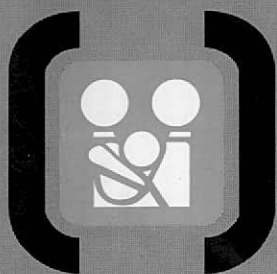


ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRÍA



Por un niño sano
en un mundo mejor

PUBLICACIÓN DE LA **SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA**

Indice

1 Editorial

La reforma de los Estatutos de la Sociedad Argentina de Pediatría.
Dr. T.F. Puga

■ Artículos Originales

2 Perfil epidemiológico de las infecciones respiratorias agudas bajas
en un hospital pediátrico. *Dra. A. S. de Gentile et al.*

10 Enfermedad celíaca asociada con diabetes mellitus insulín dependiente.
Dra. S. Wasertreguer et al.

14 Factores determinantes de la densidad mineral ósea de niños
y adolescentes. *Dr. H. Plotkin et al.*

21 Recién nacidos con íleo meconial. *Dra. C. Cannizzaro et al.*

■ Actualización

28 Tratamiento con eritropoyetina humana recombinante en período
neonatal: indicaciones y controversias. *Dr. H. Donato et al.*

■ Comunicaciones breves

46 Hiperglucemia sin cetosis en leucemia linfoblástica aguda.
Dr. M. Bilkis et al.

49 Disfunción aguda del hemisferio cerebral derecho
e hipocomplementemia. *Dr. H. Arroyo et al.*

■ Comentarios

56 Eritropoyetina en la anemia de los prematuros con muy bajo
peso al nacer: ¿debe ser ya un tratamiento establecido en
forma sistemática? *Dr. J.M. Ceriani Cernadas*

59 Un mundo de silencio. *Lic. S. Veinberg*

61 Reglamento de publicaciones

■ Comités de la SAP

62 Diseño y organización de un servicio de terapia intensiva
pediátrica. Necesidades y requisitos. *Comité de Terapia Intensiva*

64 Comentario de libros

VOLUMEN 94
NUMERO 1
AÑO 1996



Indice

Editorial

La reforma de los Estatutos de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Dr. T.F. Puga

1

Artículos originales

Perfil epidemiológico de las infecciones respiratorias agudas bajas en un hospital pediátrico. **Dra. A. S. de Gentile et al.**

2

Enfermedad celíaca asociada con diabetes mellitus insulino dependiente. **Dra. S. Wasertreguer et al.**

10

Factores determinantes de la densidad mineral ósea de niños y adolescentes. **Dr. H. Plotkin et al.**

14

Recién nacidos con íleo meconial. **Dra. C. Cannizzaro et al.**

21

Actualización

Tratamiento con eritropoyetina humana recombinante en período neonatal: indicaciones y controversias. **Dr. H. Donato et al.**

28

Comunicaciones breves

Hiperglucemia sin cetosis en leucemia linfoblástica aguda.

Dr. M. Bilkis et al.

46

Disfunción aguda del hemisferio cerebral derecho e hipocomplementemia. **Dr. H. Arroyo et al.**

49

Comentarios

Eritropoyetina en la anemia de los prematuros con muy bajo peso al nacer: ¿debe ser ya un tratamiento establecido en forma sistemática?

Dr. J.M. Ceriani Cernadas

56

Un mundo de silencio. **Lic. S. Veinberg**

59

Reglamento de publicaciones

61

Comités de la SAP

Diseño y organización de un servicio de terapia intensiva pediátrica.

Necesidades y requisitos. **Comité de Terapia Intensiva**

62

Comentario de libros

64

Contents

Editorial

Statute reform. **Dr. T.F. Puga**

1

Original articles

Epidemiological profile of acute lower respiratory infections in a pediatric hospital. **Dra. A. S. de Gentile et al.**

2

Coeliac disease associated with insulin dependent diabetes mellitus. **Dra. S. Wasertreguer et al.**

10

Determinant factors of bone mineral density for children and adolescents. **Dr. H. Plotkin et al.**

14

Newborns with meconium ileus. **Dra. C. Cannizzaro et al.**

21

Review

Treatment with recombinant human erythropoietin in the neonate: progress and controversies. **Dr. H. Donato et al.**

28

Brief communications

Hyperglycemia without ketoacidosis in an adolescent with acute lymphoblastic leukemia. **Dr. M. Bilkis et al.**

46

Acute dysfunction of right hemisphere and hypocomplementemia. **Dr. H. Arroyo et al.**

49

Communications

Erythropoietin in anemia of very low birth weight preterm infants: must it be a systematically established therapy? **Dr. J.M. Ceriani Cernadas**

56

A world of silence. **Lic. S. Veinberg**

59

Publication's rules

61

SAP Committees

Design and organization of a Pediatric Intensive Care Unit. Needs and requirements. **Intensive Care Committé**

62

Books

64

Editorial

La reforma de los Estatutos de la Sociedad Argentina de Pediatría

Hace aproximadamente tres años, la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Pediatría, presidida por la Dra. María Luisa Ageitos, creó la Comisión Nacional Asesora para la Reforma de los Estatutos de la SAP, el CANARE II, a semejanza del CANARE I que los actualizó hace más de 15 años.

Tuve el privilegio de coordinarla y de contar entre sus integrantes a destacadas figuras de la pediatría nacional.

Con Carlos Gianantonio, Gustavo Berri, Jorge Sires, Guillermo Bustos, Luis García Azzarini, Mario del Barco, Carlos Nasta, Jorge Edo, Oscar Anzorena, Emma Correa y Raúl Valli, trabajamos mancomunados para plasmar una reforma que aumentara la participación de todas las regiones y filiales, integrándolas aún más en un proyecto futuro, dentro de una sociedad inquieta, en actualización y avances constantes. Durante su elaboración nos acercaron ideas los directores de región, explicitadas en las reuniones del Consejo Consultivo y las comisiones directivas de filiales recibieron a través de sus presidentes la invitación a enviar sugerencias. Todas las que llegaron fueron estudiadas y finalmente la mayoría se incorporaron después de un análisis detallado que llevamos a cabo con el Dr. José M. Ceriani Cernadas.

A la Asamblea Extraordinaria de Agosto/95, que aprobó la Reforma, asistieron numerosos asociados de la Entidad Matriz, de la Región Metropolitana y de Regiones y Filiales del interior; fue presidida por el Sr. Presidente de la Sociedad Dr. José M. Ceriani Cernadas y contó con la presencia del Dr. Juan J. Murtagh, decano de los pediatras argentinos con sus ejemplares 95 años.

Fueron numerosas las modificaciones aprobadas. Queremos resaltar sólo algunas, tales como el enfoque del mejoramiento del ejercicio profesional, fundamento básico para elevar el nivel y la calidad de la atención pediátrica, la incorporación de la Certificación y Recertificación de Títulos, el sistema de puntaje de créditos, la creación del Consejo Asesor de ex-Presidentes y de la Comisión Asesora de ex-Directores de Región, el

cambio de denominación del Tribunal de Evaluación Pediátrica (TEP) por Consejo de Evaluación Profesional (CEP), la actualización del funcionamiento del Tribunal de Honor y la creación del Consejo de Publicaciones.

Asimismo, se introdujeron variantes para el ingreso a miembro titular, en la denominación de las secretarías, en la suscripción a las revistas científicas, en el número de miembros de la Comisión Directiva; se crearon la Vicepresidencia segunda, el cargo de Protesorero, las Delegaciones y se incorporó al Estatuto la Fundación Sociedad Argentina de Pediatría (FUNDASAP).

También se hicieron algunas modificaciones en la organización y funcionamiento de filiales, se actualizó la Región Metropolitana creándose sus distritos y unidades funcionales, hubo cambios en la fecha de elecciones y en la mecánica del proceso electoral en caso de la presentación de lista única y novedades administrativas en cuanto a la adquisición y venta de inmuebles y a la creación del Órgano de Fiscalización como control de la administración institucional.

En el constante progreso de la Sociedad Argentina de Pediatría, hay hitos que no podemos dejar de señalar. En primer lugar su fundación en 1911 y posteriormente la creación en 1938 de la primera filial en Córdoba, la iniciación en 1950 de las Jornadas Argentinas de Pediatría, hoy Congresos, también en Córdoba; la adquisición en 1962 de la sede social propia en Buenos Aires, la Regionalización en 1973, la brillante organización del XIV Congreso Internacional de Pediatría realizado en Buenos Aires en 1974 y la compra de sedes societarias propias en algunas filiales del interior.

No es aventurado predecir que en el futuro, esta reforma de estatutos se podría sumar a este listado.

Dadas las importantes modificaciones que se incorporaron, es lógico pronosticar que nuestra asociación será uno de los modelos de sociedad científica en el siglo XXI.

Dr. Teodoro F. Puga

Artículo original

Perfil epidemiológico de las infecciones respiratorias agudas bajas en un hospital pediátrico

Dres. ANGELA S. de GENTILE*, JULIA BAKIR*, ALEJANDRA M. MOAR**,
VICTORIA D. BURNA**, GUILLERMO BAYLEY BUSTAMANTE*** y ALICIA S. MISTCHENKO**

RESUMEN

Introducción. Con el objetivo de estudiar el perfil etiológico, epidemiológico y detectar los factores de riesgo de mortalidad se implementó en el Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" un programa de vigilancia de las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB).

Material y métodos. Entre abril y noviembre de 1991 fueron estudiados todos los pacientes hospitalizados por IRAB. El diagnóstico virológico fue realizado en aspirados nasofaríngeos mediante inmunofluorescencia indirecta. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa EPIINFO.

Resultados. Se incluyeron 764 pacientes hospitalizados (1 mes-15 años); el 53,9% (412/764) eran de sexo masculino; el 19,5% (149/764) desnutridos y el 60,6% (463/764) de nivel socioeconómico bajo. El 83% de los casos correspondió a menores de 2 años, de éstos el 61,8% eran menores de 12 meses (el diagnóstico más frecuente fue bronquiolitis) y 21,2% tenían entre 13-24 meses (el diagnóstico más frecuente fue neumonía unifocal). El 20,8% (159/764) eran internaciones del mismo episodio. El 47% (359/764) presentó complicaciones: infección intrahospitalaria (19%, 115/764), otitis 14,4%, (110/764) y diarrea (9,3%, 71/764). Se obtuvo diagnóstico etiológico en el 48,4% de los pacientes: los virus fueron los agentes más frecuentemente hallados (36,5%), seguidos por infecciones mixtas (virus-bacterias 6,8%) y bacterias (5,1%). Los virus fueron más frecuentes en bronquiolitis (42,1%, 138/328) y neumonía unifocal (32,3%, 101/278); las infecciones mixtas fueron predominantes en la etiología de la neumonía multifocal (13,6%, 11/81). El adenovirus fue el virus más frecuente (33,6%). La tasa de letalidad fue 5,8% (44/764). Los factores de riesgo asociados a mortalidad fueron: desnutrición (RR 2,13 [1,18-3,88]), enfermedades concomitantes (RR 5,11 [1,60-16,33]), reinternación del mismo episodio (RR 4,17 [2,37-7,33]), enfermedad respiratoria perinatal (RR 1,83 [0,97-3,45]), hospitalizaciones previas (RR 3,90 [2,07-7,33]), oxigenoterapia (RR 20,68 [6,46-66,18]), asistencia respiratoria mecánica (RR 19,14 [10,9-33,4]), infección intrahospitalaria (RR 6,18 [3,54-10,79]) e infecciones mixtas (virus-bacterias) (RR 2,45 [1,25-4,79]). Se efectuó regresión logística para determinar predictores independientes. Estos fueron: reinternaciones por enfermedad respiratoria ($p < 0,01$) e infección intrahospitalaria ($p < 0,01$).

SUMMARY

Introduction. A surveillance program of acute lower respiratory tract infections (ALRI) was carried out at the Ricardo Gutiérrez Children's Hospital. The objective of the study was to determine etiological and epidemiological profile of ALRI, as well as risk factors for mortality.

Material & methods. Between April and November 1991 all patients hospitalized with ALRI were studied. Virological diagnosis was performed in nasopharyngeal aspirates by indirect immunofluorescence. Statistical analysis of the data was performed with the EPIINFO program.

Results. 764 inpatients were included (1 month to 15 years old). 53,9% (412/764) were male; 19,5% (149/764) were undernourished; and 60,6% (463/764) were of low socioeconomic level. Most cases were children under 2 years old (83%), among them 61,8% were under 1 year old (most with bronchiolitis) and 21,2% were 1-2 years old (most with unifocal pneumonia). Complications were detected in 47% (359/764) of cases: nosocomial infections (15%, 115/764), otitis (14,4%, 110/764) and diarrhea (9,3%, 71/764). Etiologic diagnosis was obtained in 48,4% of patients: viruses were the most common agents (36,5%), followed by mixed viral-bacterial infections (6,8%) and bacteria (5,1%). Viruses were the most common etiologic agent of bronchiolitis (42,1%, 138/328) and unifocal pneumonia (32,3%, 101/278); mixed viral-bacterial infection was the dominating etiology of multifocal pneumonia (13,6%, 11/81). The most common virus was adenovirus (33,6%). The lethality rate was 5,8% (44/764). The risk factors associated with mortality were: malnutrition (RR 2,13 [1,18-3,88]), underlying diseases (RR 5,11 [1,60-16,33]), rehospitalization of the same episode (RR 4,17 [2,37-7,33]), perinatal respiratory disease (RR 1,83 [0,97-3,45]), previous hospitalizations (RR 3,90 [2,07-7,33]) oxygen therapy (RR 20,68 [6,46-66,18]), mechanical respiratory assistance (RR 19,14 [10,9-33,4]), nosocomial infections (RR 6,18 [3,54-10,79]) and mixed infections (viral-bacterial) (RR 2,45 [1,25-4,79]). A logistic regression model was made to find out independent predictors. They were: rehospitalization in relation to respiratory disease ($p < 0,01$) and nosocomial infection ($p < 0,01$).

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez":

* Epidemiología

** Virología

*** Centro Respiratorio

Correspondencia: Dra. Angela S. de Gentile. Beauchef 214
6P. (1424) Cap. Fed.

Conclusiones. Los niños con reinternaciones por enfermedad respiratoria y los que sufrieron infecciones intrahospitalarias presentaron mayor riesgo de mortalidad.

Palabras claves: infección respiratoria baja, factores de riesgo de mortalidad, epidemiología.

Conclusions. Rehospitalized children for respiratory diseases and children that suffered nosocomial infections, presented a higher risk of mortality.

Key words: low respiratory infection, mortality risk factors, epidemiology.

ARCH ARG PEDIATR / 1996 / VOL. 94: 3

INTRODUCCION

La infección respiratoria aguda (IRA) baja es una de las principales causas de morbilidad infantil en el mundo, particularmente en países en vías de desarrollo.¹⁻³

La mayor parte de los casos de IRA son de etiología viral, superando a la etiología bacteriana en una proporción de 3 a 1, en casi todas las series publicadas.⁴⁻⁷ En niños menores de 5 años los virus involucrados más frecuentemente son: virus sincicial respiratorio (VSR), adenovirus (AV), influenza A y B y parainfluenza 1 y 3, mientras que los patógenos bacterianos son *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.⁴⁻⁶

El diagnóstico de IRA es efectuado generalmente en base al examen clínico, sin apoyo de los aportes de la investigación etiológica. Esta circunstancia determina el uso generalizado e indiscriminado de antibióticos, aun en infecciones respiratorias con fuerte sospecha de ser de etiología viral. De este modo, no sólo aumenta considerablemente el costo de la atención del paciente sino que se crea un factor de riesgo adicional. Datos recientes del Programa de Vigilancia Epidemiológica de IRA realizado en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez señalan que el 40% de los pacientes con bronquiolitis ingresaron con tratamiento previo con antibióticos.⁸ En nuestro país, según informes suministrados por el Ministerio de Salud y Acción Social correspondientes al año 1987 (último año en el cual se obtuvieron cifras sobre causas de muerte específica), el 19,9% de las defunciones en niños entre 29 días y 11 meses fue por patología respiratoria. De acuerdo a los resultados obtenidos en un estudio clínico-etiológico realizado en tres hospitales de la ciudad de Buenos Aires entre los años 1984 y 1987, la tasa de mortalidad por IRA en niños menores de 5 años fue del 3,8%.⁹

Dada la magnitud de este problema existe considerable interés en analizar los factores de riesgo asociados con la mortalidad (socio-económicos, posibles fallas del sistema de atención) a fin de que su corrección y mejoría permitan disminuir la mortalidad infantil por esa causa.

El objetivo del presente estudio fue establecer aspectos etiológicos y epidemiológicos de la IRA

en niños hospitalizados e identificar factores asociados a mortalidad, teniendo en cuenta que la IRA es una de las principales causas de internación en pediatría. Una adecuada vigilancia epidemiológica de esta patología permitirá el monitoreo del sistema de atención, la detección de probables deficiencias y la optimización de los recursos.

Población

Entre los meses de abril a octubre de 1991 (semanas epidemiológicas 15 a 48) se reclutaron todos los pacientes menores de 15 años internados en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez con diagnóstico de IRA baja. Se incluyeron como IRA baja: bronquiolitis, neumonía unifocal o multifocal, neumonía con derrame y neumonitis.

MATERIAL Y METODOS

Se definió como IRA baja la presencia de uno o más de los siguientes signos clínicos: rales crepitantes o subcrepitantes, sibilancias y/o respiración soplante, acompañados o no de anomalías en la radiografía de tórax, de instalación aguda y compatibles con infección.

- Para el diagnóstico de bronquiolitis se consideró la presencia de disminución global de la entrada de aire, sibilancias y/o espiración prolongada a la auscultación, con retracciones o sin ellas, con atrapamiento aéreo en ambos campos pulmonares.
- Para el diagnóstico de neumonía se consideró la presencia de los siguientes signos y síntomas: fiebre, tos, taquipnea, rales crepitantes y/o respiración soplante con imagen de condensación en la radiografía de tórax en un solo segmento o dos segmentos contiguos o más (unifocal) o no contiguos (multifocal).

Bajo el nombre de enfermedad respiratoria crónica o recidivante se incluyeron las siguientes patologías: bronquitis obstructiva, asma, displasia broncopulmonar, neumonías a repetición y fibrosis quística.

Se consideró infección intrahospitalaria (IH) a toda infección adquirida por el paciente en el hospital a partir de las 48 horas de su internación, que no estuviera previamente presente, ni siquiera en período de incubación.

Los pacientes se encuestaron mediante una planilla de seguimiento diario en la cual se consignaron los siguientes datos: edad, sexo, diagnóstico, tiempo de evolución y tratamiento antibiótico previos al ingreso, internaciones anteriores relacionadas con patología respiratoria, reinternaciones del mismo episodio, derivación desde otros hospitales, tratamiento y estado al egreso.

Como enfermedades concomitantes se consideraron: enfermedad respiratoria crónica o recidivante, desnutrición, cardiopatía congénita, enfermedades genéticas e inmunosupresión. Como complicaciones se consignaron: otitis, diarrea, convulsiones, neumotórax, atelectasia, sepsis e infección intrahospitalaria.

Diagnóstico etiológico: Para el estudio de la etiología viral se utilizó el diagnóstico rápido de virus respiratorios por inmunofluorescencia indirecta (IFI).¹⁰ La técnica de IFI se efectuó sobre secreciones nasofaríngeas obtenidas por aspiración con sonda nasogástrica. Las muestras fueron lavadas con solución salina buferada y las células (separadas por centrifugación) fueron depositadas sobre portaobjetos y fijadas con acetona. Se buscaron los siguientes virus respiratorios: adenovirus (suero antihexón en conejo), VSR (suero antiVSR en bovino, Wellcome, Inglaterra), parainfluenza 1, 2 y 3 e influenza A y B (anticuerpos monoclonales, Chemicon EE.UU.). La inmunofluorescencia se reveló con los sueros antiespecie correspondientes.

En aquellos pacientes con diagnóstico de neumonía unifocal, y multifocal, si correspondía se obtuvieron muestras de sangre, líquido pleural, orina y LCR para estudio bacteriológico.

Análisis estadístico: Los datos fueron procesados en una PC IBM compatible mediante el Programa EPIINFO (CDC, Atlanta, EE.UU.). Las variables cualitativas fueron analizadas, desde el punto de vista estadístico, mediante las pruebas de chi cuadrado o exacta de Fisher, según correspondiese.

Se efectuó análisis multivariado a fin de establecer los predictores independientes, usando para variables cualitativas el modelo de regresión logística.

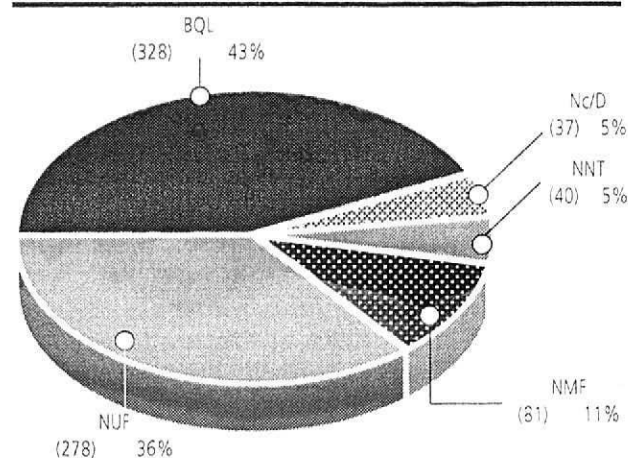
RESULTADOS

Durante el período de estudio se reclutaron 764 pacientes. El 53,9% fueron de sexo masculino y el 46,1% de sexo femenino; en el 19,5% se detectó desnutrición de 2° y 3° grado y en el 60,6%, bajo nivel socio-económico. El 20,8% (159/764) de los casos fueron reinternaciones del mismo episodio.

El mayor porcentaje de los casos de IRA correspondió a los niños menores de 2 años (83%), correspondiendo el 61,8% (n=472) al primer año de vida; el 21,2% (n=162) al grupo de 1 a 2 años; el 11,1% (n=85) al grupo de 2 a 5 años y el 5,9% (n=45) a los niños mayores de 5 años.

Los diagnósticos más frecuentes se presentan en el Gráfico 1.

El análisis del diagnóstico según grupos de edad (Gráfico 2) mostró que en los niños menores



BQL: bronquiolitis

NUF: neumonía unifocal

NMF: neumonía multifocal; NNT: neumonitis

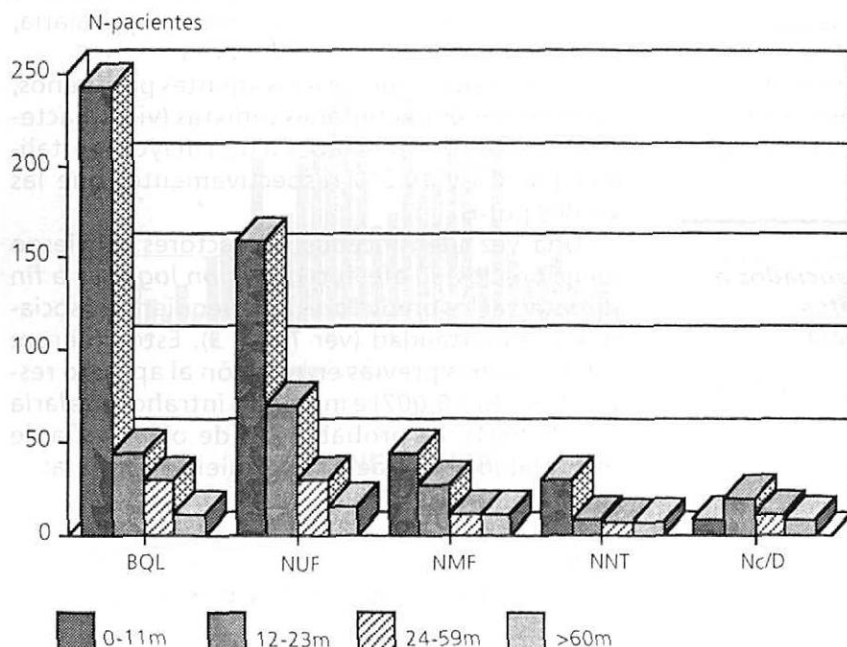
Nc/D: neumonía con derrame

GRÁFICO 1
Diagnóstico de ingreso en 764 niños hospitalizados por IRA baja

TABLA 1
Relación entre el diagnóstico etiológico y el cuadro clínico en 764 niños hospitalizados por IRA

Diagnóstico (N-764)	Virus		Bacterias		Mixtas	
	n	%	n	%	n	%
Bronquiol. (328)	138	43,3	6	1,8	22	6,7
Neum. unif. (278)	101	36,3	15	5,4	17	6,1
Neum. multif. (81)	23	28,4	6	7,4	11	13,6
Neumonitis (40)	11	27,5	1	2,5	1	2,5
Neum. c/der. (37)	6	16,2	11	29,7	1	2,7
Total	279	36,5	39	5,1	52	6,8
					370 (48,4%)	

* En 4 pacientes no se pudo realizar diagnóstico



Las abreviaturas son las mismas que en Gráfico 1

GRÁFICO 2
Relación entre diagnóstico de ingreso y edad

de 1 año predominó el de bronquiolitis (50,2%; 237/472), mientras que en los de 1 a 2 años el de neumonía unifocal (44,4%; 72/162). Entre los niños de 2 a 5 años predominaron las internaciones por bronquitis obstructiva y neumonía unifocal mientras que en los mayores de 5 años no hubo una patología predominante.

La distribución de los casos de IRA según las semanas epidemiológicas demostró un pico de frecuencia entre los meses de junio y septiembre.

En el 84,3% (644/764) de los pacientes se buscó etiología viral y en el 63,7% (487/764), bacteriana, obteniéndose un diagnóstico etiológico positivo en el 48,4% de los pacientes (370/764). La *Tabla 1* muestra que se identificó etiología viral en el 36,5%, etiología bacteriana en el 5,1% e infecciones mixtas (virus-bacteria) en el 6,8% de los pacientes. Los virus fueron identificados como agentes etiológicos en el 42,1% de las bronquiolitis y en el 36,3% de las neumonías unifocales. En el 13,6% de las neumonías multifocales se identificaron formas mixtas.

Como se muestra en el *Gráfico 3* el virus identificado con mayor frecuencia fue el adenovirus (33,6%; 257/764), presentando un comportamiento endemoepidémico. Los virus VSR, influenza y

parainfluenza participaron con menor frecuencia y con un comportamiento netamente epidémico en los meses de mayo hasta agosto inclusive.

Con respecto a la elevada frecuencia del adenovirus en nuestra población cabe señalar que el 26% (66/257) de las IRA bajas por adenovirus correspondieron a pacientes derivados de otros hospitales de menor complejidad. Adicionalmente, la asociación entre adenovirus e infección intrahospitalaria se observó en 69/250 (27,6%) de los pacientes.

El 56,5% (432/764) de la población tenía enfermedad crónica o recidivante, mientras que otras enfermedades concomitantes, tales como desnutrición y cardiopatía congénita, estuvieron presentes en el 19,4% y 10,7% respectivamente (*Tabla 2*).

El 47% de los pacientes (359/764) presentó complicaciones durante la internación, siendo las más frecuentes: infección intra-

hospitalaria 15,0% (115/764), otitis 14,4% (110/764) y diarrea 9,3% (71/764). El 10% restante fueron variadas.

La letalidad de la población estudiada fue del 5,8% (44/764).

Del análisis de los factores de riesgo asociados a la mortalidad por IRA (*Tabla 2*) observamos que:

a) La mayoría de los pacientes fallecidos (41/44) tenían alguna enfermedad concomitante, lo cual aumentó la tasa de letalidad para ese grupo del 1,4% al 7,4%.

Dentro de las enfermedades concomitantes estudiadas, se asociaron a mayor mortalidad:

- la desnutrición de 2° y 3° grado (tasa de letalidad de 10,1% versus 4,7% para eutróficos o desnutridos de 1° grado).
- la presencia de antecedentes de enfermedad respiratoria crónica o recidivante (tasa de letalidad del 7,2% versus 3,9% para pacientes sin antecedentes).

b) en los pacientes con reinternación del mismo episodio o derivados desde otros nosocomios, la tasa de letalidad aumentó considerablemente (14,5% versus 3,5% para los no derivados).

c) aquellos pacientes con antecedentes respiratorios perinatales presentaron una tasa de letalidad

mayor (13,2%) que los que no los tenían (4,3%).

d) la presencia de antecedentes de internaciones previas de causa respiratoria se asoció con mayor mortalidad (10,7% versus 2,7%).

e) los pacientes que recibieron oxigenoterapia presentaron una tasa de letalidad del 13,5% y la de aquéllos que requirieron asistencia respiratoria mecánica fue del 43,8%.

TABLA 2
Análisis de factores de riesgo asociados a mortalidad en 764 pacientes hospitalizados por IRA baja

Factor de riesgo	Tasa de letalidad n (%)	RR e IC (95%)
Estado nutricional		
• Eutrófico o desn 1°	29/615 (4,7)	
• Desnutrición 2°-3°	15/149 (10,1)	2,13 (1,18-3,88)
Enfermedades concomitantes		
• No	3/208 (1,4)	
• Sí	41/556 (7,4)	5,11 (1,60-16,33)
Derivación/Reinternación		
• No	21/605 (3,5)	
• Sí	23/159 (14,5)	4,17 (2,37-7,33)
Antecedentes perinatales		
• No	27/635 (4,3)	
• Sí	17/129 (13,2)	3,10 (1,74-5,52)
Enfermedad respiratoria crónica		
• No	13/332 (3,9)	
• Sí	31/432 (7,2)	1,83 (0,97-3,45)
Internaciones previas (a)		
• No	13/474 (2,7)	
• Sí	31/290 (10,7)	3,90 (2,07-7,33)
Asistencia respiratoria mecánica		
• No	16/700 (2,3)	
• Sí	28/64 (43,8)	19,14 (10,9-33,4)
Requerimiento de oxígeno		
• No	3/460 (0,7)	
• Sí	41/304 (13,5)	20,68 (6,46-66,18)
Complicaciones		
• No	1/405 (0,2)	
• Sí	43/359 (12,0)	48,51 (6,71-350,5)
Infección intrahospitalaria		
• No	21/649 (3,2)	
• Sí	23/115 (20,0)	6,18 (3,54-10,79)
Tipo de infección		
• Viral	17/279 (6,1)	0,31 (0,17-0,57)
• Bacteriana	8/39 (20,5)	2,55 (1,24-5,21)
• Mixta	10/52 (19,2)	2,48 (1,26-4,85)

(a) De causa respiratoria

f) la mortalidad en pacientes con complicaciones fue del 12,0%. Dentro de éstas se asoció a mayor letalidad la infección intrahospitalaria, con una tasa de letalidad del 20%.

g) en lo que respecta a los agentes patógenos, las infecciones bacterianas y mixtas (virus/bacterias) estuvieron vinculadas a una mayor mortalidad (20,5% y 19,2% respectivamente) que las virales puras.

