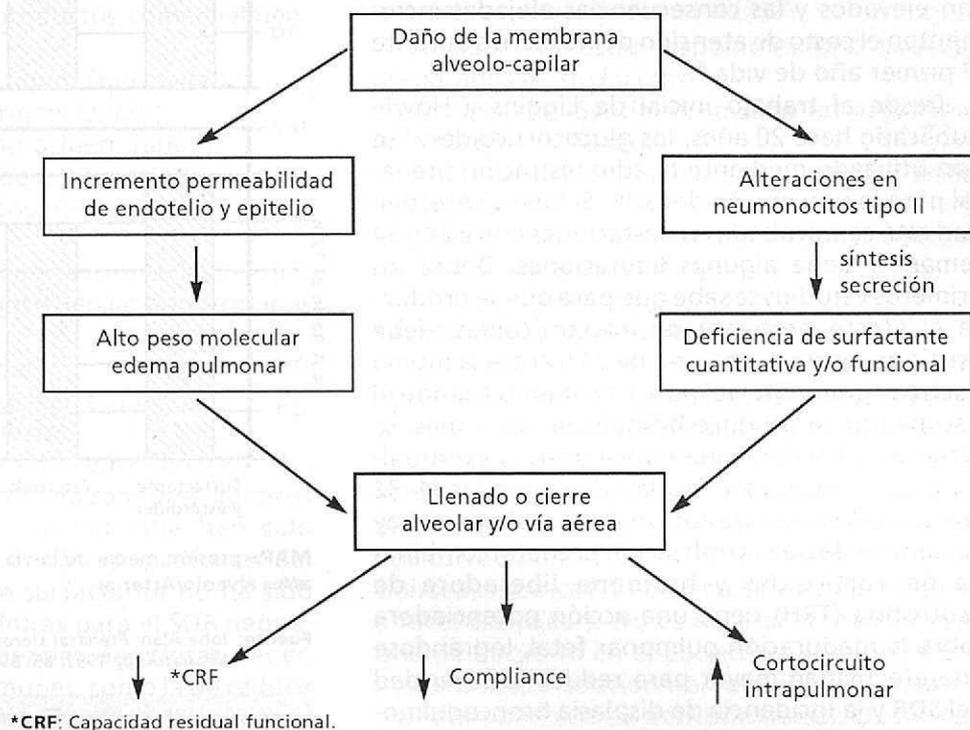
La ausencia de surfactante produce por sí solo el cuadro característico de la enfermedad, con disminución de la capacidad residual funcional,

colapso alveolar y/o atelectasias, dificultad respiratoria, hipoxemia (en especial por cortocircuito de derecha a izquierda intrapulmonar) e hipercapnia.

Luego de unas horas de instalado el cuadro se observa injuria del epitelio bronquio-alveolar con aparición progresiva del edema y pérdida de proteínas al espacio alveolar, formando membranas hialinas en los espacios aéreos, que dan el nombre a esta patología. Algunas de las sustancias que pasan a la luz alveolar inactivan todo el surfactante presente^{3,4,6}. (Figura 1).

Los signos clínicos son evidentes tempranamente, dentro de los 30 minutos del nacimiento,

FIGURA 1
Secuencia patogénica de eventos en el Síndrome de dificultad respiratoria del adulto



Fuente: Holm y Matalon: "Role of pulmonary surfactant in the development and treatment of adult respiratory distress syndrome" *Anesth Analg.* 1989; 68: 805–818.

siendo la evolución de la enfermedad en algunos casos, el fallecimiento por insuficiencia respiratoria grave o en otros, menos severos, la mejoría, que se presenta entre las 48–72 hs., momento en que comienza la producción endógena de surfactante y su liberación en las vías aéreas y la reparación del epitelio bronquio-alveolar.

El tratamiento convencional de la enfermedad

es sintomático y de sostén, a fin de lograr que el paciente sea capaz de sintetizar y liberar su propio surfactante, lo cual ocurre luego de unos días.

Básicamente el *tratamiento de sostén* incluye:

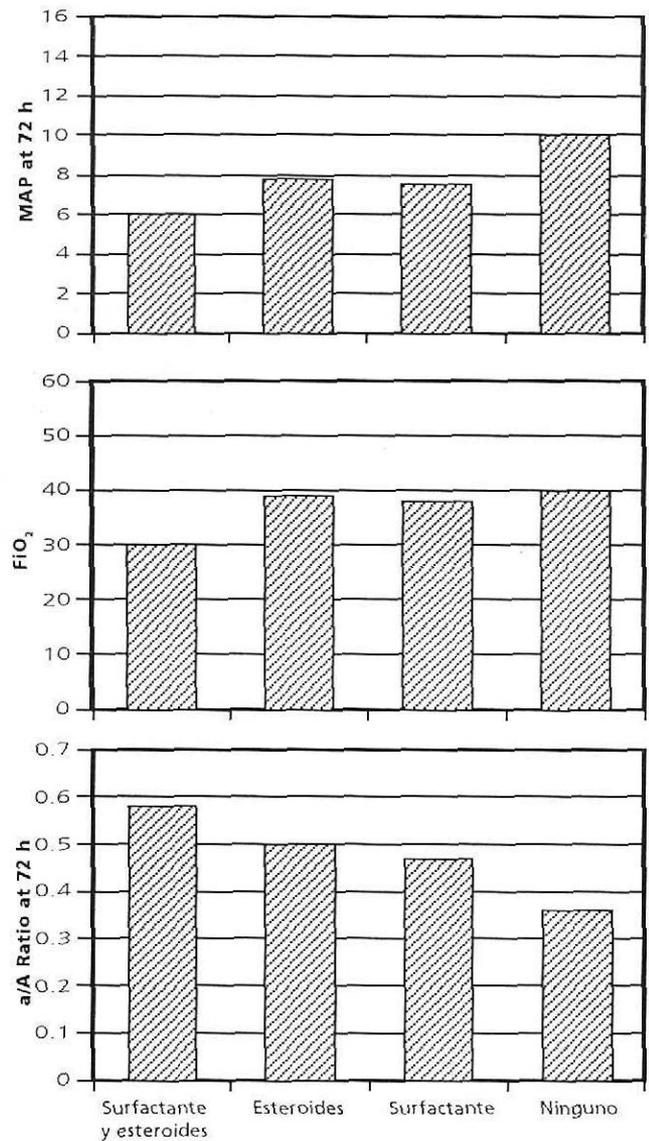
- 1) Ambiente térmico neutro.
- 2) Aporte hidro-electrolítico adecuado.

3) Administración de oxígeno (O_2) mediante halo cefálico o presión positiva continua en la vía aérea (CPAP en el idioma inglés) o asistencia respiratoria mecánica (ARM), de acuerdo a la gravedad de cada caso.

Estos tratamientos se aplican junto a los procedimientos de monitoreo que requieren habitualmente estos pacientes, tales como: saturación de O_2 (oximetría de pulso), gases en sangre, transcutáneo de pO_2 , etc.

El tratamiento de estos pacientes es complejo y requiere de personal médico y de enfermería altamente especializado. Los costos de la enfermedad son elevados y las consecuencias alejadas incrementan el costo de atención por lo menos durante el primer año de vida.⁵

Desde el trabajo inicial de Liggins y Howie publicado hace 20 años, los glucocorticoides^{7,8} se han utilizado mediante la administración prenatal para la prevención del SDR. Si bien su efectividad está comprobada en gestaciones entre 28 y 34 semanas, tiene algunas limitaciones. Desde los primeros estudios se sabe que para que se produzca el efecto protector de los corticoides, debe existir un intervalo mínimo de 24 h entre la última dosis y el momento del parto. Asimismo cuando el nacimiento se produce después de los 7 días, se recomienda repetir una nueva dosis y, eventualmente, una nueva serie cada 7 días hasta las 31-32 semanas de edad gestacional. Actualmente hay evidencias de que la utilización prenatal combinada de corticoides y hormona liberadora de tirotrófina (TRH) tiene una acción potenciadora sobre la maduración pulmonar fetal, lográndose una efectividad mayor para reducir la severidad del SDR y la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP), en comparación a cuando se utilizan corticoides solamente (ver cita 9 para una actualización más completa). Teniendo en cuenta las limitaciones señaladas y debido a la complejidad del tratamiento posnatal convencional, en los últimos años se han intentado otras medidas, entre ellas la más importante es la utilización del surfactante pulmonar exógeno. Actualmente se ha comprobado que el tratamiento prenatal con corticoides y la administración de surfactante exógeno posnatal tienen una acción aditiva y mejoran la función pulmonar de una forma más activa que



MAP= presión media de la vía aérea
a/A= alveolo/Arterial

Fuente: Jobe Alan: *Prenatal steroids and surfactants. Hot Topics in Neonatology* 1992; 85: 85-93.

GRÁFICO 1
Variables respiratorias medidas a las 72 horas en niños que recibieron surfactante

cualquiera de ellos por separado^{5,7,8,9}. (Gráfico 1).

Terapia con reposición del surfactante

Los primeros intentos que comenzaron en los años 60, luego de descubierta la etiología de la enfermedad, no fueron exitosos ya que sólo se administraban pequeñas cantidades de fosfolípidos. La terapéutica actual comenzó en 1980,

en Japón², con el grupo de Fujiwara & colaboradores, quienes trataron a RN que padecían EMH con extracto de surfactante de pulmón bovino.^{1,3,4}

Tipos de surfactante exógeno para reposición

Existen actualmente 4 tipos:

1) *Surfactante natural* (humano-homólogo): recuperado del líquido amniótico (en cesáreas de embarazos a término), contiene más alto contenido de proteínas y fosfolípidos que los otros preparados y tiene las apoproteínas del surfactante.

Producido en Helsinki-San Diego, es poco utilizado por la dificultad que presenta la extracción en cantidad suficiente.

2) *Surfactante natural modificado*: obtenido por lavado alveolar o maceración de tejido pulmonar de mamíferos y luego reconstituido en solución molecular.^{5,6}

Existen los siguientes productos, comercialmente aprobados:

Curosurf® (porcino-origen: Suecia-Italia)

Survanta® (bovino-origen: U.S.A.)

Surfacten TA® (bovino-origen: Japón).

Natsurf® (bovino-origen: Argentina)

Infasurf® o *CLSE*® (bovino-origen: U.S.A.-Canadá)⁵.

3) *Surfactantes artificiales*: son mezclas de compuestos sintéticos y no contienen las apoproteínas del surfactante⁵.

Preparación disponible:

Exosurf® (origen: Inglaterra-USA)

Alec® (origen: Inglaterra)

4) *Surfactantes sintéticos recombinados*: son mezclas de fosfolípidos y componentes lipídicos neutros de surfactante natural, que han sido reconstituidos con una o más apoproteínas del surfactante. Esa clase de surfactante no ha sido empleada en pruebas clínicas para el SDR neonatal⁴. Si bien todas las mezclas descritas tienen ciertas características comunes, como la de reducir la tensión superficial de la interfase A-L a menos de 5 dyne/cm, llegando en algunos casos hasta cero, presentan algunas diferencias en sus propiedades físicas y eficacia fisiológica.^{4,6}

Administración

Hay dos formas para la indicación de surfactante exógeno:

a) Tratamiento (rescate): utilizado en los recién nacidos con EMH establecida por diagnóstico clínico y/o radiológico.

b) Profilaxis: utilizada en los recién nacidos inmediatamente después del nacimiento, en es-

pecial en aquéllos con alto riesgo de desarrollar enfermedad de membrana hialina (prematuros extremos o situaciones agravantes).

Todos los surfactantes actuales se administran a través del tubo endotraqueal (TET), por instilación directa.

Se está evaluando actualmente la administración por nebulización (aerosolización), la que se vislumbra como una alternativa atractiva, si bien aún no está demostrada su efectividad^{4,5,10,11,12}.

Dosis

Surfactante artificial: *Exosurf*®: 75-100 mg/kg (se reconstituye el polvo en 8 c.c.), se administran 5 ml/kg.^{5,13,14,15}

Surfactante natural modificado: *Natsurf*®-*Survanta*®-*Surfacten TA*®-*Infasurf*®: 90 mg/kg de la solución reconstituida, (3 ml/kg) para el *Natsurf*® y 100 mg/kg (4 ml/kg) para el *Survanta*®.^{4,15,16,17,18}

Actualmente están disponibles en el país tres preparados de surfactante:

1) *Natsurf*® (*Syntial* producido en Argentina) (ampolla 3 ml= 90 mg).

2) *Survanta*® (origen U.S.A.) (ampolla 8 ml= 200 mg).

3) *Exosurf*® (origen Inglaterra-USA) (liofilizado para preparar 8 ml/5 ml= 90 mg).

Técnica de la administración

Se efectúa la instilación en el TET con boquilla, preferentemente con orificio lateral o sonda dentro del tubo, en pequeñas alícuotas, con monitoreo de la oxigenación por registro de transcutáneo de oxígeno (TcPO₂) u oxímetro de pulso. Se debe efectuar balseo manual intermitente, asegurando una correcta posición del TET para que la distribución sea simétrica (TET encima de la carina traqueal, a nivel clavicular). No es necesario realizar cambios de decúbito en el paciente para que se produzca una distribución homogénea y se administra habitualmente en decúbito dorsal. Obviamente deben mantenerse estrictas condiciones de asepsia. Es recomendable no aspirar el TET en los 60 minutos siguientes a la instilación, lo cual provoca en algunos casos el aumento de los parámetros de ARM, por efecto de la obstrucción ejercida en la vía aérea por la sustancia instilada^{5,15}; pudiendo aumentar la CO₂ en forma transitoria.

Se debe realizar una radiografía antes, y otra, una hora después del tratamiento, monitoreo continuo de la oxigenación y de los gases en sangre 10 minutos después de la administración.

El paciente debe ser vigilado cuidadosamente

en los minutos posteriores a la instilación ya que puede ser necesario modificar la asistencia respiratoria y la concentración de oxígeno, a fin de evitar iatrogenia.

Indicaciones

La forma *profiláctica* se utiliza al nacimiento, unos pocos segundos después del parto, en lo posible antes de que el RN realice las primeras respiraciones, cuando los pulmones aún están llenos de líquido^{5, 10, 20}. Esto es aplicable, según algunos autores, en embarazos menores de 34 semanas o cuando ya se conoce el perfil de maduración pulmonar por estudio del líquido amniótico, que indica inmadurez probable²¹. En algún caso en particular podría usarse incluso a edades gestacionales mayores a 34 semanas.

El uso como tratamiento se realiza en RN con diagnóstico clínico y/o radiológico de EMH; lo más temprano posible dentro de las primeras 24 horas de vida.^{10, 18, 21}

Las indicaciones más usuales de esta forma son: RN con requerimientos de $FiO_2 > 40\%$, presión media de la vía aérea mayor de 7, diferencia alvéolo-arterial (a/A) de $O_2 < 0,22$.^{5, 10, 14, 15, 18, 22}

RESULTADOS

El efecto más rápido se logra con los preparados naturales modificados, aproximadamente dentro de las 2 (dos) horas de administrado, con una duración posterior más breve²¹.

Un comienzo más tardío del efecto terapéutico, aproximadamente dentro de las 6 horas post-administración, se ha observado con el surfactante sintético, pero su acción es más sostenida en el tiempo.

Hasta la actualidad los estudios controlados que han enrolado el mayor número de pacientes han sido efectuados con Exosurf® y Survanta®.

Algunos autores demostraron que una única dosis puede ser efectiva; sin embargo, la mayoría coincide en que 1 (una) dosis sólo produce una rápida mejoría sin mayores impactos en la mortalidad y/o morbilidad.

Algunos RN tienen una mejoría inicial (efecto inicial) luego de recibir la primera dosis, pero recaen rápidamente y otros no tienen repuesta o hay una respuesta incompleta luego de la primera administración. Actualmente se está intentando determinar, mediante nuevos estudios, el número más adecuado de dosis. Sería más efectivo el uso de la forma profiláctica, como también 2 (dos) dosis de tratamiento, siendo necesario en algunos casos emplear una 3ª o 4ª dosis. Algunos estudios no encuentran diferencias en los resultados entre

profilaxis y rescate temprano, considerando además que con el uso profiláctico entre un 40–60% de los niños serán intubados para la instilación y tratados innecesariamente, con riesgo de barotrauma. Aunque se sabe que la instilación parecería ser muy efectiva antes de que el RN realice la primera respiración, cuando hay abundante líquido pulmonar, los riesgos de no ser efectuada por personal altamente especializado (tanto la intubación correcta como la instilación) y el costo que significaría el uso de surfactante en un alto porcentaje de RN que no requerirían este tratamiento, hacen que se reserve para situaciones especiales y en lugares apropiados. Ya que los resultados avalan la efectividad del tratamiento de rescate, en RN con cuadro clínico establecido de EMH y utilizándolo tempranamente, de ser posible dentro de las primeras seis horas de vida, éste parecería ser el recurso más razonable, en especial en nuestro medio^{5, 7, 10, 16, 20, 21, 23, 26}. Los estudios actuales demuestran como promedio efectivo 2,1 dosis. Asimismo, cuando se usa en forma de rescate, si bien la efectividad parecería ser menor, la utilidad es directamente proporcional al momento de la administración; cuanto más temprano después del nacimiento, mejores serán los resultados.^{5, 10, 12, 15, 27} (Tabla 1).

Efectos de la administración de surfactante en los requerimientos de O_2 , parámetros de la ARM y de la morbilidad

a) Los requerimientos de oxígeno, como así también las presiones y frecuencia respiratoria (FR) en el respirador, son menores en los RN tratados, comparados con el grupo control, en los primeros días. El efecto inmediato es mayor sobre la oxigenación (menor requerimiento de FiO_2), relacionado con un aumento de la capacidad residual funcional y mejoría en la relación ventilación/perfusión. El incremento del volumen pulmonar se produciría por la distensión de espacios aéreos preexistentes y el reclutamiento de nuevos alvéolos. Esto explicaría que la presión media de la vía aérea, en la mayoría de las experiencias clínicas, tenga un descenso menos brusco pero más sostenido. Es posible que la mejoría observada sobre la oxigenación se deba al efecto inmediato sobre la ventilación/perfusión e intercambio gaseoso pulmonar como así también al incremento en la relación a/A de oxígeno. El efecto es más lento sobre la compliance pulmonar, lo cual se refleja en valores decrecientes de la presión media. Luego del período agudo los RN que sobreviven mejoran sin diferencias apreciables con aque-

TABLA 1
Estudios controlados-aleatorios de administración profiláctica de surfactante versus tratamiento con surfactante en el SDR establecido (rescate)

Autor	Nro	Tipo de surfactante	Criterios de ingreso	Resultados
Dunn (1991)	182	Lavado de pulmón bovino (75-100 mg)	EG < 30 semanas, grupo de rescate recibía con clínica compatible con SDR Edad: < 6 hs.	Rescate en SDR < DBP
Kendig (1991)	479	Extracto de surfactante de pulmón bovino (90 mg)	EG 24-29 semanas, grupo de rescate recibía surfactante si la FiO ₂ > 0.4 y MAP (ARM) > 7 cm de H ₂ O	Administración profiláctica: < neumotórax < mortalidad
Merrit (1991)	203	Extracto de surfactante de líquido amniótico humano	EG 24-29 semanas, grupo de rescate recibía surfactante si la FiO ₂ (ARM) > 0.5 y MAP > 7 cm de H ₂ O Edad: 2-12 Hs.	Sin diferencias
Egberts (1992)	147	Curosurf® extracto de surfactante pulmonar porcino	EG 26-29 semanas, grupo de rescate recibía surfactante si la FiO ₂ (ARM) > 0.6 Edad: 6-24 Hs.	Sin diferencias

DBP= displasia bronco-pulmonar

MAP= presión media de la vía aérea

EG= edad gestacional

SDR= síndrome de dificultad respiratoria

Fuente: Soll®: *Surfactant therapy: when to treat?* Hot Topics in Neonatology 1992; 98-103.

llos controles que no recibieron surfactante.^{18, 20}

b) Reducción de la incidencia de escapes de aire: menor frecuencia de neumotórax, enfisema intersticial y atelectasias, probablemente por ser menores los requerimientos del respirador.²⁰

c) Es controvertido si el surfactante reduce o no la incidencia de la DBP. Si bien este efecto sería esperable al lograr una mejoría del SDR y al aplicar una asistencia respiratoria menos agresiva, es claro también que con la administración del surfactante sobreviven RN más pequeños, muchos de los cuales a los 28 días de vida suelen requerir O₂ o presentar imágenes anormales en las radiografías de tórax. Sin embargo la mortalidad neonatal se ve reducida en todos los estudios realizados.^{5, 14, 18, 20, 21, 25, 28, 29}

d) Inicialmente se supuso que, logrando una estabilidad cardiopulmonar y oxigenación más tempranamente, el resultado del tratamiento con surfactante podría proteger a los RN de pretérmi-

no de las complicaciones no pulmonares de la prematuridad: ductus arteriosus persistente, hemorragia intracranéa severa, enterocolitis necrotizante y retinopatía severa. Desafortunadamente, el tratamiento no ha disminuido consistentemente la frecuencia de ductus ni de hemorragia intracranéa severa y sólo un estudio encontró disminución de la frecuencia de retinopatía en prematuros tratados con surfactante.⁵

Complicaciones relacionadas con el uso de surfactante

Un aumento de la incidencia de hemorragia pulmonar en el grupo tratado, que parecería relacionarse con la aparición de un ductus arteriosus permeable más precoz y más severo en los RN, ha sido la complicación más señalada. Sin embargo, actualmente, se conoce que el ductus, en los grupos tratados, tiene igual severidad e incidencia que en los grupos control^{1, 14}, por lo cual no queda

claro la causa de la hemorragia pulmonar. Si bien el surfactante disminuye las pérdidas de aire, se requiere un meticoloso cuidado de la ARM en el momento de la mejoría, ya que al mejorar la compliance pulmonar, si no se disminuyen los parámetros de ARM, dichas presiones excesivas podrían aumentar la posibilidad de que se produzca un escape de aire (neumotórax iatrogénico). No se han encontrado hasta el momento diferencias respecto de la incidencia de hemorragia intracranéana (HIC), como efecto directo; algunos estudios mencionan en los grupos tratados menor incidencia de HIC pero sólo en pacientes que no presentaban alto riesgo para esta complicación (mayor edad gestacional o SDR menos severo). La disminución de la HIC por el tratamiento con surfactante sugiere otros aspectos del cuidado neonatal, que podrían interactuar con el mismo e influir la incidencia de esta complicación⁵. La especulación es que si el SDR y los escapes de aire, en especial neumotórax, tienen alguna asociación con el desarrollo de HIC, disminuir los mismos podría ser un factor protector para reducir la incidencia de HIC severa¹⁸. No se han observado efectos adversos tardíos en el crecimiento y desarrollo de estos niños, en la función pulmonar, ni alteraciones hematológicas o reacciones de tipo inmunitario en los RN tratados.^{1, 6, 10, 14, 20, 21, 30, 31}

Efectividad

El resultado parecería ser menos efectivo en RN < 700 g, ya que si bien mejoraría la insuficiencia respiratoria, no previene la muerte por otras complicaciones.

Esto remarca que el surfactante exógeno sólo mejora la inmadurez pulmonar por falta o déficit de surfactante, sin impacto sobre otros problemas de la prematuridad extrema.^{4, 5, 6, 10, 20, 21} En los casos de utilización profiláctica se corre el riesgo de incluir a niños que parecen presentar EMH y que luego o no tienen enfermedad alguna o cursan una patología diferente como por ejemplo, dificultad respiratoria transitoria o neumonía. Si bien no produciría mejoría en estos casos, el uso de surfactante tampoco empeoraría la situación.^{5, 15}

Costos

Cabe mencionar que con el uso del surfactante exógeno se logran disminuir los días de ARM y/o oxigenoterapia, reduciendo los costos materiales y humanos que esto requiere. Si bien un costo

promedio de cada dosis de surfactante estaría en \$ 500-600 aproximadamente, los beneficios de su utilización parecerían sobrepasar los costos del producto.

A ello podría agregarse el beneficio terapéutico que los RN podrían tener, con un menor número de complicaciones relacionadas con el SDR.³²

COMENTARIO

En una clara exposición Avery y Merrit³³ plantean los principales puntos que existen en la terapéutica con surfactante, que abarca desde los tratamientos antenatales para disminuir el SDR, hasta los distintos surfactantes exógenos que hoy existen y sus diferentes ensayos clínicos, en un intento de aproximarse, no sólo a las indicaciones más precisas, sino también al número de dosis, momento oportuno de la administración, límites de edad gestacionales para su uso, dosis adecuadas, etc.; puntos éstos que son las líneas de investigación que actualmente se realizan para un uso más racional y óptimo del surfactante.

Asimismo se intenta determinar su utilidad en otras patologías y/o indicaciones que causen insuficiencia respiratoria, en las cuales también se ha comprobado un déficit de surfactante por injuria pulmonar o por la presencia de sustancias inactivadoras del surfactante natural, tales como el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, aspiración de meconio, neumonía, post-oxigenación con membrana extracorpórea, hernia diafrágica congénita.^{4, 6, 16, 17, 22}

Estas son nuevas líneas de investigación, cuyos resultados en estudios controlados no han sido aún publicados. Por tal motivo, la efectividad del surfactante no es conocida y éste no debe ser empleado mientras no se disponga de datos adecuados, provenientes de estudios bien diseñados. Muy probablemente en los próximos años, las investigaciones actuales nos brinden un mayor conocimiento sobre la administración del surfactante exógeno, con lo cual seguramente se lograrán mejores resultados en el tratamiento.

Agradecimiento:

A los Dres. J.M. Ceriani Cernadas y C. Solana por el apoyo e incentivo en la revisión, en el aporte del material bibliográfico y la dedicación en las correcciones.

Al Dr. F.A. Vinuesa que pacientemente transcribió los manuscritos.

BIBLIOGRAFIA

1. Shapiro, D.; Notter, R.; Weaver, T.; Whitsett, J.; Merrit, A.; Jobe, A. et al: *Surfactant replacement therapy*. Semin Perinatol 1988; 12: 174-260.
2. Fujiwara, T.; Chida, S.; Watabe, Y.; Maeta, H.; Morita, T.; Abe, T.: *Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease*. Lancet 1980; 1: 55-59.
3. Jobe, A.: *Surfactant and the developing lung*. En: Thibeault, D.; Gregory, G.: Neonatal pulmonary care. 2ª ed. Narwalk, Conn, Appleton Century Crofts, 1987, cap 4: 75-119.
4. Holm, B.; Matalon, S.: *Role of pulmonary surfactant in the development and treatment of adult respiratory distress syndrome*. Anesth Analg 1989; 68: 805-818.
5. Jobe, A.: *Pulmonary surfactant therapy*. N Eng J Med 1993; 328: 861-868.
6. Merrit, A.; Halman, M.; Sprag, R.; Heldt, G.; Gilliard, N.: *Exogenous surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome and their potential role in the adult respiratory distress syndrome*. Drugs 1988; 38: 591-611.
7. Jobe, A.: *Surfactant therapy-prenatal steroids and surfactants*. Hot Topics in Neonatology 1992; 85-93.
8. Andrews, E.; Long, W.; Marcucci, G.; White, A.: *Antenatal steroids and neonatal outcomes in the exosurf-neonatal treatment and clinical trial experience*. Hot Topics in Neonatology 1992: 94-95.
9. Ceriani Cernadas, J.M.: *Hormonas y maduración pulmonar fetal: Su rol en la prevención del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros*. Arch Arg Pediatr 1993; 91: 84-95.
10. Kending, J.; Notter, R.; Cox, C.; Reubens, L.; Davis, J.; Maniscalco, W. et al: *A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and rescue therapy in newborns of less than 30 week's gestation*. N Eng J Med 1991; 324: 865-871.
11. Lewis, J.; Ikegami, M.; Jobe, A.; Tabor, B.: *Aerosolized surfactant treatment of preterm lambs*. J Appl Physiol 1991; 70: 869-876.
12. Jobe, A.: *Surfactant treatments: instillations and aerolization*. Hot Topics in Neonatology 1992: 45-47.
13. Phibbs, R.; Ballard, R.; Clements, J.; Heilborn, D.; Phibbs, C.; Schlueter, M. et al: *Clinical trial of synthetic surfactant Exosurf® for prophylaxis and early treatment of hyaline membrane disease*. Pediatrics 1991; 88: 1-9.
14. Corbet, A.; Long, W.: *Symposium on synthetic surfactant*. J Pediatr 1992; 120: 1-49.
15. The Osiris Collaborative Group: *Early versus delayed neonatal administration of synthetic surfactant. The judgment of Osiris*. Lancet 1992; 340: 1362-1369.
16. Matalon, S.; Holm, B.; Notter, R.: *Mitigation of pulmonary hyperoxic injury by administration of exogenous surfactant*. J Appl Physiol 1987; 62: 756-761.
17. Loewen, G.; Holm, B.; Milanowsky, L.; Wild, L.; Notter, R.; Matalon, S.: *Alveolar hyperoxic injury in rabbits receiving exogenous surfactant*. J Appl Physiol 1989; 66: 1087-1092.
18. Solana, C.; Ossio, C.; Luján, S. Vecchiarelli, C.; Largaía, M.; Stoliar, O. et al: *Surfactante pulmonar exógeno en el tratamiento de la enfermedad de membrana hialina severa: Efectos agudos*. Arch Arg Pediatr 1993; 91: 65-72.
19. Segerer, H.; Stevens, P.; Schadow, B.; Maier, R.; Kattner, E.; Schwarz, H., et al: *Surfactant substitution in ventilated very low birth weight infants: Factors related to response types*. Pediatr Res 1991; 30: 591-596.
20. Kending, J.; Notter, R.; Cox, C.; Aschner, J.; Benn, S.; Bernstein, R., et al: *Surfactants replacement therapy at birth: Final analysis of a clinical trial and comparisons with similar trials*. Pediatrics 1988; 82: 756-762.
21. Dunn, M.; Shennan, A.; Possmayer, F.: *Single versus multiple dose surfactant replacement therapy in neonates of 30 to 36 week's gestations with respiratory distress syndrome*. Pediatrics 1990; 86: 564-571.
22. Auten, R.; Notter, R.; Kendig, J.; Davis, J.; Shapiro, D.: *Surfactant treatment of full-term newborns with respiratory failure*. Pediatrics 1991; 87: 101-107.
23. Hoetkstra, R.; Jackson, C.; Myers, T.; Frantz, I.; Stern, M.; Powers, W., et al: *Improved neonatal survival following multiple doses of bovine surfactant*. Pediatrics 1991; 88: 10-18.
24. Liechty, E.; Donovan, E.; Purohit, D.; Gilhooly, J.; Feldman, B.; Noguchi, A., et al: *Reduced neonatal mortality after multiple doses of bovine surfactant*. Pediatrics 1991; 88: 19-27.
25. Kwong, M.; Egan, E.; Notter, R.; Shapiro, D.: *Double blind clinical of calf lung surfactant extract for the prevention of hyaline membrane disease in extremely premature infants*. Pediatrics 1985; 76: 585-592.
26. American Academy of Pediatrics. Committee on fetus and newborn: *Surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome*. Pediatrics 1991; 87: 946-947.
27. Shapiro, D.; Notter, R.; Morin, F.; Deluga, K.; Golub, L.; Sinkin, R., et al: *Double blind, randomized trial of a calf lung surfactant extract administered at birth to very premature infants for prevention of respiratory distress syndrome*. Pediatrics 1985; 4: 593-599.
28. Soll, R.: *Surfactant therapy: When to treat?* Hot Topics in Neonatology 1992: 98-103.
29. Soll, E.; Horbar, J.; Griscon, N.; Barth, R.; Lucey, J. Taeusch, W.: *Radiographic findings associated with surfactant treatment*. Am J of Perinatol March 1991; 8: 114-118.
30. Shapiro, D.; Notter, R.: *Controversies regarding surfactant replacement therapy*. Clin Perinatol 1988; 15: 891-902.
31. Chida, S.; Phelps, D.; Soll R.; Taeusch, W.: *Surfactant proteins in sera of infants with respiratory distress syndrome*. Pediatrics 1991; 88: 84-89.
32. Maniscalco, W.; Kendig, J.; Shapiro, D.: *Surfactant replacement therapy: Impact on hospital charges for premature infants with respiratory distress syndrome*. Pediatrics 1989; 83: 1-6.
33. Avery, M.; Merrit, T.: *Surfactant replacement therapy*. N Eng J Med. 1991; 324: 901-912.

Actualización

Deficiencia corporal de cloro

Dr. JUAN RODRIGUEZ SORIANO*

ARCH ARG PEDIATR / 1993 / VOL. 91:360

El ión cloro (Cl⁻) constituye el anión principal del líquido extracelular, donde está presente en una concentración aproximada de 104 mEq/l. Su principal función, como componente del cloruro de sodio (ClNa), reside en la homeostasis del volumen y osmolaridad de dicho espacio corporal. La concentración de cloro en el agua intracelular es escasa, inferior a 1 mEq/l.

El contenido total de cloro del organismo ha sido estimado en 50 mEq/kg de peso corporal no graso en el adulto y en 57 mEq/kg en el recién nacido¹. Las necesidades diarias de cloro dependen de la edad del niño y deben compensar las pérdidas por orina, heces y sudor y el cloro consumido en el crecimiento. En el lactante, estos requerimientos se estiman en 2-3 mEq/100 cal metabolizadas (1-2 mEq/kg/día). En circunstancias normales, las pérdidas de cloro por heces y sudor son despreciables, aunque pueden ser importantes en determinadas circunstancias patológicas.

Regulación del balance de cloro

El transporte del cloro a nivel tubular renal constituye un proceso fundamental en el mantenimiento de la homeostasis hidrosalina. Este transporte ha sido considerado como pasivo, pero hoy día se conoce que adquiere características particulares en determinados segmentos de la nefrona. Diariamente se filtran por el glomérulo renal más de 20.000 mEq de cloro que deben ser reabsorbidos en su casi totalidad, ya que un adulto, ingiriendo una dieta normal, excreta tan sólo 120 mEq/día, es decir, 0,6% de dicha cantidad filtrada. Esta excreción dependerá fundamentalmente de la cantidad de ClNa ingerida, y puede ser prácticamente nula si la ingesta de cloro es deficiente.

A nivel del *túbulo proximal* se reabsorbe el 60% del cloro filtrado fundamentalmente por un mecanismo pasivo, a través de los canales para e intercelulares, impulsado por un gradiente eléctrico favorable creado por la reabsorción del sodio.