Una vez identificados los factores de riesgo mencionados, se efectuó regresión logística a fin de detectar los predictores independientes asociados a la mortalidad (ver Tabla 3). Estos fueron: internaciones previas en relación al aparato respiratorio ($p = 0,007$) e infección intrahospitalaria ($p = 0,0001$). La probabilidad de ocurrencia de mortalidad se extrae de la siguiente fórmula:

$$p_x = \frac{1}{1 + \exp [-(b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2)]}$$

donde b_0 es la ordenada al origen, b_1 y b_2 son los coeficientes de regresión y exponencial indica el logaritmo natural 2,718.

DISCUSION

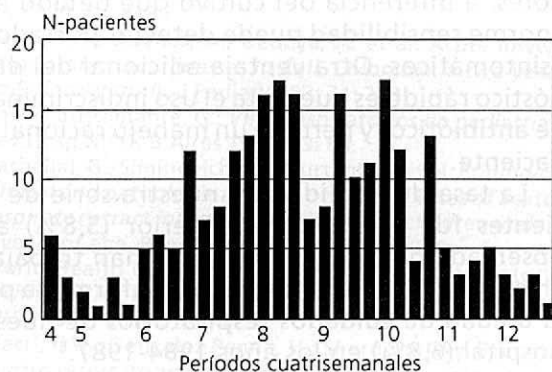
Las infecciones del tracto respiratorio inferior son reconocidas como una de las causas de mayor morbilidad y mortalidad en el mundo, especialmente en los países en vías de desarrollo.

En Argentina esta causa es responsable del 20% de las muertes en los menores de 1 año, en los cuales el diagnóstico clínico primario fue bronquiolitis y neumonía, no existiendo información referente a su etiología.

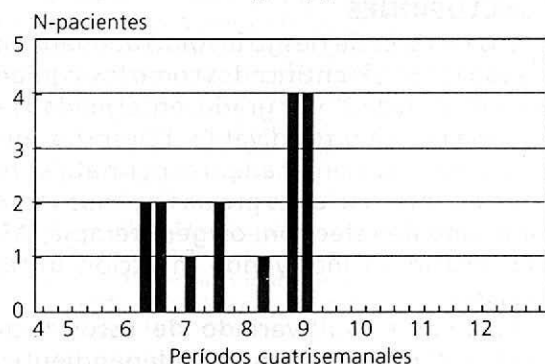
Hemos encontrado que del total de los pacientes con IRA internados en nuestro hospital en el año 1991, aproximadamente el 62% fueron niños menores de 1 año, lo que marca a este grupo como el de mayor riesgo (en forma similar a lo observado en otras patologías).

Los diagnósticos más habituales fueron bronquiolitis y neumonía unifocal. Las primeras prevalecieron en niños menores de 1 año mientras que las neumonías unifocales lo hicieron en los de 1 a 2 años; hallazgos semejantes fueron reportados en otros estudios realizados en este hospital,^{11,12} en otros países de Latinoamérica^{13,14} y en Estados Unidos.¹⁵

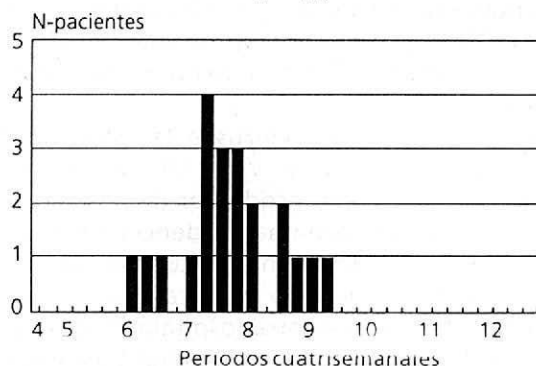
La distribución estacional sigue el mismo patrón epidemiológico que otras patologías agudas infectocontagiosas. Por otra parte, llama la atención que el 20% de los casos sujetos a vigilancia

**VIRUS INFLUENZA**

n = 16

**VIRUS PARAINFLUENZA**

n = 21

**GRÁFICO 3**

Distribución estacional de adenovirus, virus sincicial respiratorio, influenza y parainfluenza en 764 niños internados por IRA

TABLA 3

Factores de riesgo asociados a mortalidad en 764 niños hospitalizados por IRA baja

Factores de riesgo	Coefficiente de regresión	Odds ratio*	Valor P
Internaciones previas**	1,2440*	3,47 (1,4-8,6)	0,007*
Infección intrahospitalaria	1,5112*	4,53 (2,2-9,4)	0,0001*
Constante	-3,5175		

* con 95% de intervalo de confianza

** en relación al aparato respiratorio

fueron reinternaciones de un mismo episodio, teniendo en cuenta que se consideró como reinternación el traslado o derivación de pacientes desde otro establecimiento asistencial. Esto podría explicarse porque este hospital es un hospital de alta complejidad en el área, por lo que se derivan los pacientes con evolución clínica desfavorable.

Se obtuvo diagnóstico etiológico en el 48,4% de los pacientes estudiados, porcentaje ligeramente superior al publicado por Weissenbacher y col.⁶ que reportaron casi un 40% de diagnóstico microbiológico positivo.

En nuestra población, la recuperación bacteriológica fue baja (11,9%); esto podría atribuirse a la falta de cumplimiento de las normas para la toma de muestras, la poca sensibilidad de las pruebas utilizadas, a procesos poco bacteriemi-

cos¹⁶ o al alto porcentaje de pacientes con tratamiento antibiótico previo a la internación (40%). Estas limitaciones coinciden con estudios previos.¹⁷

Los virus fueron los patógenos implicados más frecuentemente, hallazgos semejantes a los encontrados por otros autores.^{18,19} Innumerable cantidad de trabajos realizados en países desarrollados e incluso en nuestro medio han enfatizado la importancia del VSR como agente causal de IRA.^{6,20,21} También ha sido ampliamente documentada la severidad clínica de la infección por VSR y la transmisibilidad e infección cruzada, en salas de cuidados intensivos.²² Sin embargo, en nuestra población, la infección por VSR no superó el 6% de la etiología viral global de la IRA y, si bien la sintomatología clínica al comienzo es florida, la recuperación es rápida. Como la distribución es estacional, los casos se concentran en unos pocos meses del año, por lo tanto en junio o julio el VSR puede ser responsable del 10% al 20% de las internaciones, para luego disminuir o desaparecer.

La infección por adenovirus se detectó durante todo el período y fue el virus identificado más frecuentemente como productor de IRA baja en nuestra población, con una incidencia del 33,6%. Sin embargo, debemos tener en cuenta que nuestra población es de tipo hospitalaria, con una incidencia de infección intrahospitalaria del 15,0% y con un 20% de derivaciones por IRA baja severa, lo cual podría producir un efecto concentrador sobre las infecciones por adenovirus. Este agente está activamente involucrado en las infecciones nosocomiales como lo muestra la bibliografía;²³ de allí la importancia de su identificación rápida en los pacientes hospitalizados, para poder adoptar a tiempo medidas de control.

El diagnóstico rápido por IFI resultó ser un método sumamente adecuado para el diagnóstico de IRA. Este método, recomendado por la OMS desde hace más de 10 años,²⁴ permite diagnosticar, en cinco horas aproximadamente, la etiología viral de una IRA y se puede procesar una cantidad grande muestras diariamente. La IFI

detecta antígenos virales neosintetizados en las células infectadas. El método no identifica portadores, a diferencia del cultivo que debido a su enorme sensibilidad puede detectar portadores asintomáticos. Otra ventaja adicional del diagnóstico rápido es que evita el uso indiscriminado de antibióticos y permite un manejo racional del paciente.

La tasa de letalidad en nuestra serie de pacientes fue ligeramente superior (5,8%) a la observada por otros grupos que han trabajado en el país, aunque es menor a la informada para la unidad de cuidados respiratorios de nuestro hospital (6,8%) en los años 1984-1987.⁶

Los diagnósticos más frecuentes en los pacientes fallecidos fueron neumonía unifocal 38,6% y neumonía multifocal 29,5%.

CONCLUSIONES

Los factores de riesgo involucrados en la mortalidad fueron identificados como los siguientes: desnutrición de 2° y 3° grado, enfermedad respiratoria crónica o recidivante, reinternación del mismo episodio, antecedentes perinatales respiratorios, internaciones previas de causa respiratoria, tipo de infección, oxigenoterapia, ARM y complicaciones incluyendo infección intrahospitalaria.

El análisis multivariado de estos factores mostró como predictores independientes de mortalidad el antecedente de internaciones previas de causa respiratoria y la presencia de infección intrahospitalaria.

La vigilancia epidemiológica de las IRA a nivel hospitalario tiene como beneficio clarificar el tema de la infección cruzada de los agentes causales a fin de implementar medidas de control. Permite también establecer los patrones de atención médica y las dificultades existentes, con el objetivo de optimizar el sistema de salud.

Agradecimientos

Al plantel del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, por su generosa colaboración. ■

BIBLIOGRAFIA

1. O.P.S.: *Infecciones respiratorias agudas*. Serie PALTEX N-17, 1988.
2. Leowski, J.: *Mortality from acute respiratory infections in children under five years of age-global estimates*. World Health Statistics Quarterly 1986; 36.
3. World Health Organization. Global Medium-Term Program, *Acute respiratory infections*. Documento TRI/ARI-MTP/83.1, Ginebra, 1983.
4. Berman, S.: *Epidemiology of acute respiratory infections in children of developing countries*. Rev Inf Dis. 1991; 13 Suppl 6: S454.
5. John, T.J.; Cherian, T.; Steinhoff, M.C.; Simoes, E.A.F.; John, M.: *Etiology of acute respiratory infections in children in tropical Southern India*. Rev Inf Dis 1991; Suppl 6: S463.

6. Weissenbacher, M.; Carballal, G.; Avila, M. et al: *Etiologic and clinical evaluation of acute lower respiratory infection in young argentinian children: an overview*. Rev Infect Dis 1990; 12: 5889.
7. Berman, S.; Duenas, A.; Dedoya, A. et al: *Acute lower respiratory tract illnesses in Cali, Colombia: a two year ambulatory study*. J Pediatr 1983; 71: 210.
8. Bayley Bustamante, G.: *Virus respiratorios en pediatría*. Rev Hosp Niños B Aires 1991; 33: 68.
9. Carballal, G.; Siminovich, M.; Murtagh, P. et al: *Etiologic, clinical and pathologic analysis of 31 fatal cases of acute respiratory tract infection in argentinian children under 5 years of age*. Rev Infect Dis 1990; 12: 51074.
10. World Health Organization (Report): *Rapid laboratory technique for the diagnosis of viral infections*. Geneva. WHO 1981; 661.
11. Macri, C.N.; González Penna, H.; Shardonofsky, F. et al: *Centro respiratorio del Hospital de Niños: patología observada durante un año*. Revista del Hospital de Niños B Aires 1977; 19: 262.
12. de Asúa, M.C.J.; Porta, J.; de Gorocica, T.; Grinstein, S.: *Diagnóstico rápido de virus sincicial respiratorio en niños con bronquiolitis mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta*. Medicina B Aires 1984; 44: 276.
13. Vicente, M.; Wu, E.; Carrasco, L. et al: *Participación viral en las infecciones respiratorias agudas bajas del lactante*. Rev Chil Pediatr 1988; 59: 353.
14. Nascimento, J.P.; Siqueira, M.M.; Suttmoller, F. et al: *Longitudinal study of acute respiratory diseases in Rio de Janeiro: occurrence of respiratory viruses during four consecutive years*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1991; 33; 4: 287.
15. Kim, H.W.; Arrobio, J.O.; Brandt, C.D. et al: *Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington DC. I. Importance of the virus in different respiratory tract disease syndromes and temporal distribution of infection*. Am J Epidemiol. 1973; 98: 216.
16. Ortquist, A.; Grepe, A.; Julander, I.; Kalin, M.: *Bacteriemic pneumococcal pneumonia in Sweden: clinical course and outcome and comparison with non-bacteriemic pneumococcal and mycoplasmal pneumonias*. Scand J Infect Dis 1988; 20: 163.
17. Catalano, M. Almiron, M.; Romeo, A.M. et al: *Comparison between parental report and results of microbiologic agar assay for presence of antibiotic in urine of argentinian children with acute lower respiratory tract infection*. Rev Infect Dis 1990; 12: 5998.
18. Orstavik, I.; Grandien, M.; Halonen, P. et al: *Viral diagnoses using the rapid immunofluorescence technique and epidemiological implications of acute respiratory infections among children in different European countries*. Bull WHO 1984; 62: 307.
19. Hortal, M.; Mogdasy, C.; Russi, J.C. et al: *Microbial agents associated with pneumonia in children from Uruguay*. Rev Infect Dis 1990; 12: 5915.
20. Suwanjutha, S.; Chantarojanasiri, T.; Watthana-Kaseir, S. et al: *A study of nonbacterial agents of acute lower respiratory tract infection in Thai children*. Rev Infect Dis 1990; 12: 5923.
21. Selwyn, B.J. on Behalf of the Coordinated Data Group of BOSTID Researchers: *The epidemiology of acute respiratory tract infection in young children: comparison of findings from several developing countries*. Rev Infect Dis 1990; 12: 5870.
22. Krasinski, K.: *Severe respiratory syncytial virus infection: clinical features, nosocomial acquisition and outcome*. Ped Inf Dis J 1985; 4: 250.
23. Brummitt, C.; Cherrington, J.M.; Katzenstein, D. et al: *Nosocomial adenovirus infections: molecular epidemiology of an outbreak due to adenovirus 3a*. J Infect Dis 1988; 158, 2: 423.
24. Organización Mundial de la Salud: *Laboratory techniques for rapid diagnosis of viral infections: a memorandum*. Bull WHO 1977; 55: 33.

XXXI CONARPE



**SOCIEDAD
ARGENTINA DE
PEDIATRÍA**

Mendoza

Segundo semestre 1997



**Sociedad
Argentina de Pediatría
Filial Mendoza**

Artículo original

Enfermedad celíaca asociada con diabetes mellitus insulín dependiente

Dres. SILVIA WASERTREGUER*, NESTOR LITWIN** y MABEL MORA***

RESUMEN

Con el propósito de establecer la prevalencia de enfermedad celíaca (EC) asintomática u oligosintomática en niños que padecían diabetes mellitus insulín dependiente (DMID) efectuamos un rastreo en una de sus visitas de rutina durante el año 1991.

Material y métodos. La detección de EC se realizó mediante la determinación de anticuerpos antigliadina clase IgA (AGA) por inmunoensayo (ELISA). A los niños con AGA superior al valor de corte (25 U) se les realizó biopsia peroral de intestino delgado considerándose compatible con EC la presencia de atrofia vellositaria subtotal o total (atrofia grados III-IV).

Resultados. Trece pacientes (30,2%) mostraron AGA elevados y cuatro, biopsias positivas.

Considerando la existencia de dos pacientes con diagnóstico previo de EC, la prevalencia obtenida fue de 13,9%.

Conclusiones. Este estudio confirma la asociación frecuente de enfermedad celíaca y diabetes insulín dependiente, obteniéndose una prevalencia de 13,9%.

Palabras claves: enfermedad celíaca, diabetes insulín dependiente, anticuerpos antigliadina, biopsia peroral.

SUMMARY

In order to detect asymptomatic coeliac disease in our insulin dependent diabetic patients, a screening was carried out during one of the routine visits in 1991.

Methods. Celiac disease was determined with serum anti-gliadin antibodies (AGA-IgA) by means of an enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA).

When positive (>of 25 U) peroral small intestine biopsies were taken, the presence of subtotal or total villous atrophy was considered as celiac disease.

Results. 13 patients (30,2%) had high levels of AGA-IgA and 4, a positive biopsy. It is to be emphasized that of the 10 patients with insulin dependent diabetes of less than one year 3 had high levels of AGA-IgA and negative biopsies, where as of the remaining, 10 had high levels of AGA-IgA and 4 positive biopsies.

Considering the 2 patients with previous diagnosis of celiac disease, the prevalence of this disease in our group was 13,9%.

Conclusions. This study confirms the common association between coeliac disease and insulin dependent diabetes with a prevalence of 13,9%.

Key words: coeliac disease, insulin dependent diabetes, anti-gliadin antibodies, peroral biopsy.

INTRODUCCION

Desde hace tiempo se conoce la asociación entre enfermedad celíaca (EC) y diabetes mellitus insulín dependiente (DMID).^{1,2} Las descripciones correspondían, tanto en adultos como en niños, a pacientes con sintomatología clínica manifiesta (diarrea, adelgazamiento, retraso en el crecimiento, anemia, etc.) y el diagnóstico certificado mediante la biopsia peroral de yeyuno por el

hallazgo de atrofia vellositaria subtotal o total y respuesta a la supresión del gluten de la dieta.³⁻¹³

El desarrollo de técnicas inmunológicas que permiten la detección de anticuerpos característicos de la EC y que, con una elevada sensibilidad y especificidad, correlacionan sus títulos con el estado de la mucosa intestinal, han cambiado en forma sustancial el panorama del diagnóstico de esta enfermedad posibilitando la identificación de pacientes asintomáticos y oligosintomáticos.¹⁴⁻²⁰

Estudios europeos acerca de EC entre pacientes con DMID, realizados mediante el dosaje de anticuerpos antigliadina, muestran una prevalencia de 0,97 a 3,5%.²¹⁻²⁵ Esta cifra es muy superior a la observada para la EC entre la población general: 0,086% en Europa, registrándose valores similares en nuestro país.^{26,27}

* Sección Nutrición Hospital Materno Infantil de San Isidro.

** Jefe de Laboratorio, Instituto de Investigaciones Médicas.

*** Sección Gastroenterología, Hospital Materno Infantil de San Isidro.

Correspondencia: Hospital Materno Infantil de San Isidro, Diego Palma 505 (1642) San Isidro.

TABLA 1
Características clínicas en seis pacientes con enfermedad celiaca y diabetes

Paciente N°	Sexo	Edad al diag DMID	Enf. asoc.	Edad al diag. EC	Anteced. fliar.	Diag.	Síntomas clínicos
1	F	12 a	-	18 a	-	Pesquisa	Pubertad retrasada Talla p.3
2	F	5 a	-	10 a	Hna DMID	Pesquisa	Distens. abdominal leve
3	M	9 a	-	15 a	-	Pesquisa	Talla p.3
4	M	2 a	-	3 a	-	Pesquisa	Ninguno
5	F	0,4 a	-	1 a	Hna. EC Hna. psoriasis	Clínico +biops.	Dirrea Adelgaz. Retardo crecim.
6	M	4 a	E. Down	9 a	-	Clínico +biops.	Diarrea Desnutr.

Pac. 2: Hermana con DMID

Pac. 5: Hermana con EC y calcificaciones cerebrales y otra con psoriasis

Pac. 6: Con enfermedad de Down asociada

Teniendo en cuenta estas consideraciones, el objetivo de este trabajo fue establecer la prevalencia de EC en niños con DMID.

Población

Se incluyeron todos los niños con DMID que concurrieron para su control de rutina durante el año 1991 a la sección Nutrición del Hospital Materno Infantil de San Isidro.

MATERIAL Y METODOS

Fueron evaluados los siguientes datos: síntomas gastrointestinales (diarrea, distensión y dolor abdominal), antropometría (peso, talla, velocidad de talla), antecedentes familiares y enfermedades asociadas.

Una muestra de suero fue tomada a cada paciente para determinar anticuerpos antigliadina clase IgA (AGA) por ELISA. Se utilizaron microplacas de poliestireno de fondo plano sensibilizadas con gliadina extraída de trigo tetraploide y revelando la reacción con conjugado anti IgA humana peroxidasa, leyendo la absorbancia en espectrofotómetro de lectura vertical a 492 nm.

A los 15 niños con AGA superior al valor de corte (25 U) se les realizó biopsia peroral de yeyuno con cápsula de Watson.^{28,29}

Las muestras fueron examinadas histológicamente, considerándose compatible con EC la atrofia vellositaria grados III o IV.³⁰

RESULTADOS

La muestra quedó constituida por 43 pacientes, 25 mujeres y 18 varones, con un promedio de edad al estudio de 11,17 años, con un rango de 2 a 18; un promedio de edad al diagnóstico de diabetes de 8,4 años, con un rango de 1 a 14 años y un promedio de antigüedad de la diabetes de 3,8 años con un rango entre 2 meses y 17 años.

De 43 niños 6 presentaron EC. Dos de ellos habían sido diagnosticados previamente al estudio mediante biopsia de intestino delgado por haber presentado síntomas clínicos compatibles.

Entre los 41 niños restantes se hallaron AGA positivos en 13 pacientes (31,7%). Se pudo realizar biopsia de intestino delgado a 11 de ellos, presentando atrofia vellositaria grado IV sólo cuatro y los restantes presentaron una mucosa prácticamente normal.

Para una mejor interpretación de los resultados, se los dividió en 2 grupos, según la antigüedad de la diabetes. El grupo 1 comprendió a pacientes con diabetes con menos de 1 año de evolución (n=10). El grupo 2 incluyó a los pacientes con más de un año de evolución (n=31).

En el grupo 1 se encontró AGA positivo en 3 (30%), todos los cuales tuvieron biopsia normal.

En el grupo 2 se encontró AGA positivo en 10 (32,2%). Se realizaron biopsias en 8, con resultados compatibles con EC en 4.

Nuestra prevalencia, considerando los dos pacientes con diagnóstico previo, fue de 13,9%. Los 6 pacientes con EC fueron tres del sexo femenino y tres del masculino. Las edades al diagnóstico tuvieron una media de 9,3 años (rango: 1-18 años).

Al analizar las historias clínicas de los pacientes, encontramos que de los cuatro niños que fueron detectados, uno era asintomático, tres habían tenido velocidad de crecimiento patológica durante el año previo al diagnóstico y el cuarto presentaba distensión abdominal. El sexto paciente tenía enfermedad de Down. Entre los antecedentes familiares se destacaban una her-

mana con DMID en la paciente 2 y la paciente 5 tenía una hermana con EC y calcificaciones cerebrales y otra con psoriasis (Tabla 1).

DISCUSION

Este trabajo confirmó la frecuente asociación entre EC y DMID. La prevalencia hallada fue de 13,9%, mayor que la comunicada en la bibliografía.

En un trabajo colaborativo europeo²⁵ se encontró una prevalencia de hasta 1,3%. Savihlatti²² en Finlandia y Cacciari en Italia²³ comunicaron una prevalencia mayor (3,5%) y un reciente trabajo realizado en EE.UU. halló valores similares a estos últimos entre los diabéticos, a pesar de que la incidencia de EC en EE.UU. es mucho menor que en otras regiones.³²

En estos trabajos se utilizó como herramienta de búsqueda el dosaje de anticuerpos antirreticulina, antigliadina y/o antiendomio, los que demostraron tener buena correlación entre sus títulos y la morfología intestinal.¹⁴⁻²⁰

Nosotros realizamos el dosaje de IgA antigliadina y a partir de su positividad efectuamos la biopsia yeyunal, estableciendo el diagnóstico de EC con el hallazgo de atrofia vellositaria, siguiendo los criterios revisados de la ESPGAN de 1990.³¹

Es de destacar la baja especificidad del método entre la población diabética dado el alto número de falsos positivos hallados.

Siete niños con AGA positivo resultaron con mucosa normal. Esta situación se acentuó entre los pacientes con menos de un año de evolución de la diabetes (ver Tabla 1).

Esto coincide con los datos bibliográficos^{33,34} y ha sido atribuido a las frecuentes alteraciones inmunológicas encontradas al comenzar la diabetes, responsables de la producción transitoria de varios tipos de anticuerpos, como ser antiislotes (ICA), anti-células parietales (PCA), antitiroideos microsomaes (TMA). El AGA encontrado al co-

mienzo de la diabetes puede ser considerado parte de este disturbio ya que, como los otros anticuerpos, desaparece luego de dos o tres meses.^{33,35}

Aunque los pacientes no tenían síntomas gastrointestinales ostensibles, el análisis retrospectivo de las historias clínicas demostró que tres de ellos habían tenido velocidad de talla patológica en el último año, lo que fue atribuido en principio al mal control de la diabetes.

Este dato es de gran importancia pediátrica puesto que las alteraciones en la velocidad del crecimiento como único hallazgo pueden ser expresión de una EC subyacente aun en población normal.³⁶⁻³⁸ El diagnóstico precoz de EC no es meramente académico y debe instituirse el tratamiento de esta patología, aun sin síntomas, puesto que, además de repercutir en el crecimiento, previene la aparición de anemias carenciales u osteoporosis y el desarrollo de malignidades de intestino delgado o incluso del esófago.²⁹

En los niños con DMID recomendamos efectuar un exhaustivo interrogatorio y examen clínico orientados a detectar los síntomas y signos de EC, siendo indispensable la valoración de la velocidad de crecimiento anual.

Si es posible, efectuar AGA en todos los pacientes con DMID dada la importancia del diagnóstico precoz de EC y realizar biopsia de intestino delgado a aquellos niños que presenten síntomas o anticuerpos elevados luego del primer año de evolución de la diabetes.

CONCLUSIONES

La prevalencia de EC en niños con DMID fue 13,9%.

Agradecimientos

A la Dra. Silvana Maglio que realizó los estudios histopatológicos, a la Dra. Alicia Peralta y al Dr. Marcelo Taboadella.

BIBLIOGRAFIA

1. Thompson, M.: *Hereditary, maternal age and birth order in the etiology of celiac disease*. Am J Human Genet, 1951; 3: 159.
2. Ellenberg, M.; Bookman, J.: *Diabetic diarrhea with malabsorption syndrome*. Diabetes 1960; 9: 14.
3. Green, P.; Wollaege, E.; Sprague, R. et al: *Diabetes mellitus associated with non tropical sprue: Report of 4 cases*. Diabetes 1962; 11: 388.
4. Vinnik, E.; Kem, F.; Struthers, I.: *Malabsorption and the diarrhea of diabetes mellitus*. Gastroenterology 1962; 43: 507-520.
5. Wruble, L.; Kaiser, M.: *Diabetes steatorrhea a distinct entity*. Am J Med 1964; 37: 118-129.
6. Walker Smith, J.; Grigor, W.: *Celiac disease in a diabetic child*. Lancet 1969; 1: 1021.
7. Komrover, G.: *Celiac disease in a diabetic child*. Lancet 1969; 1: 1215.
8. Visakorpi, J.: *Diabetes and coeliac disease*. Lancet 1969; 2: 1192.
9. Mann, J.; Brown, W.; Kem, F.: *The subtle and variable clinical expression of gluten induced enteropathy (adult coeliac disease)*. Amer J Med 1970; 48: 357-366.

10. Sires, J.; Cassano, I.; Games, R. et al: *Diabetes mellitus y enfermedad celiaca en el niño*. Rev Soc Arg Diabetes. 1970; 4: (Supl 1): 121.
11. Guillerman, S.; Pini, F.; Buera, A. et al: *Esteatorrea y diabetes en pediatría*. Arch Arg Pediatr 1973; 71: 110-115.
12. Thain, M.; Hamilton, M.; Ehrlich, R.: *Coexistence of diabetes mellitus and coeliac disease*. J Pediatr 1974; 85: 527-529.
13. Cabarrau, A.; Schaposnik, F.; Costa Gil, J. et al: *The small intestine in diabetes mellitus. Correlation of clinical phenomena to histomorphometric findings in peroral biopsy material*. Acta Diabet Lat 1975; 12: 9-23.
14. Savilahti, E.; Perkkio, M.; Kalimo, K. et al: *IgA Antigliadin antibodies: A marker of mucosal damage in childhood coeliac disease*. Lancet 1983; 1: 320-322.
15. Licastro, R.; Litwin, N.; Guastavino, F. et al: *Anticuerpos antigliadina IgA-IgG en la enteropatía inducida por gluten en pediatría*. Arch Arg Pediatr 1992; 90: 65-72.
16. Dias, J.; Unsworth, D.; Walker Smith, J.: *Antigliadin and antirreticulín antibodies in screening for coeliac disease*. Lancet 1987; 2: 157-158.
17. Stemhammar, L.; Filsander, A.; Nilson, L. et al: *Serum gliadin antibodies for detection and control of childhood coeliac disease*. Acta Pediatr Scand 1984; 73: 657-663.
18. Burgin Wolf, A.; Berteles, R.; Berger, R. et al: *A reliable screening test for childhood coeliac disease: Fluorescent test for gliadin antibodies*. J Pediatr 1983; 102: 655-660.
19. Troncone, R.; Ferguson, A.: *Anti-gliadin antibodies*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991; 12: 150-158.
20. Konik, C.; Gilliams, J.; Polanco, I. et al: *IgA antigliadin antibodies and coeliac and inflammatory bowel disease*. J Pediatr Gastroent Nutr 1984; 3: 676.
21. Maki, M.; Hallström, D.; Huuponen, T. et al: *Increased prevalence of celiac disease in diabetes*. Arch Dis Child 1984; 59: 739-742.
22. Savilahti, E.; Simell, O.; Koskimes, et al: *Celiac disease and insulin dependent diabetes mellitus*. J Pediatr 1986; 108: 690-693.
23. Cacciari, E.; Salardi, S.; Volta, U. et al: *Prevalence and characteristics of celiac disease in type I diabetes mellitus*. Acta Pediatr Scand 1987; 76: 671-672.
24. Barera, G.; Bianchi, C.; Calisti, L. et al: *Screening of diabetic children for celiac disease with antigliadin antibodies and HLA typing*. Arch Dis Child 1991; 66: 491-494.
25. Koletzko, S.; Burglin Wolff, A.; Koletzko, B. et al: *Prevalence of celiac disease in diabetic children and adolescents: a multicenter study*. Eur J Pediatr 1988; 148: 2: 113-117.
26. Auricchio, A.; Greco, L.; Troncone, R.: *Enteropatía por sensibilidad al gluten durante la infancia*. Clin Ped NA 1988; 1: 171-203.
27. De Rosa, S.; Ruiz, J.; Pini, F. et al: *Estudio multicéntrico para determinar la prevalencia de enfermedad celiaca en un área de la República Argentina*. Acta Gastroent Lat Amer 1991; 21: 159.
28. Toccalino, H.; O'Donnell, J.: *Técnica para la introducción de la sonda de Crosby en niños*. Rev Hosp de Niños de Bs As 1962; 4: 29.
29. Sleisenger, M.; Forcitrán, J.: *Enfermedades gastrointestinales*. Tercera edición. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. 1985; 1303-1305.
30. Toccalino, H.; O'Donnell, J.: *Celiac disease: Its diagnosis, evolution and prognosis*. Acta Gastroent Lat Amer 1969; 1: 31.
31. Walker Smith, J.A.; Guandallini, S.; Schmitz, J. et al: *Revised criteria for diagnosis of coeliac disease*. Arch Dis Child 1990; 65: 909-911.
32. Rossi, T.; Albin, C.H.; Kumar, V.: *Incidence of coeliac disease identified by the presence of serum endomysial antibodies in children with chronic diarrhea, short stature or insulin dependent diabetes mellitus*. J Pediatr 1993; 123: 262-4.
33. Catassi, C.; Guerrieri, A.; Bartollota, E. et al: *Antigliadin antibodies at onset of diabetes in children*. Lancet 1987; 2: 158.
34. Volta, U.; Bonazzi, C.; Pisi, E. et al: *Antigliadin and antirreticulín antibodies in celiac disease at onset of diabetes in children*. Lancet 1987; 2: 1034-5.
35. Bingley, P.S.: *Prediction of IDDM*. Diabetes News XI-2-1990.
36. Cacciari, E.; Volta, V.; Lazari, R. et al: *Can antigliadin antibody detect symptomless coeliac disease in children with short stature? Lancet 1985; 2: 1469-70.*
37. Cacciari, E.; Salardi, S.; Lazzari, R. et al: *Short stature and coeliac disease: A relationship to consider even in patients with no gastrointestinal tract symptoms*. J Pediatr 1983; 103: 708-711.
38. Radzikowski, T.; Zalewski, T.; Kapuscinka, A. et al: *Short stature due to unrecognized celiac disease*. Eur J Pediatr 1988; 147: 334-5.