A nivel de la porción gruesa de la rama ascendente del *asa de Henle*, el transporte de cloro depende de un mecanismo de reabsorción activo². En el lado luminal de la membrana de la célula tubular existe un cotransportador que facilita la reabsorción de dos moléculas de cloro conjuntamente con una de sodio y una de potasio. La energía para este transporte proviene del transporte de sodio que está facilitado por gradientes eléctricos y de concentración favorables. La concentración intracelular de sodio se mantiene baja por la presencia de un mecanismo de transporte activo presente en el lado basilar de la membrana de la célula tubular, que extruye sodio en recambio por potasio y que depende de la enzima ATPasa Na-K activada. El cloro sale de la célula pasivamente hacia el espacio intersticial gracias a un gradiente eléctrico favorable. La furosemida inhibe el mecanismo de cotransporte en el lado luminal, mientras que los glicósidos cardíacos inhiben la acción de la ATPasa en el lado basilar.

A nivel del *túbulo disto-colector* el transporte de cloro es fundamentalmente pasivo, aunque parece existir un cierto componente activo, sobre todo a nivel del túbulo colector medular³. Esta reabsorción está directamente influenciada por la aldosterona, que estimula el recambio de sodio por potasio o hidrógeno⁴.

El hecho de que el sodio pueda reabsorberse a nivel tubular renal acoplado con el cloro o a través de un recambio por potasio e hidrógeno, tiene importancia para comprender la patogenia de la alcalosis metabólica y de la hipopotasemia que acompañan a los síndromes de deficiencia corpo-

* Hospital Infantil de la Seguridad Social. Cruces-Baracaldo, Vizcaya, España.

ral de cloro. En circunstancias normales, el sodio entra en la cápsula de Bowman a una concentración de 140 mEq/l, mientras que el cloro lo hace a una concentración de 115 mEq/l, debido al factor Donnan de filtración. De la cantidad de sodio filtrada, 115 mEq serán reabsorbidos en el túbulo renal conjuntamente con cloro, mientras que los 25 mEq restantes serán reabsorbidos en recambio por potasio e hidrógeno. Cuando existe una situación de hipocloremia, sin embargo, la cantidad de sodio reabsorbida conjuntamente con cloro será necesariamente menor, por lo que para mantenerse la homeostasis del volumen del espacio extracelular se estimulará la reabsorción de sodio en recambio por potasio e hidrógeno. Esta situación dará origen a una excreción de ácido elevada, con el desarrollo de una alcalosis metabólica y de una excreción de potasio también elevada, con desarrollo secundario de hipopotasemia.

Consecuencias metabólicas de la deficiencia corporal de cloro

Cualquiera que sea la causa de la deficiencia corporal de cloro —ingesta deficiente o pérdidas excesivas— aparecerán una serie de consecuencias metabólicas dependientes directamente de la misma: alcalosis metabólica hipoclorémica, hipopotasemia, contracción crónica del volumen del espacio extracelular con disminución de la filtración glomerular y elevación de las concentraciones plasmáticas de creatinina, urea y ácido úrico e hipersecreción de renina, aldosterona y prostaglandinas⁵. La aparición de un síndrome de hipercalemia e hipercalemia no parece depender directamente de la hipocloremia y puede estar mediado por un aumento de reabsorción ósea por acción de las prostaglandinas⁵.

La alcalosis metabólica constituye el signo biológico fundamental, conjuntamente con la hipocloremia. Ante este hallazgo, el clínico deberá decidir si la alcalosis metabólica constituye un fenómeno secundario a la hipocloremia, como es la situación que nos ocupa, o si constituye un fenómeno primario con hipocloremia secundaria. Por otra parte, ante una alcalosis metabólica, no solamente deberá saberse cómo ha sido generada, sino también qué factores contribuyen a su persistencia.

Generación de alcalosis metabólica. La alcalosis metabólica se genera siempre por una ganancia neta de base o por una pérdida neta de ácido, ya sea en intestino o en riñón. En ocasiones, la alcalosis metabólica se deberá a una ingesta o producción excesiva de base, como ocurre tras la ingesta

continuada de bicarbonato u otras sales generadoras del mismo (lactato, acetato, etc.). Cuando la alcalosis metabólica se produce como consecuencia de la deficiencia de cloro, el origen de la misma será renal, es decir, dependerá de una excreción ácida excesiva e inapropiada, según el mecanismo ya mencionado. La contracción del espacio extracelular contribuirá a la generación de la alcalosis a través de un aumento de la reabsorción tubular del bicarbonato filtrado.

Mantenimiento de la alcalosis metabólica. Para que una alcalosis metabólica persista indefinidamente deben asociarse otros factores, ya sea la administración continuada de alcalinos o cambios funcionales renales que impidan la excreción urinaria compensadora del exceso de base retenida. Tras una ingesta aguda de bicarbonato, por ejemplo, la alcalosis metabólica es transitoria, debido justamente a esta compensación renal. Para que la concentración plasmática de bicarbonato se mantenga elevada, se precisa que se eleve el umbral de excreción del mismo, es decir, que no se excrete a concentraciones plasmáticas patológicamente elevadas. El mantenimiento, por tanto, de la alcalosis metabólica depende de factores operativos a nivel renal⁶:

- A nivel del túbulo proximal existe un aumento de reabsorción del bicarbonato filtrado causado por la disminución del volumen efectivo del espacio extracelular y de manera contribuyente, pero no determinante por la deficiencia potásica secundaria.
- A nivel del túbulo distal se sigue manteniendo una excreción elevada de ácido (aciduria paradójica) debido a la estimulación de la reabsorción de sodio en recambio por hidrógeno. Este mecanismo, que dio inicialmente origen a la alcalosis metabólica, también contribuye a su mantenimiento.

Causas de alcalosis metabólica hipoclorémica

Las circunstancias clínicas que cursan con alcalosis metabólica e hipocloremia deben dividirse en dos grandes grupos, en función de la presencia o ausencia de cloro en la orina. Cuando la cloruria es nula o en todo caso, inferior a 10 mEq/l, la hipocloremia tendrá un origen carencial o por pérdidas gastrointestinales o cutáneas. Por el contrario, cuando la cloruria es superior a 10 mEq/l la pérdida de cloro tendrá lugar por el riñón, ya sea por causas intrínsecamente renales o endocrino-metabólicas (Tablas 1 y 2).

TABLA 1
Causas de
alcalosis metabólica hipoclorémica

I. Con cloruria disminuida (<10 mEq/l)

A) *Carencial*

1. Dietética
2. Neonatal (vómitos maternos)

B) *Gastrointestinal*

1. Vómitos y pérdida de líquido gástrico
 - Estenosis pilórica
 - Drenaje gástrico continuo
 - Obstrucción prebiliar
 - Hipertensión endocraneana
 - Vómitos psicógenos
2. Diarrea clorurada
 - Congénita (familiar)
 - Esporádica

C) *Cutánea*

1. Pérdida sudoral
 - Fibrosis quística del páncreas

TABLA 2
Causas de
alcalosis metabólica hipoclorémica

II. Con cloruria conservada (>10 mEq/l)

A) *Renal*

1. Administración de diuréticos
2. Tubulopatías
 - Acidosis tubular renal proximal
 - Síndrome de Bartter
3. Posthipercapnia

B) *Endocrino-metabólica*

1. Exceso de mineralocorticoides
2. Hipercalcemias
3. Depleción potásica severa

Síndrome de deficiencia dietética de cloro. Este síndrome fue descrito en USA en lactantes que ingirieron como alimentación exclusiva una leche de soja con muy escaso contenido en cloro (2-3 mEq/l)⁷⁻¹². La ingesta de una leche de contenido pobre en cloro, junto con las pérdidas continuadas por crecimiento, heces, vómitos, sudor, etc., provocan el desarrollo de anorexia, vómitos, letargia, debilidad muscular y, finalmente, falla de crecimiento. Las anomalías bioquímicas han sido analizadas por nosotros en una serie de 30 niños con este síndrome, causado por la administración de una leche artificial de muy bajo contenido en cloro⁵. Es de destacar la precocidad de la acloruria como primer signo de deficiencia subclínica. La alcalosis metabólica hipoclorémica, la hipopotasemia y la contracción de volumen extracelular se corrigen rápidamente tras la administración de cloro, mientras que la hipercalcemia persiste durante más tiempo, lo que explica la frecuente presencia de microhematuria⁹ y el riesgo de desarrollar nefrocalcinosis¹². El temor de que estos lactantes desarrollen a largo plazo secuelas intelectuales no parece ser confirmado tras estudios cuidadosos de seguimiento¹³.

El síndrome de deficiencia dietética ha sido también descrito en dos lactantes criados a pecho^{14,15}. En ambos casos la leche materna contenía concentraciones de cloro nulas o inferiores a 2 mEq/l, sin causa aparente para ello. Ambas madres gozaban de buena salud y no habían recibido diuréticos ni otras medicaciones saluréticas.

Una circunstancia excepcional es el desarrollo de un síndrome de hipocloremia congénita a partir de un cuadro de vómitos maternos desarrollado en la fase inmediatamente anterior al parto. El recién nacido presenta exactamente el mismo síndrome bioquímico de la madre, es decir, alcalosis metabólica e hipocloremia, y clínicamente aparece letárgico, hipotónico y con cianosis¹⁶.

Hipocloremia por pérdidas gastrointestinales

Vómitos y pérdida de líquido gástrico. Los vómitos de contenido gástrico o el drenaje gástrico continuo dan origen a un cuadro de alcalosis metabólica hipoclorémica. La patogenia de este cuadro ha sido extensamente investigada^{17,18}. La generación de la alcalosis metabólica depende de tres factores: a) pérdida de HCl; b) elevación del bicarbonato plasmático por pérdida de cloro, sodio y agua sin pérdida concomitante de bicarbonato (alcalosis por contracción), y c) movimiento de hidrógeno hacia las células, en recambio por

potasio. El mantenimiento de la alcalosis depende, fundamentalmente, del aumento de la reabsorción tubular proximal de bicarbonato y del aumento de la secreción distal de hidrógeno. El ejemplo característico de este síndrome es la estenosis hipertrófica de píloro^{19,20}, aunque puede también observarse en otras circunstancias en las que los vómitos están principalmente constituidos por líquido gástrico (hipertensión endocraneana, vómitos psicógenos). En el adulto con vómitos ocultos de origen psicopático, el síndrome resultante puede ser idéntico a un síndrome de Bartter, pero el diagnóstico deberá ser sospechado ante la ausencia de cloro en la orina, ya que en el síndrome de Bartter la cloruria está característicamente aumentada²¹.

Diarrea clorurada. La pérdida de cloro por heces es escasa en circunstancias normales, ya que raramente excede 6–17 mEq/l de heces, o sea, menos de 1 mEq/día. En situación de diarrea la pérdida de cloro por heces puede ser muy superior, oscilando entre 27 y 66 mEq/l, según los autores. Por lo general, las diarreas causadas por toxinas de tipo coleriforme suelen perder más cloro y sodio que las diarreas de etiología viral, pero en todo caso, en las gastroenteritis infecciosas, la concentración de cloro en heces es siempre inferior a la suma de las concentraciones de sodio y potasio.

En la llamada diarrea clorurada crónica, descrita en 1945 por Darrow y Gamble, la concentración de cloro en heces alcanza hasta 100–180 mEq/l y, característicamente, excede la suma de concentraciones de sodio más potasio²². Esta enfermedad es hereditaria, autosómica recesiva, y ha sido observada fundamentalmente en Finlandia. La patogenia más probable es un defecto congénito de reabsorción de cloro a nivel de la mucosa ileal y colónica. Este defecto parece estar presente en el túbulo renal, ya que la cloruria está siempre muy disminuida. Cabe mencionar que el pronóstico a largo plazo es severo, ya que el hiperaldosteronismo mantenido da origen a hipopotasemia crónica y lesiones renales secundarias. La restitución continuada de electrólitos, fundamentalmente cloruro potásico, puede prevenir estas complicaciones. La gestación suele cursar con hidramnios y parto prematuro, y se ha sugerido que el estudio de la alfa-fetoproteína en líquido amniótico puede permitir el diagnóstico prenatal.

Al lado de esta forma hereditaria se ha descrito una forma esporádica en siete pacientes de raza esquimal con diarrea intratable. A diferencia de la forma hereditaria, la diarrea en estos enfermos

tuvo un carácter transitorio²³. Ningún agente bacteriano específico pudo ser identificado y los autores especularon sobre el posible papel que pudo haber jugado una hipersecreción intestinal de prostaglandinas.

Hipocloremia de origen sudoral. Un cuadro de alcalosis metabólica hipoclorémica puede, también, ser observado en niños con fibrosis quística del páncreas, especialmente cuando existe sudoración profusa por elevada temperatura ambiental^{24–26}. Lactantes y niños con fibrosis quística del páncreas pueden perder más de 80 mEq de cloro al día por vía cutánea durante períodos de activa sudoración²⁶. A menos que se suministre una ingesta compensadora adecuada, se desarrollará el síndrome de deficiencia corporal de cloro con las anomalías bioquímicas ya mencionadas. El hecho de que las modernas leches artificiales tengan una concentración de cloro similar a la de la leche humana, es decir, alrededor de 11 mEq/l, cifra muy inferior a la presente en la leche de vaca de 29 mEq/l, ha determinado que este síndrome se observe cada vez con mayor frecuencia²⁷. La vigilancia de los gases plasmáticos, de la cloremia y de la cloruria es mandataria en todo lactante con fibrosis quística del páncreas, cualquiera que sea la época estacional.

Cabe mencionar que también se han descrito casos con hipocloremia secundaria a hipersalinidad sudoral de origen aparentemente idiopático, ya que no pudo confirmarse el diagnóstico de fibrosis quística del páncreas²⁸.

Hipocloremia de origen renal. Este síndrome puede observarse tras administración prolongada de diuréticos o como consecuencia de diversas tubulopatías entre las que se destacan la acidosis tubular renal²⁹ y el síndrome de Bartter^{30,31}.

El desarrollo de una alcalosis metabólica en el curso de una tubulopatía proximal es excepcional. En estos pacientes la generación de la alcalosis se debe a la llegada de una gran cantidad de bicarbonato al túbulo distal con estimulación de la reabsorción distal de sodio en recambio por potasio e hidrógeno, contracción del espacio extracelular e hiperaldosteronismo secundario²⁹.

El síndrome de Bartter está causado por una anomalía del transporte de cloro en el asa de Henle, con pérdida urinaria de cloro, contracción crónica del espacio extracelular, estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona, hipersecreción renal de prostaglandinas de la serie E₂ e hipopotasemia. La hipertrofia del aparato yuxtglomerular constituye el hallazgo histológico renal más característico. La administración de sustancias inhibitorias de la síntesis

sis de prostaglandinas ha facilitado grandemente el tratamiento de estos enfermos³¹.

Hipocloremia de origen endocrino-metabólico. Entre las causas endocrino-metabólicas cabe citar especialmente el exceso de secreción o la administración excesiva de esteroides suprarrenales. La mayoría de estas situaciones de hiperaldosteronismo serán fácilmente detectadas. Una situación, sin embargo, en la que el diagnóstico de la etiología del síndrome de alcalosis metabólica hipoclorémica puede ser especialmente difícil, es aquella en que los esteroides se han administrado a través de pomadas o «sprays» nasales. Un caso ilustrativo es el reportado por Destefano y cols.³² de un lactante de dos meses criado a pecho que presentó una alcalosis metabólica severa con hipopotasemia. Se

demonstró que la causa era una ingesta continuada de corticoides a partir de una crema conteniendo 9- α -flúor-prednisolona utilizada por la madre para tratamiento de la irritación de los pezones.