*¡Ay! del que sueña comenzar la historia
y amigo de inauditas novedades
desoye la lección de las edades
y renuncia al poder de la memoria.*

Antonio Machado

Artículo original

Factores determinantes de la densidad mineral ósea de niños y adolescentes

Dres. HORACIO PLOTKIN*, M. NUÑEZ**, M.L. ALVAREZ FILGUEIRA*, JOSE R. ZANCHETTA**

RESUMEN

Introducción: El objetivo del presente estudio fue definir los factores individuales que ejercen mayor influencia en la determinación de la masa ósea en niños y adolescentes.

Material y métodos: La densidad mineral ósea (DMO) se midió por absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) en cuerpo entero, columna lumbar (en proyecciones anteroposterior y lateral) y en cadera (cuello de fémur, trocánter mayor y triángulo de Ward) en 778 personas sanas (433 mujeres y 345 varones) de 2 a 20 años de edad. Se confeccionó en cada caso una historia clínica completa, incluyendo mediciones de peso, talla, índice de masa corporal (IMC; peso en kg, dividido por el cuadrado de la talla en metros) y el estadio puberal de Tanner. Se determinaron cuatro niveles de actividad física, definidos por cuestionario. Se obtuvieron radiografías de mano y muñeca izquierdas para el cálculo de la edad ósea en todos los casos. Utilizando los parámetros mencionados se realizó un análisis de regresión múltiple para los datos densitométricos en cada región de interés.

Resultados: El análisis de los datos obtenidos mostró que el peso fue el factor con mayor influencia en el contenido mineral óseo (CMO) de cuerpo entero (mujeres $r^2=0,992$ $p<0,001$; varones $r^2=0,990$ $p<0,001$) y la talla fue el factor estadísticamente más significativo en la determinación de la DMO en las diferentes regiones estudiadas (mujeres DMO cuello femoral $r^2=0,985$; DMO columna lumbar $r^2=0,985$; varones DMO cuello femoral $r^2=0,987$; DMO columna lumbar $r^2=0,983$, $p<0,001$). Cuando se consideró el tipo de tejido óseo (cortical y trabecular), la talla fue el factor más importante en la determinación de ambos tipos de tejido.

Conclusión: La talla debería ser tenida en cuenta en el análisis de la densidad mineral ósea en niños y adolescentes.

Palabras claves: densidad mineral ósea, DXA, niños, adolescentes, factores determinantes.

SUMMARY

The aim of the present study was to define the relative influence of individual factors on bone mineral density (BMD) in children and adolescents.

BMD was assessed by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) in whole body, lumbar spine (anterior-posterior, and lateral) and hip (femoral neck, trochanter and Ward's triangle) in 778 Caucasian healthy subjects (433 females and 345 males) from 2-20 years of age. A complete medical history was obtained, including height (HT), weight (WT), body mass index (BMI: weight in Kg divided by the square of height in meters) and Tanner's pubertal stage assessment. Physical activity (PA) level was assessed by questionnaire, stating four levels for it. Left wrist radiographs were obtained to evaluate the subjects' bone age. Regression analysis was performed using the densitometric data obtained for each region of interest. When all the subject characteristics mentioned above were considered, WT was the most significant factor to determine whole body bone mineral content, and HT was the most significant factor to determine bone density in all the studied regions (females whole body BMD, $r^2=0.992$, males whole body BMD $r^2=0.990$; females femoral neck BMD, $r^2=0.985$, males femoral neck BMD, $r^2=0.987$, females lumbar spine BMD $r^2=0.985$; males lumbar spine BMD, $r^2=0.983$; $p<0.001$ in all). For females, WT was the second factor, and age was not significant. For males, Tanner stage was the second factor in all the regions, with the exception of Ward's triangle, where WT was the second factor. Charts for BMD related to the first member of each regression equation in males and females respectively were prepared for the sites usually assessed in the clinical practice. Considering that femoral neck consist primarily of cortical bone, and trochanter and vertebral bodies are predominantly formed by cancellous bone, height was the factor with greater influence in the determination of either cancellous and cortical bone BMD in both genders.

Key words: bone mineral density, DXA, children, adolescents, determinant factors.

INTRODUCCION

La infancia y la adolescencia comprenden un

período de crecimiento que incluye numerosos cambios en la composición corporal. En las últimas dos décadas, el desarrollo de métodos no invasivos para la medición de la densidad mineral ósea (DMO) precisos y seguros, como la densitometría de rayos X de doble energía (DXA), ha

* Fellow en Metabolismo Mineral en Pediatría, Fundación de Investigaciones Metabólicas (FIM), Buenos Aires.

** Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires.

permitido estimar cambios en la masa ósea que previamente eran desconocidos. El conocimiento de esos cambios es trascendental, ya que el contenido mineral óseo (CMO) de la persona adulta está relacionado estrechamente con la adquisición de masa ósea en los primeros años de vida, sobre todo en la adolescencia.¹ Por otro lado, la adquisición de un pico de masa ósea inadecuado ha sido descrito como factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis en la vida adulta.^{2,3} Diferentes factores individuales pueden influir en la adquisición de masa ósea en los niños y adolescentes: edad cronológica, edad ósea, grado de desarrollo puberal, peso, talla, actividad física. El conocimiento de dicha influencia permitirá comprender más profundamente los cambios que se producen en la masa ósea durante la infancia y la adolescencia, permitiendo adoptar conductas tendientes a prevenir la enfermedad ósea desde etapas tempranas de la vida.

El objetivo del presente estudio fue establecer la correlación entre diferentes factores individuales y la densidad mineral ósea en niños y adolescentes.

Población

Se reclutó un grupo de estudio inicial de 900 niños y adolescentes voluntarios de 2 a 20 años de edad (484 mujeres y 416 varones) a través de avisos en radio y periódicos. Todos los voluntarios fueron aceptados para su evaluación inicial, proviniendo de diferentes niveles socio-económicos. Se excluyeron 122 que presentaban las siguientes condiciones: 1- historia de enfermedad crónica, 2- tratamiento con corticoesteroides, anticonvulsivantes u otras drogas que pudiesen afectar el metabolismo fosfocálcico, 3- peso y/o talla por encima del percentilo 97 o por debajo del percentilo 3 en tablas locales¹ y 4- edad ósea mayor o menor de un año de la edad cronológica.

Se obtuvo consentimiento expreso de los padres.

El estudio se llevó a cabo en la ciudad de Rojas, provincia de Buenos Aires. La ubicación geográfica de la ciudad es -34° 12' latitud, 60° 44' longitud; el promedio anual de precipitaciones es de 900 milímetros, y la temperatura media anual es de 15°C.

MATERIAL Y METODOS

Se efectuó un examen físico completo a todos los integrantes del grupo incluyendo peso (P) y talla (T). El índice de masa corporal (IMC) fue calculado según la fórmula: $IMC = \text{peso en kg} / \text{talla}^2$.

El grado de actividad física (Act) se obtuvo por cuestionario, definiéndose cuatro niveles: 1) ausencia de actividad deportiva, 2) actividad deportiva sólo en el colegio (no competitiva), 3) actividad deportiva dentro del colegio y fuera de éste (no competitiva) y 4) actividad deportiva competitiva. Se obtuvo una historia clínica extensa de cada uno por interrogatorio a los padres. La edad ósea se obtuvo por análisis de radiografías de mano y muñeca izquierda según el método TW2.⁴

Se determinó el CMO de cuerpo entero en gramos y la densidad mineral ósea (DMO) en gramos por cm² en columna lumbar en proyección anteroposterior (L2-L4) y lateral (L3-L4), cadera y radio no dominante por medio de un absorciómetro de rayos X de doble energía (DXA, Norland XR-26 HS con filtración dinámica, Norland Corp. Fort Atkinson, USA). El XR-26 fue calibrado diariamente 30 minutos después de ser encendido. El control de calidad se efectuó utilizando dos fantasmas: uno de sulfato de calcio y poliéster moldeado imitando un sector de columna vertebral (suministrado por la Norland Corp) y un fémur humano incluido en metacrilato. El coeficiente de variación del método (C.V.= % desviación estándar/media) en el caso de los niños y adolescentes es de 1,5% para CMO de cuerpo entero, 0,7% para DMO de cadera, 1,5% para la DMO de columna lumbar en proyección anteroposterior, 4% para la DMO de columna lumbar en proyección lateral y 2% para la DMO del radio.⁶ La radiación de entrada para cada medición fue de 5 mrem para cuerpo entero, menos de 4,4 mrem para columna lumbar y menos de 8,8 mrem para cadera. Los estudios fueron realizados por personal técnico entrenado bajo supervisión médica. No se utilizó sedación en ningún caso.

Métodos estadísticos

Se realizó estadística descriptiva y estudios de regresión múltiple considerando edad cronológica, edad ósea, grado de desarrollo puberal, peso, talla y actividad física como variables independientes y la DMO (en el caso de las regiones columna lumbar, cuello femoral y trocánter) y el contenido mineral óseo (en el caso del cuerpo entero), como variables dependientes. Se utilizó para ello el programa CSS para cálculos estadísticos y graficación. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se estudiaron 778 personas, 433 niñas y 345 niños.

TABLA 1
Características del grupo estudiado, según sexo y edad

Edad	n	Hombres						n	Mujeres					
		Peso (kg)		Talla (cm)		IMC			Peso		Talla		IMC	
		media	ds	media	ds	media	ds		media	ds	media	ds	media	ds
2-2,9	9	13,8	1,0	88,8	1,3	16,3	1,2	5	11,9	1,3	85,9	1,8	16,9	1,1
3-3,9	9	16,9	4,4	97,2	11,8	15,8	0,6	13	13,7	1,8	92,4	5,4	16,4	0,8
4-4,9	16	15,9	1,8	99,8	3,4	15,7	1,1	15	15,5	2,0	98,7	4,9	15,7	1,0
5-5,9	16	18,6	2,6	107,1	5,1	16,0	1,7	17	19,6	6,9	109,4	9,0	15,7	1,2
6-6,9	15	20,7	3,0	114,4	4,6	15,7	1,3	21	20,3	2,8	113,3	5,0	15,7	1,1
7-7,9	24	23,3	2,1	120,6	4,2	16,0	1,3	22	22,1	2,2	117,4	6,5	15,9	0,8
8-8,9	22	27,1	3,8	126,3	5,3	16,0	1,5	33	24,5	3,4	123,4	5,5	16,7	1,4
9-9,9	28	28,7	6,8	130,6	10,5	16,8	2,2	37	27,9	5,1	128,9	5,3	16,8	1,4
10-10,9	33	31,8	5,0	135,8	5,4	17,4	2,7	49	31,1	6,4	133,5	6,3	16,8	1,1
11-11,9	22	34,1	4,9	139,6	4,4	16,9	1,9	34	33,1	5,8	138,9	6,8	17,7	2,0
12-12,9	25	38,9	6,8	144,3	5,9	18,2	2,4	29	37,9	7,4	146,0	7,3	18,2	1,9
13-13,9	26	44,3	8,1	150,1	7,8	20,0	2,9	35	47,0	7,8	152,5	7,1	19,7	4,5
14-14,9	25	51,4	10,1	158,6	8,7	20,6	2,8	23	49,7	7,8	157,5	5,1	20,1	2,6
15-15,9	24	57,2	7,6	166,6	6,5	20,2	2,8	31	52,9	7,8	159,7	4,8	20,5	1,6
16-16,9	18	59,8	6,3	169,4	4,4	22,0	2,9	16	54,3	8,3	160,0	5,4	21,0	1,8
17-17,9	12	64,1	6,5	174,6	5,3	21,2	2,4	26	55,0	7,4	161,7	5,9	21,2	1,9
18-20	19	70,7	6,5	177,1	4,6	21,1	1,6	26	55,5	6,6	161,7	6,6	23,0	1,9

ds= desvío estándar

El peso y la talla promedios para cada edad de acuerdo al sexo se muestran en la *Tabla 1*. Las ecuaciones derivadas del análisis de regresión múltiple se presentan en la *Tabla 2* (sólo aquellas que mostraron correlación estadísticamente significativa). Cuando se consideraron en el análisis todas las características individuales mencionadas en la sección Material y Métodos, el peso fue el factor con mayor influencia en la determinación del CMO de cuerpo entero (mujeres $r^2=0,99$; varones $r^2=0,99$) y la talla fue el factor que mejor correlacionó en la determinación de la DMO en las diferentes regiones estudiadas (mujeres DMO cuello femoral $r^2=0,98$; DMO columna lumbar $r^2=0,98$; varones DMO cuello femoral $r^2=0,98$; DMO columna lumbar $r^2=0,98$, $p<0,001$ en todos los casos). En las mujeres el peso fue el factor ubicado en segundo lugar, y la edad no se corre-

lacionó con la DMO. En el caso de los varones, el estadio puberal de Tanner fue el segundo factor en todas las regiones estudiadas, a excepción del triángulo de Ward, dentro del estudio de cadera, en el que el peso corporal fue el segundo factor en importancia. (*Tabla 3*)

Los Gráficos 1 (a-d) y 2 (a-d) representan la

TABLA 2
Ecuaciones derivadas del análisis de regresión múltiple para todas las regiones estudiadas. Sólo se muestran los resultados estadísticamente significativos

a) Mujeres

Predictivo de CMO cuerpo entero =	44,124 P - 20,004 IMC + 12,918 E + 26,042 TAN
Predictivo de DMO de cuello femoral =	0,0033 T + 0,0042 P + 0,0076 IMC
Predictivo de DMO de trocánter =	0,0022 T + 0,0032 P + 0,0087 IMC + 0,0223 Act
Predictivo de DMO de t. de Ward =	0,0033 T + 0,0035 P + 0,0131 IMC
Predictivo de DMO de columna lumbar (a-p) =	0,0032 T + 0,0054 P + 0,034 TAN
Predictivo de DMO de columna lumbar (lat) =	0,0026 T + 0,0034 P + 0,0116 TAN

b) Hombres

Predictivo de CMO cuerpo entero =	34,225 P - 3,070 T + 48,766 E + 46,254 TAN
Predictivo de DMO de cuello femoral =	0,0043 T + 0,0377 TAN + 0,0074 IMC
Predictivo de DMO de trocánter =	0,0040 T + 0,311 TAN + 0,005 IMC
Predictivo de DMO de t. de Ward =	0,0055 T + 0,0334 P + 0,0089 IMC - 0,0099 E
Predictivo de DMO de columna lumbar (a-p) =	0,0028 T + 0,0446 TAN + 0,0041 P + 0,025 Act
Predictivo de DMO de columna lumbar (lat) =	0,0030 T + 0,0740 TAN

(T= talla, P= peso, TAN= estadio de Tanner, IMC= índice de masa corporal, Act= Actividad, CMO= contenido mineral óseo, DMO= densidad mineral ósea), E= edad.

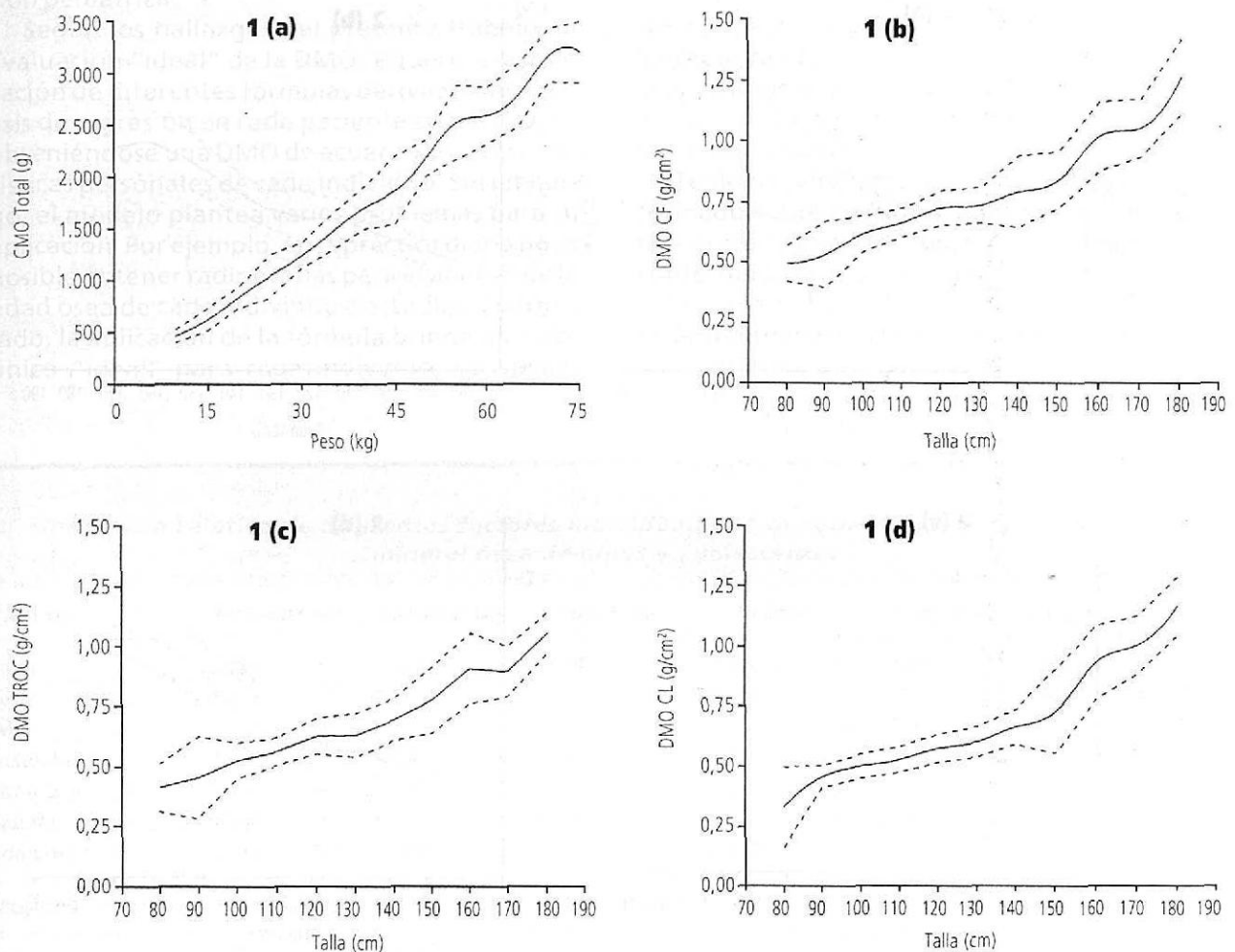


GRÁFICO 1

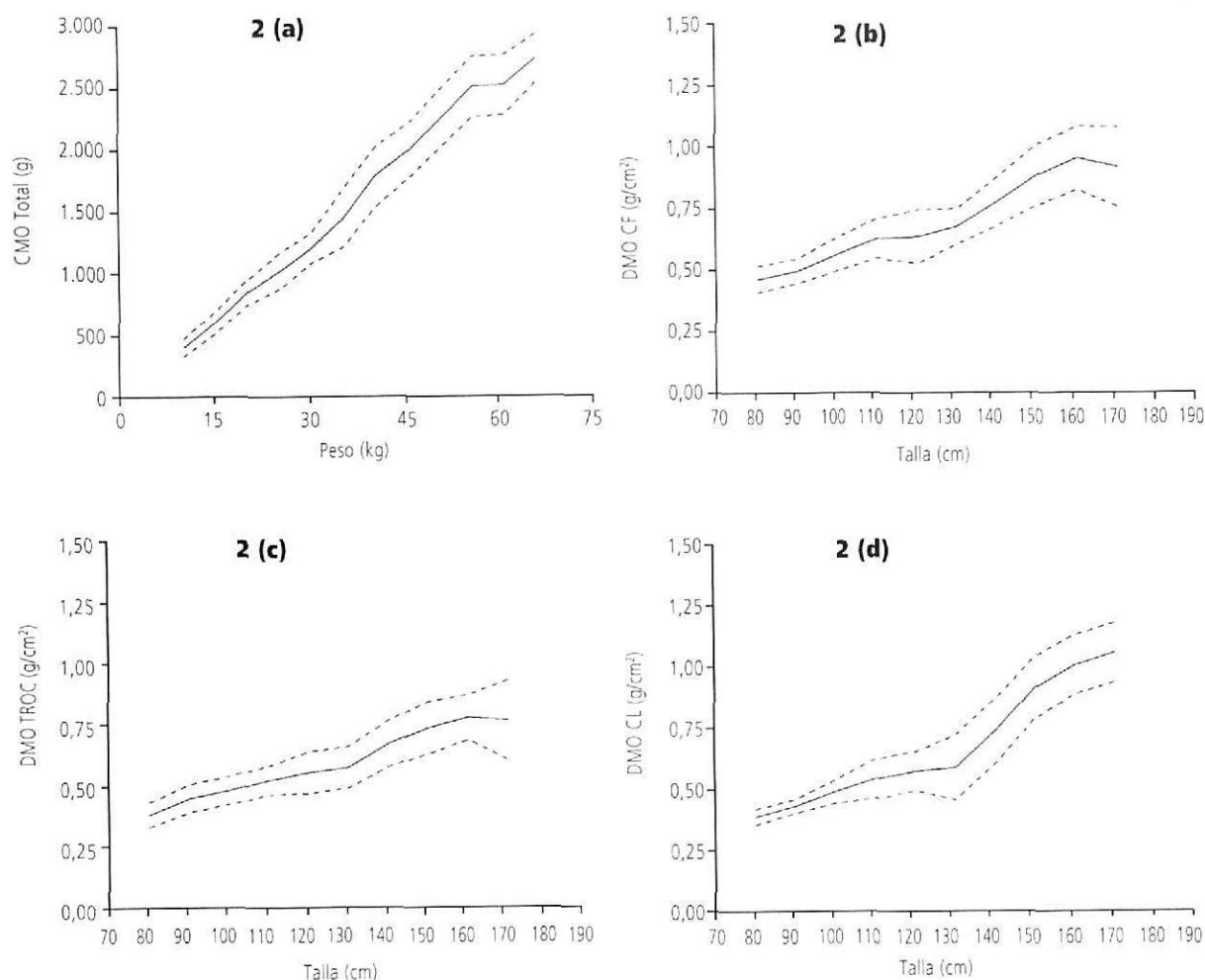
Relación entre peso y CMO de cuerpo entero (a), talla y DMO de cuello femoral (b), talla y trocánter (c) y talla y columna lumbar (d), en niños

DMO en relación al primer factor de cada ecuación derivada del análisis de regresión múltiple para las regiones más comúnmente estudiadas en la práctica diaria.

DISCUSION

El objetivo del presente trabajo fue determinar el grado de influencia de diferentes características individuales en la determinación de la DMO en la infancia y la adolescencia. Las ecuaciones presentadas en la *Tabla 2* son útiles para establecer un modelo "predictivo" de DMO para cada individuo, incluyendo en el análisis de la masa ósea no sólo la edad cronológica. La DMO

guarda estrecha relación con la edad cronológica, pero la influencia de la edad deja de ser significativa cuando se incluyen en el análisis otros factores individuales. Estos resultados sugieren que el contenido mineral óseo no puede ser utilizado como dato para estimar el grado de desarrollo individual, ya que los factores relacionados con el desarrollo (edad cronológica, edad ósea y estadio puberal de Tanner) tienen menor significación estadística que los factores antropométricos (peso y talla). Estos resultados concuerdan con lo hallado por Mazess⁷ utilizando un absorciómetro de doble fotón (DPA, concluyendo que la edad ósea es un predictor pobre del CMO, comparado con el



El gráfico muestra los valores de media (línea continua) $\pm$ desviación estándar (línea punteada).

GRÁFICO 2

Relación entre peso y CMO de cuerpo entero (a), talla y DMO de cuello femoral (b), talla y trocánter (c) y talla y columna lumbar (d), en niñas

peso y la talla y con los resultados de DePriester,⁸ utilizando absorciometría de fotón simple (SPA). En otro trabajo, Trouerbach,⁹ en cambio, no coincide con estas conclusiones, presentando evidencia acerca de la importante influencia de la edad ósea (relacionada estrechamente con el estadio puberal) sobre el CMO medido con microdensitometría cuantitativa. Este autor adscribe las diferencias con lo hallado por Mazess a la utilización de diferentes técnicas para medir CMO y distintos métodos para la interpretación de la edad ósea (Greulich y Pyle vs. TW2). En nuestro trabajo, la edad ósea fue calculada se-

gún el método TW2, como lo hizo Trouerbach. Creemos que las diferencias halladas se deberían a que el mismo estudió un grupo con un rango de edad menor (6,8 a 10,7 años), no incluyendo adolescentes en el estudio, dejando de lado por lo tanto un período de la vida que incluye importante crecimiento y cambios en la composición corporal.

Desde otro punto de vista, la actividad física es estadísticamente menos significativa que la talla para la determinación de la DMO, pero esta última no es modificable. Por lo tanto, en términos de su importancia clínica, la actividad física

ocuparía un lugar más destacado que otros factores individuales al analizar la DMO en la población pediátrica.

Según los hallazgos del presente trabajo, la evaluación "ideal" de la DMO requeriría la aplicación de diferentes fórmulas derivadas del análisis de regresión en cada paciente en particular, obteniéndose una DMO de acuerdo a las características personales de cada individuo. Sin embargo, el modelo plantea varios problemas para su aplicación. Por ejemplo, en la práctica diaria no es posible obtener radiografías para el análisis de la edad ósea de cada individuo a estudiar. Por otro lado, la aplicación de la fórmula brinda un valor único "ideal" para cada individuo, no siendo

posible definir qué grado de alejamiento del valor obtenido con respecto al valor "ideal" sería considerado como patológico. Considerar el factor con mayor influencia para cada región, calculando la media y el desvío estándar para cada grupo de peso (para CMO) y talla (para DMO), podría ser un método útil para interpretar los datos obtenidos.¹⁰

Teniendo en cuenta que el cuello femoral está formado sobre todo por tejido óseo cortical, y que el trocánter y los cuerpos vertebrales están conformados sobre todo por tejido óseo trabecular, la talla fue el factor con mayor influencia en la determinación tanto del hueso cortical como del trabecular en ambos sexos. ■

TABLA 3

Influencia relativa de diferentes factores individuales en la determinación de la densidad mineral ósea de niños y adolescentes

Varones	Col lumbar (a-p)		Col lumbar (lat)		Cuello fémur		Trocánter		Triáng. Ward		Cuerpo entero (CMO)	
Talla	0,983	**	0,875	**	0,987	**	0,974	**	0,856	**	0,986	**
Peso	0,972	**	0,734	NS	0,702	NS	0,726	NS	0,800	**	0,990	**
IMC	0,712	NS	0,735	NS	0,912	**	0,862	**	0,797	**	0,421	NS
Actividad f.	0,964	**	0,342	NS	0,462	NS	0,214	NS	0,202	NS	0,304	NS
Edad cron.	0,619	NS	0,458	NS	0,508	NS	0,326	NS	0,789	**	0,875	**
Tanner	0,980	**	0,872	**	0,926	**	0,937	**	0,648	NS	0,872	**
Edad ósea	0,614	NS	0,708	NS	0,537	NS	0,412	NS	0,626	NS	0,453	NS
Mujeres	Col lumbar (a-p)		Col lumbar (lat)		Cuello fémur		Trocánter		Triáng. Ward		Cuerpo entero (CMO)	
Talla	0,985	**	0,964	**	0,985	**	0,905	**	0,985	**	0,735	NS
Peso	0,972	**	0,950	**	0,972	**	0,897	**	0,977	**	0,992	**
IMC	0,328	NS	0,348	NS	0,937	**	0,888	**	0,951	**	0,983	**
Actividad f.	0,234	NS	0,222	NS	0,344	NS	0,807	**	0,677	NS	0,315	NS
Edad cron.	0,436	NS	0,431	NS	0,369	NS	0,701	NS	0,712	NS	0,974	**
Tanner	0,894	**	0,892	**	0,408	NS	0,689	NS	0,682	NS	0,972	**
Edad ósea	0,524	NS	0,443	NS	0,378	NS	0,702	NS	0,548	NS	0,556	NS

**p<0,001

BIBLIOGRAFIA

1. Matkovic, V.: *Osteoporosis as a pediatric disease: role of calcium and heredity*. J Reumatol 1992; 19 (S33): 54-59.
2. Trouerbach, W.T.; de Man, S.; Gommers, D.; Zwamborn, A.W.; Grobbee, D.E.: *Determinants of bone mineral content in childhood*. Bone and Mineral 1991; 13: 55-67.
3. De Priester, J.A.; Cole, T.J.; Bishop, N.J.: *Bone growth and mineralisation in children aged 4 to 10 years*. Bone and Mineral 1991; 12: 57-65.
4. Tanner, J.M.; Whitehouse, R.H.; Marshall, W.A.; Healy, M.J.R.; Goldstein, H.: *Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 Method)*. 1975: London, Academic Press.
5. Lejarraga, H.; Orfila, G.: *Estándares de peso y estatura para niñas y niños argentinos desde su crecimiento hasta la madurez*. Arch Arg Ped 1987; 85: 209-222.
6. Kelly, P.J.; Eisman, J.A.; Sambrook, P.N.: *Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density*. Osteoporosis Int 1990; 1: 56-60.

7. Mazess, R.B.: *Bone densitometry in infants*. J Pediatr 1988; 113: 188-195.
8. Zanchetta, J.R.; Plotkin, H.; Alvarez Filgueira, M.L.: *Bone mass in children: normative values for the 2-20 year-old population*. Bone 1995; 16, 4: s393-s399.
9. Seeman, E.; Young, N.; Szmukler, G.; Tsalamandris, C.; Hopper, J.L.: *Risk factors for osteoporosis*. Osteoporosis Int 1993; Suppl 1: s40-s43.
10. Plotkin, H.; Nuñez, M.; Alvarez Filgueira, M.L.; Zanchetta, J.R.: *Lumbar spine bone density in argentine children*, Calcified Tissue International 1996, en prensa.



**SOCIEDAD
ARGENTINA DE
PEDIATRÍA**

**Filial
Córdoba**



II CONGRESO ARGENTINO DE EMERGENCIAS Y CUIDADOS CRÍTICOS EN PEDIATRÍA

16, 17 y 18 de setiembre 1996

Salón Auditorium. Patio Olmos

Congresos y Convenciones Córdoba Park Hotel • Córdoba • República Argentina

Temas principales

- Organización frente a situaciones de catástrofe.
- Reanimación cardiopulmonar.
- Manejo inicial del paciente politraumatizado.
- Tratamiento del mal asmático.
- Tratamiento del mal epiléptico.
- Emergencias en el paciente con SIDA.
- Infecciones nosocomiales.
- Neumonía en el paciente ventilado.
- Analgesia y sedación.
- Fallo multiorgánico.
- Iatrogenia farmacológica en UTI.
- Nuevos horizontes en Asistencia Respiratoria Mecánica.
- Donación y transplante de órganos.
- Manejo de la vía aérea artificial.
- Oxido nítrico: nuevos horizontes.
- Uso del surfactante más allá de membrana hialina.
- Tratamiento inicial del gran quemado.
- Alimentación parenteral y enteral.
- Ética y tecnología en Terapia Intensiva.
- Urgencias cardiovasculares.
- Monitoreo de la función cerebral.
- ECMO

Invitados del exterior

- Werther B. de Carvalho (Brasil)
- Mario Cerda (Chile)
- Richard Cristoph (USA)
- José Irazuzta (USA)
- Stephen Ludwig (USA)
- Enrique Paris (Chile)
- Gustavo Ríos Rodríguez (Chile)
- Francisco Ruza (España)
- David Todres (USA)
- Douglas Wilson (USA)
- Horacio Zaglul (USA)

Premio al mejor Trabajo Libre • Fecha límite de presentación de resúmenes: 30/06/96

**Destinado a: pediatras, emergentólogos, terapeutas, enfermeras
y demás miembros del equipo de salud infantil.**

Organización e Informes:

Sociedad Argentina de Pediatría. Filial Córdoba

Laprida 750 5000 Córdoba • República Argentina • Telefax 051-238435

Artículo original

Recién nacidos con íleo meconial

Dres. CLAUDIA CANNIZZARO*, MARCELO MARTINEZ FERRO**, SUSANA RODRIGUEZ*,
CRISTINA BARREIRO***, LILIE CHERTKOFF**** y PEDRO DE SARASQUETA*

RESUMEN

Introducción. El íleo meconial es una forma grave de obstrucción intestinal del recién nacido, caracterizado por la presencia de meconio anormalmente espeso que ocluye el íleon terminal. Puede ser una forma de presentación de la fibrosis quística pancreática en el período neonatal. En este trabajo se analizaron las características clínicas, el tratamiento y la evolución de los RN con íleo meconial.

Resultados. Durante un período de 6 años se diagnosticó íleo meconial en 17 recién nacidos. El 41% (n: 7) presentó íleo meconial complicado. En 15 pacientes (88%) el tratamiento fue quirúrgico. El 82% de los niños recibió nutrición parenteral total y la alimentación enteral se inició en promedio al 9º día posquirúrgico. En 6 pacientes se confirmó el diagnóstico de enfermedad fibroquística y en 6 se descartó dicha entidad mediante la búsqueda de mutaciones genéticas y/o prueba del sudor. La sobrevida al alta fue del 88% y permanecieron en seguimiento 12 pacientes (un paciente con fibrosis quística falleció a los 6 meses de vida por complicaciones respiratorias y nutricionales). Los pacientes con íleo meconial que no padecen enfermedad fibroquística presentaron una evolución favorable a diferencia de aquéllos en los que se asocia dicha enfermedad. En estos últimos las complicaciones respiratorias y nutricionales fueron precoces y severas.

Palabras claves: íleo meconial, fibrosis quística, cirugía neonatal.

SUMMARY

Introduction. Meconium ileus is a severe modality of intestinal obstruction of the neonatal period characterized by the presence of viscous meconium that occludes the distal ileum. It can be the first clinical evidence of cystic fibrosis. In the following paper we analyze the clinical manifestations, therapy and evolution of patients with meconium ileus in relation with the presence or absence of cystic fibrosis.

Results. During a 6 years period we established the diagnosis of meconium ileus in 17 newborns, 47% (n: 7) had complicated meconium ileus. Fifteen patients (88%) required surgical treatment. Enteral feedings started at the 9th post-operative day and 82% required total parenteral nutrition. In 6 patients we diagnosed cystic fibrosis and in other 6 we were able to exclude it using the sweat test and searching different genetic mutations. Survival at hospital discharge was 88%, 12 patients remained in follow-up (one patient with cystic fibrosis died at the age of 6 months with respiratory and nutritional complications). Patients with meconium ileus without cystic fibrosis had a benign evolution in contrast with those with cystic fibrosis. In the latter group, respiratory and nutritional complications were precocious and severe.

Key words: meconium ileus, cystic fibrosis, neonatal surgery.

INTRODUCCION

Las causas de obstrucción intestinal en el recién nacido (RN) son generalmente distintas a las observadas en lactantes y niños. El íleo meconial (IM) es una forma de obstrucción intestinal intraluminal secundaria a la presencia de meconio anormalmente espeso, que afecta al íleon terminal del RN.¹

El IM puede ser la forma de presentación clínica inicial de la fibrosis quística del páncreas (FQP).^{1,2} Según la literatura, entre un 10 y un 20% de los pacientes con FQP debutan con IM,^{3,4} mientras se estima que alrededor del 80% de los niños con IM padecen FQP.⁵

El objetivo de este trabajo fue describir las formas de presentación clínica, el tratamiento y la evolución de los RN con IM internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

Población

Entre el 5 de abril de 1988 y el 21 de noviembre de 1994, se internaron en la UCIN del Hospital Dr. J.P. Garrahan 3.974 RN, de los cuales 170 (4%) ingresaron por obstrucción intestinal. En 17 RN se

Servicios de:

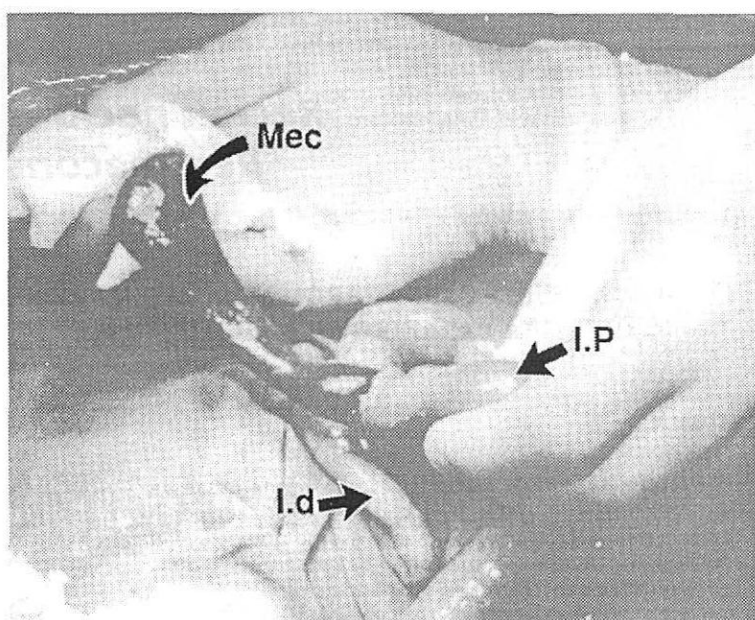
- * Neonatología;
- ** Cirugía general;
- *** Genética;
- **** Biología molecular.

Hospital de Pediatría "Dr. J.P. Garrahan". Pichincha 1850. Capital Federal.

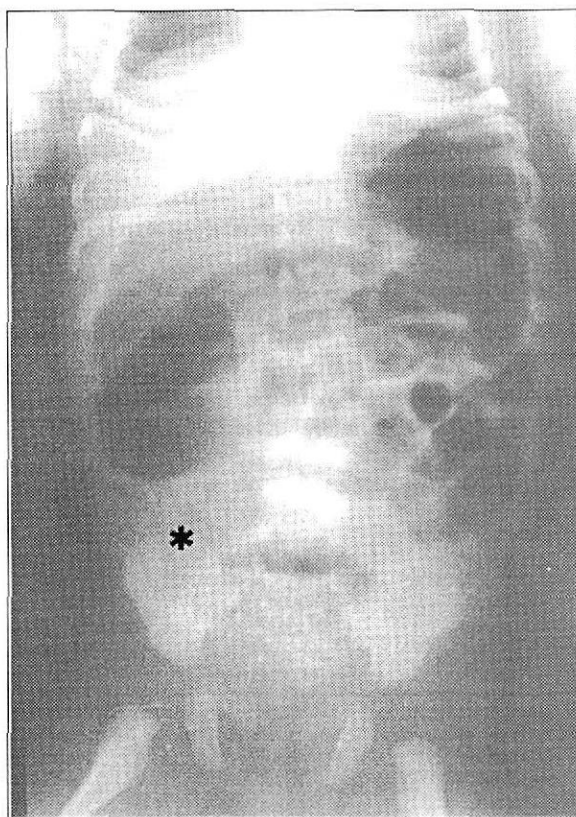
diagnosticó IM; estos pacientes constituyeron la población de este estudio.

MATERIAL Y METODOS

Se diagnosticó IM simple en aquellos neonatos que en las primeras 48 horas de vida presentaron signos clínicos y radiológicos de oclusión intestinal y cuya única causa fue la existencia de meconio espeso ocluyendo la luz del íleon terminal (Fotografía 1). Se definieron como IM complicados aquellos casos que presentaron peritonitis meconial, vólvulo o atresia intestinal secundaria a la existencia de meconio espeso intraluminal en ausencia de otra causa anatómica. Se analizaron de las historias clínicas las siguientes variables: antecedentes familiares y de la gestación, la edad al comienzo de los signos clínicos, el diagnóstico de derivación, las formas clínicas de presentación, los resultados de la terapéutica médico-quirúrgica y la evolución de los pacientes.



FOTOGRAFÍA 1: Aspecto quirúrgico de una paciente con íleo meconial simple. Se observa el meconio espeso (Mec) que es evacuado del íleon proximal (IP) dilatado. El íleon distal (Id) es de menor calibre y "arrosariado".



FOTOGRAFÍA 2: Radiografía de abdomen de pie de un neonato con íleo meconial simple, donde se observa una imagen del tipo "vidrio esmerilado" (*) que corresponde al meconio anormalmente espeso. Nótese que a pesar de la gran distensión de ansas, prácticamente no hay niveles hidroaéreos.

Se estableció el diagnóstico de FQP en presencia de una prueba del sudor anormal efectuada después del primer mes de vida ($>60\text{mEq/l de Cl}^-$) y/o la existencia de la mutación F508 (desde 1993) o las mutaciones G542X, G551D, R553X, S549N, 1717 IG $\rightarrow$ A, W1282X (desde 1994). Se midió además la concentración de quimiotripsina en materia fecal (QTMF) (valor normal $>6\text{ U/g}$).

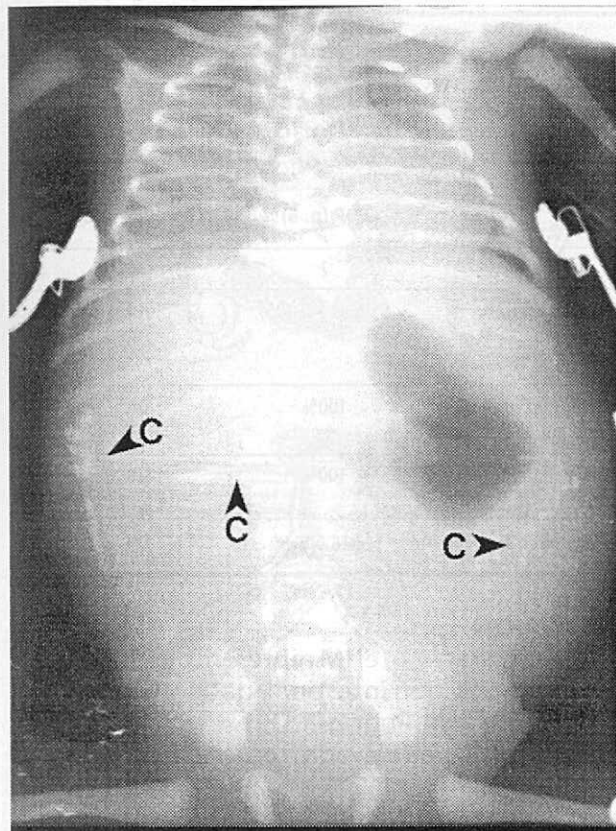
En 12 pacientes se pudieron realizar los estudios diagnósticos de FQP en forma completa. Los resultados se presentan como frecuencias relativas de las variables seleccionadas.

Diseño: descriptivo, retrospectivo.

RESULTADOS

Se estudiaron 17 RN con IM, 8 de sexo masculino (47%). Hubo 2 niños (11%) con peso $\leq 1.500\text{ g}$ al nacer. Otros 6 pacientes (35%) tuvieron un peso entre 1.500 a 2.500 g y los 9 restantes (53%) pesaron más de 2.500 g al nacimiento. No hubo diagnóstico antenatal en ningún caso de IM a pesar de que todas las gestas habían sido controladas. Sólo en un RN existió el antecedente familiar de una hermana fallecida con FQP que padeció IM en el período neonatal.

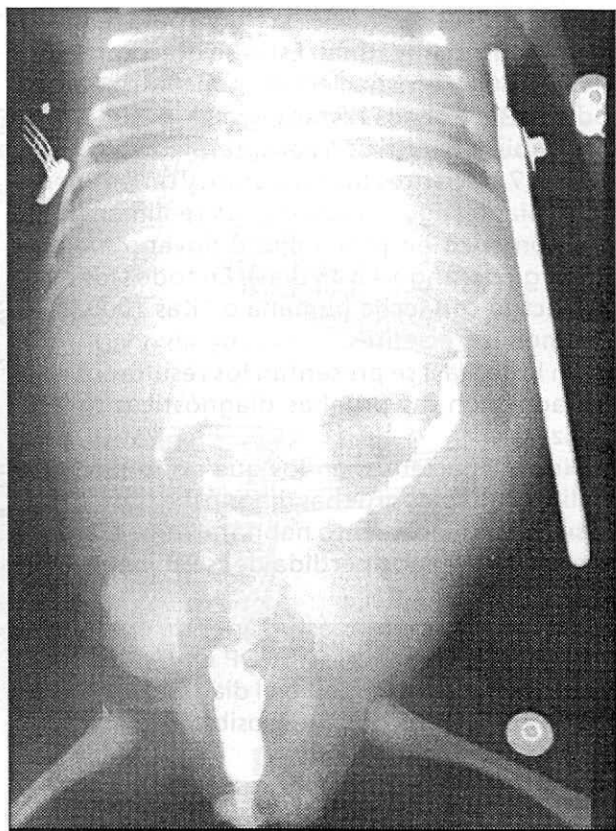
Las formas de presentación clínica fueron: íleo meconial simple en 10 pacientes (59%) e íleo meconial complicado en 7 pacientes (41%). De este último grupo, 6 casos se presentaron como peritonitis meconial.



FOTOGRAFÍA 3: Radiografía de abdomen de un neonato con peritonitis meconial pseudoquística. Nótese la falta de aire distal y las calcificaciones (C) diseminadas por el peritoneo.

En la *Tabla 1* se presentan los signos y síntomas de los RN con IM.

El colon por enema se efectuó en 10 pacientes (59%) y en todos se observó microcolon (*Fotografía 4*). No hubo complicaciones secundarias a este



FOTOGRAFÍA 4: Estudio contrastado del colon en un recién nacido con íleo meconial. Se observa un marcado microcolon con imposibilidad de avanzar el contraste hidrosoluble más allá del ángulo hepático

procedimiento.

El diagnóstico de derivación fue correcto sólo en cuatro niños, los restantes pacientes fueron derivados con los diagnósticos de atresia intestinal, enterocolitis necrotizante, megacolon aganglionar, malrotación intestinal, tumor abdominal y efracción hepática.

El tratamiento con enemas de diatrizoato de sodio al 33%, efectuado en 5 pacientes con IM simple, logró la desobstrucción en dos casos. Los 15 pacientes restantes requirieron tratamiento quirúrgico. Las técnicas utilizadas se detallan en la *Tabla 2*.

En 6 pacientes se recurrió al uso de enemas

TABLA 1
Signos clínicos y radiológicos predominantes de los neonatos con IM

Edad de comienzo de los signos	n	Porcentaje
<24 hs	15	88
<48 hs	17	100
Signos clínicos		
Distensión abdominal	17	100
Sin eliminación de meconio 1 ^{ra} 48 hs	14	82
Vómitos biliosos	11	65
Hallazgos radiológicos		
Dilatación de ansas intestinales	17	100
Imágenes en "vidrio esmerilado" (<i>Fotografía 1</i>)	6	35
Niveles hidroaéreos	5	29
Calcificaciones peritoneales (<i>Fotografía 3</i>)	4	24
Microcolon (colon por enema) (<i>Fotografía 4</i>)	10/10	100

TABLA 2
Técnicas quirúrgicas utilizadas en el tratamiento del IM

Técnica quirúrgica	n: 15
Ileostomía en caño de escopeta	9
Bishop Koop	3
Santulli	2
Anastomosis término-terminal	1

hiperosmolares luego de la cirugía para restablecer el tránsito intestinal. Estas se efectuaron con "Tween 80"® en 3 pacientes y con diatrizoato de sodio al 33% en los restantes.

Recibieron nutrición parenteral total (NPT) 14 de los 17 pacientes (82%) durante un promedio de 11 días (rango 5 a 22 días). La realimentación oral comenzó en promedio al noveno día posquirúrgico (rango 4 a 15 días). En todos los casos se efectuó con leche humana o "Kas 1000"® en volúmenes crecientes.

En la *Tabla 3* se presentan los resultados relacionados con las pruebas diagnósticas de FQP realizadas.

Hubo 5 pacientes en los que no se pudieron realizar todas las pruebas diagnósticas para FQP, ya sea por fallecimiento neonatal inmediato a la cirugía (n: 2) o por pérdida del seguimiento del paciente (n: 3).

De los 12 pacientes estudiados de modo completo, pudo diagnosticarse FQP en 6 de ellos. La mutación $\Delta F508$ determinó el diagnóstico en 4 de éstos, en los que no fue posible técnicamente realizar la prueba del sudor.

Todos los niños con FQP presentaron un dosaje de quimiotripsina en materia fecal patológico, mientras que sólo un paciente sin FQP tuvo esta alteración.

En la *Tabla 4* se presenta la evolución general de los pacientes con IM que sobrevivieron al período neonatal en relación al diagnóstico de FQP.

TABLA 4
Evolución general de los pacientes que han sobrevivido al período neonatal seguidos por consultorios externos (n: 12), en relación a FQP

	FQP (n: 6)	No FQP (n: 6)
IM complicado	2	3
Recuperación del peso de nacimiento (x y rango)	55 días (40-105)	26 días (20-42)
Peso último control ($\leq$ percentilo 3)	100%	0%
Enfermedad respiratoria crónica	100%	0%
Fallecidos en seguimiento	16,6%	0%

DISCUSION

En nuestra serie, el IM representó el 10% de las causas de oclusión intestinal, dato que se corresponde con la bibliografía.²

Se observó una elevada frecuencia de neonatos con peso menor a 2.500 g al nacer (47%), hecho comunicado en otras series de IM.^{3,6} Este dato debe orientar al clínico a no subestimar la falta de eliminación de meconio en el neonato prematuro.¹

Hubo falta de diagnóstico antenatal de obstrucción intestinal aun en aquellos embarazos con controles prenatales y exámenes ecográficos.

Asimismo sólo en cuatro casos hubo diagnóstico presuntivo de IM en las derivaciones, lo que expresa que existe escasa sospecha clínica de esta entidad.

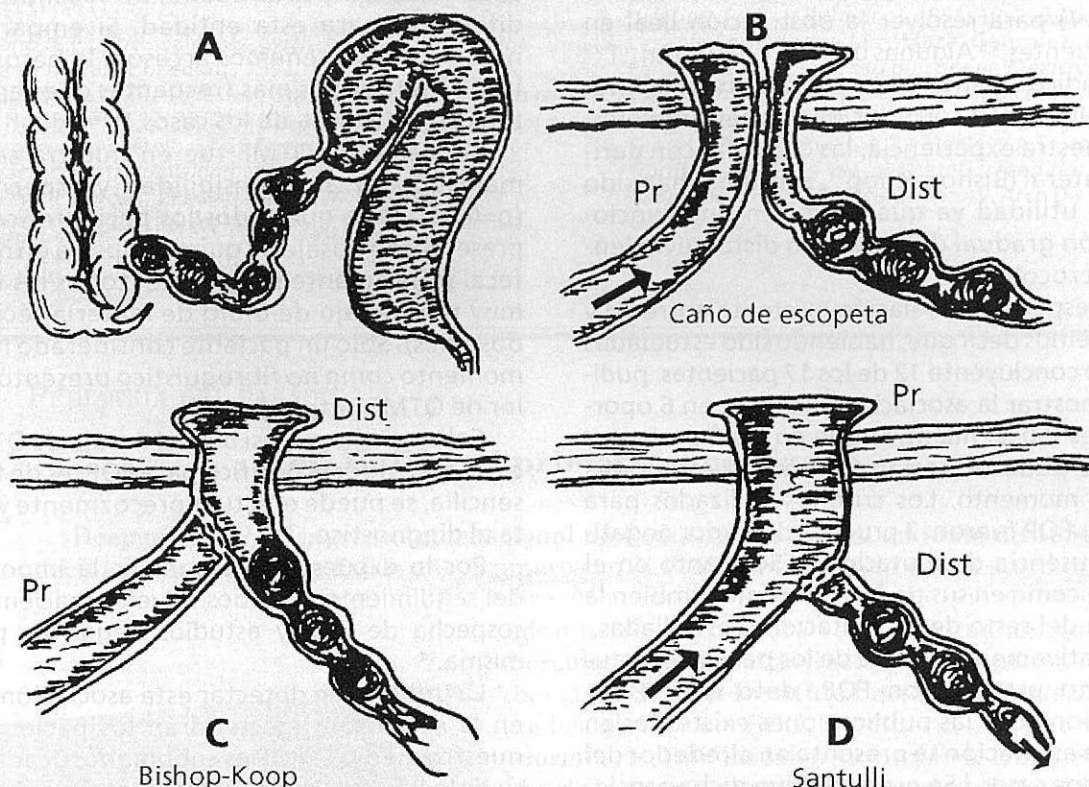
En nuestros pacientes con IM predominaron las formas no complicadas (59%). Esta observación coincidió con otras series, llegando en alguna de ellas a corresponder al 69% de los casos.^{4,7}

Entre las formas complicadas predominó la peritonitis meconial, de las cuales 4 (66%) fueron pseudoquistas.

La peritonitis me-

TABLA 3
Resultados de las pruebas diagnósticas para FQP en 12 pacientes con estudios completos. #: Compuesto heterocigota

Pacientes	Prueba del sudor	$\Delta F508$	Otras mutaciones	Quimiotripsina en MF	FQP
1	(+)	(+) Heterocigota	(-)	(+)	Sí
2	(+)	(+) Homocigota		(+)	Sí
3	no sudó	(+) Heterocigota #	(+) en estudio	(+)	Sí
4	no sudó	(+) Homocigota		(+)	Sí
5	no sudó	(+) Homocigota		(+)	Sí
6	no sudó	(+) Homocigota		(+)	Sí
7	(-)	(-)	(-)	(-)	No
8	(-)	(-)	no efectuadas	(-)	No
9	(-)	(-)	(-)	(+)	No
10	(-)	(-)	(-)	(-)	No
11	(-)	(-)	no efectuadas	(-)	No
12	(-)	(-)	(-)	(-)	No



A: Aspecto quirúrgico del íleo meconial no complicado. **B, C y D:** Distintas técnicas quirúrgicas para efectuar la ileostomía en pacientes con íleo meconial. **Pr:** Intestino proximal. **Dist:** Intestino distal.

GRÁFICO 1

conial es secundaria a la perforación prenatal del intestino; se la divide en pseudoquística y no pseudoquística. En la primera, son hallazgos comunes las calcificaciones y la presencia de meconio organizado en forma de peritonitis plástica con tabiques y atrapamiento de líquido entre ellos.⁷ La forma no pseudoquística puede tener calcificaciones pero el meconio se encuentra libre en la cavidad peritoneal, pudiendo existir neumoperitoneo según las horas de vida del niño. Cuanto más precozmente se produce la perforación, es mayor la posibilidad de presentar formas pseudoquísticas.

En relación a los signos clínicos se comprobó que casi todos los pacientes (88%) presentaron un cuadro de oclusión intestinal dentro de las primeras 24 hs de vida, pero sólo el 65% tuvo vómitos biliosos.

De gran peso en la sospecha de este diagnóstico son los hallazgos radiológicos, siendo la asociación más característica la dilatación de ansas intestinales (100%) con baja frecuencia de niveles hidroaéreos (29%).

Son datos contribuyentes la presencia de imágenes en "vidrio esmerilado" (35%) así como también el hallazgo de microcolon (100%) en las radiografías contrastadas (colon por enema).

Las calcificaciones peritoneales fueron frecuentes entre los IM complicados (57%).

El colon por enema está indicado en aquellos neonatos que presentan signos radiológicos de IM simple, en los cuales el contraste sirve como diagnóstico e idealmente como tratamiento médico del IM si se logra la desobstrucción del íleon terminal. De ninguna manera debería efectuarse este estudio en aquellos pacientes con claros signos de peritonitis meconial (perforación intestinal).

En referencia a las técnicas quirúrgicas utilizadas, al inicio de la serie se efectuaron ileostomías en caño de escopeta; sin embargo, esta técnica agrava aún más el microcolon ya que el mismo queda desfuncionalizado. Este detalle es de suma importancia dado que un colon de pequeño calibre hace fracasar la anastomosis intestinal al cerrar la ileostomía.

Existen varias técnicas quirúrgicas descriptas (Gráfico 1) para resolver la obstrucción ileal en estos pacientes.^{7,8} Algunas utilizan un tubo en "T"⁹ o el apéndice¹⁰ como conducto para efectuar lavados intraluminales con soluciones hiperosmolares.

En nuestra experiencia, las ostomías con derivación lateral (Bishop-Koop¹¹, Santulli¹²) han sido de gran utilidad ya que permiten una funcionalización gradual del intestino distal revirtiendo el microcolon.

Con respecto a la relación existente entre IM y FQP podemos decir que, habiendo sido estudiados de modo concluyente 12 de los 17 pacientes, pudimos demostrar la asociación existente en 6 oportunidades (50%) mientras que en los 6 pacientes restantes pudo descartarse de modo categórico hasta el momento. Los criterios utilizados para descartar FQP fueron: 2 pruebas del sudor negativas, la ausencia de mutación $\Delta F508$ tanto en el paciente como en sus padres, así como también la ausencia del resto de las mutaciones estudiadas.

Llamativamente el 50% de los pacientes estudiados no presentaron FQP, dato que no se correlaciona con las publicaciones existentes en donde la asociación se presenta en alrededor del 80% de los casos.³ Se especula que dicha asociación no ha sido hallada, dado el *n* muestral pequeño.

El diagnóstico concluyente de FQP en estos pacientes se puede efectuar con certeza. Sin embargo, en algunos casos la exclusión definitiva de FQP es en la actualidad extremadamente difícil, ya que en ocasiones existen inconvenientes técnicos en la realización de la prueba del sudor y además es todavía imposible detectar mediante biología molecular el 100% de las mutaciones.^{13,14}

Al respecto, cabe señalar que hasta el momen-

to se han descripto alrededor de 400 mutaciones diferentes para esta entidad. Si embargo, en nuestro medio tenemos acceso a la pesquisa de las 10 mutaciones más frecuentes que representan cerca del 80% de los casos.^{15,16}

El dosaje de QTMF fue en nuestra serie un marcador de alta sensibilidad y especificidad ($p=0,01$) dado que todos los pacientes con FQP presentaron dosaje de quimiotripsina en materia fecal francamente patológico (todos los valores muy por debajo de 6 U/g de materia fecal o no dosables). Sólo un paciente considerado hasta el momento como no fibroquístico presentó un valor de QTMF patológico.

Cabe señalar que, si bien el dosaje de QTMF no es un marcador específico para FQP, es de técnica sencilla, se puede efectuar precozmente y orienta al diagnóstico.