En conclusión, el síndrome de deficiencia corporal de cloro no es excepcional en pediatría. Sus causas son múltiples, carenciales o por pérdidas excesivas: gastrointestinales, sudorales o renales. El cuadro clínico se va a acompañar constantemente de alcalosis metabólica hipoclorémica, contracción crónica del espacio extracelular e hipopotasemia. El clínico deberá conocer este síndrome, ya que un diagnóstico correcto y una terapéutica apropiada se seguirán en la mayoría de los casos de la completa resolución de las anomalías bioquímicas. ■

BIBLIOGRAFIA

- Forbes, G.B.: *Chemical growth in man*. Pediatrics 1952; 9: 58.
- Rocha, A.S.; Kokko, J.P.: *Sodium chloride and water transport in the medullary thick ascending limb of Henle. Evidence for active chloride transport*. J Clin Invest 1973; 52: 612.
- Diezi, J.; Michoud, P.; Aceves, J.; Giebisch, G.: *Study of electrolyte transport across papillary collecting duct of the rat*. Am J Physiol 1973; 224: 623.
- Lifschitz, M.D.; Stein, J.H.: *Hormonal regulation of renal salt excretion*. Semin Nephrol. 1983; 3: 196.
- Rodríguez Soriano, J.; Vallo, A.; Castillo, G.; Oliveros, R.; Cea, J.Ma.; Balzategui, Ma J.: *Biochemical features of dietary chloride deficiency syndrome: A comparative study of 30 cases*. J Pediatr 1983; 103: 209.
- Kurtzman, N.A.; White, M.G.; Rogers, P.W.: *Pathophysiology of metabolic alkalosis*. Arch Intern Med 1973; 131: 702.
- Garin, H.; Geary, D.; Richards, G.A.: *Soybean formula (Neo-Mull-Soy) metabolic alkalosis in infancy*. J Pediatr 1979; 95: 985.
- Hellerstein, S.; Duggan, E.; Grossman, H.M.; McCamman, S.; Sharma, P.; Welchert, E.: *Metabolic alkalosis and Neo-Mull-Soy*. J Pediatr 1979; 95: 1083.
- Grossman, H.; Duggan, E.; McCamman, S.; Welchert, E.; Hellerstein, S.: *The dietary chloride deficiency syndrome*. Pediatrics 1980; 66: 366.
- Linshaw, M.A.; Harrison, H.L.; Gruskin, A.B.; Prebis, J.; Harris, J.; Stein, R. et al: *Hypochloremic alkalosis in infants associated with soy protein formula*. J Pediatrics 1980; 96: 635.
- Wolfsdorf, J.I.; Senior, B.: *Failure to thrive and metabolic alkalosis. Adverse effects of a chloride-deficient formula in two infants*. JAMA, 1980; 243: 1068.
- Roy, S. III; Arant, B.S. Jr.: *Hypokalemic metabolic alkalosis in normotensive infants with elevated plasma renin activity and hyperaldosteronism: role of dietary chloride deficiency*. Pediatrics 1981; 67: 423.
- Scarth, L.L.; Merville, O.C.; Duggan, E.; Hellerstein, S.: *Follow-up on infants with dietary chloride deficiency*. Int J Pediatr Nephrol 1983; 4: 217.
- Asnes, R.; Wisotsky, D.H.; Migel, P.F.; Seigle, R.L.; Levy, J.: *The dietary chloride deficiency syndrome occurring in a breast fed infant*. J Pediatr 1982; 100: 923.
- Hill, I.D.; Bowie, M.D.: *Chloride deficiency syndrome due to chloride-deficient breast milk*. Arch Dis Child 1983; 58: 224.
- Loris, C.: *Comunicación personal*.
- Kassirer, J.P.; Berkman, P.M.; Lawrenz, D.R.; Schwartz, W.B.: *The critical role of chloride in the correction of hypokalemic alkalosis in man*. Am J Med 1965; 38: 172.
- Schwartz, W.B.; Van Ypersele de Strihou, C.; Kassirer, J.P.: *Role of anions in metabolic alkalosis and potassium deficiency*. N Engl J Med 1968; 279: 630.
- Kildeberg, P.: *Metabolic alkalosis in hypertrophic pyloric stenosis. Clinical significance and treatment*. Acta Paediatr Scand 1964; 53: 132.
- Degn, J.K.; Wamberg, S.; Engel, K.; Kildeberg, P.: *Metabolic alkalosis in obstructive vomiting: volume depletion and balance of net acid*. Acta Paediatr Scand 1974; 63: 537.
- Veldhuis, J.D.; Bardin, C.W.; Demers, L.M.: *Metabolic mimicry of Bartter's syndrome by covert vomiting: utility of urinary chloride determinations*. Am J Med 1979; 66: 361.
- Pearson, A.J.G.; Sladen, G.E.; Edmonds, C.J.; Tavill, A.S.; Wills, M.R.; McIntyre, N.: *The pathophysiology of congenital chloridiodiarrhoea*. Quart J Med 1973; 42: 453.
- Kaplan, B.S.; Vitullo, B.: *Acquired chloride diarrhea*. J Pediatr 1981; 99: 211.
- Beckerman, R.C.; Taussig, L.M.: *Hypoelectrolytemia and metabolic alkalosis in infants with cystic fibrosis*. Pediatrics 1979; 63: 580.
- Gottlieb, R.P.: *Metabolic alkalosis in cystic fibrosis*. J Pediatr 1971; 79: 936.
- Arvanitakis, S.N.; Lobeck, C.C.: *Metabolic alkalosis and salt depletion in cystic fibrosis*. J Pediatr 1973; 82: 535.
- Laughlin, J.J.; Brady, M.S.; Eigen, H.: *Changing feeding trends as a cause of electrolyte depletion in infants with cystic fibrosis*. Pediatrics 1981; 68: 203.
- Takase, A.; Matsuda, I.; Anakura, M.; Okuno, A.: *Hypoelectrolytemia from sodium depletion during sweating in one infant*. Helv Paediatr Acta 1974; 29: 415.

29. Houston, I.B.; Boichis, H.; Edelmann, C.M. Jr.: *Fanconi syndrome with renal sodium wasting and metabolic alkalosis*. Am J Med 1968; 44: 638.
30. Bartter, F.C.; Pronove, P.; Gill, J.R. Jr.; McCardle, R.C.: *Hyperplasia of juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis*. Am J Med 1962; 33: 811.
31. Bartter, F.C.: *Bartter's syndrome*. En: Current Therapy in Endocrinology 1983-1984. D.T. Krieger y C.W. Bardin, Eds., B.C. Decker Inc., págs. 147-149, Philadelphia, 1983.
32. Destefano, P.; Bongo, I.G.; Borgna-Pignatti, C.; Severi, F.: *Factitious hypertension with mineralocorticoid excess in an infant*. Helv Paediatr Acta 1983; 38: 185.

PEDIATRIA DEL PASADO

En el año 1802 fue fundado en París el primer Hospital de Niños que existió en el mundo: *L' Hôpital des Enfants Malades*.

Veinte años después contaba con una dotación de 560 camas: 491 para pediatría general y 69 para pacientes quirúrgicos, según señalaba el *Boston Journal Medical Surgery*, en la página 105 del volumen 12 de 1835.

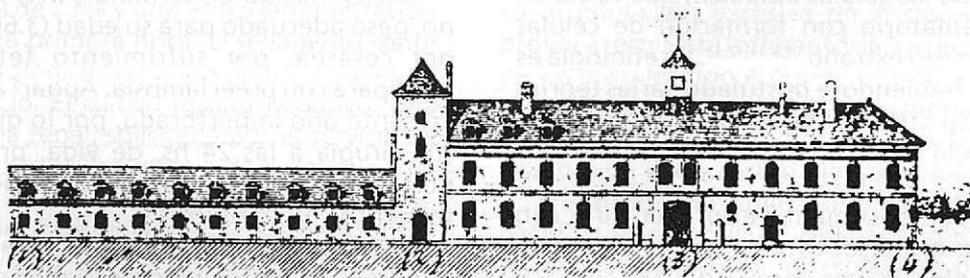
En 1822 ingresaron 2.641 niños con los siguientes diagnósticos:

Enfermedades agudas	Niños	Niñas
Clínica pediátrica	819	777
Cirugía	209	87
Viruela	51	42
Enfermedades crónicas	Niños	Niñas
Escrófula	51	16
Tiña	46	56
Sarna	304	153

La mortalidad total entre los internados fue de 27% (47% por viruela y 35% por sarampión).

Los períodos de internación fueron excesivamente prolongados. Algunos ejemplos: niños con sarna permanecieron en el hospital entre 21 y 69 días, por tiña el promedio de días de estada era de 156 y por escrófula, 288 días.

T.F.P.



Vista del Hôpital des Enfants Malades en 1809, según ilustración de época.

Comunicación breve

Necrosis de la grasa subcutánea en el recién nacido

Dres. MARIA del C. BOENTE, MARIA I. B. ACOSTA, MARIA del V. FRONTINI,
RAUL A. ASIAL y SILVIA ALIAS*

RESUMEN

Se presenta un recién nacido con necrosis de la grasa subcutánea, a posteriori de cirugía de ano imperforado. La revisión de la literatura demuestra la existencia de dificultades perinatales en los casos publicados. Determinaciones seriadas de calcio no pudieron demostrar hipercalcemia asociada en nuestra observación.

Todas las lesiones se resolvieron con fibrosis residual. En algunas de ellas a los cuatro meses. Se discuten las distintas panniculitis infantiles. Apoyamos la teoría de que diversas causas pueden desencadenar esta patología en niños con defectos en la composición y/o metabolismo graso.

Palabras claves: necrosis de la grasa subcutánea, recién nacido, panniculitis infantiles.

SUMMARY

A newborn with subcutaneous adipose tissue necrosis developed after surgery of imperforated anus is presented. The review of literature suggests the existence of perinatal difficulties in published cases. In our patient serial determinations of calcium didn't demonstrate elevated blood levels of calcium. All lesions healed with residual fibrosis. Some of them didn't heal until 4 months of age. Different childhood panniculitis are commented. The authors coincide with the hypothesis about different causes that can induce this pathology in children with defects in fat composition and/or metabolism.

Key words: subcutaneous adipose tissue necrosis, newborn, childhood panniculitis.

ARCH ARG PEDIATR / 1993 / VOL. 91:366

INTRODUCCION

La necrosis de la grasa subcutánea es una enfermedad infrecuente que se presenta en las primeras cuatro semanas de vida, en niños nacidos a término con dificultades perinatales. Caracterizada clínicamente por presentar múltiples placas y nódulos subcutáneos, eritematovioláceos, indurados y fríos a la palpación, localizados frecuentemente en nalgas, muslos, brazos, hombros y parte superior del dorso e histológicamente, por necrosis de la grasa subcutánea, con formación de cristales dentro de las células adiposas, que inicia un proceso inflamatorio con formación de células gigantes a cuerpo extraño^{4,5,8,11,12,13}. Su etiología es desconocida, habiéndose postulado varias teorías al respecto. Su curso es generalmente benigno, desapareciendo espontáneamente en semanas o meses.

El ruso Cruse documentó el primer niño con necrosis de la grasa subcutánea en el año 1815, denominándolo "Esclerodermia del recién nacido".

En 1907 Fabian publicó una observación incluyendo la primera descripción histopatológica. En la literatura europea la primera publicación fue de Ribadeau-Dumas, en 1912. En 1926 Gray publicó los enfermos descritos por M.C. Nee y Tharsfield.¹

Presentamos un niño con lesiones características de esta enfermedad a los ocho días de haber sido intervenido de una imperforación anal.

HISTORIA CLINICA

Recién nacido de término (RNT) sexo masculino, peso adecuado para su edad (3.600 g). Nacido por cesárea, por sufrimiento fetal y madre múltipara con preeclampsia. Apgar⁶ al 1^{er} minuto. Presentó ano imperforado, por lo que se le efectúa cirugía a las 24 hs. de vida, presentando a posteriori hipertermia de 38.5°C, que cede al tratamiento con antibióticos.

Al octavo día de vida se observa la presencia de nódulos eritematovioláceos fríos en raíz de miembros superiores y parte superior de dorso, apareciendo, en los días sucesivos, nódulos de similares características, de 2-4 cm de diámetro en raíces de muslos y en región pectoral izquierda. El niño

* Servicio de Dermatología del "Hospital del Niño Jesús". San Miguel de Tucumán.

presentaba además un trago accesorio a nivel de región preauricular derecha.

Se efectúa biopsia de piel de una placa eritematoviolácea de raíz de miembro superior derecho que muestra: a nivel de tejido celular subcutáneo, necrosis de la grasa, ruptura de septos con formación de pseudoquistes e infiltrado inflamatorio crónico, con presencia de células gigantes birrefringentes, con tendencia a ubicarse a nivel de células gigantes multinucleadas.

La evaluación laboratorial, a los 35 días de vida, demuestra los siguientes datos patológicos: leucocitosis de 13.000 con desvío a la izquierda y granulaciones tóxicas en los neutrófilos, con una eritrosedimentación de 25mm en la primera hora, con plaquetas de 325.000/cm³. Se medica al paciente con Ceftriazona. A los seis días de tratamiento, el laboratorio muestra 9.200 leucocitos, tiempo de coagulación de 19 minutos, tiem. de 5.5m10s. Calcemia 8 mg/dl, orina con sedimento patológico. El urocultivo revela *Enterococos fecalis*, y el recuento de colonias: 100.000/mm³. Se decide continuar tratamiento antibiótico y se solicita ecografía renal, que no revela patología.

Se evalúa al paciente a los 47 días de vida, notándose la reducción de tamaño de lesiones con áreas de fibrosis profunda en nódulos de raíces, miembros y dorso. Se observan nuevos nódulos en regiones pretibiales, antebrazo izquierdo y región precordial. El laboratorio, en esa oportunidad, demuestra una leucocitosis de 12.000 con desviación franca a la izquierda, sedimento urinario patológico. Se cambia esquema antibiótico, previa interconsulta con Nefrología e Infectología. Se evalúa al paciente nuevamente a los 72 días de vida, no observándose nuevos nódulos y resolución de los anteriores, notándose fibrosis residual a nivel de hombros e ingles. El laboratorio muestra una calcemia de 10,4 mg/dl, fosfatemia de 3,70 mg/dl, fosfatasa alcalina de 34 UI/ml. El hemograma presenta una leucocitosis de 10.800, con neutrofilia de 72% y una eritrosedimentación de 75 mm en la primera hora. El sedimento continúa siendo patológico con abundantes cristales de oxalato de calcio. El cultivo resultó negativo. Una nueva ecografía renal, solicitada por el servicio de Nefrología, confirma la ausencia de patología congénita renal.

El niño evolucionó bien en sus parámetros ponderostaturales y madurativos neurológicos. Fue evaluado al tercer mes de vida, presentando tanto el hemograma como el análisis de orina y el sedimento normales, con nuevo cultivo negativo. El dosaje de paratohormona fue de 10 pg/ml (vn 9-13 pg/ml).

La última evaluación, al cuarto mes de vida, muestra resolución completa de la mayoría de las lesiones, quedando las áreas fibrosas residuales antedichas. No presentó nuevos signos de infección y sus índices de maduración psicomotriz y nutricionales continúan dentro de valores normales. Se evaluará cada tres meses a fin de observar si se repiten los episodios de infección renal, controlándose la calcemia, fosfatemia, calciuria y fosfatasa alcalina hasta su año de vida.

DISCUSION

El tejido subcutáneo del recién nacido a término está relativamente bien desarrollado, aunque es deficiente en su adaptación a cambios ambientales, especialmente al frío. Los recién nacidos tienen una superficie corporal grande en relación a su peso, lo que explica su intolerancia al frío, así como a otros factores que pueden influir en la competencia funcional del compartimiento subcutáneo: infecciones, traumatismos obstétricos, operaciones o enfermedades sistémicas.¹

La composición bioquímica de la grasa subcutánea de los recién nacidos difiere de la de los adultos, conteniendo más ácidos grasos saturados, palmítico y esteárico y menos ácido oleico, que es un ácido graso monoinsaturado. Los ácidos grasos saturados tienen un punto de fusión mayor que los no saturados y el aumento de la relación entre ácidos grasos saturados e insaturados en el tejido graso subcutáneo produce una acentuada alteración del punto de fusión de la grasa neutra. Cuando alcanza dicho punto, la grasa se cristaliza, lo que es seguido por una reacción granulomatosa.

La grasa subcutánea de la mayoría de los niños sanos hasta los seis meses de edad, consiste en pequeños cristales, en forma de aguja, dispersos en el tejido adiposo. Estos cristales se presentan en dos formas: cristales dispersos dentro de las células adiposas sin un patrón definido (tipo A) y cristales grandes distribuidos en rosetas (tipo B). La acumulación excesiva de cristales tipo A no provoca respuesta inflamatoria. La recrystalización de los cristales tipo A puede resultar en la formación de cristales tipo B más grandes que provocan la reacción granulomatosa característica de las lesiones de la necrosis de la grasa subcutánea.¹

Tres formas de paniculitis ocurren en los recién nacidos: la necrosis de la grasa subcutánea del recién nacido (NGSC), el esclerema neonatorum (EN) y la paniculitis por frío (PF). La causa de estas tres entidades es desconocida, su diagnóstico se hace en base a la clínica y a los hallazgos histológicos (Tabla 1).

Nuestro paciente presentó nódulos eritematosos en raíz de miembros superiores y parte superior de dorso al noveno día de su operación de ano imperforado, teniendo además el antecedente de parto laborioso con aspiración de meconio. Esto coincide con otros casos reportados⁸ de aparición de lesiones durante la segunda semana consecutiva a una operación y también está de acuerdo con la cronología de aparición de lesiones a posteriori de aspiración de meconio o partos laboriosos; en el octavo día también en el paciente de Friedman⁹, en el onceavo en el presentado por Katz¹¹ y en el catorceavo, en el de Fernández López⁴. El bebé nunca presentó el endurecimiento generalizado difuso, característico del EN y tampoco presentaba antecedentes de exposición al frío en las áreas afectadas.

Durante el primer mes de vida continuaron apareciendo lesiones en pecho, brazos, nalgas, muslos y pantorrillas, pero todas con las características de nódulos o placas eritematovioláceas frías, que se resolvieron paulatinamente sin tratamiento, lo cual es característico de las lesiones de la NGSC.^{4,5,6,8,9}

La biopsia efectuada fue compatible con NGSC, mostrando una paniculitis lobular y septal con reacción granulomatosa, cuyo infiltrado consiste en células gigantes de tipo cuerpo extraño, fibroblastos, linfocitos e histiocitos. En los septos se observa aumento de espesor con edema y aumento de la vascularidad. En los acinos adiposos se observan áreas claras que corresponden a los lugares ocupados por los cristales antes de su fijación.

No presentó además el ensanchamiento septal, diagnóstico del EN, ni la necrosis aguda del lobulillo adiposo, característica de la PF.

En la NGSC del recién nacido, la relación causa efecto no es tan clara. Muchas veces nuestro paciente presentaba diversos factores desencadenantes previamente descritos, pero pensamos que su cirugía a las 24 h de vida, con la subsecuente posible hipoxemia, presiones locales, traumatismos y cambios térmicos inducidos por la misma, en un bebé nacido de un parto complicado por aspiración de meconio, de una madre preeclámpsica^{4,5,6,8,14}, fue la causa principal en nuestro caso. La hipoxemia y los cambios térmicos provocarían una injuria isquémica^{1,2} en un recién nacido, cuya composición grasa presenta un incremento de la relación de ácidos grasos saturados-insaturados, lo que eleva su punto de fusión y solidificación de la grasa. Quizás asociado a defectos de movilización de los acinos grasos de reserva⁸, ha llevado a la formación de cristales grandes tipo B1, lo cual es

capaz de generar una respuesta inflamatoria granulomatosa del tejido vecino. Silverman⁸ propone un defecto subyacente en un inhibidor de las proteasas, similar al déficit de antitripsina en la paniculitis de Weber Christian, que establece un estado permisivo, en el cual diferentes factores de estrés pueden desencadenar un aumento de la permeabilidad vascular, liberación de péptidos, etc. Taïeb y col. postulan que una deficiencia en la grasa parda puede estar relacionada al desarrollo de la NGSC, dado el rol de esta grasa en la defensa contra la hipotermia, y que la enfermedad usualmente sigue la distribución de dicha grasa. Las anomalías neurológicas, presentes con frecuencia en la NGSC, pero no en nuestro caso (paresias, convulsiones e injuria del SNC) pueden llevar a una disminución de la producción de calor por las células de la grasa parda, sea a través de una respuesta anormal a la hipotermia de los receptores beta adrenérgicos o en relación con la hipoxia asociada a la isquemia periférica.