Por lo expuesto, enfatizamos la importancia del seguimiento de todos aquellos pacientes con sospecha de FQP y estudios negativos para la misma.¹⁴

La utilidad de detectar esta asociación radica en la evolución que tendrán los pacientes. En nuestro medio la FQP es subdiagnosticada¹⁷ o en su defecto se detecta tardíamente, por lo que la mortalidad es elevada en relación a los países industrializados¹⁸, donde en algunos casos el diagnóstico se efectuó precozmente mediante la aplicación de pesquisa neonatal.¹⁹

Nosotros observamos que los niños con FQP demoraron el doble de tiempo en recuperar el peso de nacimiento (55 días vs 26 días), 100% de ellos se encuentran gravemente desnutridos (peso en el último control <percentilo 3) y todos los casos evolucionaron hacia la enfermedad respiratoria crónica en forma precoz a pesar de las medidas terapéuticas implementadas. ■

BIBLIOGRAFIA

- Aschcraft, J.A.; Holder, T.: *Pediatric Surgery*. 1993 pp 331-340.
- Wech, K.J.; Randolph, J.G.; Ravitch M.M.: *Pediatric Surgery*. 1986: Vol 2; 849-858.
- Fakhourny, K.; Durie R.; Levinson, H. et al.: *Meconium ileus in the absence of cystic fibrosis*. Arch Dis Child. 1992; 67: 1204-1026.
- Sawyer, S.M.; Taylor, R.; MacMahon, R. et al.: *Meconium ileus in cystic fibrosis*. Pediatr Surg Int. 1994; 9: 180-1884.
- Estroff, J.A.; Parad, R.B.; Benacerraf, B.R.: *Prevalence of cystic fibrosis in fetuses with dilated bowel*. Radiology 1992; 183: 677-680.
- Chang, P.; Huang, F.; Yeh, M. et al.: *Meconium ileus-like condition in chinese neonates*. J Pediatr Surg. 1992; 27: 1217-1219.
- Rescorla, F.J.; Grosfeld, J.L.: *Contemporary management of meconium ileus*. World J Surg. 1993; 17: 318-325.
- Nguyen, L.T.; Youssef, S.; Guttman, F.M. et al.: *Meconium ileus: Is a stoma necessary?* J Pediatr Surg. 1986; 21: 766-768.
- Millar, A.J.W.; Rode, H.; Cywes, S.: *Management of uncomplicated meconium ileus with T tube ileostomy*. Arch Dis Child. 1988; 63: 309-310.
- Fitzgerald, R.; Conlon, K.: *Use of the appendix stump in the treatment of meconium ileus*. J Pediatr Surg. 1989; 24: 899-900.
- Bishop, H.C.; Koop, C.E.: *Management of meconium ileus*. 1957; 145: 410-421.
- Santulli, T.V.; Blanc, W.A.: *Congenital atresia of the intestine: pathogenesis and treatment*. Ann Surg. 1961; 154: 939.

13. Pivetta, O.: *Carta al Editor*. Medicina Infantil. 1994; 1: 313-314.
14. Tizzano, E.F.; Buchwald, M.: *Cystic fibrosis: Beyond the gene to therapy*. J Pediatr. 1992; 120: 337-349.
15. Beaudet, A.L.: *Genetic testing for cystic fibrosis*. Pediatr Clin North Am 1992; 39: 213-238.
16. Colombo, C.; Apostolo, M.G.; Ferrari, M. et al.: *Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis*. J Pediatr 1994; 124: 393-399.
17. Macri C.N.; de Gentile, A.; Manterola, A. et al.: *Epidemiology of cystic fibrosis in Latin America: Preliminary communication*. Pediatr Pulmonol. 1991; 10: 249-253.
18. Lezana Fernández, J.L.; Maza Gonzalez D.; Lezana Fernández, M.A.: *Fibrosis quística en México: Análisis de sus principales aspectos epidemiológicos*. Bol Med Hosp Infant Mex. 1994; 51: 305-310.
19. Green, M.R.; Weaver, L.T.; Heeley, A.F. et al.: *Cystic fibrosis identified by neonatal screening: incidence, genotype, and early natural history*. Arch Dis Child 1993; 68: 464-467.

PEDIATRÍA DEL PASADO

Weil Hallé y el primer calmetizado

Después del VI Congreso Internacional de Pediatría de Zürich en junio de 1950 decidí quedarme hasta fin de año, primero con el Prof. Van Kreefeld en Amsterdam y luego en París con el Prof. Robert Debré. Allí conocí al Prof. Weil Hallé que en 1930

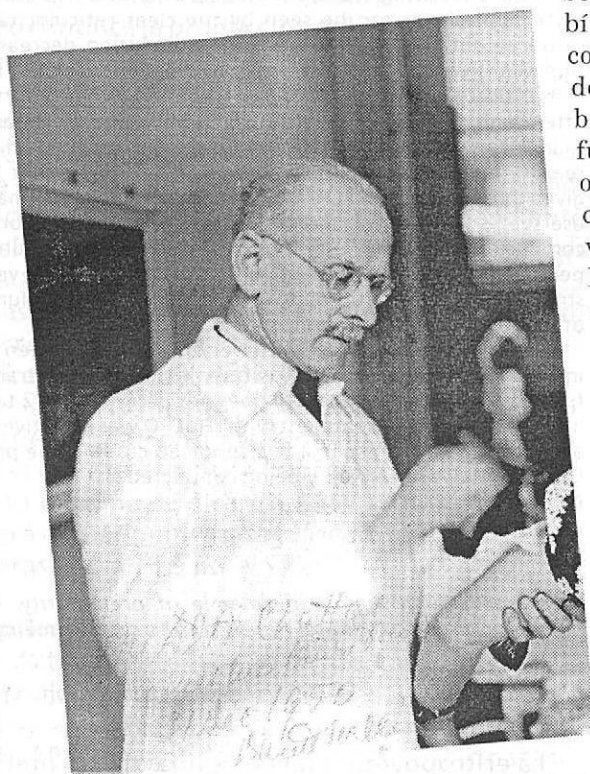
administró por primera vez la vacuna antituberculosa de Calmette-Guerin. Años antes había visitado en el Instituto Pasteur de París al codescubridor del BCG, Dr. Guérin. El vivía y dormía en el mismo laboratorio donde trabajaba desde hacía años. Era un verdadero sabio; fueron muchos sus trabajos, los de Calmette y otros sobre esta vacuna, pues tenía que vencer enormes resistencias por ser la segunda vacuna viva después de la vacuna antivariólica que desde el siglo XVIII se usaba en todo el mundo. Hace sólo pocos decenios que otras vacunas vivas antivirales, como la Sabin, no se discuten.

Weil Hallé junto con otros franceses siguieron usando el BCG, seguidos por Wallgreen en Suecia, Arlindo de Asis en Brasil, Sayé en España, Geisford en Manchester, por nosotros en Córdoba y Urquijo y Waisman en Buenos Aires; eran los años 30 y 40, los sajones la resistían.

El uso de la vía entradérmica, por las reacciones que producía, provocó temores, hasta que se estandarizó la cepa y la dosis. Hoy la recomienda la OMS y es obligatoria en nuestro medio y en muchos países...

Antes de la era antibiótica y de las drogas antituberculosas, tanto los trabajos de Wallgreen como los nuestros mostraron que los vacunados podían adquirir una primoinfección, pero el seguimiento de cientos de hijos de tuberculosos documentó que ningún vacunado llegaba a la tan temida y fatal generalización, a condición que desarrollara una respuesta positiva a las pruebas tuberculínicas.

A.Ch.



Actualización

Tratamiento con eritropoyetina humana recombinante en período neonatal: indicaciones y controversias

Dres. HUGO DONATO*, NESTOR VAIN** y PABLO RENDO***

RESUMEN

La eritropoyetina recombinante (rHuEPO) se utiliza en dos patologías del neonato que se caracterizan por tener niveles inadecuadamente bajos de eritropoyetina circulante: la anemia del prematuro (AP) de muy bajo peso de nacimiento y la anemia hiporregenerativa tardía de la enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh (EHIRh).

La experiencia recogida luego de 5 años de utilización en la AP ha demostrado que: a) parece no traer complicaciones; b) para ser efectiva, debe usarse a dosis no inferiores a 500 UI/kg/semana; c) induce una marcada estimulación de la eritropoyesis, evidenciable por la importante respuesta reticulocitaria observada; d) disminuye significativamente los requerimientos transfusionales cuando se administra a partir de la 2ª semana de vida; e) no está aún establecida la utilidad de su empleo desde las primeras horas de vida; f) el tratamiento debe durar de 6 a 8 semanas; g) el principal factor limitante de su eficacia terapéutica es la depleción de hierro, por lo que el mismo debe administrarse a dosis de 6 mg/kg/día o superiores mientras dure el tratamiento con rHuEPO. Por lo tanto, su utilización rutinaria parece estar justificada para disminuir la probabilidad de ocurrencia de complicaciones transfusionales, aunque simultáneamente se deberán realizar los máximos esfuerzos para establecer criterios transfusionales estrictos y disminuir los volúmenes de sangre extraídos para análisis.

En niños con EHIRh que han recibido transfusiones intrauterinas se produce una marcada inhibición de la eritropoyesis que demora 2 a 4 meses en recuperarse espontáneamente. El tratamiento con rHuEPO, en los casos comunicados, logró evitar la indicación de transfusiones adicionales. Se encuentran en marcha algunos estudios prospectivos.

Palabras claves: eritropoyetina, anemia del prematuro, eritroblastosis fetal, transfusiones en el recién nacido, tratamiento con hierro.

SUMMARY

Recombinant erythropoietin (rHuEPO) in the neonate is used for treatment of two diseases characterized by remarkably low erythropoietin levels relative to the degree of anemia: the anemia of prematurity (AP) in very-low-birth-weight infants, and the late hyporegenerative anemia in Rh hemolytic disease (RhHD).

The five years experience with rHuEPO in the AP has demonstrated: a) it seems to be safe; b) the minimum effective dose is 500 IU/kg/week; c) it induces a marked increase of erythropoiesis, as can be seen by the clear reticulocytary response obtained; d) the need for transfusion decreases significantly when administered from the 2nd week of life; e) its efficacy is controversial when treatment begins shortly after birth; f) therapy must last 6 to 8 weeks; g) therapy failure can be seen if there is iron depletion; for such a reason, an iron supply of 6 mg/kg/day, or more, must be given throughout rHuEPO treatment. Therefore, its routine use seems justified to decrease the risks of transfusional complications in this very-high-risk population; simultaneously, biggest efforts must be directed to establish very strict transfusional criteria, as well as to diminish the volume of blood samples for laboratory.

A marked suppression of the erythropoiesis is seen in infants with RhHD prenatally treated with intrauterine transfusions; spontaneous recovery does not occur before 2 to 4 months of age. The treatment with rHuEPO was effective to avoid new transfusions in a few reported cases. Some prospective trials are currently being conducted.

Key words: erythropoietin, anemia of prematurity, Rh hemolytic disease, neonatal transfusions, iron treatment.

ARCH ARG PEDIATR / 1996 / VOL. 94: 28

* Hematología Infantil, Unidad de Neonatología, Sanatorio de la Trinidad, Buenos Aires. Hematología Infantil, División Hematología, Policlínico Bancario, Buenos Aires.

** Jefe Departamento de Pediatría, Sanatorio de la Trinidad, Buenos Aires.

*** Jefe Área de Investigación Clínica, Bio Sidus S.A., Buenos Aires.

Servicio de Hematología, Hospital Durand, Buenos Aires. Correspondencia: Dr. Hugo Donato. Ocampo 3308. San Justo (CP 1754). Buenos Aires.

La eritropoyetina (EPO) es una glicoproteína de 166 aminoácidos cuya función es estimular la eritropoyesis.

Síntesis, mecanismo de acción y farmacodinamia

Entre el 90 y el 95% de la EPO que circula en el adulto es sintetizada en las células del intersticio peritubular del riñón, mientras que el restante 5

a 10% se produce en el hígado, probablemente en las células de Kupffer. En el feto la situación es inversa, ya que su producción es fundamentalmente hepática. En algún momento cercano al parto, todavía no bien definido y que parece variar de una especie a otra, se produce el cambio de síntesis hepática a renal.¹

El principal estímulo para la liberación de EPO es la hipoxia tisular. En situaciones en que la presión parcial de oxígeno disminuye, las células intersticiales peritubulares reciben la información para la síntesis de EPO y su posterior liberación al plasma para alcanzar la médula ósea, donde actuará sobre las células madres eritropoyéticas estimulando su proliferación y diferenciación, para poder así compensar la caída de los niveles de oxígeno tisular.²⁻⁵ El mecanismo a través del cual se recibe la información del grado de oxigenación tisular no es aún del todo conocido; la hipótesis más aceptada postula la existencia de un sensor de tipo hem proteína con un núcleo central de cobalto, que al pasar de la forma oxi a deoxi induce la producción del ARN mensajero de la EPO.⁶

Para uso terapéutico puede administrarse tanto en forma intravenosa (IV) como subcutánea (SC). Al usar la vía IV, se obtiene el pico máximo de la droga a los 5 minutos de su administración; la concentración alcanzada es dosis-dependiente y el tiempo medio de desaparición del plasma es de 8,7 horas (7,3 a 11,7 horas). Después de 3 meses de administración continua se observa un incremento en la depuración plasmática, que hace caer su vida media a 6,8 horas. A diferencia de la vía IV, luego de la administración SC se obtiene una concentración máxima moderada, equivalente al 5% de la obtenida por vía IV; el pico máximo se alcanza a las 18 horas (12 a 24 horas) de administrada y la vida media es de 11,2 horas (7,0 a 13,9 horas).^{7,8}

Aplicaciones terapéuticas

Actualmente, y a partir del desarrollo de la tecnología de ADN recombinante,^{9,10} es posible obtener eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en cantidades suficientes como para ser utilizada en forma terapéutica. En nuestro país se produce rHuEPO desde el año 1989.

De los múltiples mecanismos responsables de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica (IRC), el factor más importante es, indudablemente, una marcada disminución de la síntesis de EPO; por tal motivo, fue en esta patología donde se utilizó la rHuEPO por primera vez. En 1987,

Esbach y col. publicaron la primera serie de pacientes en hemodiálisis crónica tratados con rHuEPO, demostrando la eficacia de ésta para corregir la anemia.¹¹ Posteriormente, múltiples ensayos terapéuticos, en diferentes situaciones clínicas asociadas a la IRC (diálisis peritoneal, prediálisis), permitieron confirmar su utilidad.¹²

Actualmente la rHuEPO es utilizada, además, en otras situaciones: la anemia asociada a tumores sólidos, la de pacientes HIV positivos tratados con AZT, la anemia de los procesos crónicos, autotransfusiones, trasplante de médula ósea, mielodisplasias, etc.¹³⁻¹⁸

En el período neonatal el tratamiento con rHuEPO está limitado, hasta la fecha, a dos patologías que se caracterizan por tener niveles inadecuadamente bajos de EPO circulante: la anemia del prematuro (AP) y la anemia hiporregenerativa tardía de la enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh (EHIRh). El gran volumen de investigación se ha volcado sobre la primera de estas entidades, por lo que la mayor parte de esta revisión se focalizará en ella.

ANEMIA DEL PREMATURO

En los últimos 25 años se ha producido un gradual ascenso en los porcentajes de sobrevivencia de los recién nacidos (RN) pretérmino, especialmente de los más pequeños. Las maternidades que cuentan con unidades de cuidados intensivos neonatológicos de alta complejidad comunican actualmente sobrevivencias en el orden del 75% o más, para los pretérminos de peso de nacimiento (PN) menor de 1.000 g.^{19,20} Como consecuencia de esta mejoría en la supervivencia a largo plazo, el número de neonatos que requieren transfusiones múltiples por AP es cada vez mayor.

¿Qué es la anemia del prematuro?

Es sabido que el RN de término presenta, en el momento de nacer, valores elevados de hemoglobina (Hb) (media; 16,8 g/dl),²¹ consecuencia de la hipoxia relativa a que está sometido "in útero". A partir del nacimiento, y como consecuencia del brusco aumento en la tensión de oxígeno respirada se produce una dramática caída de la síntesis de Hb, que alcanza en el 2º día de vida el 50% de los valores intrauterinos, y en el 10º día menos del 10%,²² como consecuencia de la disminución en la secreción de EPO. El mantenimiento de esta situación en las semanas subsiguientes, sumado a la destrucción normal por envejecimiento que van sufriendo los hematíes (que ya de por sí tienen una vida media acortada en relación

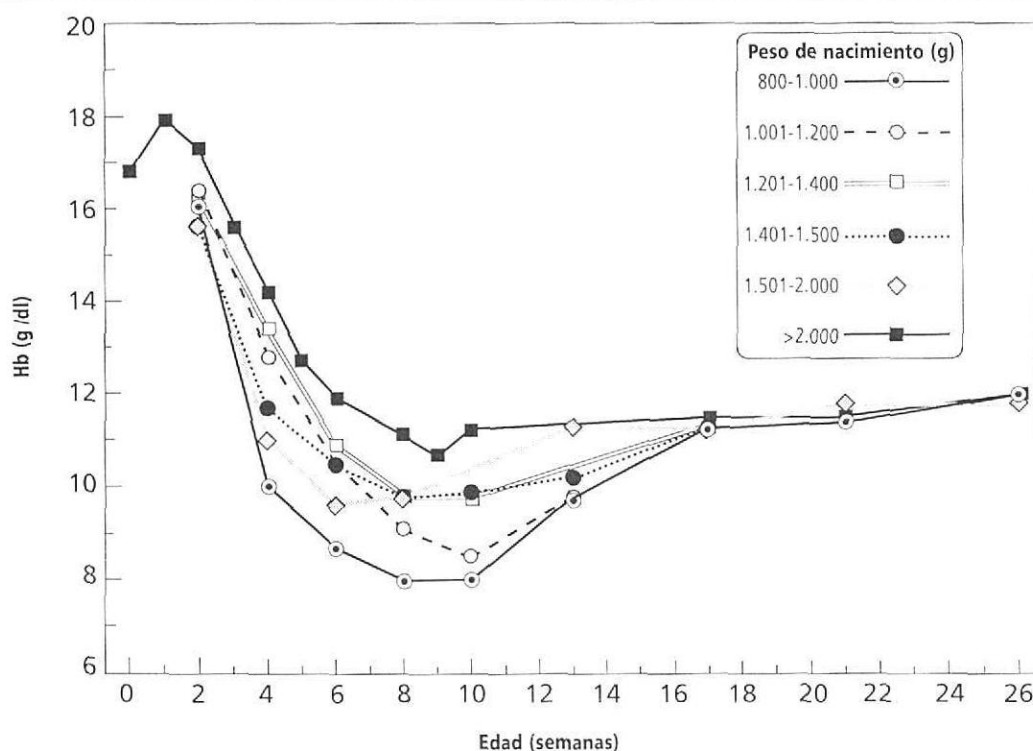
a los del niño mayor), produce una gradual y sostenida disminución de la concentración de Hb circulante, que alcanza su punto máximo entre la 8ª y la 10ª semanas de vida con valores promedio de 10,7 g/dl (Gráfico 1). En este momento, y como consecuencia de la hipoxia tisular producida, se reanuda la producción de EPO, lo que se traduce en un lento ascenso de la Hb circulante que se mantiene durante toda la infancia. En los RN pretérmino de muy bajo peso de nacimiento (MBPN), la concentración de Hb circulante al nacimiento es menor que en los RN de término y la posterior caída de sus niveles es más precoz y más intensa cuanto menor es la edad gestacional (EG).²³⁻²⁵ Una síntesis de la fisiopatogenia de este proceso se observa en la Gráfico 2.

Sin embargo, sabemos ahora que algunos de estos niños, fundamentalmente los prematuros de MBPN (<1.500 g), llegarán a desarrollar sintomatología de anemia sin que, por razones todavía desconocidas, puedan ser capaces de desencadenar una respuesta eritropoyética aumentada frente al descenso en la concentración

de Hb y la hipoxia tisular.²⁶⁻²⁸ Se produce entonces la anemia del prematuro, que es una condición caracterizada por niveles marcadamente disminuidos de EPO en relación al grado de anemia existente,²⁶⁻³² y cantidad normal de progenitores eritropoyéticos—"Burst Forming Unit-Erythroid" (BFU-E) circulantes y "Colony Forming Unit-Erythroid" (CFU-E) medulares— que responden adecuadamente a la estimulación por EPO.^{29,30,33}

Ahora bien, ¿podemos entonces decir que la AP es simplemente una exageración del descenso fisiológico de la Hb? La respuesta es negativa. Como se puede observar en la Gráfico 3, los mecanismos involucrados son múltiples.

Todos los niños nacen con valores similares de EPO circulante, independientemente de su EG.³⁴ Luego del nacimiento, en los RN de MBPN los niveles de EPO no van aumentando a medida que la concentración de Hb circulante va disminuyendo, llegando así a alcanzar valores que son de 10 a 100 veces menores que los esperados para el grado de anemia.^{26-28,31,32,35} En nuestra experiencia (Tabla 1) hemos podido comprobar este défi-



Los niveles de Hb circulante en el RN de término (—■—) descienden gradualmente desde el nacimiento hasta la 8ª-10ª semanas y luego comienzan a ascender lentamente. En los RN pretérmino (todas las otras curvas), este descenso es más precoz y más intenso cuanto menor es la edad gestacional.

GRÁFICO 1
Curva de hemoglobina durante los primeros 6 meses de vida

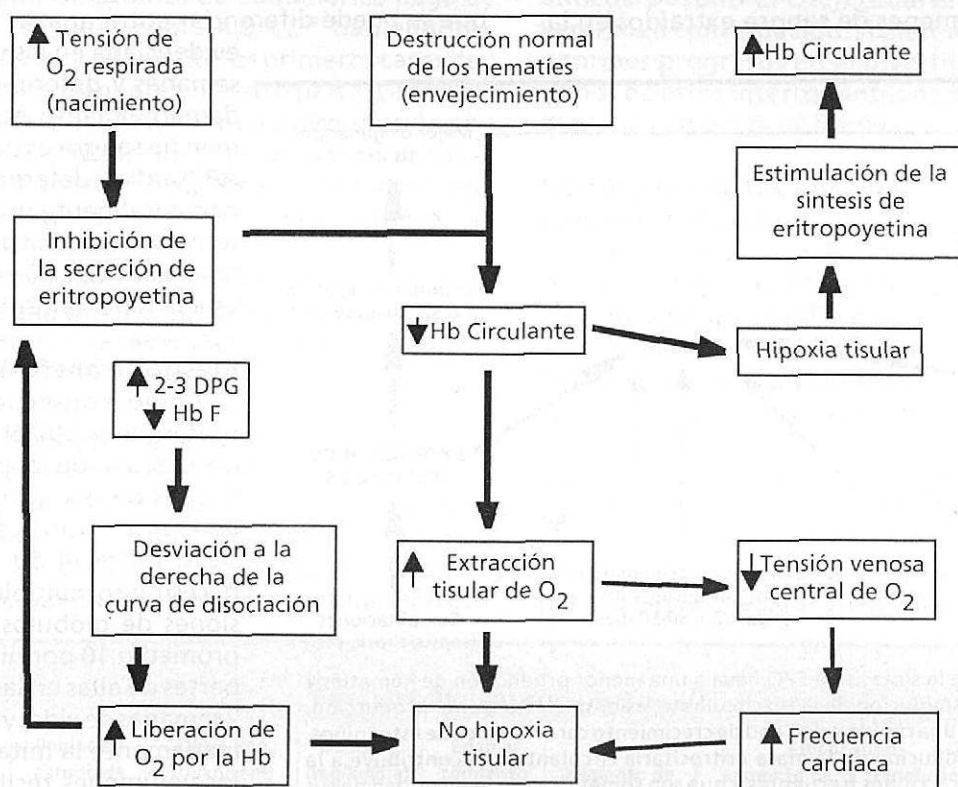
cit relativo de EPO en un grupo de RN pretérmino de MBPN.³⁶ Esta falta de correlación entre descenso de la Hb circulante y aumento en la producción de EPO es más evidente cuanto más pretérmino es el niño: Yamashita y col. estudiaron la relación entre niveles de Hb y de EPO en RN de término, RN pretérmino entre 1.500 y 2.500 g y RN pretérmino de menos de 1.500 g, observando que en el primer grupo existía una correlación inversa significativa entre ambos valores, mientras que en los pretérminos de menor peso, ésta era nula.³⁵

Lo que aún no queda claro es si esta respuesta inadecuada de la secreción de EPO constituye el defecto básico o es simplemente un reflejo.³⁷ La razón precisa por la cual los prematuros sintetizan poca EPO sigue sin conocerse. Una explica-

TABLA 1
Dosaje de eritropoyetina durante las primeras 4 semanas de vida en 18 RN pretérmino de menos de 1.500 gr de peso al nacimiento

Edad (días)	Hematócrito (%)	Eritropoyetina (mU/ml)
0	50,3 ± 7,0	18,5 ± 11,2
7	41,3 ± 6,3	14,0 ± 4,9
14	37,2 ± 6,5	13,9 ± 6,4
21	33,1 ± 4,9	15,5 ± 5,0
28	31,9 ± 3,9	15,8 ± 6,5

ción posible sería que el mecanismo a través del cual su producción cambia de hepática a renal esté programado para comenzar no antes del



El aumento de la tensión de oxígeno respirada a partir del nacimiento produce una inhibición de la síntesis de EPO que, sumado a la destrucción de los hematíes por envejecimiento, lleva a un descenso de la Hb circulante. Para compensar este descenso, se produce un aumento en la extracción tisular de oxígeno, evitando así la hipoxia de los tejidos. Simultáneamente, la disminución de los niveles de Hb fetal y el gradual aumento del 2-3 difosfoglicerato intraeritrocitario llevan a una desviación a la derecha de la curva de disociación de la Hb, facilitándose entonces la liberación del oxígeno hacia los tejidos para evitar la hipoxia tisular. Cuando los niveles de Hb circulante descienden a determinados niveles críticos (menores cuanto menor es la edad gestacional), los mecanismos precedentes no son suficientes y se produce hipoxia tisular, lo que estimula la síntesis de EPO y lleva secundariamente a un ascenso de los valores de Hb.

GRÁFICO 2
Fisiopatología de la "anemia fisiológica" del RN

término de una gestación normal. Si así fuera, los prematuros producirían poca EPO, pues el mecanismo de síntesis hepática es poco sensible para responder al aumento posnatal de la pO_2 , y esta situación duraría hasta que comenzara la síntesis renal, al alcanzar la edad posconcepcional de un RN de término.³⁸ Este modelo es compatible con la observación de que a menor EG, menor es la liberación de EPO.^{31,39} El concepto de un mecanismo hepático relativamente insensible es también avalado por la observación de que, a pesar de la extirpación de ambos riñones, se pueden detectar niveles circulantes de EPO, pero que no llegan a ser adecuados para prevenir la anemia característica de la IRC.⁴⁰

Como factor agravante, y debido a las patologías inherentes a los mismos, estos neonatos son sometidos a reiteradas extracciones de sangre para análisis de laboratorio. Así, se ha determinado que los volúmenes de sangre extraídos en la

TABLA 2
Volumen de extracciones durante la primera semana de vida en relación con la asistencia respiratoria mecánica (ARM)

Pacientes	n	Volumen extraído (ml/semana)	Extracciones (n/semana)
En ARM	8	33,4 ± 8,8	51
Sin ARM	11	9,6 ± 2,2	12
Total	19	19,6 ± 12,6	29

primera semana de vida oscilan entre 20 y 30 ml.⁴¹⁻⁴⁵ Como se puede ver en la Tabla 2, estas cifras pueden alcanzar, en el caso de niños en asistencia respiratoria mecánica, volúmenes equivalentes al 40% de su volemia.⁴⁴

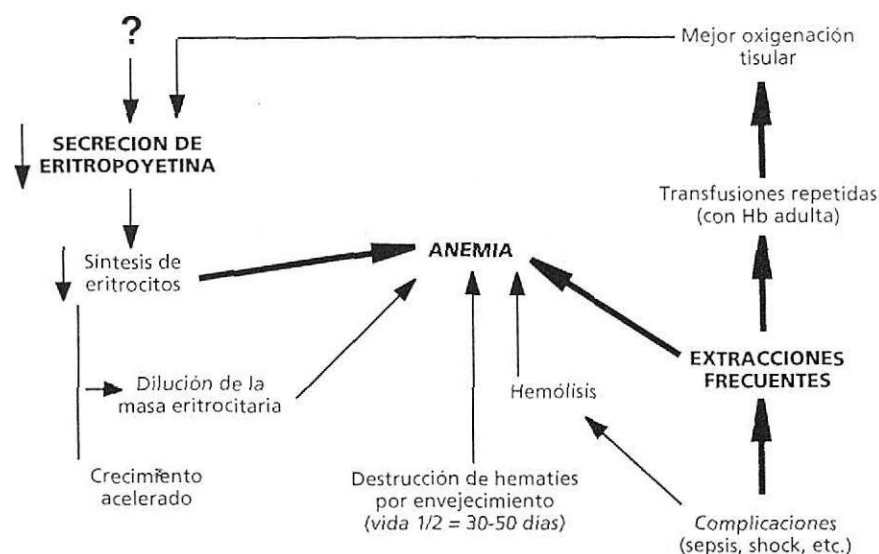
En líneas generales, entonces, podríamos decir que se puede diferenciar entre una AP "precoz",

evidenciada en las primeras 2 semanas y determinada fundamentalmente por el volumen de sangre extraída y una AP "tardía", determinada fundamentalmente por la persistente falta de una producción adecuada de EPO en respuesta a la hipoxia tisular.

Riesgos transfusionales

Como consecuencia, los pretérminos MBPN han pasado a ser uno de los principales grupos de pacientes expuestos a recibir transfusiones masivas: entre el 80 y el 90% necesitarán múltiples transfusiones de glóbulos rojos (en promedio 10 por niño, las 2/3 partes de ellas en las primeras 2 semanas de vida) y en aproximadamente la mitad de ellos los volúmenes recibidos acumulativamente llegarán a exceder su propia volemia.^{41-43,46-}

Más de un 3% de estos niños presentarán reacciones adversas inmediatas severas (fiebre, reacciones alérgicas, crisis hemolíticas),⁴⁹⁻⁵⁰ y otro porcentaje desarrollará complicaciones posteriores, fundamentalmente infecciosas.



La inhibición de la síntesis de EPO lleva a una menor producción de hematíes y consecuente disminución de la Hb circulante; asimismo esta menor producción, en presencia de una rápida velocidad de crecimiento característica de estos niños, resulta en una dilución de la masa eritrocitaria circulante que contribuye a la anemia. Las extracciones frecuentes a que son sometidos por la severidad de sus patologías constituyen la otra causa principal de esta anemia. Las repetidas transfusiones a que deben ser sometidos llevan a un incremento en la cantidad de Hb A existente, lo que resulta en una liberación facilitada de oxígeno a los tejidos, mejor oxigenación tisular y, por lo tanto, menor estímulo para la reanudación de la síntesis de EPO. El otro factor interviniente es la destrucción eritrocitaria acelerada, ya sea por envejecimiento (considerando una vida media de 30 a 50 días) o por hemólisis secundaria a sus patologías asociadas (sepsis, shock, etc.).

GRÁFICO 3
Mecanismos involucrados en la anemia del prematuro

Actualmente, la incidencia de hepatitis B posttransfusional se estima en alrededor de 1 por 10.000.⁵¹ Así, el virus de la hepatitis C (HCV) se ha transformado en el principal agente productor de hepatitis postransfusional, alcanzando una incidencia del 10% en pacientes politransfundidos, y siendo responsable del 90% de todas las hepatitis asociadas a transfusiones.⁵²⁻⁵⁴ La prevalencia de HCV en donantes voluntarios de sangre se estima en 0,6%.⁵⁵

La posibilidad actual de transmisión del HIV por vía transfusional es de aproximadamente 1 por millón.⁴¹ El HTLV-1, retrovirus relacionado etiológicamente con la leucemia-linfoma T del adulto (LLTA) y la paraparesia espástica tropical, ha surgido últimamente como un importante agente transmisible por vía transfusional: su prevalencia se estima entre 0,03 y 0,9%⁵⁶⁻⁵⁹ (aunque en algunas regiones de Sudamérica llega a cifras tan elevadas como 4,9%),⁵⁹ habiéndose comunicado recientemente los primeros casos de LLTA postransfusional en nuestro país.⁶⁰ La infección perinatal por CMV, en franca disminución en los últimos 20 años, sigue sin embargo produciendo una morbilidad importante en pretérminos de peso al nacimiento inferior a 1.500 g.⁶¹⁻⁶³

Complicaciones severas no infecciosas, como la enfermedad injerto-huésped, representan un riesgo adicional de las transfusiones en período neonatal.^{64,65}

Fundamentos para el uso de eritropoyetina recombinante

En la búsqueda de alternativas a la terapia transfusional, entre 1987 y 1990 se fueron estableciendo los fundamentos teóricos y fisiopatológicos necesarios para justificar la utilización de

rHuEPO en el tratamiento de la AP. Shannon y col. y Rhondeau y col. demostraron que los progenitores eritropoyéticos de los RN de MBPN respondían adecuadamente a la estimulación con rHuEPO.^{29,30} Posteriormente, los trabajos de Stockmann,⁶⁶ Christensen,³⁷ Phibbs y col.⁶⁷ y Shannon³⁸ permitieron establecer los lineamientos teóricos generales para aplicar en los ensayos clínicos en preparación, quedando así planteados una serie de interrogantes: a) ¿Es inocua?; b) ¿Actúa en vivo?; c) ¿Cuál es la dosis óptima?; d) ¿Cuándo se debe comenzar el tratamiento?; e) ¿Cuándo debe detenerse el tratamiento?; f) ¿Cuáles son los requerimientos nutricionales óptimos necesarios (hierro, vitamina E, ácido fólico, proteínas, etc.)?; g) ¿Qué sucede con la EPO endógena al suspender el tratamiento?; h) ¿Afecta a las otras líneas hemopoyéticas?; i) ¿Se desarrollarán anticuerpos anti-EPO?; j) ¿Cuál es el costo? Como veremos a continuación, si bien se han realizado enormes progresos en la investigación, para algunos de estos interrogantes no se ha alcanzado aún una respuesta definitiva.

Resultados de los ensayos clínicos realizados

Como culminación de este proceso, en 1990 se comunicó el primer ensayo clínico. Halperin y col. relataron en un estudio piloto no controlado la administración de rHuEPO a dosis entre 75 y 300 UI/kg/semana a 7 RN pretérmino de MBPN. Observaron un pico reticulocitario entre la 2ª y la 3ª semanas de tratamiento, incremento del volumen eritrocitario total circulante y corrección o estabilización de la anemia en 6 pacientes, pero en 3 de los respondedores se produjo un descenso secundario del hematócrito (Hto) durante la terapia o después de su suspensión.⁶⁸ Su conclusión

TABLA 3
Ensayos clínicos con rHuEpo (I)

Autor	Población estudiada	Dosis Epo (UI/kg/sem)	Dosis Fe (mg/kg/día)	Edad al comienzo	Efecto sobre			
					aumento de Hb y Hto	aumento de reticulocitos	transfusiones	neutropenia
Ohls & Christensen 1991 ⁷²	Epo: 10 Transf: 9	600 x 3 semanas	2	21-70 días	No	Sí	?	Sí
Shannon y col 1991 ⁷⁰	Epo: 10 Placebo: 10	200 x 6 semanas	3	10-35 días	No	No	No	No
Beck y col 1991 ⁷⁴	Epo: 16	10-200 x 4 semanas	3	25-59 días	No	Sí	No	Sí
Halperin y col 1992 ⁷⁵	Epo: 18 Control: 66	75-600 x 4 semanas	2-8	21-35 días	No	Sí	No	Sí

fue que el efecto podría estar influenciado por una variedad de factores, entre los cuales la disponibilidad de hierro jugaría un importante papel.⁶⁸ Posteriormente, se han publicado varios estudios con diferentes esquemas terapéuticos, edades de comienzo de tratamiento, duración de éste, criterios de inclusión, controlados o no, con placebo y sin él,⁶⁹⁻⁸³ pero sin haber alcanzado aún resultados indiscutibles, posiblemente debido a estas diferencias metodológicas.

Durante 1991 y 1992 se fueron conociendo los resultados de lo que Shannon⁸⁴ llama una "primera generación" de estudios (Tabla 3)^{70,72,74,75} caracterizados, en su mayoría, por utilizar las dosis de rHuEPO habitualmente usadas en la IRC, comenzando a partir de la 3ª semana de vida y con suplemento de hierro no superior a 3 mg/kg/día. En 3 de estos 4 estudios se evidenció una respuesta reticulocitaria de alguna magnitud frente a la administración de la rHuEPO, pero en ninguno se pudo demostrar un efecto beneficioso sobre la cantidad de transfusiones.

Desde fines de 1992 y hasta la fecha, los ensayos de "segunda generación" (Tabla 4)^{73,76-83} se realizaron, en general, con dosis de rHuEPO no inferiores a 500 UI/kg/semana, a edad de comien-

zo más temprana, durante mayor tiempo de administración y con suplemento de hierro superior a 3 mg/kg/día. En todos estos estudios se logró evidenciar una disminución significativa en la cantidad de transfusiones recibidas por los niños tratados con rHuEPO.

Carnielli y col.⁷³ administraron rHuEPO en dosis de 1.200 UI/kg/semana, desde el 2º día de vida y hasta el alta, a 22 pretérminos de PN menor a 1.750 g, reduciendo la cantidad de transfusiones de 3,1 por paciente a 0,8 por paciente. El elevado PN de estos niños (media: 1.328 g) al comenzar el tratamiento y los criterios transfusionales amplios adoptados hicieron relativizar el impacto de estos resultados.

Messer y col.⁷⁹ compararon diferentes regímenes terapéuticos (300, 600 y 900 UI/kg/semana) en una población relativamente numerosa (31 niños tratados con rHuEPO y 20 controles), demostrando una disminución significativa del requerimiento transfusional en los grupos tratados con rHuEPO en comparación con el grupo control, pero sin diferencias entre los tratados con distintas dosis. Muchos factores, como insuficiencia respiratoria, infección, nutrición e ingesta limitada o utilización inapropiada de hierro, pueden modificar la

TABLA 4
Ensayos clínicos con rHuEpo (II)

Autor	Población estudiada	Dosis Epo (UI/kg/sem)	Dosis Fe (mg/kg/día)	Edad al comienzo	Efecto sobre			
					aumento de Hb y Hto	aumento de reticulocitos	transfusiones	neutropenia
Carnielli y col 1992 ⁷³	Epo: 11 Control: 11	1.200	3	2 días	Sí	Sí	Sí	No
Maier y col 1993 ⁷⁷	Epo: 120 Control: 121	750 x 6 semanas	2	3 días	No	NR	Sí	No
Soubasi y col 1993 ⁷⁶	Epo: 25 Control: 19	300 x 6 semanas	3	7 días	No	Sí	No	No
Emmerson y col 1993 ⁷⁸	Epo: 16 Placebo: 8	100-300 x 5 semanas	6 (inicio día 28)	7 días	No	Sí	Sí	No
Messer y col 1993 ⁷⁹	Epo (a): 10 Epo (b): 11 Epo (c): 10 Control: 20	(a) 300 (b) 600 (c) 900 x 8 semanas	3 a 15 (gradual)	10 días	Sí	Sí	Sí	No
Meyer y col 1994 ⁸⁰	Epo: 40 Placebo: 40	600 x 6 semanas	2 a 6 (según Ferritina)	15-56 días	Sí	Sí	Sí	No
Donato y col 1994 ⁸¹	Epo (a): 8 Epo (b): 8 Epo (c): 7 Placebo: 9	(a) 150 (b) 300 (c) 750 x 8 semanas	6	21 días	No	Sí	Sí	No
Shannon y col 1995 ⁸²	Epo: 77 Placebo: 80	500 x 6 semanas	6	24 días	Sí	Sí	Sí	No
Ohls y col 1995 ⁸³	Epo: 10 Placebo: 10	1.400 x 2 semana	6	1 días	No	Sí	Sí	No

respuesta al tratamiento con rHuEPO.⁸⁵ La falta de diferencias entre los niños de este estudio tratados con diferentes dosis podría explicarse por el hecho de que los 3 grupos no eran comparables, ya que el que recibió las dosis más altas era también el que tenía mayor severidad clínica; el aporte insuficiente de hierro durante las primeras 2 semanas de tratamiento con rHuEPO también puede haber jugado un rol importante en estos resultados.

El grupo cooperativo europeo⁷⁷ distribuyó al azar a 241 pretérminos de menos de 1.500 g para recibir rHuEPO a 750 UI/kg/semana o ningún tratamiento, desde el día 3 al día 42 de vida, logrando disminuir el número de transfusiones de 1,25 por paciente en el grupo control a 0,8 por paciente en el grupo tratado. Si bien la diferencia fue significativa, el bajo número de transfusiones en ambos grupos (seguramente por haber excluido a niños severamente enfermos) limitó el impacto que la rHuEPO pareció haber tenido.

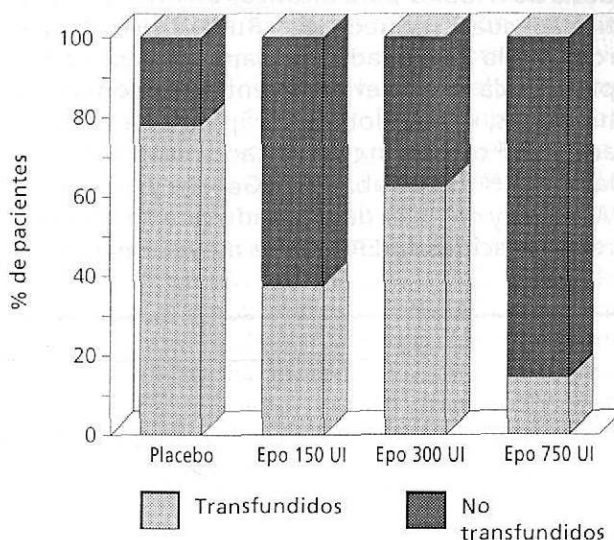
Meyer y col.,⁸⁰ en Sudáfrica, realizaron sobre 80 RN de PN menor de 1.500 g un estudio doble ciego, controlado, con placebo, asignando a la mitad de los niños para recibir rHuEPO a dosis de 600 UI/kg/semana (a partir de la 3ª semana de vida y durante 6 semanas) y a la otra mitad para recibir placebo. Observaron, en el grupo tratado, la reducción a un tercio en el total de transfusiones administradas y en la cantidad de pacientes que las requirieron. Sin embargo, nuevamente en este estudio se relativizaron los resultados obtenidos debido a que la población estudiada era de bajo riesgo, lo que se evidenció claramente por el hecho de que menos de la mitad de los pacientes necesitaron transfusiones.

En nuestro estudio, controlado, ciego y de distribución aleatoria, 32 RN pretérmino de menos de 1.500 g recibieron placebo o rHuEPO a diferentes dosis (150, 300 y 750 UI/kg/semana), desde el día 21 y durante 8 semanas. En el grupo tratado con mayor dosis, logramos disminuir significativamente el porcentaje de niños transfundidos, el número de transfusiones por paciente y el volumen promedio recibido, tanto en comparación con los niños tratados con placebo como con los que recibieron dosis más bajas de rHuEPO (Gráfico 4).⁸¹

El estudio cooperativo norteamericano⁸² comparó 77 pretérminos de menos de 1.250 g tratados con rHuEPO (500 UI/kg/semana, desde la 3ª semana de vida) con 80 niños tratados con placebo, disminuyendo la cantidad de transfusiones por paciente (1,1 vs 1,6) y el volumen transfusional recibido (16,5 ml vs 23,9 ml). La baja incidencia de

transfusiones en este estudio podría explicarse por el hecho de haberse utilizado criterios transfusionales muy estrictos (como, por ejemplo, no transfundir solamente para reponer sangre extraída) y por haber excluido a niños con patologías severas.

Recientemente, en un esfuerzo por disminuir la cantidad de transfusiones en las primeras 2 semanas de vida, Ohls y col. distribuyeron al azar a 20 pretérminos de MBPN para recibir rHuEPO a 1.400 UI/kg/semana (n=10) o placebo (n=10) desde el día 1 al día 14 de vida, logrando disminuir la cantidad de transfusiones de 1,4 por paciente en el grupo placebo a 0,2 por paciente en el grupo tratado con rHuEPO.⁸³



Grupo	n	Pacientes transfundidos n(%)	Vol. medio recibido (ml)	Transfusiones por paciente
Placebo	9	7 (77,8)	46 ± 33	2,0 ± 1,9
Epo 150 UI	8	3 (37,5)	52 ± 51	0,9 ± 1,7
Epo 300 UI	8	5 (62,5)	39 ± 32	1,5 ± 1,6
Epo 750 UI	7	1 (14,3)*	10 (a)	0,1 ± 0,4*

*: p<0,04

(a): única transfusión

En el grupo tratado con EPO a 750 UI/kg/semana, se produjo una disminución significativa (p < 0,04) en el porcentaje de pacientes transfundidos, el volumen promedio de glóbulos transfundidos y la cantidad de transfusiones por paciente. Esta diferencia se observó tanto en comparación con el grupo tratado con placebo como con los grupos tratados con dosis menores de EPO.

GRÁFICO 4
Requerimientos transfusionales

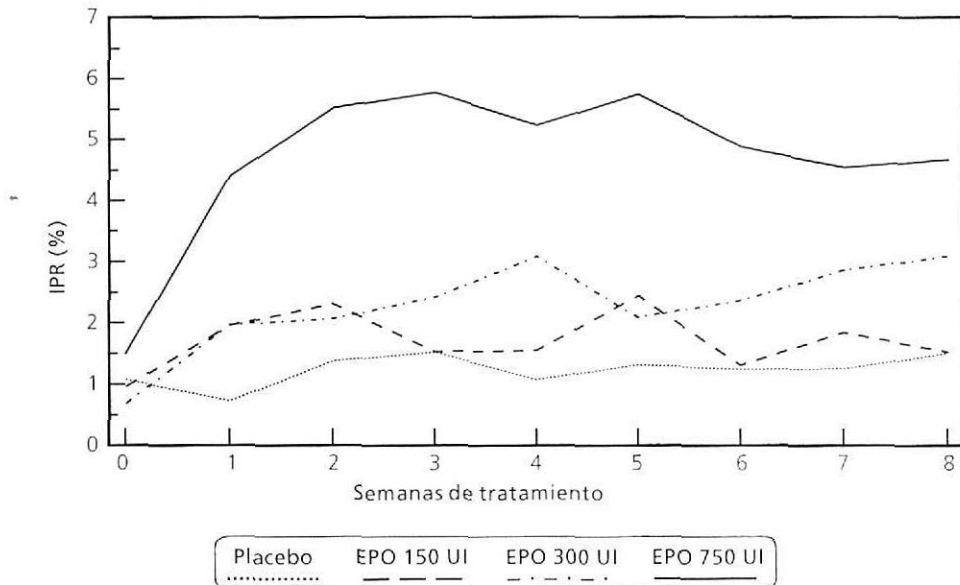
¿Por qué son necesarias dosis elevadas de rHuEPO?

Hay una cantidad posible de explicaciones para justificar el uso de altas dosis de rHuEPO en RN prematuros. En primer lugar, la cantidad de sangre extraída para determinaciones de laboratorio, la sobrevida eritrocitaria acortada y la rápida velocidad de crecimiento que tienen estos niños (p. ej., durante el tratamiento nuestros pacientes duplicaron sus pesos),⁸¹ demandan en el pretérmino de MBPN una producción eritrocitaria aumentada—en relación a la del niño mayor o a la del adulto— para poder alcanzar un nivel adecuado de Hb.⁶⁴

Segundo, existen datos experimentales que apoyan la hipótesis de que son necesarias altas dosis de rHuEPO para alcanzar un nivel terapéutico adecuado en neonatos. Ruth y col. encontraron que la velocidad de desaparición de la EPO plasmática luego del nacimiento, en neonatos no hipóxicos, era el doble de rápida que la de los adultos,⁸⁶ otros han comunicado resultados similares.^{38,67,87,88} Los trabajos de George y col. y los de Widness y col. han demostrado que en animales recién nacidos la EPO tiene mayor depuración

plasmática, vida media acortada, mayor velocidad de producción y volumen de distribución aumentado en comparación con adultos.^{89,90} Shannon y col. han especulado con la posibilidad de que el efecto de un volumen de distribución aumentado podría hacer que los progenitores "blanco" quedaran expuestos a menor cantidad de rHuEPO. Así, como las CFU-E tienen la mayor sensibilidad a la estimulación por EPO,⁹¹ dosis bajas de rHuEPO serían suficientes para inducir su proliferación y diferenciación, pero no para reclutar a las más primitivas BFU-E.⁷⁰

Basados en estos hallazgos, varios autores habían ya enfatizado que los ensayos clínicos de rHuEPO en la AP necesitarían dosis mayores que en los adultos,^{70,71,86} tal como los resultados posteriores lo demostraron claramente. Nosotros no pudimos alcanzar una respuesta reticulocitaria clara en los grupos tratados con 150 y 300 UI/kg/semana en comparación con el grupo tratado con placebo, pero en cambio el perfil del recuento reticulocitario fue francamente diferente en el grupo tratado con 750 UI/kg/semana (Gráfico 5): los reticulocitos aumentaron rápidamente, triplicando su valor basal en la primera semana y se mantuvie-



En el grupo tratado con EPO a 750 UI/kg/semana (—) se produjo un rápido ascenso del índice de producción reticulocitaria (IPR), que al fin de la primera semana de tratamiento había triplicado su valor basal. El IPR se mantuvo elevado durante las 8 semanas que duró el tratamiento, manteniendo siempre diferencias significativas ($p < 0,001$) tanto con el grupo tratado con placebo como con los grupos tratados con dosis menores de EPO.

GRÁFICO 5
Respuesta reticulocitaria

ron elevados posteriormente, manteniendo diferencias significativas ($p < 0,001$) en los valores promedio semanales con los restantes 3 grupos.⁸¹ Halperin y col.⁷⁵ y Messer y col.⁷⁹ han comunicado respuestas similares. Estos resultados sugieren la existencia de una estimulación de la eritropoyesis dosis-dependiente, tal como ha sido documentada para adultos con insuficiencia renal terminal^{11,92} y para donantes de sangre autólogos.⁹³

Suplementos nutricionales necesarios

Existe coincidencia general en que la existencia de depósitos subóptimos de hierro en el momento de comenzar el tratamiento, consecuencia de depósitos deplecionados al nacimiento y pérdida adicional debida a flebotomías excesivas, es uno de los principales factores limitantes de la eficacia de la rHuEPO en RN de MBPN.^{68,70,71,80} Halperin y col. han demostrado que una ingesta diaria de hierro de 7 a 8 mg/kg fue suficiente para mantener niveles séricos estables de hierro en prematuros de MBPN que recibían rHuEPO a dosis de 600 UI/kg/semana.⁷⁵ Messer y col., que trataron grupos con diferentes dosis de rHuEPO, demostraron una correlación inversa significativa entre niveles séricos de hierro y dosis crecientes de rHuEPO, así como entre porcentaje de saturación de transferrina y dosis de rHuEPO.⁷⁹ Actualmente estamos en condiciones de afirmar que la cantidad de hierro a administrar para que el tratamiento con rHuEPO a dosis elevadas sea efectivo no debe ser inferior a 6 mg/kg/día.^{78,79,81,82} Como sugiere Shannon, es probable que la cantidad de hierro disponible sea el principal factor limitante de las dosis de rHuEPO a administrar.⁸⁴ Los aspectos relativos a vía de administración, momento de comienzo y controles de laboratorio adecuados en pretérminos de MBPN permanecen aún en discusión.⁸⁴

Las anemias hemolíticas, independientemente de su etiología, tienen requerimientos aumentados de ácido fólico para poder sostener una eritropoyesis que está varias veces aumentada con respecto a la normal. Nosotros creemos que el mismo razonamiento es válido para la eritropoyesis incrementada inducida por rHuEPO en prematuros tratados y, por tal motivo, administramos elevados suplementos de ácido fólico (2 mg/día). El significado real de este aporte deberá ser dilucidado en el futuro, pero la comunicación de Emmerson y col. demostrando una elevación significativa de la concentración de folato intracelular en hematíes recién formados de prematuros de MBPN que recibían rHuEPO,⁷⁸ parece confirmar nuestra hipótesis.

La vitamina E es un potente agente antioxidante. En los RN pretérmino, en especial los de MBPN, sus niveles plasmáticos y tisulares están disminuidos⁹⁴ y, por lo tanto, sus eritrocitos son anormalmente susceptibles a la lisis por peroxidación.⁹⁵ Oski y Barnes, en 1967, describieron por primera vez el cuadro clínico y de laboratorio de la anemia por déficit de vitamina E.⁹⁶ Estudios posteriores permitieron inferir que esta susceptibilidad a la peroxidación se veía aumentada, en los niños que presentaban el cuadro descrito, por las altas concentraciones de ácido linoleico en las fórmulas entonces utilizadas (que incrementaban directamente su cantidad en la composición lipídica de la membrana del glóbulo rojo) y por la administración de hierro.^{97,98} Por todo lo expuesto, muchos autores consideraron necesario administrar vitamina E en sus ensayos clínicos con rHuEPO, teniendo en cuenta que los niños estaban recibiendo hierro en dosis relativamente altas y a una edad temprana.^{68,70,72,74-76,79,80,82} Sin embargo, las fórmulas modernas, así como la leche materna, contienen cantidades suficientemente bajas de ácido linoleico y elevadas de vitamina E, de manera tal que la relación vitamina E: ácido linoleico excede los 0,6 mg/g, nivel al cual la deficiencia de vitamina E no se manifiesta.⁹⁹ Basado en estos datos, Zipurski realizó su estudio sobre 178 prematuros MBPN distribuidos al azar para recibir vitamina E o placebo, alimentados todos con fórmulas con menos de 12% de ácido linoleico y sin recibir hierro suplementario, no encontrando diferencias entre ambos grupos a las 6 semanas en los valores de Hb, reticulocitos, masa globular total, recuentos plaquetarios o requerimientos transfusionales; su conclusión final fue que, con las fórmulas actuales, no hay evidencia de que la administración de vitamina E sirva para prevenir la AP.⁹⁸ Así, otros autores decidieron no administrarla junto con la rHuEPO,^{73,77,78,81,83} ya sea por no considerarlo necesario de acuerdo a lo ya fehacientemente demostrado por Zipurski o para evitar el riesgo de exponer a los pacientes a alguna de sus posibles toxicidades (hepatomegalia, agregación plaquetaria, enterocolitis necrotizante, etc).^{98,100-103} Analizando desde este punto de vista todos los estudios publicados, no se han encontrado diferencias entre los resultados obtenidos con su uso o sin él y tampoco se han descrito cuadros asimilables a la anemia por déficit de vitamina E en los ensayos en que ésta no se ha utilizado; por lo tanto, en nuestra opinión, su administración no es necesaria.

Relación entre respuesta al tratamiento y estado clínico del paciente

Un punto importante a considerar al evaluar los resultados de los estudios publicados es el de los criterios de inclusión utilizados. La mayoría de los ensayos han excluido a los pacientes que presentaban enfermedades de máxima gravedad, ya sea al comienzo del tratamiento o bien si éstas aparecían, complicando la evolución durante el mismo. A diferencia de éstos, al diseñar nuestro estudio⁸¹ decidimos no excluir a los pacientes con patologías graves y/o aquéllos que presentaran complicaciones severas (enterocolitis necrotizante, sepsis, etc.) durante el tratamiento, ya que estos prematuros "enfermos" se beneficiarían más con un tratamiento efectivo con rHuEPO que los prematuros "sanos". Brown y col. han comunicado que la cantidad promedio de transfusiones recibidas después de las 2 semanas de vida era de $2,8 \pm 3,0$ por niño en una unidad de terapia intensiva de máxima complejidad, versus $0,4 \pm 1,0$ por niño en una unidad de complejidad intermedia.⁴⁷ Considerando que la administración de rHuEPO podría llegar a eliminar un tercio de todas las transfusiones,⁴⁷ estimamos que solamente se podrían alcanzar resultados estadísticamente considerables si esta población era incluida en el estudio. Recientemente, Shannon,⁸⁴ Strauss¹⁰³ y Attias¹⁰⁴ han coincidido con nuestro criterio de que la investigación de la utilidad de la rHuEPO debe ser fundamentalmente dirigida a esta población "de alto riesgo".

Efectos colaterales

Como los eritrocitos, granulocitos y plaquetas derivan de una misma célula madre pluripotencial ("stem-cell"), se planteó la posibilidad de que la marcada estimulación de la eritropoyesis producida por la rHuEPO podría resultar en una disminución recíproca de la granulocitopoyesis y la trombopoyesis, a través de un mecanismo de competición por estas "células madres".³⁷ De hecho, algunos estudios han descripto disminución del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) circulantes como consecuencia del tratamiento con rHuEPO en prematuros MBPN. Esta neutropenia relacionada con rHuEPO no parece ser debida a una acción tóxica directa, ya que solamente ha sido comunicada en neonatos,^{68,72,74,75} pero no así en adultos o niños mayores en tratamiento con rHuEPO, aun a dosis tan elevadas como 1.500 UI/kg/semana.^{11,92,105} Migliaccio & Migliaccio demostraron que los progenitores fetales expuestos a grandes concentraciones de EPO in vitro, sufrían

una marcada disminución de la producción granulocito-macrófago a medida que la eritropoyesis se incrementaba,¹⁰⁶ efecto no observable en células de adulto.¹⁰⁷ Una posible explicación para este efecto ha sido aportada fundamentalmente por los resultados comunicados por Christensen y col., que sostienen la hipótesis de que la neutropenia es consecuencia de una modulación "hacia abajo" de la producción de neutrófilos por parte de progenitores fetales sensibles al factor estimulante de colonias-granulocítico (G-CSF) que expresan también receptores para EPO.^{108,109} Sin embargo, otros autores no han obtenido resultados similares in vitro.¹¹⁰

Las observaciones clínicas también han arrojado resultados conflictivos. Halperin y col.,^{68,75} Ohls & Christensen⁷² y Beck y col.⁷⁴ han calificado a la neutropenia como el mayor efecto adverso del tratamiento con rHuEPO. Sin embargo, la mayoría de las últimas comunicaciones no han podido demostrar una caída significativa del RAN asociada al tratamiento.^{70,73,76-83} Más aún, en nuestro estudio hemos detectado una disminución del RAN durante el período de estudio en niños que recibían placebo (Tabla 5).⁸¹ Coincidentemente, Shannon y col. comunicaron que, sobre 32 niños de su estudio que presentaron RAN menores de 1.000 por mm³, 15 pertenecían al grupo tratado con rHuEPO y 17 al tratado con placebo.⁸² En los estudios en los que se investigó, no se pudo encontrar correlación inversa significativa entre los recuentos de reticulocitos y de neutrófilos.^{74,79,81} De acuerdo a estos resultados, y como ha sido sugerido por varios autores, la neutropenia no parece ser consecuencia del tratamiento con rHuEPO, sino que una relativa disminución del RAN durante los primeros meses de vida parece ser normal en los RN pretérmino de MBPN.^{75,79,111}

Una de las incógnitas que se planteaban antes

TABLA 5
Incidencia de neutropenia en relación al
tratamiento recibido
(dosis de EPO en UI/kg/semanas)

Tratamiento	Número de pacientes	
	Neutropenia <1000 n(%)	Neutropenia <500 n(%)
Placebo	3/7 (42,8)	1/7 (14,3)
EPO (150 UI)	6/8 (75,0)	1/8 (12,5)
EPO (300 UI)	4/8 (50,0)	0/8 (0,0)
EPO (750 UI)	6/7 (85,7)	1/7 (14,3)

de comenzar a utilizar la rHuEPO en RN prematuros de MBPN era si su administración no llevaría a una inhibición de la producción de EPO endógena.^{32,65} Varios trabajos ya han demostrado que los niveles séricos basales de EPO son similares en los pacientes en tratamiento con rHuEPO que en los no tratados,^{75,76,81} por lo tanto, la administración de rHuEPO no parece inhibir la producción de EPO endógena.

Hasta la fecha, todos los ensayos publicados coinciden en lo relativo a la inocuidad de la rHuEPO, independientemente de la dosis administrada.^{70,72-83} No se han descrito hipertensión arterial, convulsiones ni disfunción de órganos; no se han producido aumentos excesivos en los valores de Hto, que podrían llevar a un incremento excesivo de la viscosidad sanguínea; ningún paciente sufrió reacciones locales severas en el sitio de la inyección. La administración de la droga por vía endovenosa, en los casos en que se utilizó, tampoco se asoció con ninguna manifestación adversa.^{70,73,74,83}

La única observación a tener en cuenta es la realizada por Emmerson y col.⁷⁸: 2 de sus 16 pacientes tratados con rHuEPO fallecieron de muerte súbita 4 semanas después de haber finalizado el tratamiento. Sin embargo, ninguna relación causa-efecto pudo ser establecida y este hecho no se ha repetido en ninguna de las numerosas comunicaciones realizadas hasta la fecha. Dado que se sabe que los RN de MBPN tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir síndrome de muerte súbita infantil que los demás niños,¹¹² este hallazgo parece haber sido puramente casual.