Dos alteraciones hematológicas que han sido publicadas en asociación con la NGSC —plaquetopenia (5–15) e hipercalcemia (4–14)⁶— no estuvieron presentes en nuestro caso. La plaquetopenia es de naturaleza transitoria y dada la ausencia de secuestro periférico en la mayoría de los casos publicados⁵, la trombocitopenia precedió la aparición de las lesiones cutáneas y se resolvió espontáneamente. La asociación de hipercalcemia se ha publicado en 16 casos de NGSC, de los cuales tres murieron¹⁴. En todos los casos la aparición de las lesiones cutáneas precedió a los síntomas de hipercalcemia, que se hizo aparente entre uno a seis meses después del nacimiento.

Nuestro paciente no presentó manifestaciones clínicas de hipercalcemia: irritabilidad, náuseas, vómitos, hipertonia y, en casos severos, retardo mental y muerte. Y los valores de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y paratohormona fueron normales.

Se ha propuesto que la hipercalcemia puede deberse a hipersensibilidad a la Vit. D o a niveles elevados de la hormona paratiroidea, no encontrándose hiperplasia paratiroidea en autopsias. En un caso de NGSC se encontraron niveles elevados de PGE, que puede provocar mayor resorción de calcio, pudiendo ser la causa de la hipercalcemia en algunos pacientes con NGSC.⁴

Por lo tanto, parece factible que en niños con NGSC del RN haya una alteración en el metabolismo y/o composición de la grasa subcutánea, sobre la que actuarían diferentes estímulos externos (hipotermia, hipoxemia, trauma, inadecuado apor-

te calórico, infecciones, etc.) y que en estos individuos predispuestos determinarían la aparición de las lesiones clínicas.

Nuestro paciente presentó diversas causas predisponentes: preeclampsia, parto distócico, aspiración de meconio, cirugía de ano imperforado,

las que actuaron como desencadenantes de las lesiones cutáneas. Hasta el momento actual, cuatro meses de edad, no presentó trombocitopenia ni hipercalcemia y la evolución hacia la resolución espontánea de sus lesiones nos permite predecir un pronóstico favorable. ■

TABLA 1

	N.G.S.C.	E.N.	P. por frío	
Clínica	gestación	a término o post maduro	prematureo 50%	
	parto	difícil—preeclam. distres fetal	normal	
	edad de comienzo	1-6 semanas	0-1 semana, a posteriori asociado a enf. sist.	24-72 después de exposición al frío
	localización	cara, nalgas, muslos, brazos y hombros	todo el cuerpo, excepto: palmas, plantas y escroto	áreas expuestas al frío, generalmente cara
Anatomía patológica	lesiones cutáneas	nódulos firmes, rojos violáceos y fríos	induración difusa, dura, lisa y blanquecina	nódulos fríos eritematovioláceos
	paniculitis	lobular y septal, con formac. de pseudoquistes e infiltración inflamatoria mixta con cel. gigantes	septal con septos amplios y gruesos	necrosis aguda del tejido adiposo lobular
	tipo y localización de cristales	grandes (tipo B) en histiocitos, lipocitos y células gigantes	pequeños (tipo A) en lipocitos	
Pronóstico	Excelente	Pobre	Resolución espontánea evitar frío	

BIBLIOGRAFIA:

- Fretzin, D.F.; Arias, A. M.: *Scleredema Neonatorum and Subcutaneous fat necrosis of the newborn*. *Ped Dermatol* 4(2): 112-122, 1987.
- Rook, A.; Wilkinson, D.S.; Ebling, F.J.G.: *Subcutaneous fat necrosis of the newborn*. En Rook *Textbook of Dermatology*. III ed. London: Blackwell 205-206, 1979.
- Lever, W.F.: *Histopathology of the skin*. Ed. Philadelphia. J.B. Lippincott.
- Fernández López, E.; García Dorado I.; de Unamuno, P.; Heras, I.; Santos Borbujo, J.; Armijo, M.: *Subcutaneous fat necrosis of the newborn and Idiopathic hypercalcemia*. *Dermatol* 180: 250-254, 1990.
- Wolach, B.; Raas-Rothschild, A.; Vogel, R.; Choc, L.; Metzker, A.: *Subcutaneous fat necrosis with thrombocytopenia in a newborn infant*. *Dermatol* 181: 54-55, 1990.
- Friedman, S.J.; Winkelmann, R.K.: *Subcutaneous fat necrosis of the newborn. Light ultrastructural and histochemical microscopic studies y cutan*. *Pathol* 16: 99-105, 1989.
- Bondi, E.E.; Lazarus, G.S.: *Panniculitis*, en Fitzpatrick, T.B.; Eisen, A.Z.; Wolff, K.; Freedberg, I.M.; Austein, K.F. eds.: *Dermatology in general medicine (Textbook and atlas)*. New York. Mc Graw-Hill 1/31, 1987.
- Silverman, A.K.; Michels, E.H.; Rasmussen, J.E.: *Subcutaneous fat necrosis in an infant, occurring after hypothermic cardiac surgery: case report and analysis of etiology factors*. *J Am Acad Dermatol* 15: 331, 1986.
- Balitz, M.: *Subcutaneous fat necrosis of the newborn with hypercalcemia*. *J Am Acad Dermatol* 16: 435, 1987.
- Tañeb, A.; Douard, D.; Maleville, I.: *Subcutaneous fat necrosis and brown fat deficiency (letter to the editor)* *J Am Acad Dermatol* 16: 624, 1987.
- Katz, D.A.; Huerter, C.; Bogard, P.; Braddock, S.W.: *Subcutaneous fat necrosis of the newborn*. *Arch Dermatol* 120: 1517-1518, 1984.
- Storer, J.S.; Hawk, R.J.: *Nodular fat necrosis and subcutaneous fat necrosis*, en Schachner, L.A.; Hansen, R.C.: *Pediatric Dermatology*. Churchill Livingstone, New York 7: 283-284, 1988.
- Esterly, N.B.: *Sclerema Neonatorum and Subcutaneous fat necrosis*, en Demis *Clinical Dermatology*. J.B. Demis Lippincott Co. Philadelphia 2: 8-12, 1992.
- Norwood-Galloway, A.; Lebowitz, M.; Phelps, R.G.; Raucher, G.: *Subcutaneous fat necrosis of the newborn with hypercalcemia*. *J. Am Acad Dermatol* 16: 435-9, 1987.

Comunicación breve**Eritrodermia ictiosiforme congénita**

Dres. PABLO ALBERTO GISONE, SERGIO M.G. PACCHIONI,
ROBERTO DANIEL YJILIOFF y CARLOS ALBERTO CAMBIANO*

RESUMEN

Las patologías ictiosiformes son un grupo de genodermatosis caracterizadas por un patrón hiperqueratósico de distribución variable y con mayor o menor grado de compromiso general.

La eritrodermia ictiosiforme congénita o feto en arlequín constituye la forma más severa de las ictiosis presentando una evolución rápidamente fatal.

La aplicación de medidas de asepsia extrema, así como el uso de retinoides ha permitido modificar el curso de la enfermedad y lograr sobrevividas prolongadas.

A propósito de una observación se discuten aspectos relacionados con la enfermedad y otros que hacen a la ubicación de esta patología en el registro de las ictiosis, así como aspectos terapéuticos y evolutivos.

Palabras claves: ictiosis, eritrodermia ictiosiforme no bullosa, etretinato, feto en arlequín, genodermatosis.

SUMMARY

The ichthyosis is an heterogeneous group of genodermatosis characterized by an hiperkeratosis pattern which shows variable severity and body distribution.

The nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma or harlequin fetus is one of the most severe kind of ichthyosis.

Treatment with etretinate and compliance with meticulous asepsia allowed to modify the survival of this fatal sickness.

In this paper we report one observation of harlequin fetus treated with 13-Cis Retinoic acid increasing in 82 days patient's lifespan.

Ichthyosis development and treatment are also discussed.

Key words: ichthyosis, harlequin foetus, collodion baby, etretinate.

ARCH ARG PEDIATR/1993/VOL. 91: 370

INTRODUCCION

Las ictiosis constituyen un heterogéneo grupo de genodermatosis clasificadas de acuerdo a patrones genéticos, histopatológicos y clínicos.¹

Estas patologías configuran profundos desórdenes de la queratinización presentando atípico engrosamiento del estrato córneo y variable compromiso del estado general.

La Eritrodermia Ictiosiforme Congénita No Bullosa o Feto en Arlequín ha sido tradicionalmente considerada la forma más severa de las Ictiosis².

Estos pacientes presentan un aspecto característico: suelen ser prematuros y de bajo peso para la edad gestacional, presentan la piel muy engrosada y agrietada formando placas córneas extensas que convergen en una cobertura coriácea restrictiva. Presentan ectropium y eclabium, las orejas se hallan adheridas al cuero cabelludo, faltando corrientemente las uñas y el pelo. La necrosis

isquémica distal de los dedos confiere a las manos un aspecto característico. La motilidad articular esta disminuida y los pies se presentan isquémicos y fijos. Suelen presentar dificultad respiratoria restrictiva y trastornos alimentarios.³

La mayoría de estos enfermos fallecen durante la primera semana de vida. Aunque los cuidados intensivos y la utilización terapéutica de retinoides ha modificado ostensiblemente el curso de la enfermedad⁴ quedan aún muchos puntos oscuros en torno a la etiopatogenia y la ubicación en el marco clasificatorio de las Ictiosis.

Se reporta una observación y se discuten aspectos nosológicos y evolutivos.

HISTORIA CLINICA

Se trata de una niña nacida por cesárea a las 37 semanas de EG, 3ª gesta de padres sanos no emparentados, con 3.000 grs de peso de nacimiento, Apgar 5-7 sin otros datos perinatales importantes.

Presentó al nacimiento un complejo de hiperqueratosis con motilidad global disminuida,

* Servicio de Pediatría
Hospital Español de Buenos Aires.

ectropion, eclabium, pabello-
nes auriculares fusionados y
de implantación baja, ne-
crosis distales de los dedos y
ojiva palatina (*Fotografía 1*).

Se llega al diagnóstico clí-
nico de Feto en Arlequín im-
plementando las medidas te-
rapéuticas siguientes:

Habitat propio, baños con
sustancias emolientes, medi-
cación de las infecciones lo-
cales. Se realizó tratamiento
con etretinato durante un pe-
ríodo de 4 semanas con resul-
tados satisfactorios.

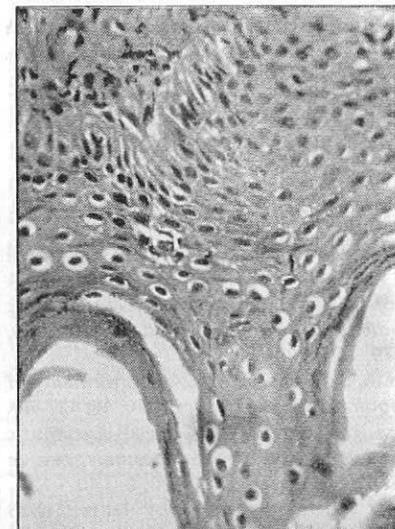
Presentó infecciones ocu-
lares y óticas que respondi-
eron a terapéuticas locales y
dos e-episodios de sepsis.

La biopsia de la piel arrojó
los siguientes datos: a) zonas
de ortoqueratosis con gr-
anulosa presente y b) para-
queratosis con ausencia de granulosa. En dermis
superficial se observan vasodilatación moderada e
infiltración linfocitaria. (*Fotografías 2 y 3*).

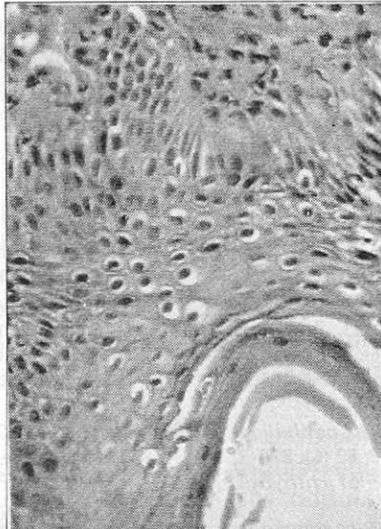
La niña fue retirada voluntariamente de nues-
tro servicio, falleciendo a los 82 días.



FOTOGRAFÍA 1



FOTOGRAFÍA 2



FOTOGRAFÍA 3

DISCUSION

Desde la primera observación reportada y des-
cripta magistralmente por el sacerdote Oliver Harts
en 1750, cerca de 100 registros de esta rara enfer-

medad se han acumulado en la literatura médica
mundial.

Aún cuando se la considere corrientemente
como la forma más severa de las ictiosis lamelares
congénitas⁵ su ubicación patogénica en el re-
pertorio de las mismas fue y es objeto
de controversias entre clínicos e
investigadores afectados al tema.

Las otras categorías: ictiosis
vulgaris dominante, hiperqueratosis
epidermolítica autosómica do-
minante e ictiosis recesiva ligada al cro-
mosoma X, se definen como entida-
des nosológicamente diferenciadas.

La ictiosis eritrodérmica lame-
lar no bullosa o feto en arlequín
no presenta predilección racial al-
guna así como tampoco con res-
pecto al sexo. Se han reportado
observaciones en gemelos
dicigóticos y en hijos de padres
consanguíneos con ausencia de la
enfermedad en generaciones su-
cesivas, sustentando un patrón
genético autosómico recesivo pro-
ducido por mutación puntual.

Una de las cuestiones que plantea su naturale-
za genética es el de saber si la mutación ocurre en
igual o en distinto locus aún cuando el fenotipo
sea invariante.

Baden y cols⁶ fueron de los primeros en sugerir, sobre la base de diferentes anomalías de queratinización, que el fenotipo de arlequín podría representar un grupo diverso de entidades.

La histopatología convencional confirma que los hallazgos, si bien característicos, no son privativos de esta enfermedad.

Se describen hiperqueratosis con compactación de la capa córnea, ortoqueratosis, granulosa presente en grado variable, cuerpos mucosos adelgazados y estrato malpighiano moderadamente engrosado con edema intracelular e hipervascularización.

Los estudios ultraestructurales revelan que en el nivel de la granulosa los queratinocitos suelen presentar gránulos queratohialinos y cuerpos lamelares concéntricos (queratinosomas) de presencia intra y extracelular. El gigantismo desmosómico es otro de los hallazgos característicos junto con redes anormales de "tigh junctions" y la acumulación anómala de componentes lipídicos⁷.

El interés en el análisis bioquímico de las queratinas permitió obtener resultados interesantes, aunque no concluyentes. En 1970 Craig y cols⁸ reportan una tasa inusual de queratina precursora en relación a queratina diferenciada. Se ha especulado que la expresión patológica de genes reguladores de queratinas fetales podría ser una clave en estas patologías. Por otra parte, Bergers y cols. han encontrado que cierta actividad enzimática podría diferenciar las ictiosis eritrodérmicas de las no eritrodérmicas. Un tipo de fosfolipasa y 2 tipos de carboxilesterasas han sido testeadas permitiendo caracterizar cada una de las variantes⁹.

El compromiso vascular secundario a la hiperqueratosis durante la vida intrauterina, podría dar cuenta de algunas de las alteraciones morfológicas citadas. En los textos clásicos, la enfermedad aparece vinculada al concepto de "evolución rápidamente fatal", lo que justificó la inapropiada caracterización de feto en arlequín.

Las comunicaciones de largas supervivencias han ido en aumento, en general asociadas a la rápida instauración de terapéuticas consistentes en medidas de asepsia extrema y tratamiento con retinoides sistémicos¹⁰.

El efecto de estos compuestos sería el de la reducción del tamaño de los desmosomas.

La dosis utilizada, de acuerdo a distintas referencias oscila entre 0,5 y 1,5 mg/kg recomendándose una dosis de 0,1 mg/kg de mantenimiento.

Hay que señalar que estas sustancias no carecen de efectos adversos, relatándose talla inadecuada por cierre prematuro de las epífisis, hiperostosis cortical y queilitis, entre muchas otras.

Aún cuando la aplicación de medidas adecuadas permiten una supervivencia tal que con toda justicia se impone la necesidad de modificar la designación usual por la de niños en arlequín, quedan aún muchos puntos oscuros en cuanto a la patogenia y pronóstico tardío de esta rara enfermedad.

Agradecimiento

Agradecemos la colaboración de los Dres. Adrián Pierini y José Casas.