La aparición de anticuerpos anti-EPO no ha sido comunicada hasta ahora por ninguno de los grupos que han trabajado sobre el tema.

Es interesante destacar la observación realizada por algunos autores en relación al tratamiento con rHuEPO y la permeabilidad del ductus arterioso. En el estudio de Meyer y col., sólo 2 de 40 niños tratados con rHuEPO desarrollaron un ductus sintomático mientras que en el grupo tratado con placebo su incidencia fue de 7 sobre 40 pacientes.⁸⁰

Ohls y col. encontraron una diferencia significativa ($p < 0,005$) entre la cantidad de niños que recibieron tratamiento por ductus arterioso permeable en el grupo tratado con placebo (5 de 10) y el grupo tratado con rHuEPO (0 de 10).⁸³ La estimulación de las células endoteliales con EPO, *in vitro*, lleva a un aumento en la producción de endotelina-1,¹¹³ una sustancia que ha demostra-

do tener efecto vasoconstrictor en fetos animales.¹¹⁴ Ohls y col. han hipotetizado que este mecanismo podría ser responsable de la menor cantidad de pacientes con ductus que requirieron tratamiento entre los niños tratados con rHuEPO.⁸³ Este hallazgo deberá ser investigado próximamente.

Costo del tratamiento

La relación costo-beneficio del tratamiento ha sido investigada por Ohls y col.: analizando los costos de 14 días de tratamiento con rHuEPO a su grupo de RN de MBPN, llegaron a la conclusión de que el costo por paciente era significativamente menor en el grupo tratado con rHuEPO (U\$S 129) que en el que recibió placebo (U\$S 256).⁸³ En su estudio, Shireman y col. han llegado a resultados similares.¹¹⁵

Conclusiones y perspectivas

En resumen, la mayoría de los autores coinciden en que el tratamiento con rHuEPO a dosis superiores a 500 UI/kg/semana parece no traer complicaciones, induce una marcada estimulación de la eritropoyesis y disminuye considerablemente los requerimientos transfusionales en RN de MBPN. Comenzar el tratamiento a las 2 ó 3 semanas de vida y continuarlo durante 6 a 8 semanas parece ser el esquema de administración que se ha demostrado efectivo según la evidencia bibliográfica. En cambio, aún no está claramente establecida la utilidad de su administración desde las primeras horas de vida para disminuir el requerimiento transfusional en los primeros 15 días.

Sin embargo, su uso no debe hacer olvidar la necesidad de establecer criterios transfusionales estrictos, los cuales ya han previamente demostrado ser útiles para reducir significativamente el número de transfusiones en RN enfermos.^{116,117} De hecho, en uno de estos estudios la redefinición de estos criterios fue tan efectiva como el tratamiento con rHuEPO.¹¹⁷ Los datos comunicados por la Universidad de Iowa son demostrativos de la importancia que pueden adquirir otros factores que no sean el tratamiento farmacológico con rHuEPO. Allí, el porcentaje de prematuros de menos de 1.500 g que recibieron transfusiones fue disminuyendo desde 78% en 1989, a 52% en 1991 y a 32% en 1993. Este descenso se atribuyó a la conjunción de varios factores, como la incorporación del tratamiento con surfactante, el uso de mejores respiradores, la extracción de menores volúmenes de sangre para laboratorio y la aplicación de criterios transfusionales conservadores.¹⁰³

Desde este punto de vista, algunos autores siguen todavía rechazando la indicación de la rHuEPO como tratamiento de rutina en la AP,^{118,119} poniendo énfasis en los nuevos aportes que podrían minimizar la exposición de estos prematuros a los hemoderivados, como: a) La utilización de microtécnicas de laboratorio que requieran cada vez menor cantidad de sangre; b) Adoptar un programa transfusional de donante limitado ("dador único"), cuya utilidad fue comunicada por Liu y col. al demostrar que una unidad de sangre podía ser usada durante 35 días sin complicaciones;¹²⁰ c) Para algunos casos especiales, limitaciones a las indicaciones de transfusiones basadas en parámetros fisiológicos tales como oxigenación tisular y compensación cardíaca, ya que existe evidencia sugestiva de que en un número de estos prematuros los mecanismos compensatorios son suficientes para evitar la hipoxia tisular (siempre que los niveles de Hb no sean inferiores a 6,5 g/dl).¹²¹

En conclusión, opinamos que su utilización rutinaria parece estar justificada para disminuir la probabilidad de ocurrencia de complicaciones transfusionales en esta población de muy alto riesgo, aunque simultáneamente se deberán realizar los máximos esfuerzos para limitar los criterios transfusionales y disminuir los volúmenes de sangre extraídos para análisis.

Por último, queda todavía por establecer la utilidad del agregado de otras citoquinas al tratamiento con rHuEPO para potenciar sus resultados. Westwood y col.¹²² evaluaron el efecto de la adición de interleukina-3, factor de crecimiento-granulocito macrófago (GM-CSF) y factor de crecimiento-célula madre (SCF) al cultivo de progenitores eritropoyéticos de pretérminos de MBPN, en presencia de EPO. Con todas ellas se obtuvo un aumento del número de colonias similar al obtenido en adultos, observándose que el efecto aditivo más potente para la EPO se producía con el SCF, por lo cual los autores sugieren la investigación de esta combinación para el tratamiento de la AP.

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA POR INCOMPATIBILIDAD Rh

La incidencia de EHIRh se ha reducido muy significativamente con el uso profiláctico de la inmunoglobulina anti-D administrada a la madre,¹²³ aunque persiste aún un pequeño número de pacientes sensibilizadas que tendrán hijos con EHIRh severa. En años recientes, y gracias al advenimiento de grandes avances técnicos, el uso de las

transfusiones intrauterinas (TIU) ha mejorado considerablemente el tratamiento de la enfermedad, disminuyendo marcadamente la mortalidad intrauterina por hydrops fetal, así como la cantidad de exsangineotransfusiones (EST) y transfusiones requeridas por los niños al nacimiento y en los días inmediatamente posteriores.¹²⁴

¿Qué es la anemia hiporregenerativa tardía de la EHIRh?

Las TIU tienen una doble finalidad: a) elevar los niveles de Hb en el feto, previniendo la hipoxia y el hydrops; b) aprovechar el efecto marcadamente inhibitor de las transfusiones múltiples sobre la eritropoyesis,¹²⁵ para evitar así la producción de hematíes destinados a ser sensibilizados y destruidos. Como consecuencia no deseada entre las 2 y 6 semanas posteriores al nacimiento se pone de manifiesto una "anemia tardía" severa, caracterizada por reticulocitopenia y niveles inapropiadamente bajos de EPO.^{126,127} Como se ha observado que en estos casos la reactivación espontánea de la eritropoyesis recién se produce entre el 2º y el 4º mes después del nacimiento,^{124,126} estos niños pueden necesitar varias transfusiones durante dicho período.

Millard y col.¹²⁶ estudiaron la respuesta reticulocitaria y los niveles de EPO en 12 niños tratados con TIU: observaron que, antes de la primera transfusión posnatal, el recuento reticulocitario promedio era de 0,8% y la concentración sérica promedio de EPO de 23 mU/ml, valores similares a los publicados por Stockmann y col.²⁶ y por Shannon y col.²⁹ para niños con AP.

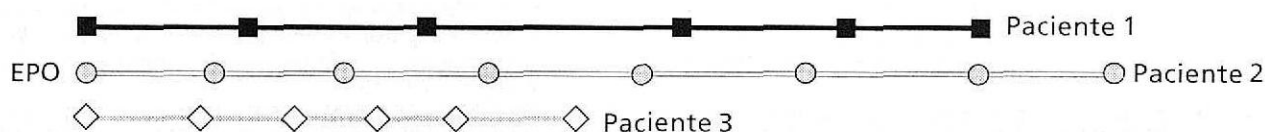
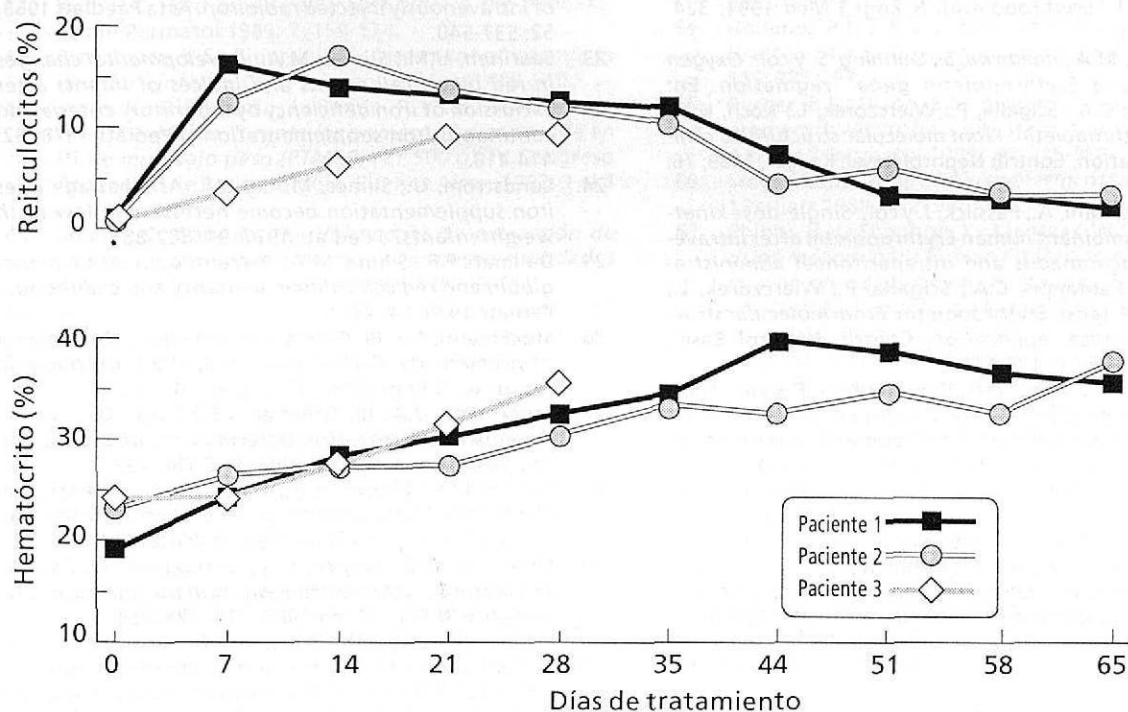
Tratamiento con rHuEPO

Basados en estos hallazgos, Ohls y col. trataron a 2 niños con esta patología con rHuEPO a 1.000 UI/kg/semana, logrando incremento reticulocitario a los 5 días de terapia y ascenso del Hto al 10º día.¹²⁸ Poco después, Scaradavou y col. comunicaron una respuesta similar en 4 pacientes tratados con rHuEPO a 600 UI/kg/semana.¹²⁹ Nosotros tratamos a 3 pacientes, entre los 30 y 46 días de vida, cuando sus valores de Hto habían descendido a niveles que requerían transfusión inmediata (19% a los 46 días, 23% a los 46 días, y 24% a los 30 días, respectivamente) y la reticulocitopenia era persistente (1,0%, 1,0% y 0,7%, respectivamente). Todos habían recibido 3 TIU (la última entre 2 y 3 semanas antes del parto) y una EST en las primeras 24 hs de vida; uno de los niños había recibido también una transfusión de glóbulos sedimentados a las 30 hs. Administramos dosis de 250 UI/kg,

3 veces por semana, vía subcutánea, logrando un marcado ascenso de reticulocitos a la semana de tratamiento y un gradual y sostenido ascenso de los valores de Hto (Gráfico 6).¹³⁰ Ninguno de estos 9 niños recibió transfusiones luego de

comenzado el tratamiento.

Actualmente se encuentran en marcha algunos estudios prospectivos destinados a confirmar la utilidad y evaluar los posibles efectos adversos de esta modalidad de tratamiento. ■



El paciente 1 (—■—) comenzó tratamiento a los 46 días de vida con Hto 19% y reticulocitos 1,0%. A los 7 días tenía Hto 24% y reticulocitos 16,2%, alcanzó un Hto máximo de 39% a los 44 días y los reticulocitos se mantuvieron elevados durante las 8 semanas que duró el mismo.

El paciente 2 (—○—) comenzó tratamiento a los 46 días de vida con Hto 23% y reticulocitos 1,0%. A los 7 días tenía Hto 26% y reticulocitos 12,5%, alcanzó un Hto máximo de 37% a los 65 días y los reticulocitos se mantuvieron elevados durante las 9 semanas que duró el mismo.

El paciente 3 (—◇—) comenzó tratamiento a los 30 días de vida con Hto 24% y reticulocitos 0,7%. A los 7 días mantenía el mismo Hto, con reticulocitos de 3,6%, alcanzó un Hto máximo de 35% a los 27 días y los reticulocitos se mantuvieron elevados durante las 4 semanas que duró el mismo.

GRÁFICO 6
Respuesta al tratamiento con rHuEPO en 3 pacientes

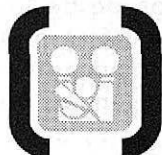
BIBLIOGRAFIA

1. Semenza, G.L.: *Regulation of Erythropoietin production. New insights into molecular mechanisms of oxygen homeostasis*. Hematol Oncol Clin NA 1994; 8: 863-884.
2. Koury, M.J.; Bondurant, M.C.: *The molecular mechanism of Erythropoietin action*. Eur J Biochem 1992; 210: 649-655.
3. Krantz, S.B.: *Erythropoietin*. Blood 1991; 77: 419-425.
4. Lacombe, C.; Da Silva, J.L.; Bruneval, P. y col.: *Peritubular cells are the site of Erythropoietin synthesis in the murine hypoxic kidney*. J Clin Invest 1988; 81: 620-624.
5. Erslev, A.J.: *Erythropoietin*. N Engl J Med 1991; 324: 1339-1341.
6. Goldberg, M.A.; Imagawa, S.; Dunning, S. y col.: *Oxygen sensing and Erythropoietin gene regulation*. En: Baldamus, C.A.; Scigalla, P.; Wierczorek, L.; Koch, K.M. (eds): *Erythropoietin: From molecular structure to clinical application*. Contrib Nephrol Basel, Karger, 1989; 76: 39-56.
7. Kampf, D.; Kahl, A.; Passlick, J. y col.: *Single-dose kinetics of recombinant human Erythropoietin after intravenous, subcutaneous and intraperitoneal administration*. En: Baldamus, C.A.; Scigalla, P.; Wierczorek, L.; Koch, K.M. (eds): *Erythropoietin: From molecular structure to clinical application*. Contrib Nephrol Basel, Karger, 1989; 76: 106-111.
8. Macdougall, I.C.; Roberts, D.E.; Neubert, P. y col.: *Pharmacokinetics of intravenous, intraperitoneal, and subcutaneous recombinant Erythropoietin in patients on CAPD. A rationale for treatment*. En: Baldamus, C.A.; Scigalla, P.; Wierczorek, L.; Koch, K.M. (eds): *Erythropoietin: From molecular structure to clinical application*. Contrib Nephrol Basel, Karger, 1989; 76: 112-121.
9. Jacobs, K.; Schainaker, C.; Rubersdorf, F. y col.: *Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human Erythropoietin*. Nature 1985; 313: 806-810.
10. Lin, F.K.; Linch, F.; Browne, J.K. y col.: *Expression of the human Erythropoietin*. Gen Proc Natl Acad S 1985; 82: 7580-7584.
11. Eschbach, J.W.; Egrie, J.C.; Downing, M.R. y col.: *Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human Erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial*. N Engl J Med 1987; 316: 73-78.
12. Gimenez, L.F.; Scheel, P.J.: *Clinical application of recombinant Erythropoietin in renal dialysis patients*. Hematol Oncol Clin N A 1994; 8: 913-926.
13. Henry, D.H.: *Clinical application of recombinant Erythropoietin in anemic cancer patients*. Hematol Oncol Clin N A 1994; 8: 961-973.
14. Means, R.T.: *Clinical application of recombinant Erythropoietin in anemia of chronic disease*. Hematol Oncol Clin N A 1994; 8: 934-944.
15. Miller, C.B.; Mills, S.: *Erythropoietin after bone marrow transplantation*. Hematol Oncol Clin N A 1994; 8: 975-992.
16. Mittelman, M.; Lessin, L.S.: *Clinical application of recombinant Erythropoietin in myelodysplasia*. Hematol Oncol Clin N A 1994; 8: 993-1009.
17. Goodnough, L.T.: *Clinical application of recombinant Erythropoietin in the perioperative period*. Hematol Oncol Clin N A 1994; 8: 1011-1020.
18. Glaspy, J.A.; Chap, L.: *The Clinical application of recombinant Erythropoietin in the HIV-infected patient*. Hematol Oncol Clin N A 1994; 8: 945-959.
19. Lipper, E.; Ross, G.; Pauld, P.: *Survival and outcome of infants <800 grams*. Am J Obst Gynecol 1990; 163: 146-150.
20. Bancalari, E.: *Avances recientes en el manejo del RN críticamente enfermo*. 30° Congreso Argentino de Pediatría. Santa Fe, 1994; 25 al 29 de setiembre.
21. Oski, F.A.; Naiman, J.L.: *Hematologic problems of the newborn*. 2nd Ed Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1972, p. 11.
22. Garby, L.; Sjolín, S. y col.: *Studies on erythrokinetics in infancy. III. Plasma disappearance and red cell uptake of intravenously injected radioiron*. Acta Paediatr 1963; 52: 537-540.
23. Saarinen, U.M.; Siimes, M.A.: *Developmental changes in red blood cell counts and indices of infants after exclusion of iron deficiency by laboratory criteria and continuous iron supplementation*. J Pediatr 1978; 92: 414-418.
24. Lundström, U.; Siimes, M.A. y col.: *At what age does iron supplementation become necessary in low birth weight infants?* J Pediatr 1977; 91: 882-885.
25. Dallman, P.R.; Siimes, M.A.: *Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood*. J Pediatr 1979; 94: 28-33.
26. Stockmann, J.A. III; García, J.F.; Oski, F.A.: *The anemia of prematurity: Factors governing the Erythropoietin response*. N Engl J Med 1977; 296: 647-650.
27. Stockmann, J.A. III; Graeber, J.E.; Clark, D.A. y col.: *Anemia of prematurity: Determinants of Erythropoietin response*. J Pediatr 1984; 105: 786-792.
28. Brown, M.S.; Phibbs, R.H.; García, J.F. col.: *Postnatal changes in Erythropoietin levels in untransfused premature infants*. J Pediatr 1983; 103: 612-617.
29. Shannon, K.M.; Naylor, G.S.; Torkildson, J.C.; y col.: *Circulating erythroid progenitors in the anemia of prematurity*. N Engl J Med 1987; 317: 728-733.
30. Rhondeau, S.M.; Christensen, R.D.; Ross, M.P. y col.: *Responsiveness to recombinant human Erythropoietin of marrow erythroid progenitors from infants with the "anemia of prematurity"*. J Pediatr 1988; 112: 935-940.
31. Brown, M.S.; García, J.F.; Phibbs, R.H. y col.: *Decreased response of plasma immunoreactive Erythropoietin to "available oxygen" in anemia of prematurity*. J Pediatr 1984; 105: 793-798.
32. Ross, M.P.; Christensen, R.D.; Rothstein, G. y col.: *A randomized trial to develop criteria for administering erythrocyte transfusions to anemic preterm infants 1 to 3 months of age*. J Perinatol 1989; 246-253.
33. Emmerson, A.J.B.; Westwood, N.B.; Rackman, R.A. y col.: *Erythropoietin responsive progenitors in anaemia of prematurity*. Arch Dis Child 1991; 66: 810-816.
34. Forestier, F.; Daffos, F.; Catherine, N. y col.: *Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood*. Blood 1991; 77: 2360-2363.
35. Yamashita, H.; Kukita, J.; Ohga, S. y col.: *Serum Erythropoietin levels in term and preterm infants during the first year of life*. Am J Pediatr Hematol Oncol 1994; 16: 213-218.
36. Vivas, N.; Gonzalez, E.; Marangunic, L. y col.: *Niveles de eritropoyetina (EPO) en recién nacidos de término con peso adecuado a la edad gestacional (RNTPAEG) y en prematuros con peso menor de 1.500 g (PTMBP)*. IV Congreso Argentino de Perinatología. Buenos Aires, 1992; 1 al 4 de setiembre.
37. Christensen, R.D.: *Recombinant erythropoietic growth*

- factors as an alternative to erythrocyte transfusion for patients with "Anemia of prematurity". *Pediatrics* 1989; 83: 793-795.
38. Shannon, K.: *Anemia of prematurity: progress and prospects*. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 14-20.
 39. Dallman, P.R.: *Anemia of prematurity*. *Ann Rev Med* 1981; 32: 143-160.
 40. Schooley, J.C.; Mahlmann, L.J.: *Erythropoietin production in the anephric rat. I. Relationship between nephrectomy, time of hypoxic exposure, and erythropoietin production*. *Blood* 1972; 39: 31-35.
 41. Strauss, R.G.: *Transfusion therapy in neonates*. *Am J Dis Child* 1991; 145: 904-911.
 42. Kim, H.C.: *Red blood cell transfusion in the neonate*. *Semin Perinatol* 1983; 7: 159-174.
 43. Blanchette, V.S.; Zipursky, A.: *Assesment of anemia in newborn infants*. *Clin Perinatol* 1984; 11: 489-510.
 44. Vivas, N.; DiGregorio, J.; Rendo, P. y col.: *Volumen de sangre extraído durante los primeros 7 días de vida en PT de muy bajo peso (PTMBP) (<1.500 g)*. IV Congreso Argentino de Perinatología. Buenos Aires, 1992; 1 al 4 de septiembre.
 45. Solana, C.; Largaña, M.: *Volúmenes de extracción de sangre en prematuros de muy bajo peso en cuidados intensivos*. *Arch Arg Pediatr* 1986; 84: 249-251.
 46. Sacher, R.A.; Luban, N.L.C.; Strauss, R.G.: *Current practice and guidelines for the transfusion of cellular blood components in the newborn*. *Transf Med Rev* 1989; 3: 39-54.
 47. Brown, M.S.; Berman, E.R.; Luckey, D.: *Prediction of the need for transfusion during anemia of prematurity*. *J Pediatr* 1990; 116: 773-778.
 48. Lujan, S.; Solana, C.; Largaña, M.: *Transfusiones de productos sanguíneos en neonatos de muy bajo peso al nacer*. *Arch Arg Pediatr* 1994; 92: 147-151.
 49. Hudson, I.; Cooke, A.; Holland, A. et al: *Red cell volume and cardiac output in anaemic preterm infants*. *Arch Dis Child* 1990; 65: 672-675.
 50. Kevy, S.V.: *Red cell transfusion*. En: Nathan, D.G.; Oski, F.A. (eds): *Hematology of infancy and childhood*, 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders Co., 1993, p. 1769-1780.
 51. Seefe, L.B.: *Transfusion-associated hepatitis B: Past and present*. *Transf Med Rev* 1988; 2: 204-206.
 52. Aach, R.D.; Szmunes, W. y col.: *Serum alanine aminotransferase of donors in relation to the risk of non-A, non-B hepatitis in recipients: The transfusion-transmitted viruses study*. *N Engl J Med* 1981; 304: 989-991.
 53. Adler, H.J.; Holland, P.V. y col.: *Post-transfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis B-positive donors*. *Arch Intern Med* 1972; 77: 691-694.
 54. Zuck, T.F.; Rose, V. y col.: *Experience with a transfusion recipient education program about hepatitis C*. *Transfusion* 1990; 30: 759-769.
 55. Menitove, J.E.; Richards, W.A. y col.: *Early US experience with anti HCV kit in blood donors*. *Lancet* 1990; 336: 244-245.
 56. Taylor, P.E.; Stevens, J. y col.: *Human T-cell Lymphotropic virus in volunteer blood donors*. *Transfusion* 1990; 30: 783-787.
 57. Robert-Guroff, M.; Weiss, S.H. y col.: *Prevalence of antibodies to HTLV-I, -II and III in intravenous drug abusers from an AIDS endemic region*. *JAMA* 1986; 255: 3133-3136.
 58. Lee, H.; Swanson, P. y col.: *High rate of HTLV-II infection in seropositive IV drug abusers in New Orleans*. *Science* 1989; 244: 471-472.
 59. Matutes, E.: *HTLV-I en Sud América*. XII Congreso Argentino de Hematología. Pinamar, Buenos Aires, 1995; 8 al 11 de noviembre.
 60. Gioseffi, O.N.; Fantl, D.; Nucifora, E. y col.: *Adult T Leukemia-Lymphoma (ATLL)/HTLV-1 in Argentina: Report of the three first cases*. XXV Congress of the International Society of Hematology, Cancun, México, 1994; 17-21 de abril.
 61. DePalma, L.; Luban, N.L.C.: *Blood components therapy in the perinatal period: guidelines and recommendations*. *Sem Perinatol* 1990; 14: 403-415.
 62. Tegtmeier, G.E.: *The use of Cytomegalovirus-screened blood in neonates*. *Transfusion* 1988; 28: 201-203.
 63. Adler, S.P.: *Transfusion-acquired CMV infection in premature infants*. *Transfusion* 1989; 29: 278-279.
 64. Holland, P.V.: *Prevention of transfusion-associated Graft-versus-Host Disease*. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 285-291.
 65. Berger, R.S.; Dixon, S.L.: *Fulminant transfusion-associated graft-versus-host disease in a premature infant*. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 945-950.
 66. Stockmann, J.A.III: *Erythropoietin: off again, on again*. *J Pediatr* 1988; 112: 906-908.
 67. Phibbs, R.H.; Shannon, K.; Mentzer, W.C.: *Rationale for using recombinant human Erythropoietin to treat anemia of prematurity*. En: Baldamus, C.A.; Scigalla, P.; Wiecek, K.; Koch, K.M. (eds): *Erythropoietin: From molecular structure to clinical application*. Contrib Nephrol, Basel, Karger 1989; 76: 324-329.
 68. Halperin, D.S.; Wacker, P.; Lacourt, G. y col.: *Effects of recombinant human Erythropoietin in infants with the anemia of prematurity: A pilot study*. *J Pediatr* 1990; 116: 779-786.
 69. Mentzer, W.C.; Shannon, K.M.; Abels, R.I. y col.: *A randomized, placebo-controlled clinical trial of recombinant human Erythropoietin in the anemia of prematurity*. En: Gurland, H.J.; Moran, J.; Samtleben, W.; Scigalla, P.; Wiecek, L. (eds): *Erythropoietin in renal and nonrenal anemias*. Contrib Nephrol, Basel, Karger 1991; 88: 306-312.
 70. Shannon, K.M.; Mentzer, W.C.; Abels, R.I. y col.: *Recombinant human Erythropoietin in the anemia of prematurity: Results of a placebo-controlled pilot study*. *J Pediatr* 1991; 118: 949-955.
 71. Obladen, M.; Maier, R.; Segerer, H. y col.: *Efficacy and safety of recombinant human Erythropoietin to prevent the anaemias of prematurity. European randomized multicenter trial*. En: Gurland, H.J.; Moran, J.; Samtleben, W.; Scigalla, P.; Wiecek, L. (eds): *Erythropoietin in renal and non-renal anemias*. Contrib Nephrol, Basel, Karger 1991; 88: 314-326.
 72. Ohls, R.K.; Christensen, R.D.: *Recombinant Erythropoietin compared with erythrocyte transfusion in the treatment of anemia of prematurity*. *J Pediatr* 1991; 119: 781-788.
 73. Carnielli, V.; Montini, G.; DaRiol, R. y col.: *Effect of high doses of human recombinant Erythropoietin on the need for blood transfusions in preterm infants*. *J Pediatr* 1992; 121: 98-102.
 74. Beck, D.; Massery, E.; Meyer, M. y col.: *Weekly intravenous administration of recombinant human Erythropoietin in infants with the anemia of prematurity*. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 767-772.
 75. Halperin, D.S.; Felix, M.; Wacker, P. y col.: *Recombinant human Erythropoietin in the treatment of infants with anaemia of prematurity*. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 661-667.
 76. Soubasi, V.; Kremenopoulos, G.; Diamandi, E. y col.: *In*