BIBLIOGRAFIA

1. Edmunds, H.W.; Dolan, W.D.: *Ichthyosis Congenital Fetalis; severe type Harlequin Foetus*. Bull Int Assoc Med Museums. 1951; 32: 1-21.
2. Esterly, N.B.: *The Ichthyosiform Dermatoses*. Pediatrics 1968; 42: 990-1004.
3. Kessel, I.; Friedlander, F.C.: *Harlequin Foetus*. Arch Dis Child 1956; 31: 53-55.
4. Lawlor, F.: *Progress of a Harlequin Foetus to nonbullous ichthyosiform erythroderma*. Pediatrics 1988; 82 (6): 870-3.
5. Well, R.S.; Kerr, C.G.: *Genetic Classification of Ichthyosis*. Arch Dermatol 1965; 92: 1-6.
6. Baden, H.P.; Kubilus, J.; Rodenbaum, K.; Flechter, A.: *Keratinization in the Harlequin Foetus*. Arch Dermatol 1982; 118: 14-8.
7. Buxman, M.M.; Goodkin, P.E.; Fahrenback, W.H.; et al.: *Harlequin Ichthyoid with epidermal lipid abnormality*. Arch Dermatol 1979; 115: 189-93.
8. Craig, J.M.; Goldsmith, L.A.; Baden, H.P.: *An abnormality of keratin in the harlequin Foetus*. Pediatrics 1970; 46: 437-40.
9. Bergers, M.; Traupe, H.; Dunwalel, S.C. et al: *Enzymatic distinction between two subgroups of autosomal recessive lamellar ichthyosis*. J of Inh Metb Dis 1990; 94: 407-12.
10. Maureen, R.; Scarf, Ch.: *Harlequin Baby Trated with Etreinate*. 1983; 6: 216-221.

Comunicación breve**Leucemia no linfocítica aguda.
Probable forma neonatal**

Dres. PASCUAL H. YULITTA*, CESAR M. BÓZZOLA*, CLAUDIA SHANLEY**,
MARIA T. G. de DÁVILA*** y NILS J. IOLSTER*

RESUMEN

La leucemia en el período neonatal constituye un raro evento con un cuadro clínico y figuras diagnósticas distintivas. El criterio esencial de diagnóstico incluye la proliferación de células inmaduras de la serie mieloide, eritroide y linfoide; infiltración por estos tipos celulares de tejido extrahemopoyéticos y ausencia de otras enfermedades como sífilis, sepsis bacteriana o viral y eritroblastosis fetal.

Presentamos una observación de leucemia aguda no linfocítica, probablemente neonatal, de rápida evolución, sin síndrome de Down, destacando la rara ocurrencia en nuestro medio y sus diagnósticos diferenciales.

Palabras claves: leucemia neonatal, diagnóstico diferencial.

SUMMARY

Neonatal leukemia is a rare disease with distinct clinical and diagnosis features. Essential criteria for diagnosis include proliferation of immature cells of the myeloid, erythroid and lymphoid series in the absence of other explanations for the findings such as syphilis, erythroblastosis, or sepsis.

An observation of acute non-lymphocytic, possibly neonatal leukemia with a rapid course, in a child without Down's syndrome, is presented. Differential diagnosis as well as its rarity as stressed.

Key words: neonatal leukemia, differential diagnosis.

ARCH ARG PEDIATR/1993/VOL. 91: 373

INTRODUCCION

La leucemia en el recién nacido fenotípicamente normal es una entidad extremadamente rara, con una frecuencia de presentación dieciocho veces menor que en los niños con síndrome de Down¹. Sin embargo, ocupa el segundo lugar dentro de las enfermedades malignas en el período neonatal luego del neuroblastoma². Puede ser: a) congénita, si aparece a los pocos días del nacimiento o b) connatal si lo hace entre las 4 y 6 semanas de vida. La incidencia de la LMA congénita es superior a la LLA, mientras que en la forma neonatal la frecuencia es inversa¹. Además, existen pacientes de inicio prenatal con alteraciones placentarias, desarrollo de hidrops fetal y muerte intrauterina.^{3,4,5}

Su etiología es aún desconocida y se la ha visto asociada con frecuencia con el síndrome de Down^{1,6}, la translocación t(15/21)⁷, la translocación t(8;16)(p11;p13)⁸, reordenamiento (11q23)⁹, el síndrome

de Bloom, la trisomía 13, el síndrome de Turner y el síndrome de Ellis von Creveld.¹

Existen tres formas de presentación: 1) R.N. con signos clínicos de la enfermedad en el momento del nacimiento^{6,10}. 2) R.N. que aparentan ser normales en el momento del nacimiento pero desarrollan signos clínicos y hematológicos en el período neonatal^{6,10}. 3) Niños en los cuales el diagnóstico no fue establecido hasta las 3 ó 6 semanas de vida⁶. La evaluación clínica de estos pacientes muchas veces es subestimada y se arriba al diagnóstico cuando la enfermedad se encuentra en un estadio avanzado.¹⁰

Al examen físico se encuentra disminución de la curva de peso, fiebre, diarrea, palidez severa y manifestaciones cutáneas, que pueden preceder a todo lo anterior, y entre las que se cuentan: petequias, equimosis y en el 50% de los niños infiltrados nodulares azulados y firmes en la dermis profunda¹. Debido a la invasión de varios órganos se producen adenomegalias y aumento del tamaño del hígado, el riñón y el bazo⁶.

En la sangre periférica se puede encontrar leucocitosis (de 20000 a 850000/mm³) con fórmula inmadura, eritrocitos anormales, hemoglobina de 7 a 20 g % y trombocitopenia¹.

Hospital Británico de Buenos Aires.

* Servicio de Pediatría.

** Servicio de Hematología.

*** Servicio de Patología.

Correspondencia: Dr. PHY. Anchorena 1641 2 "K". (1425) Buenos Aires.

En la médula ósea se observa hiperplasia y sustitución por población inmadura, sobre todo de los megacariocitos y precursores eritroides; esto es más frecuente en la LMA¹.

Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran: eritroblastosis fetal^{1,10}, sepsis viral, bacteriana o parasitaria, trombocitopenia, neuroblastoma metastásico e histiocitosis X.

HISTORIA CLINICA

Niña de dos meses y medio de edad derivada al Servicio de Pediatría del Hospital Británico por rechazo del alimento de siete días de evolución y lesiones cutáneas múltiples.

Antecedentes: parto normal, rotura prolongada de membranas de 30 horas de evolución, pretérmino (33 semanas), peso adecuado Eg vital. Fue tratada por sospecha de sepsis. Buena evolución de peso hasta una semana antes de su internación.

Examen físico: medidas pondoestaturales normales. Fenotipo normal. En estado de shock, palidez terrosa de la piel con nódulos violáceos y firmes de diferentes tamaños diseminados por todo el cuerpo y que aumentaron en número y tamaño en los últimos días. Abdomen globuloso y doloroso a la palpación profunda, altura hepática total 7 cm y bazo a 10 cm del reborde costal.

Laboratorio: hematocrito 15%; hemoglobina 5 g %; glóbulos blancos 70000/mm³; glucemia 0.38 g/l; LCR: 30 células/mm³ (predominio neutrófilo); spray de catecolaminas, cultivos y TORCH negativos. Radiograma corporal total normal.

Frotis periférico: la fórmula normal estaba reemplazada por mieloblastos atípicos, varios de aspecto monocitoide. Se observaron también micromieloblastos y linfocitos. Plaquetas normales.

Debido a la rapidez y a la gravedad del cuadro, las medidas terapéuticas instituidas fueron insuficientes y la paciente falleció a las siete horas de su ingreso.

Médula ósea (post mortem): infiltrado difuso de células mieloblásticas, algunas de aspecto monocitoide que pueden corresponder a una leucemia mielomonocítica. Sin elementos de la serie roja ni granulocítica madura. Se observaron megacariocitos. Escasos linfocitos.

Anatomía patológica: múltiples nódulos cutáneos de color azul violáceo, de hasta 1,5 cm de diámetro, distribuidos en abdomen, tórax, miembro superior derecho y escápula (Fotografía 1). Infiltración blástica en dermis superficial y profunda de células de la serie mielomonocítica (Fotografías 2 y 3). Adrenales normales -Hepatomegalia con múltiples nódulos blanquecinos grisáceos, sinu-

soides y espacios portales ocupados por infiltrados blásticos de la serie mielomonocítica similares a los de la piel (Fotografía 4). Esplenomegalia (110 gr) con depleción linfocítica e incremento de células blásticas mieloides monocíticas en pulpa blanca y roja (Fotografía 5).

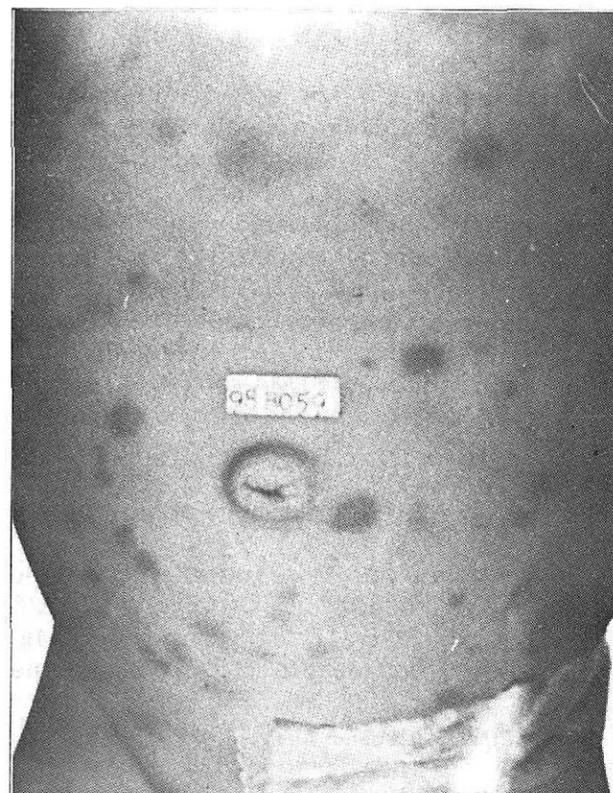
Diagnóstico: leucemia mielo monocítica M4.

DISCUSION

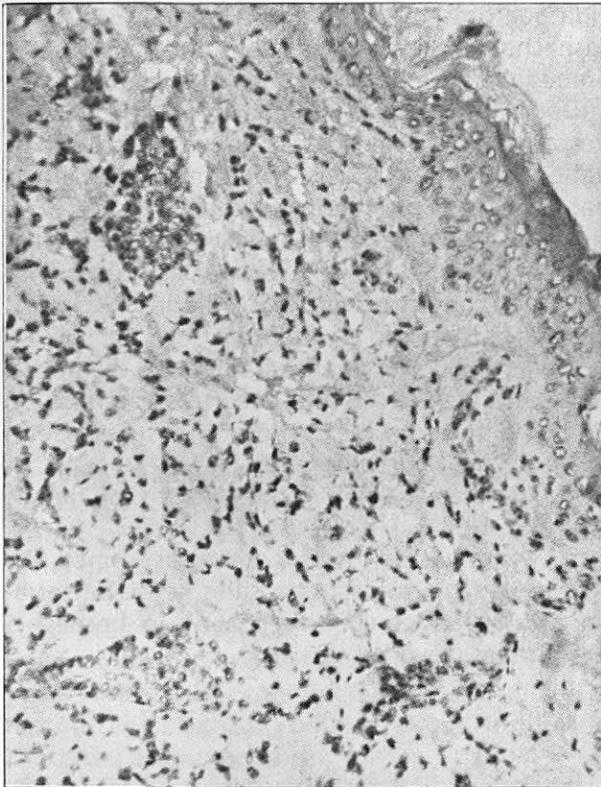
El cuadro que presentaba la niña era irreversible al momento de su ingreso, falleciendo a las pocas horas. Esto hizo que el diagnóstico de leucemia no se pudiera realizar en vida e impidió que se llevaran a cabo estudios citogenéticos que pudieran confirmar alguna alteración cromosómica relacionada con esta enfermedad.

No se detectaron anticuerpos ni se observaron lesiones vinculables a infección en los tejidos. Tampoco se observó eritrofagocitosis, signo morfológico que acompaña al síndrome hemofagocítico asociado a virus.

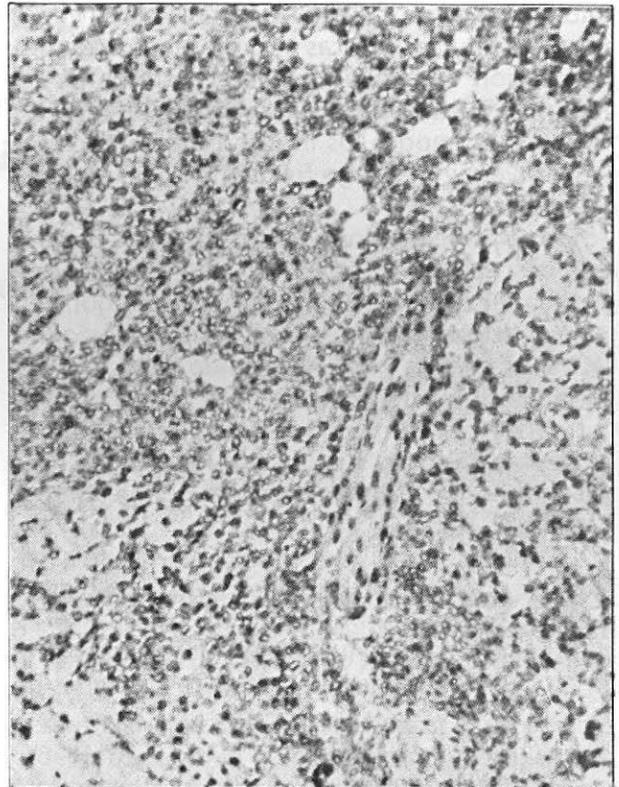
En el neonato se producen reacciones leucemoides secundarias a infecciones congénitas o a severas hemólisis, la cual puede ser confundida con una leucemia verdadera en el frotis periférico o en los tejidos. Sin embargo, el infiltrado es po-



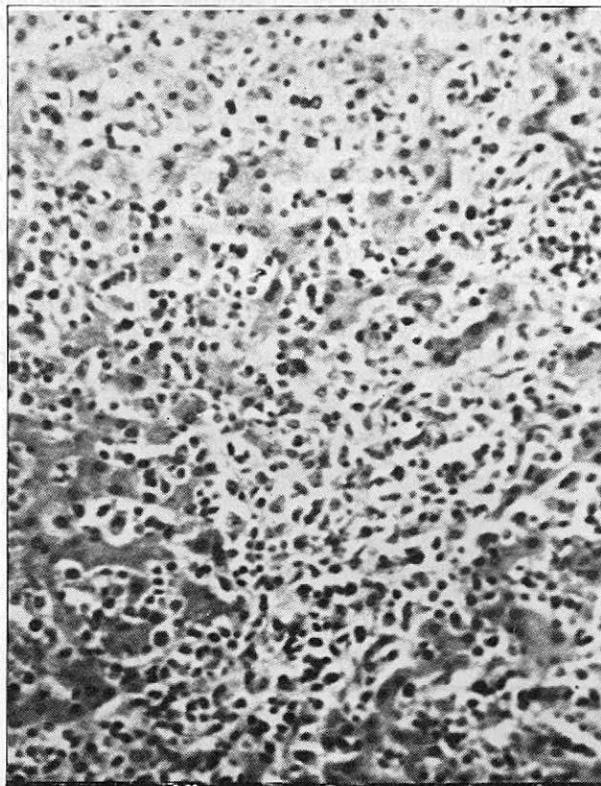
FOTOGRAFÍA 1: Múltiples nódulos cutáneos en abdomen y tórax.



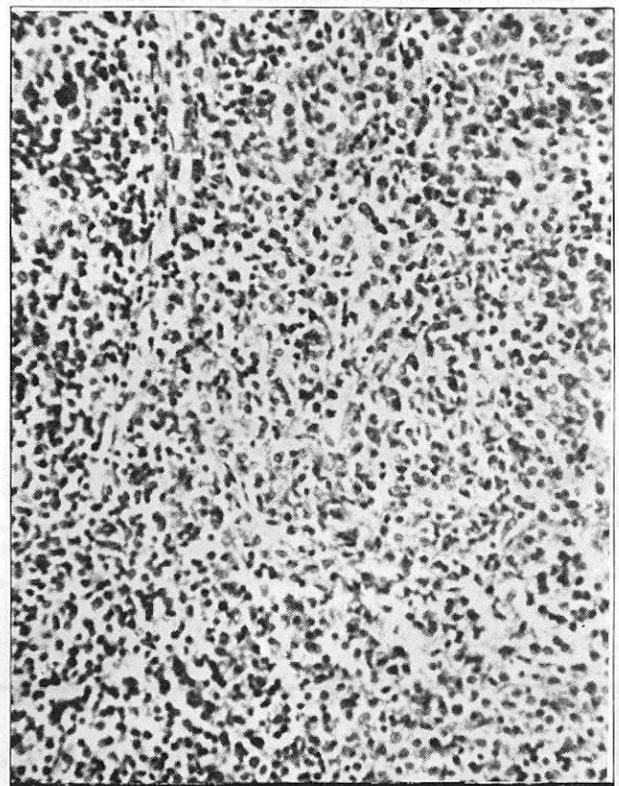
FOTOGRAFIA 2: Piel con infiltración blástica en dermis superficial.



FOTOGRAFIA 3: Dermis profunda con infiltrado blástico mielomonocítico difuso.



FOTOGRAFIA 4: Sinusoides hepáticos con células blásticas de la serie mielomonocítica.



FOTOGRAFIA 5: Parénquima esplénico con arquitectura borrada por infiltrado blástico.

limorfo con una variedad de precursores inmaduros de células blásticas a formas más maduras. La invasión masiva de células monomorfas sin maduración no se ve en las reacciones leucemoides floridas ni tampoco los infiltrados cutáneos que constituyen un hallazgo frecuente en la leucemia neonatal.

Es probable que los nódulos cutáneos profundos, descritos por Stransky¹¹ y Reimann¹⁰, que pueden ser el primer signo de leucemia aguda en recién nacidos y que fue la expresión más significativa en nuestra niña, hayan sido subestimados inicialmente y antes de su derivación. La historia natural de la enfermedad indica una sobrevida de 2 semanas a 2 meses¹ y no una evolución fulminante como la que aparentemente tuvo nuestra paciente.

La normalidad de las catecolaminas y las adrenales y el tipo celular observado descartó el neuroblastoma².

Esta enfermedad nunca debe dejar de ser tenida en cuenta en pacientes de pocas semanas de

vida que presentan nódulos cutáneos¹². Se debe sospechar en presencia de hepatomegalia o esplenomegalia o ambas y en pacientes con reacción leucemoides o hemólisis severa siempre que se descarten en primera instancia las otras posibilidades diagnósticas que son más frecuentes en un paciente fenotípicamente normal.

En los pacientes que además padecen síndrome de Down, dada su frecuencia y su buena evolución con el tratamiento, el diagnóstico siempre debe ser tenido en cuenta.

Como conclusión, para establecer el diagnóstico de esta afección se requieren tres criterios:

1) Proliferación blástica de células de la serie mieloide, eritroide o linfoide.

2) Infiltración de órganos ajenos al hemopoyético.

3) Ausencia de otras patologías como: eritroblastosis, neuroblastoma, sífilis, sepsis bacteriana, viral (citomegalovirus, rubeola o herpes) o parasitarias (toxoplasmosis)^{1,3,6}.

BIBLIOGRAFIA

- Oski, F.; Naiman, L.: *Trastornos de los leucocitos*, en Problemas hematológicos en los recién nacidos. Ed. Panamericana. 3ra. edición, 1984: 253-256.
- Crom, D.B.; Wilimas, J.A.; Green, A.A.; Pratt, C.B.; Jenkins, J.J.; Behm, F.G.: *Malignancy in the neonate*. Med Pediatr Oncol. 1989; 17: 101-104.
- Gray, E.S.; Balch, N.J.; Koehler, H.; Thompson, W.D.; Simpson, J.G.: *Congenital Leukemia: An unusual cause of stillbirth*. Arch Dis Child 1986; 61: 1001-1006.
- Las Heras, J.; Leal, G.; Haust, M.D.: *Congenital leukemia with placental involvement*. Cancer 1986; 58: 2278-2281.
- Núñez, E.; Varela, S.; Cervilla, K.; Shalper, J.: *Hidrops fetalís caused by congenital leukemia*. Rev Chil Pediatr 1991; 62: 186-188.
- Zussman, W.B.; Khan, A.; Shayesteh, P.: *Congenital Leukemia: report of a case with chromosome abnormalities*. Cancer 1967; 20: 1227-1233.
- Behrman, R.E.; Sigler, A.T.; Patchefsky, A.S.: *Abnormal hematopoiesis in two or three siblings with mongolism*. J Pediatr 1966; 68: 569-577.
- Hanada, T.; Ono, I.; Minosaki, Y.; Moriyama, N.; Nakahara, S.; Ohtsu, A.: *Translocation t(8;16) (p11;p13) in neonatal acute monocytic leukaemia*. Eur J Pediatr 1991; 150: 323-324.
- Sansone, R.; Negri, D.: *Cytogenetic features of neonatal leukaemias*. Cancer Genet Cytogenet 1992; 63: 56-61.
- Reiman, D.L.; Clemens, R.L.; Pillsbury, A.S.: *Congenital Acute Leukemia. Skin Nodules at First Signs*. J Pediatr 1955; 46: 415-418.
- Stransky, E.: *Beiträge zur klinischen hamatologie im sauglingsalter*. Monatsschr Kinderh 1925; 29: 654.
- Ganick, D.J.: *Skin changes associated with hematologic and oncologic diseases in children*. N Y State J Med 1992; 92: 256-261.

"Verdad más allá de los Alpes, error aquí."

MONTAIGNE

Pediatría práctica

Reflexiones sobre ecografía dinámica de cadera. ¿Qué, cómo, quién y cuándo?

Dr. LUIS FERNANDO GENTILE*

ARCH ARG PEDIATR/1993/VOL. 91: 377

Luego de realizadas poco más de 5000 ecografías de caderas en nuestro hospital y en el ámbito privado desde noviembre de 1990 hasta la fecha, puede ser útil realizar algunas reflexiones.

Al mismo tiempo quiero mencionar algunos conceptos emitidos por el Dr. Harcke en el 34º Congreso de radiología pediátrica en EE.UU. Harcke posee una amplia experiencia y ha desarrollado el método en el Instituto Dupont, ahora Hospital de Niños del mismo nombre.

Primer punto: ¿Qué? ¿Cómo?

Uno de los primeros puntos a tener en cuenta es que hay dos métodos en ecografía de cadera. Uno es estático con un solo corte coronal de la cadera y otro dinámico que emplea varios cortes y se realizan las pruebas de stress (semejante a las maniobras clínicas de Ortolani-Barlow). El método dinámico desarrollado por Harcke y utilizado

en nuestro Hospital permite constatar fundamentalmente dos aspectos, la posición de la cabeza femoral y la estabilidad de la cadera. Por otra parte, el primer método, llamado estático y con un solo corte, permite medir ángulos y tipificar el tipo de cadera, pero exige meticulosidad engorrosa en la toma de medidas. Ello no permite que sea práctico y de fácil ejecución. Este método estático fue desarrollado por *Graff* en Austria. Sólo en algunas caderas dudosas, lo utilizamos como método complementario. En el método dinámico hay dos imágenes fundamentales que debemos documentar:

- 1) Coronal con la cadera en flexión (*Figura 1*)
- 2) Axial con la cadera en flexión (*Figura 2*)

Para realizar este examen de cada cadera por separado se coloca el transductor contactando la piel lateralmente. Los transductores deben ser de alta frecuencia (más resolutivo), es decir de 5 megahertz o de 7.5 megahertz^{4,5,6}.

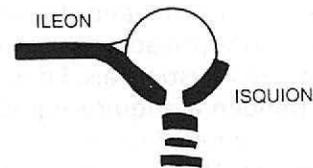


FIGURA 1. Coronal flexión

* Jefe del Servicio de Imágenes.
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

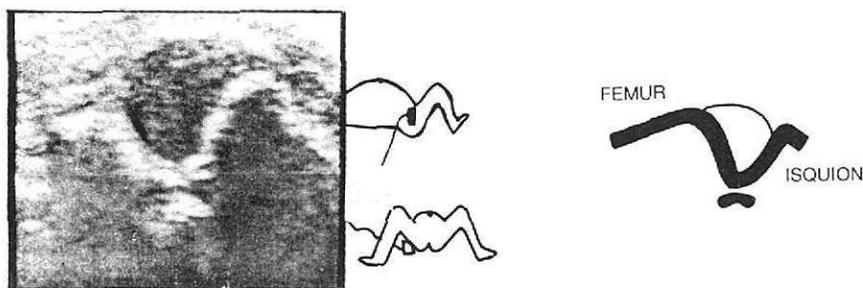


FIGURA 2. Axial flexión

Segundo punto: ¿Quién?

Otro de los aspectos que pueden plantearse es quién debe realizarla. Si partimos de la base que a mejor equipo (con transductores caros) obtenemos una mejor imagen, en general los médicos imagenólogos formados y familiarizados en la expresión morfológica de los distintos tejidos, serían los más perfeccionistas en el resultado final. Por otro lado, es reconocido por distintas sociedades y por el mismo Harcke, que el médico o auxiliar que se forme en ecografía de cadera debe, además de adquirir un basamento teórico, haber realizado personalmente como mínimo 100 caderas entre normales y patológicas. Esto sería comparable a una mínima cantidad necesaria de "horas de vuelo". Personalmente pienso que cualquier médico o auxiliar interesado puede capacitarse para realizarlo, siempre que se entrene siguiendo las premisas antedichas. Quizá podemos aplicar aquel dicho popular "no importa quién, si lo hace bien".

En algunos países europeos, la ecografía de cadera la realizan los ortopedistas, especialmente en sus consultorios privados. Eso también sucede aisladamente en nuestro país. En general los norradiólogos tienden a adquirir equipos portátiles que luego no reponen. En el Hospital de Niños del Instituto Dupont, Harcke cuenta con destacados técnicos auxiliares de ecografía que realizan el examen que supervisa luego el médico informante y si es necesario efectúa un reexamen antes de despedir al paciente.^{7,8,9}

Tercer punto: ¿Cuándo?

Ya es conocido que el 0,5% de los recién nacidos poseen caderas laxas y potencialmente inestables. Un 66% de ellas pueden retrogradar a las 2

semanas y un 88% a las seis semanas. Por ello la indicación sería adecuada entre la 4^a y 25^a semana de vida. Esto último se debe a que a esta edad la progresiva osificación impide ver las estructuras de la articulación. En resumen, el mayor éxito del estudio está entre el primer y sexto mes de vida, aunque algunos autores sostienen que es utilizable hasta los 10 meses de edad.

Otra de las posibilidades del ultrasonido es el seguimiento de las caderas con el arnés de Pavlick o a través de una ventana del yeso para colocar el transductor.^{10,11,12,13}

Numerosas publicaciones concuerdan en que la ecografía es más sensible y específica que el examen clínico. Con respecto a la radiología, la sensibilidad y especificidad de ésta es del 57-60% mientras que en la ecografía estos valores aumentan a 97% y 100% respectivamente. Esta mayor objetividad de la ecografía induce a pensar la posibilidad de realizar o no screening.

En algunas poblaciones europeas se la utiliza rutinariamente. En algunos centros hospitalarios americanos bien circunscriptos, también se realiza como screening. Está en discusión la relación costo-beneficio de dicha práctica en relación al tiempo ocupado por el aparato y al tiempo invertido en la formación del ecografista.

Una de las críticas al estudio sistemático de grandes áreas de población es la referente a la cantidad de niños que requerirán seguimiento o al hecho de controlar a aquéllos que comienzan tratamiento.

El screening en recién nacidos detecta niños con laxitud transitoria o inmadurez acetabular. Muchos de ellos pueden tener caderas normales en pocas semanas. Por eso, si se emplea el escre-

ening con el método dinámico, éste no debe ser antes de la quinta semana de vida.

Obviamente, es indiscutible la indicación del método en las pacientes con factores de riesgo (parto en podálica, historia familiar, deformidades en pie o cuello, etc.)

Ahora bien, si hay otras enfermedades con

incidencias comparables que se detectan por screening incorporado a la conducta del clínico, ¿es realmente importante el costo-beneficio en la ecografía de cadera como para no sistematizarlo...? y no tener conciencia que evitaríamos artrosis prematuras, trastornos en la marcha, discapacidad etc.?

BIBLIOGRAFIA

1. Dunn, P.M.; Evans, R.E.; Griffiths, H.E.D. et al.: *Congenital dislocation of the hip: the preliminary results of a 10-years screening programme in Bristol*. J Bone Joint Surg 1983; 65B: 226. Abstract.
2. Von Rosen, S.: *Prevention of congenital dislocation of the hip joint in Sweden*. Acta Orthop Scand 1970; 130 (suppl).
3. Scoles, P.V.; Boyd, A.; Jones, P.K.: *Roentgenographic parameters of the normal infant hip*. J Pediatr Orthop 1987; 7: 656-663.
4. Drummond, D.S.; O'Donnell, J.; Breed, A. et al.: *Arthrography in the evaluation of congenital dislocation of the hip*. Clin Orthop 1989; 243: 148-156.
5. Harcke, H.T.; Clarke, N.M.P.; Lee, M.S. et al.: *Examination of the hip with real-time ultrasound*. J Ultrasound Med 1984; 3: 131-137.
6. Harcke, H.T.; Grissom, L.E.: *Sonographic evaluation of the infant hip*. Semin in Ultrasound CT, MR 1986; 7: 331-338.
7. Harcke, H.T.; Lee, M.S.; Sinning, L. et al.: *Ossification center of the infant hip: sonographic and radiographic correlation*. AJR 1986; 147: 317-321.
8. Novick, G.; Ghelman, B.; Schneider, M.: *Sonography of the neonatal and infant hip*. AJR 1983; 141: 639-645.
9. Dahlstrom, H.; Oberg, L.; Griberg, S.: *Sonography in congenital dislocation of the hip*. Acta Orthop Scand 1986; 57: 402-406.
10. Berman, L.; Klenerman, L.: *Ultrasound screening for hip abnormalities: preliminary findings in 1001 neonates*. Br Med J [Clin Res] 1986; 293: 719-722.
11. Langer, R.: *Ultrasound investigation of the hip in newborns in the diagnosis of congenital hip dislocation: classification and results of a screening program*. Skeletal Radiol 1987; 16: 275-279.
12. Clarke, N.M.P.; Clegg, J.; Al-Chalabi, A.N.: *Ultrasound screening of hips at risk for CDH*. J Bone Joint Surg 1989; 71B: 9-12.
13. Polanuer, P.A.; Harcke, H.T.; Bowen, J.R.: *Effective use of ultrasound in the management of congenital dislocation and/or dysplasia of the hip (CDH)*. Clin Orthop 1990; 252: 176-181.



Pregunte a los expertos

□ ¿Es necesario conocer la cantidad de pacientes para llevar a cabo un estudio? ¿Hay un tamaño de muestra considerado adecuado?

La respuesta a la primera pregunta es *Sí* y en la mayoría de los estudios se debe estimar el número de pacientes u observaciones necesarios.

Aún los estudios más rigurosamente controlados pueden fallar al contestar la pregunta de la investigación si el tamaño de la muestra (n) ha sido inadecuado. Por otro lado, grandes cantidades innecesarias de observaciones van a tornar costoso y poner en riesgo el trabajo.

Muy frecuentemente la muestra (M) queda determinada por el número de sujetos disponibles durante el período de tiempo marcado por el investigador. En lugar de esto, es aconsejable considerar el tamaño necesario en etapas tempranas del planeamiento del estudio, una vez que el problema y los objetivos han sido definidos. Hacerlo de este modo permitirá evaluar la factibilidad del estudio y aún se estará a tiempo para realizar cambios.

Con respecto a la segunda pregunta y antes de considerar "el Número", primero debemos repasar conceptos que no debieran obviarse para calcular el n muestral.

En la práctica no siempre es posible estudiar la población (P) en su totalidad, es por ello que se hace necesario tomar una parte de ese conjunto (M) y, consecuentemente surge la pregunta: ¿con qué cantidad de individuos u observaciones podré obtener resultados y generalizar a la población? o ¿con cuánta confiabilidad podré inferir al universo o cuando una M es representativa?

La representatividad de M queda establecida con el cumplimiento de los criterios de Similitud y Equiprobabilidad. Por lo tanto, el investigador necesita:

1. Elaborar una casi perfecta Definición de la Población (P) desde donde se extraerá el subconjunto a estudiar (M).

2. Seleccionar el procedimiento para que cada uno de los pacientes de P tengan la misma probabilidad de integrar el subgrupo de estudio

(muestreo probabilístico); y

3. Asegurar el cumplimiento de las características de P en M .

Respetando estos criterios tenemos la posibilidad de obtener una M representativa.

Visto lo anterior concluimos que no es sólo el tamaño de la muestra (n) el criterio principal para considerarla adecuada, sin embargo no debe entenderse que es indiferente.

Considerando puntualmente al n , para su cálculo es necesario definir las estrategias investigativas y la/s variables en estudio. De manera muy general podemos dividir a las investigaciones en tres grupos: exploratorias, descriptivas y experimentales, y en dicotómicas y continuas a las variables. En lo expresado esta implícita la proposición de que la selección de la muestra tiene que hacerse sobre la base del propósito de la investigación (*Galtung*).

Por ejemplo: en estudios descriptivos con variables dicotómicas, para el cálculo del n el investigador necesita:

1. Conocer la proporción que presenta el atributo de interés, en la población;

2. especificar los márgenes de precisión (ancho total); y

3. seleccionar el nivel de confianza (ej. 95%).

En general, si la diferencia con la que se presenta el evento en la población es muy baja, el n deberá ser mayor.

En relación a los estudios experimentales e introduciéndonos muy superficialmente en este último punto es necesario resaltar que es en los ensayos clínicos donde más rigurosamente se deben respetar los conceptos mencionados, ya que el fracaso en hallar el efecto estudiado por no considerar el tamaño de la muestra se ve frecuentemente en la práctica, con la consiguiente disminución de la confiabilidad; pero lo que es peor aún, se corre el riesgo de introducir en la comunidad científica falsas creencias al decir que una terapéutica *no* es eficaz, lo que en términos estadísticos sería aceptar la hipótesis de nulidad estando equivocados.

Aunque en estos estudios hay variaciones dependientes de las variables continuaremos con las variables dicotómicas. ¿Qué debe realizar el in-

investigador antes de estimar el tamaño de la muestra en estos casos?

1. Definir su Hipótesis Nula (H_0) (de no diferencia) y Alternativa (H_a).

2. Estimar el tamaño del efecto deseado. Este, queda determinado por la diferencia entre PC (la proporción de sujetos que presentan el evento en el grupo control) y PI (proporción en el grupo de intervención).

3. Seleccionar el alpha (la probabilidad de cometer error al rechazar H_0 siendo verdadera) y beta (probabilidad de equivocarse al aceptar H_0 siendo ésta falsa. Arbitrariamente se aceptan valores para alpha entre 0.01 y 0.05 y 0.05 a 0.20 para beta, pero conviene que el investigador revise o consulte la fijación de estos valores de acuerdo con sus hipótesis. Para las estimaciones del n existen múltiples libros especialmente con sus respectivas fórmulas y tablas, que dada su extensión y fácil acceso no se adjuntan. Lo fundamental no

está en el aprendizaje de éstas sino en los conocimientos ya mencionados que el profesional especializado en el tema requerirá al investigador para emplearlas.

Dra. Susana Luján

*Sección Asesoramiento Científico
Hospital de Clínicas*

BIBLIOGRAFIA

1. Barbancho, A.G.: *Estadística Elemental Moderna*. 5ª ed. Barcelona, 1978.
2. Castiglia Vicente, C.: *Curso de Introducción a la Metodología de la Investigación*. Ediciones Pediátricas Argentinas, 1984.
3. Friedman Lawrence: *Fundamentals of Clinical Trials*. Mosby Year Book, 1985.
4. Hulley Stephen, B.: *Designing Clinical Research*. Williams and Wilkins, 1992.

EL COMPROMISO NACIONAL EN FAVOR DE LA INFANCIA

El deporte y los chicos

Me pongo a escribir sobre el deporte y los chicos y lo primero que me aparece es una pequeña pero muy útil palabrita: "jugar". Pero claro, la pregunta es: en qué consiste jugar. Y la respuesta es muy simple: jugar es participar, divertirse, crecer sanamente de cuerpo y, porqué, no de alma, hacer amigos, etc., etc. Estos son los objetivos que se deben perseguir con los chicos, aunque también es cierto que, en la actualidad, existen condicionamientos que hay que tratar de desterrar.

Aquí es donde comienza nuestra participación como padres.

Vivimos en una sociedad demasiado inclinada hacia lo material, que ha conseguido que algunos equivoquen los caminos y piensen solamente en el deporte como un medio de vida para sus hijos.

Cuántas veces hemos escuchado: "¿viste lo que ganó ése en una hora?"

Casi nunca le contamos que "ése" ha necesitado mucho más que una hora para llegar a ese lugar privilegiado. Que seguramente ha crecido junto al deporte, con muchos sacrificios, con una vida sana y con la alegría de haber alcanzado ese lugar de privilegio "jugando".

El deporte es mucho mejor que la imagen que, muchas veces, nos dan; aunque de pronto nos encontramos con casos que "suenan mucho", no todo es ganar, no todo es sucio, no todo es droga. El deporte es lo contrario: son muchos más los buenos ejemplos, sólo hay que marcarlos para que nuestros hijos sepan elegirlos como espejo. Por todo esto, es que me atrevo a decir que no empujemos a los chicos tras el éxito material, que, seguramente, el objetivo estará cumplido si participan y juegan. Cuando vuelvan de un partido, en lugar de preguntarles ¿ganaron?, preguntémosles: ¿se divirtieron?. Si la respuesta es afirmativa, todo será más fácil.

Soy uno de "ésos" que tuvo la suerte de vivir por y para el deporte y, quizás, uno de los secretos es que siempre traté de jugar, de mantener la esencia del deporte. Y eso me ha permitido caminar por la vida con una sonrisa.

Hagamos que nuestros chicos jueguen, que descubran en la práctica del deporte un camino para la alegría, para la participación, para el compañerismo. Que el deporte sea un aprendizaje para desarrollar y disfrutar las propias posibilidades y para aprender a reconocer y valorar las de los otros.

Quique Wolff

GRUPO DE TRABAJO S.A.P.

"Los Derechos del Niño"

Del Informe de UNICEF

"Niños en cifras"



Cartas al Editor

□ **La realidad de nuestro quehacer diario**

Sr. Editor:

A comienzos de 1993 escribí un artículo titulado "Confesiones de un médico del conurbano" en el que formulaba diversas consideraciones sobre la crítica actualidad de nuestro quehacer profesional. Inicialmente había sido pensado para ser publicado en el Boletín del Círculo Médico local, pero comprobando que estos boletines suelen ya estar plagados de notas en las que los médicos descargamos nuestras quejas y frustraciones por las magras compensaciones que suele tener nuestra labor, envié el artículo al diario *Clarín*. El 6 de abril de 1993, en la sección *Cartas al País* y bajo el título "*Cuando el médico no vive*", el diario publicó los párrafos más relevantes.

Nunca imaginé las repercusiones de dicha carta. Reproducida por boletines de diversos círculos y entidades, desde el de La Matanza –por ejemplo– hasta *Realidad Médica* de Córdoba, me fue contestada por muchos colegas, en especial pediatras, que vieron reflejadas en el artículo sus propias vivencias. Todos ellos comparten la frustración que representa ejercer con honestidad y criterio nuestra ciencia y arte y recibir, en retribución, ridículas remuneraciones. Rescato una de aquellas cartas, la del Dr. Hugo Pérez Tambini, pediatra de Gualeguay (Entre Ríos), en uno de cuyos párrafos dice:

"...siempre creí que nuestra entidad madre, la SAP, que realiza una encomiable tarea científica, debería también asumirse como la voz de los sin voz. No puede desentenderse de la realidad cotidiana de sus socios, pues cumplimos con nuestra tarea prioritaria, la atención primaria. Esta labor fundamental carece de brillo para los comunicadores sociales, para las autoridades sanitarias y no posee aparataje complejo para las Obras Sociales. Nuestra entidad madre es la que tiene que hablar por todos nosotros ante la sociedad..."

Luego me comunica que, a través de la Filial Río Uruguay, gestionará un papel más activo de la SAP en la defensa de nuestros intereses.

Soy socio desde hace muchos años y Miembro Titular desde 1972. Allí me otorgaron el título de Médico Pediatra. Formado en la especialidad junto a uno de los más fervientes defensores de nuestra entidad madre, el tempranamente desaparecido Ricardo Meroni, valoro la generosa y múltiple labor científica de la SAP, que nos permite una educación médica continua y una permanente actualización para volcarla en nuestra actividad cotidiana. Creo que ese aspecto científico y educativo es el esencial, pero le doy la razón al colega entrerriano: como él, como yo, debemos ser mayoría los socios que estamos "en la trinchera" de la atención primaria, en la intimidad de nuestros consultorios, en la prevención y la puericultura, en la solución de los problemas habituales o en la detección oportuna de las patologías más complejas, manteniendo una relación médico-paciente o médico-familia que ha sido, es y será la base fundamental de nuestro quehacer.

Las autoridades de la SAP han demostrado siempre –al fin y al cabo ello está consustanciado con el "ser pediatra"– una fina sensibilidad frente a los grandes problemas sociales. Hacer algo por defender la dignidad del médico, en esta época de masificación y despersonalización, no debe quedar solamente en manos de las entidades médico gremiales. También debe ser un objetivo prioritario de las sociedades científicas.

El Dr. Ceriani Cernadas, al asumir la presidencia de la SAP, escribió en un artículo editorial de *Archivos* sobre la necesidad de prestar cada vez más atención a la actividad del pediatra en su consultorio, de atender sus inquietudes y de jerarquizar su función. La oportunidad es propicia, entonces, para alguna actividad programada y continua (¿quizás un Comité?) que englobe todo lo relacionado con el ejercicio cotidiano de la profesión, sus dificultades y problemas, su vinculación con los sistemas de salud y la situación actual del pediatra frente a la sociedad.

Dr. Heriberto Luis Pérez
Constitución 1633
(1646) San Fernando (Bs. As.)

Dr. Heriberto Luis Pérez:

Los conceptos que explicita en su carta sobre la realidad de nuestro quehacer diario, sin duda transmiten, como Ud. mismo señala, inquietudes que pediatras de otros lugares del país también manifiestan.

Desde hace tiempo es un tema recurrente en las reuniones pediátricas y en conversaciones cotidianas; por eso no fue casual que el Dr. Ceriani Cernadas se refiriera, al asumir la Presidencia de la SAP, a la necesidad de prestar cada vez más atención a la actividad del pediatra en su consultorio, a atender sus inquietudes y a jerarquizar su función.

Pienso que sus inquietudes muestran la punta de un iceberg, en donde cada uno de los pediatras

debe asumir con convicción el compromiso y la búsqueda de un cambio, para mantener en el mejor nivel la atención de los niños y las familias de nuestro país.

No solamente en nuestros consultorios, sino también en todas las Filiales y en todas las reuniones donde se nuclean grupos de pediatras, para ser nosotros mismos los motores del cambio.

Finalmente, queremos informarle que la nueva Comisión Directiva de la SAP, siguiendo esta línea de pensamiento, ha creado la Subcomisión de Práctica de la Pediatría, cuyo objetivo es estudiar los distintos aspectos de esa práctica.

Dr. Ramón Exeni
Editor



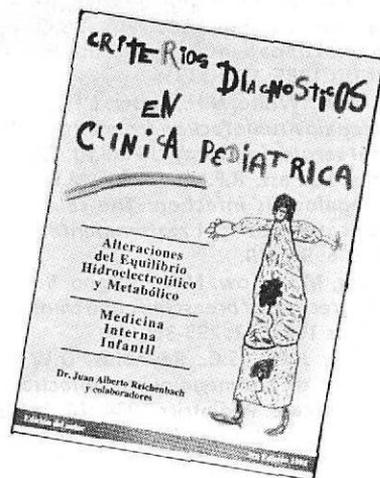
Comentario de libros

Comentar *Criterios diagnósticos en clínica pediátrica sobre Clínica de las alteraciones hidroelectrolíticas y metabólicas* y *Medicina interna infantil* es para mí, además de un alto honor, un profundo compromiso ético con los autores y sus lectores.

La selección adecuada de la temática, el enfoque eminentemente práctico planteando Situaciones clínicas, Reflexiones y Comentarios, invitan al lector a una participación activa y a un diálogo fecundo. La feliz inclusión de *Urgencias en pediatría*, tema tan importante como frecuente, es completado con Anexos sobre valores de referencia de laboratorio, Esquemas, Gráficos, Fórmulas, Sugerencias bibliográficas y otros datos útiles.

En tiempos en que los conocimientos científicos y la tecnología avanzan muy rápidamente, en que nuevos problemas de salud deben ser resueltos, la actualización permanente es imprescindible como así la integración de equipos interdisciplinarios y la consulta oportuna con subespecialidades pediátricas. Esta obra constituye un valioso aporte para lograr estos objetivos.

Los autores han demostrado desde el pregrado inquietudes e intereses cargados de un profundo



compromiso con el hombre en su expresión más pura que es el niño. Su sólida formación en clínica pediátrica, adquirida desde su residencia en el *Hospital de Niños Sor María Ludovica de la Plata*, se ha ido enriqueciendo con la lectura del libro inagotable y cambiante que es el niño, la familia y su medio.

El esfuerzo realizado por este grupo joven liderado por el doctor J.A. Reichenbach ha producido esta obra como expresión de generosa entrega para residencia, pediatras y médicos que atiende niños en cualquier punto del país.

Con certeza, ocupará un destacado lugar en la literatura pediátrica moderna.

Luis García Azzarini

Infeción letal por citomegalovirus

Dres. EDUARDO HALAC, GUILLERMO BONO, BERNARDO CALVO,
MARTA ROMERO, EDUARDO FERNANDEZ y MARIA DEL V. MARTINEZ

Este trabajo fue publicado en el N° 5193 de Archivos.
Completamos en este número la Bibliografía presentada por los autores.

ARCH ARG PEDIATR / 1993 / VOL. 91:384

BIBLIOGRAFIA

- Demmler, G.J.: *Acquired cytomegalovirus infections*. En Feigin RD, Cherry JD (Eds) *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 1992 (Vol.: II). W.B. Saunders Co. Philadelphia. 3rd edition, pp 1532-47.
- Alford, C.A.; Stagno, S.; Pass, R.F. et al. *Epidemiology of Cytomegalovirus Infections*. En: Nahmias AJ, Dowdle WR., Schinazi RF (Eds): *The Human Herpes Viruses: An interdisciplinary perspective*. 1987. Elsevier North Holland. New York, pp 159-71.
- Ashraf, S.J.; Parande, C.M.; Arya, S.C.: *Cytomegalovirus antibodies of patient in the Gizen area of Saudi Arabia*. *J Infect Dis* 1985; 152: 1351.
- Yow, M.D.; White, N.H.; Taber, L.H. et al.: *Acquisition of cytomegalovirus infection from birth to 10 years: A longitudinal serological study*. *J Pediatr* 1987; 110:37-42.
- Stagno, S.; Pass, R.F.; Dworsky, M.E. et al.: *Congenital cytomegalovirus infection: The relative importance of primary and recurrent maternal infection*. *N Engl J Med* 1982; 306: 945-49.
- Dworsky, M.E., Yow, M.D.; Stagno, S. et al.: *Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy*. *Pediatrics* 1983; 72: 295-300.
- Pass, R.F.; Jutto, S.C.; Reynolds, D.W. et al. *Increased frequency of cytomegalovirus infection in children in group day care*. *Pediatrics* 1984; 74: 121-26.
- Murph, J.R.; Bale, J.F. *The natural history of acquired cytomegalovirus infection among children in group day care*. *Am J Dis Child* 1988; 142: 843-6.
- Taber, L.H.; Frank, A.L.; Yow, M.D. et al. *Acquisition of cytomegalovirus infections in families with young children: A serologic study*. *J Infect Dis* 1985; 151: 948-52.
- Lang, D.J.; Kummer, J.F. *Cytomegalovirus in semen: Observations in selected populations*. *J Infect Dis* 1975; 132: 472-3.
- Chandler, S.H.; Holmes, K.K.; Wentworth, B.B. et al. *The epidemiology of cytomegalovirus infection in women attending a sexually transmitted diseases clinic*. *J Infect Dis* 1985; 152: 597-605.
- Balcarek, K.B.; Bagley, R.; Cloud, G.A. et al.: *Cytomegalovirus infection among employees in a children's hospital: No evidence for increased risk associated with patient care*. *JAMA* 1990; 263: 840-4.
- Sawyer, M.H.; Edwards, D.K.; Spector, S.A.: *Cytomegalovirus infection and bronchopulmonary dysplasia in premature infants*. *Am J Dis Child* 1987; 141: 303-5.
- Yeager, A.S.; Grumet, F.C. et al.: *Prevention of transfusion acquired cytomegalovirus infections in newborn infants*. *J Pediatr* 1981; 98: 281-7.
- Griffiths, P.D.; Grundy, J.E.: *Molecular biology and immunology of cytomegalovirus*. *Biochem* 1987; 241: 313-24.
- Lui, W.Y.; Chang, W.K.: *Cytomegalovirus mononucleosis in Chinese infants*. *Arch Dis Child* 1972; 47: 643-5.
- Pannuti, C.S.; Vilasboas, L.S.; Angelo, M. et al: *Cytomegalovirus mononucleosis in children and adults: Differences in clinical presentation*. *Scand J Infect Dis* 1985; 17: 153-6.
- Chanarin, I.; Walford, D.M.: *Thrombocytopenic purpura in cytomegalovirus mononucleosis*, *Lancet*, 1973; 2: 238-9.
- Cohen, J.I.; Corey, G.R. *Cytomegalovirus infection in the normal host*. *Medicine* 1985; 64: 100-14.
- Danish, E.H.; Dahms, B.B.; Kumar, M.L.: *Cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome*. *Pediatrics* 1985; 75: 280-3.
- Fiala, M.; Kattlove, H.: *Cytomegalovirus mononucleosis with severe thrombocytopenia*. *Ann Intern Med* 1973; 79: 450-1.
- Horowitz, C.A.; Henle, W.; Henle, G. et al.: *Clinical and laboratory evaluation of cytomegalovirus-induced mononucleosis in previously healthy individuals*. *Medicine* 1986; 65: 124-34.
- Klemola, E.; Stenstrom, R.; von Essen, R.: *A pneumonia as a clinical manifestation of cytomegalovirus infection in previously healthy adults*. *Scand J Infect Dis* 1972; 4: 7-10.
- Klemola, E.; von Essen, R.; Henle, G. et al.: *Infectious mononucleosis-like disease with negative heterophile agglutination test*. *J Infect Dis* 1970; 121: 608-14.
- Leshner, J.N.: *Cytomegalovirus infection and the skin*. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1333-8.
- Kim, Y.J.; Gururaj, V.J.; Mirkovic, R.R.: *Concomitant diffuse nodular pulmonary infiltration in an infant with cytomegalovirus infection*. *Pediatr Infect Dis* 1982; 1: 173-6.
- Wang, N.S.; Huang, S.N. Thurkbeck, W.M.: *Combined Pneumocystis carinii and cytomegalovirus infection*. *Arch Pathol* 1970; 90: 529-94.
- Tanner, D.D.; Buckley, P.J.; Hong, R. et al: *Fatal cytomegalovirus bronchiolitis in a patient with Nezelof's syndrome*. *Pediatrics* 1980; 65: 98-102.
- Rinaldo, C.R.; Carney, W.P.; Richter, B.S. et al.: *Mechanisms of immunosuppression of cytomegalovirus mononucleosis*. *J Infect Dis* 1980; 141: 488-95.
- Bale, J.F.: *Human cytomegalovirus infection and disorders of the nervous system*. *Arch Neurol* 1984; 41: 310-20.
- Hackman, R.C.; Myerson, D.; Meyers, J.D. et al.: *Rapid diagnosis of cytomegalovirus pneumonia by tissue immunofluorescence with a murine monoclonal antibody*. *J Infect Dis* 1985; 151: 325-9.
- Matthews, T.; Boehme, R.: *Antiviral activity and mechanism of action of ganciclovir*. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 5490-4.
- Gudnason, T.; Belani, K.K.; Balfour, H.H.: *Ganciclovir treatment of cytomegalovirus disease in immunocompromised children*. *Pediatr Infect Dis* 1989; 8: 436-40.