- which neonates does early recombinant human Erythropoietin treatment prevent anemia of prematurity? Results of a randomized, controlled study. *Pediatr Res* 1993; 34: 675-679.
77. Maier, R.F.; Obladen, M.; Scigalla, P. y col.: The effect of Epoetin beta (recombinant human Erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 1173-1178.
 78. Emmerson, A.J.B.; Coles, H.J.; Stern, C.M.M. y col.: Double blind trial of recombinant human Erythropoietin in preterm infants. *Arch Dis Child* 1993; 68: 291-296.
 79. Messer, J.; Haddad, J.; Donato, L. y col.: Early treatment of premature infants with recombinant human Erythropoietin. *Pediatrics* 1993; 92: 519-523.
 80. Meyer, M.P.; Meyer, J.H.; Commerford, A. y col.: Recombinant human Erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity: Results of a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 1994; 93: 918-923.
 81. Donato, H.; Di Gregorio, J.; Schwartzman, G. y col.: Tratamiento de la anemia del prematuro (AP) con altas dosis de eritropoyetina humana recombinante (rHuEpo). Resultados de un estudio randomizado comparando tres dosis diferentes. 30º Congreso Argentino de Pediatría, Santa Fe, 1994; 25 al 29 de setiembre.
 82. Shannon, K.M.; Keith, J.F.; Mentzer, W.C. y col.: Recombinant human Erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95: 1-8.
 83. Ohls, R.K.; Osborne, K.A.; Christensen, R.D.: Efficacy and cost analysis of treating very low birth weight infants with Erythropoietin during their first two weeks of life: A randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1995; 126: 421-426.
 84. Shannon, K.M.: Recombinant Erythropoietin in anemia of prematurity: Five years later. *Pediatrics* 1993; 92: 614-616.
 85. Haga, P.; Bechensteen, A.G.; Halvorsen, S.: Erythropoietin (EPO) treatment of protein and iron supplemented premature AGA infants. *Pediatr Res* 1992; 31: 267A.
 86. Ruth, V.; Widness, J.; Clemons, G. y col.: Postnatal changes in serum immunoreactive Erythropoietin in relation to hypoxia before and after birth. *J Pediatr* 1990; 116: 950-954.
 87. Eckardt, K.U.; Boutellier, U.; Kurtz, A. y col.: Rate of Erythropoietin formation in humans in response to acute hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol* 1989; 66: 1785-1788.
 88. Urabe, A.; Takaku, F.; Mizoguchi, H. y col.: Effect of recombinant human Erythropoietin on the anemia of chronic failure. *Int J Cell Cloning* 1988; 6: 179-191.
 89. George, J.W.; Bracco, C.; Shannon, K. y col.: Response of Rhesus monkeys to recombinant human Erythropoietin: Comparison of adults and infants. *Pediatr Res* 1989; 25: 269A.
 90. Widness, J.A.; Veng-Pedersen, P.; Modi, N.B. y col.: Developmental differences in Erythropoietin pharmacokinetics: Increased clearance and distribution in fetal and neonatal sheep. *J Pharmacol Exp Therap* 1992; 261: 977-984.
 91. Eaves, C.J.; Eaves, A.C.: Erythropoietin (Ep) dose-response curves for three classes of erythroid progenitors in normal human marrow and in patients with Polycythemia Vera. *Blood* 1978; 52: 1196-1210.
 92. Eschbach, J.W.; Kelly, M.R.; Haley, N.R. y col.: Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human Erythropoietin. *N Engl J Med* 1989; 321: 158-163.
 93. Bresma, D.H.; Kraaijenhagen, R.J.; Dalmulder, J. y col.: Recombinant human Erythropoietin in autologous blood donors: A dose-finding study. *Br J Haematol* 1994; 86: 30-35.
 94. Dju, M.Y.; Mason, K.E.; Filer, L.J. Jr.: Vitamine E (tocopherol) in human fetuses and placentae. *Etudes Neonatales* 1952; 1: 49-62.
 95. Johnson, L.; Schaffer, D.; Boggs, T. y col.: Vitamin E Rx of retrolental fibroplasia (R.L.F.) grade III or worse. *Pediatr Res* 1980; 14: 601A.
 96. Oski, F.A.; Barness, L.A.: Vitamin E deficiency: A previously unrecognized cause of hemolytic anemia in the premature infant. *J Pediatr* 1967; 70: 211-220.
 97. Farquhar, J.W.; Ahrens, E.H. Jr.: Effects of dietary fat on human erythrocyte fatty acid patterns. *J Clin Invest* 1963; 42: 675.
 98. Zipursky, A.: Vitamin E deficiency anemia in newborn infants. *Clin Perinatol* 1984; 11: 393-402.
 99. Bell, E.F.: Influence of dietary polyunsaturated fatty acids upon the vitamin requirements of infants. En: Filer, L.J. & Leatham, W.D. (eds): *Proceedings of the Abbott Laboratories conference on parenteral nutrition in the pediatric patient*. North Chicago, Abbott Laboratories, 1983.
 100. Finer, N.N.; Schindler, R.F.; Grant, G. y col.: Effect of intramuscular vitamin E on pregnancy and severity of retrolental fibroplasia. *Lancet* 1982; 1: 1087.
 101. Sobel, S.; Gueriguian, J.; Troendle, G. y col.: Vitamin E in retrolental fibroplasia. *N Engl J Med* 1982; 306: 867.
 102. Stuart, M.J.; Oski, F.A.: Vitamin E and platelet function. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1979; 1: 77-82.
 103. Strauss, R.: Erythropoietin and neonatal anemia. *N Engl J Med* 1994; 28: 1227-1228.
 104. Attias, D.: Pathophysiology and treatment of the anemia of prematurity. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 13-18.
 105. Bianchetti, M.G.; Hammerli, I.; Roduit, C. y col.: Epoetin alfa in anaemic children or adolescents on regular dialysis. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 509-512.
 106. Migliaccio, A.R.; Migliaccio, G.: Human embryonic hemopoiesis: Control mechanisms underlying progenitor differentiation in vitro. *Dev Biol* 1988; 125: 127-134.
 107. Dessypris, E.N.; Graber, S.E.; Krantz, S.B. y col.: Effects of recombinant Erythropoietin on human marrow hematopoietic progenitors in vivo. *Blood* 1987; 70: 132A.
 108. Christensen, R.D.; Koenig, J.M.; Viskochil, D.H. y col.: Down-modulation of neutrophil production by Erythropoietin in human haematopoietic clones. *Blood* 1989; 74: 817-822.
 109. Christensen, R.D.; Rothstein, G.: Erythropoietin affects the maturation pattern of fetal G-CSF-responsive progenitors. *Am J Hematol* 1992; 39: 108-112.
 110. Ward, C.S.; Westwood, N.B.; Emmerson, A.J.B. y col.: The in vitro effect of high dose recombinant human Erythropoietin on Granulocyte-Macrophage Colony production in premature infants using a defined serum deprived cell-culture system. *Br J Haematol* 1992; 81: 325-330.
 111. Davies, N.P.; Buggins, A.G.S.; Snijders, R.J.M. y col.: Fetal leucocyte count in the human fetus. *Arch Dis Child* 1992; 67: 399-403.
 112. Hoffman, H.J.; Hillman, L.S.: Epidemiology of the sudden infant death syndrome: maternal, neonatal, and postneonatal risk factors. *Clin Perinatol* 1992; 19: 717-737.
 113. Katho, K.; Mizuno, K.; Hashimoto, S. y col.: Direct evidence for Erythropoietin-induced release of

- endothelin from peripheral vascular tissue.* Life Sci 1994; 54: 253-259.
114. Bonvallet, S.T.; Oka, M.; Yano, M. y col.: *An endothelin receptor antagonist attenuates endothelin-1 (ET-1) induced vasoconstriction in the rat pulmonary circulation.* J Cardiovas Pharmacol 1993; 22: 39-43.
 115. Shireman, T.I.; Hilsenrath, P.E.; Strauss, R.G. y col.: *Recombinant human Erythropoietin vs transfusions in the treatment of the anemia of prematurity: A cost-benefit analysis.* Arch Pediatr Adolesc Med 1994; 148: 582-588.
 116. Batton, D.G.; Goodrow, D.; Walker, R.H.: *Reducing neonatal transfusions.* J Perinatol 1992; 12: 152-155.
 117. Bifano, E.M.; Miggiani, P.; Parker, P.R.: *Impact of transfusion guidelines on transfusion practices in premature infants.* Pediatr Res 1994; 35 (part 2): 216A.
 118. Wilimas, J.A.; Crist, W.M.: *Erythropoietin-Not yet a standard treatment for anemia of prematurity.* Pediatrics 1995; 95: 35-36.
 119. Asch, J.; Wedgwood, J.F.: *Is there a role for Erythropoietin treatment in VLBW infants?* Annual Meeting of the Society for Pediatric Research, 1995, abril.
 120. Liu, E.A.; Mannino, F.L.; Lane, T.A.: *Prospective randomized trial of the safety and efficacy of a limited donor exposure transfusion program for premature neonates.* J Pediatr 1994; 125: 92-96.
 121. Lachance, C.; Chessex, P.; Fouron, J.C. y col.: *Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity.* J Pediatr 1994; 125: 278-282.
 122. Westwood, N.B.; Chung, R.; Emmerson, A.J.B. y col.: *The in vitro effects of Stem Cell Factor, Interleukin 3 and Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor on Haematopoietic progenitor cells from premature infants.* Br J Haematol 1994; 86: 468-474.
 123. Clarke, C.A.; Mollison, P.: *Deaths from Rh haemolytic disease of the fetus and newborn, 1977-87.* J Royal Coll Physic London 1989; 23: 181-184.
 124. Tannirandorn, Y.; Rodeck, C.H.: *Management of immune haemolytic disease in the fetus.* Blood Rev 1991; 5: 1-14.
 125. Smith, C.H.; Schulman, Y.; Ando, R. y col.: *The suppression of hemotopoeisis by transfusions.* Blood 1955; 10: 707-711.
 126. Millard, D.D.; Gidding, S.S.; Socol, M.L. y col.: *Effects of intravascular, intrauterine transfusion on prenatal and postnatal hemolysis and erythropoiesis in severe fetal isoimmunization.* J Pediatr 1990; 117: 447-454.
 127. Koenig, J.M.; Ashton, D.R.; De Vore, G.R. y col.: *Late hyporegenerative anemia in Rh hemolytic disease.* J Pediatr 1989; 115: 315-318.
 128. Ohls, R.K.; Wirkus, P.E.; Christensen, R.D.: *Recombinant Erythropoietin as treatment for the late hyporegenerative anemia of Rh hemolytic disease.* Pediatrics 1992; 90: 678-680.
 129. Scaradavou, A.; Inglis, S.; Peterson, P. y col.: *Suppression of erythropoiesis by intrauterine transfusions in hemolytic disease of the newborn: Use of Erythropoietin to treat the late anemia.* J Pediatr 1993; 123: 279-284.
 130. Donato, H.; Vain, N.; Rendo, P. y col.: *Tratamiento de la anemia hiporregenerativa tardía de la enfermedad hemolítica Rh (EHRh) del recién nacido con eritropoyetina humana recombinante (rHuEpo).* XII Congreso Argentino de Hematología, Pinamar, Buenos Aires, 1995; 8 al 11 de noviembre.



**SOCIEDAD
ARGENTINA DE
PEDIATRÍA**
POR UN NIÑO SANO
EN UN MUNDO MEJOR

CONGRESO ARGENTINO DE NEUMONOLOGÍA PEDIÁTRICA

21 al 23 de noviembre de 1996

Marriott Plaza Hotel • Buenos Aires • Argentina

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

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

• **Invitados del exterior:** Dr. Pedro Astudillo (Chile), Dr. Charles Naspitz (Brasil)
Dr. Robert Tepper (EE.UU.), Dr. Fernando Martínez (EE.UU.), Dr. Peter Le Souëf (Australia)

• Organización e informes:

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

Comunicación breve

Hiper glucemia sin cetosis en leucemia linfoblástica aguda

Dres. MANUEL BILKIS y VALERIA TRAYNOR*

ARCH ARG PEDIATR / 1996 / VOL. 94: 46

INTRODUCCION

La hiper glucemia no necesariamente significa diabetes. Hay una larga lista de hiper glucemias no diabéticas y el coma hiperosmolar es una de ellas. El trabajo publicado por Sament y Schwartz¹ fue el que diferenció la cetoacidosis diabética del coma hiperosmolar en el año 1957. Ahora se admite que el coma no es una manifestación invariable y, aunque existe generalmente hiperosmolaridad, su papel en la patogenia de las perturbaciones de la conciencia que pueden ocurrir sigue dando lugar a discusiones.

La frecuencia de este síndrome varía según los criterios diagnósticos empleados, desde 1/6 en la cetoacidosis diabética hasta cifras más elevadas.² Wright y colaboradores³ encontraron, sobre un total de 972 hiper glucemias, un 15% de estados hiperosmolares.

La hiper glucemia severa sin cetosis, como forma de comienzo de diabetes mellitus insulino dependiente en niños, ya ha sido comunicada en la literatura.⁴

La mortalidad de esta patología oscila entre 40-50%.⁵

Creemos oportuno presentar este paciente dada la inusual frecuencia de esta entidad y su presentación aislada en pediatría, generalmente vinculada a fenómenos iatrogénicos.

HISTORIA CLINICA

M.E.H. de 14 años de edad, sexo femenino, se internó el 18/3/93 con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tipo 2, PAS positivo y peroxidasa negativo de debut. Se inició tratamiento con prednisolona a 60 mg/m²/día más metotrexate intratecal y L-asparaginasa endovenosa en ocho series.

A las 48 horas de internación comenzó con síndrome febril más un cuadro diarreico agudo. Durante la internación presentó fallo renal agudo no oligúrico. También presentó durante esta primera internación hiper glucemia asintomática (340 mg%) que disminuyó a 120 mg% con la disminución de la mitad del flujo de glucosa del plan parenteral.

A los 12 días de internación (30/3/93), dado su estado clínico satisfactorio, se decidió el alta médica.

A las 48 horas de externación (1/4/93) consultó por presentar poliuria, polidipsia y astenia y se decidió su reinternación.

Al ingreso se encontraba deshidratada, somnolienta, con debilidad muscular generalizada y con el antecedente de poliuria con nicturia, polidipsia y polifagia de 24 hs de evolución y pérdida de 6 kg de peso en 12 días.

Laboratorio de ingreso: glucemia: 585 mg%; ionograma: Na⁺: 119 mEq/l y K⁺: 4,4 mEq/l; urea: 87 mg%; EAB venoso: 7,33/41/25/22/-2,9/42%; amilasemia: 55 UI/l; tira reactiva urinaria (Labstix®): densidad 1005-1010, pH: 6, glucosuria: cinco cruces. Cetonuria, proteinuria y hematuria negativas; osmolaridad sanguínea calculada: 308 miliosmoles/litro. Hematócrito: 44%.

Con diagnóstico de estado hiperosmolar no cetósico, se decidió el tratamiento con: expansión con solución fisiológica y luego plan de hidratación parenteral a 5.000 ml/m²/día, más microdosis de insulina corriente horaria endovenosa hasta disminuir la glucemia a valores menores de 300 mg%. Luego se administró insulina NPH sin obtener respuesta satisfactoria, por lo que continuó tratamiento con correcciones con insulina corriente según glucemia.

Requirió aproximadamente cinco correcciones diarias hasta el 16/4/93, coincidiendo esta fecha con la disminución de la dosis de corti-

* Servicio de Pediatría, Hospital General de Agudos "Juan A. Fernández".

coides. La demanda de insulina corriente fue descendiendo hasta hacerse innecesaria.

Una vez finalizado el tratamiento con corticoides, la paciente presentó niveles basales de glucemia dentro de límites normales durante ocho meses posteriores en los cuales presentó un episodio de neutropenia febril que no elevó su glucemia.

El 3/11/93 se reinternó con glucemia de 471 mg% sin cetosis ni acidosis y con corticoterapia desde hacía 190 días (única droga que recibía). Requirió entre 2 a 4 correcciones diarias con insulina corriente hasta el día que se retiraron los corticoides de acuerdo al protocolo de su leucemia.

Antecedentes personales y familiares

Cesárea por diabetes gestacional. R.N.P.T. A.P.E.G. Edad gestacional: 36 semanas. Peso nacimiento: 4.400 g. Resto: sin particularidades. Madre con diabetes gestacional insulino-dependiente durante el embarazo y no insulino-dependiente hasta la actualidad. Abuela materna y tíos con diabetes tipo II.

COMENTARIO

Los criterios que se han empleado para el diagnóstico del síndrome de deshidratación hiperglucémica, con alteraciones asociadas de la conciencia o sin ellas o con hallazgos neurológicos focales, difieren en detalle, pero las características esenciales son la presencia de hiperglucemia, deshidratación e hiperosmolaridad, en ausencia de marcada elevación de cuerpos cetónicos o de un grado significativo de acidosis metabólica.²

El mecanismo de supresión de la cetoacidosis que ocurre con hiperglucemia extrema es desconocido.¹⁷ Sin embargo, se supone que los niveles de insulina circulante son suficientes para regular la oxidación hepática de los ácidos grasos y la cetogénesis.² Probablemente esté condicionada por la velocidad en la alteración de la secreción de insulina y la elevación de las hormonas contrarreguladoras, básicamente glucagon, imprescindible para la formación de cuerpos cetónicos.

Con respecto a nuestra paciente, la glucemia de inicio fue de 585 mg%, con osmolaridad plasmática de 308 miliosmoles/l al inicio y de 311 mosm/l a las cuatro horas. En 84 pacientes reseñados por Mc Curdy,⁵ la glucemia tuvo un promedio de 1.096 mg% (400-2.760 mg%). Los valores de admisión de la osmolaridad oscilaron entre 268 a 465 mosm/l y 6 de los 84 pacientes tenían valores menores de 300 mosm/l, o sea

valores normales. Sin embargo, Eillen N. Ellis⁶ incluye en la definición de coma hiperosmolar no cetósico valores mayores de 330 mosm/l.

Durante los 21 días de internación con hiperglucemia no presentó ninguna tira reactiva urinaria positiva para cuerpos cetónicos. Los tres estados ácidos bases del ingreso presentaban valores de pH: 7,33; 7,52 y 7,46 con bicarbonatos de 22; 19,4 y 19 mEq/l, respectivamente. En algunos casos, debido a la hipoxia tisular por la intensa deshidratación, puede haber acidosis metabólica por anaerobiosis tisular.⁷ Con respecto a la etiología de la deshidratación hiperglucémica no cetósica hay que destacar:⁶⁻⁸

a) *Factores predisponentes*: edad (seniles con alteración previa en el centro de la sed y su regulación); sexo femenino (por la mayor incidencia de diabetes tipo II asociada); diabético adulto no insulino-dependiente con antecedentes familiares y obesidad.

b) *Factores desencadenantes*: infecciones e injurias (el hipermetabolismo, hipercatabolismo, aumento de movilización y oxidación de grasas y resistencia a la glucosa e insulina en pacientes sépticos y traumatizados (estresados) puede explicarse en gran parte por aumento de hormonas contrarreguladoras como cortisol, glucagon y noradrenalina);⁸ ingestión de medicamentos (diuréticos, corticoides, difenilhidantoína, propranolol, diazóxido y cimetidina) y quemaduras.

En un 5-7% no se puede determinar la etiología. En los niños y adolescentes se ha asociado con estrés y deshidratación 2ª a diarrea aguda;⁹ iatrogenia por aporte excesivo y rápido de alimentación parenteral a un prematuro¹⁰ o por glucosado hipertónico rápido en una situación de estrés (cirugía).¹¹ También ya ha sido reportada una diabetes mellitus transitoria 2ª a terapia con L-asparaginasa en la leucemia aguda.¹²

En nuestra paciente los factores predisponentes serían: sexo femenino y antecedentes familiares de diabetes del adulto. Si bien la transmisión poligénica de la diabetes tipo II respeta un patrón autosómico dominante, la penetración es variable de acuerdo a las familias estudiadas.¹³ En familias con diabetes no insulino-dependiente que comienzan en la pubertad con formas leves de hiperglucemia, aproximadamente la mitad presentan mutaciones de la glucocinasa que pueden ser demostradas con técnicas de reacción de cadena de polimerasa (PCR).¹

Los factores desencadenantes en la paciente serían: la corticoterapia y la L-asparaginasa que

puede provocar la inhibición de la síntesis de insulina con hiperglucemia e insulinopenia y, en algunos pacientes, pancreatitis tóxica,^{12,15} aunque la clínica y la amilasa sérica y urinaria se conservaron normales en nuestra paciente.

CONCLUSIONES

a) Varios factores predisponentes y desencadenantes confluyeron en nuestra paciente para

desencadenar esta inusual patología, destacando la corticoterapia y la L-asparaginasa combinadas o sólo la primera (en el 2º episodio de hiperglucemia recibió sólo prednisolona).

b) Nuestra paciente requiere un control diabético, ya que frente a estímulos diabetogénicos (corticoterapia prolongada, embarazo, etc.) podrá desencadenar una diabetes ya que su historia familiar y personal así lo muestra. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Sament, S.; Schwartz, M.B.: *Severe diabetic stupor without ketosis*. S Afr Med J 1957; 31: 893-4.
2. De Groot: *Endocrinología*. 1981; Vol II: 1391-96.
3. Wright, A. et al: *Changing sex ratio in diabetic ketoacidosis*. Diabetic Med Anq 1990; 7, 7: 628-632.
4. Ehrlich, R.; Bain, H.W.: *Hyperglycemia and hyperosmolarity in an eighteen month old child*. N Engl J Med 1967; 276: 683-684.
5. McCurdy, D.K.: *Hyperosmolar, hyperglycemic nonketotic diabetic coma*. Med Clin North Am 1970; 54: 683-699.
6. Ellis, E.N.: *Tratamiento de líquidos y electrolitos*. Clin Ped North Am 1990; 2: 231-326.
7. Saluti; De Marco: *Diabetes mellitus. Clínica y tratamiento*. 1983; cap 10: 121-126.
8. Shoemaker y col.: *Tratado de terapia intensiva*. 1989; 1166-1168.
9. Boulware, S. et al: *Not all severe hyperglycemia is diabetes*. Pediatrics 1992; vol 1: 330-32.
10. Casadevall, J. et al: *Coma hyperosmolaire chez un nouveau-ne premature: complication iatrogene de la nutrition parenterale*. Pediatrie 1988; 43: 205-207.
11. Maioli, M. et al: *A case of hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic coma during anesthesia: a possible case of failed re-awakening*. Diabetes Res (Scotland) 1991; 18: 45-48.
12. Gillette, P. et al: *Transient diabetes mellitus secondary to L-asparaginase therapy in acute leukemia*. J Pediatrics 1972; vol 81, 109-111.
13. Cook, J. et al: *Distribution of type II diabetes in nuclear families*. Diabetes 1993; 42: 106-112.
14. Froguel, P. et al: *Familial hyperglycemia due to mutation in glucokinase*. New Engl J Med 1993; 328: 697-703.
15. Goodman; Guillian: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 1990; 1178-1179.
16. Krieger A.; Bardin, R.: *Current therapy in endocrinology and metabolism*. 1985; 270-272.
17. Williams, S.: *Textbook of endocrinology*. 1992; 1288-1289/1317.



POR UN NIÑO SANO
EN UN MUNDO MEJOR

**SOCIEDAD
ARGENTINA DE
PEDIATRÍA**

**COMITÉ DE ESTUDIOS FETO-NEONATALES
SUBCOMISIÓN DE SEGUIMIENTO DE PREMATUROS**

II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE SEGUIMIENTO DEL R.N. DE ALTO RIESGO

2, 3 y 4 de octubre de 1996

Complejo La Plaza

Corrientes 1660 - Capital Federal

• Invitados del exterior:

- Claudine AMIEL TISON, París, Francia
- María Isabel LIRA, Santiago, Chile
- Saroj SAIGAL, Ontario, Canadá

• Organización e informes:

Sociedad Argentina de Pediatría

Coronel Díaz 1971 (1425) Buenos Aires • República Argentina

Tel.: (54-1) 821-8612/5033 • Tel/Fax: 821-2318 • Postmaster @ sap. gutl sld. ar

Comunicación breve

Disfunción aguda del hemisferio cerebral derecho e hipocomplementemia

Dres. HUGO A. ARROYO*, ADRIANA SCRIGNI**, Lic. LILIANA BIN***,
Dres. GUILLERMO ROCCATAGLIATA** y NATALIO FEJERMAN*

RESUMEN

La alteración aguda de las funciones cerebrales superiores del hemisferio derecho suelen pasar inadvertidas o ser inadecuadamente interpretadas en pacientes en edad pediátrica.

Se presenta una niña de 9 años, zurda, sana, que durante las dos semanas previas a la consulta padeció episodios de parestesias, una convulsión clónica del miembro superior izquierdo y cambios progresivos en su conducta con irritabilidad, llanto o risa inmotivados, coprolalia, copropraxia e insomnio. Al examen se hallaba temerosa, agresiva, verborragica. Refería "verse hinchada como un globo", "los objetos se agrandaban o se movían rápidamente" y veía "príncipes y brujas de pelo verde y ojos color púrpura". Utilizaba exclusivamente el miembro superior derecho sin detectarse anomalías del sistema motor, sensitivo o en la coordinación. Podía leer y realizar cálculos matemáticos, pero no escribir, dibujar ni realizar construcciones con cubos. E.E.G.: ondas lentas en hemisferio derecho; L.C.R.: 9 linfocitos, resto s/p; TC y RNM normal. Serología para virus negativa. F.A.N., anti-ADN, prot. C reactiva, células L.E., test del látex [-]. C3: 65mg % [V.N.: 150 ± 30mg%]; C.I.C.: 33% [V.N.: 14 ± 5%]. Además del tratamiento con oxcarbazepina, se adicionaron esteroides, con lo cual mejoró la sintomatología. Al año de seguimiento se hallaba asintomática y los exámenes inmunológicos eran normales.

Conclusión: El compromiso predominante de la región parietooccipital derecha explicaría la sintomatología referida. Una vasculitis hipocomplementémica sería la probable etiología.

Palabras claves: síndrome de hemisferio derecho, hipocomplementemia, alucinaciones, ilusiones, vasculitis, psicosis, lupus.

SUMMARY

Introduction. Acute alteration of higher right hemisphere functions are easily unnoticed or misunderstood in pediatric patients. We present a patient with acquired right hemisphere syndrome associated with hypocomplementemia.

Patient. A 9 years old girl, left handed, healthy, complained of paresthesia, and then she had a clonic seizure of left arm lasting four minutes. Thereafter progressive changes in behavior, with irritability, crying, laughing without reason, coprolalia, copropraxia and sleeplessness, appeared. At examination, she was fearful, aggressive and spoke loudly. She said: "I am swollen like a balloon", "I am splitted", "the objects grow up or run quickly", and she referred seeing "princesses and green headed witches with purple eyes". She used only the right hand, but not sensitive motor abnormalities were found in left upper limb. She was able to read and solve simple mathematic problems, but she was unable to write, draw, and build up constructions.

E.E.G.: slow waves in right hemisphere region.

C.S.F.: with 9 lymphocytes/cm³, otherwise normal. C.T. and M.R.I. were normal. Serology: E.B., Herpes virus, C.M.V., adenovirus: negative. Antinuclear Antibody [A.N.A.], LE cells, latex test, C. reactive protein [-]; C3: 65mg% (N.V.: 150 ± 30mg%); C.I.C.: 33% (N.V.: 14 ± 5%)

The addition of steroids to previous antiepileptic drug treatment lead to dramatic improvement. After one year of follow up she remains asymptomatic and immunologically normal.

Conclusion. The involvement of right parietooccipital region could explain most of the symptoms referred. Hypocomplementemic vasculitis would be the probable etiology.

Key words: syndrome of right hemisphere, hypocomplementemia, hallucinations, illusions, vasculitis, lupus erythematosus.

INTRODUCCION

Los síntomas y síndromes por lesiones del hemisferio izquierdo han merecido por parte de

los neurólogos una especial dedicación, probablemente por el constante compromiso del lenguaje. Sin embargo, las consecuencias de las lesiones del hemisferio derecho (HD), al que se denominó también hemisferio menor y así fue considerado, recibieron menos atención, en especial en la población infantil.¹ Los síntomas relacionados con un déficit de función de las estructuras del HD pueden agruparse en: altera-

* Servicio de Neurología.

** Servicio de Clínica Médica.

*** Servicio de Clínicas Interdisciplinarias.

Hospital de Pediatría "Dr. Juan P. Garrahan".

Correspondencia: Dr. Hugo Arroyo. Servicio de Neurología. Hospital de Pediatría "Dr. Juan P. Garrahan". Combate de los Pozos 1881. Capital

ciones de la percepción visual, alteraciones de la coordinación visoespacial y de la imagen corporal, trastornos del habla y cambios emocionales.²

Presentamos una paciente con un cuadro clínico de comienzo agudo, con sintomatología relacionada con una disfunción del HD, probablemente secundaria a una vasculitis hipocomplementémica.

Cuadro clínico

Niña de 9 años, zurda, sin antecedentes familiares. Tuvo algunas dificultades con la lecto-escritura desde el comienzo de la escolaridad primaria. En pleno estado de salud, presentó episodios de parestesias en miembro superior izquierdo y convulsión parcial clónica y breve del mismo miembro. Padece un episodio similar una semana más tarde. El EEG y la TC de cerebro fueron normales y se medicó a la paciente con oxcarbacepina.

Progresivamente, en un lapso de dos semanas, los padres observaron cambios en la conducta, con irritabilidad, llanto y risa inmotivados, episodios de miedo, agresividad, insomnio y desinhibición sexual.

Posteriormente, la paciente presentó ilusiones visuales: refería "verse hinchada como un globo", "verse al revés", o que los objetos se agrandaban o se movían rápidamente; alucinaciones visuales: veía "príncipes y brujas de pelo verde y ojos color púrpura" y alucinaciones táctiles y corporales: "sentía un bebé en su abdomen" y se quejaba de tener "cáscaras de huevo en la boca", se sentía dividida. Además, relataba: "veo varios vasos", "se me alargan los brazos", "la puerta crece", "veo raro del lado izquierdo", "me siento derretirme", hablaba de la prehistoria. En varias oportunidades no reconoció a su madre y refirió anosmia. A las tres semanas de iniciado el cuadro clínico la paciente se internó. No se registraron antecedentes de traumatismo, ingesta de drogas, fiebre, cefalea, etc.

Examen físico

Peso, talla y perímetro cefálico en percentilos normales. Normotensa. Lúcida, temerosa, hiper-alerta, por momentos agresiva, verborragica, coprolática y copropráxica. Desorientada en espacio pero no en tiempo. Lenguaje coherente, disprosódico. El examen de pares craneanos, sistema motor, cerebeloso y marcha fue normal. No utilizaba el miembro superior izquierdo y tomaba objetos con la mano derecha realizando un movimiento de pronación excesivo. No podía

escribir ni dibujar la figura humana. Sin embargo, podía leer y realizar cálculos matemáticos simples.

Exámenes complementarios

Laboratorio:

Hemograma, medio interno: normales. LCR: 9 linfocitos, resto normal.

Serología:

Ebstein-Barr (-), CMV (-), Baar (-), toxoplasmosis (-), herpes (-), VDRL (-), HIV (-).

Perfil inmunológico:

FAN (-), anti ADN (-), PCR (-), células LE (-), P. látex (-), C4 normal.

Neurofisiología:

	C3 (VN: 150 ± 30mg%)	Complejos inmunes circulantes (VN: 14 ± 5%)
E. Aguda	65mg%	33%
	90mg%	24%
E. Recuperac.	180mg%	5%

Potenciales evocados y velocidad de conducción motora y sensitiva normales.

EEG:

1° y 2° normales (coinciden con el episodio de parestesia y conv. parcial MSI). 3°: ondas lentas en hemisferio derecho (Gráfico 1). 4°: actividad lenta en cuadrantes posteriores con ocasionales puntas de bajo voltaje (3° y 4° EEG: coinciden con compromiso severo de la conducta). 5° y 6° normales (etapa de recuperación).

Neuroimágenes:

TAC y RMN de cerebro normales.

Diagnóstico psicopedagógico

La evaluación comenzó a realizarse a los veinte días del inicio de la sintomatología. Las técnicas instrumentadas fueron: entrevistas a los padres, horas de juego psicopedagógico, pruebas de figura humana, de VMI [Beery] y de inteligencia WISC. También se administró prueba pedagógica de lectoescritura y cálculo.

A través de la primera hora de juego se observaron claramente las dificultades espaciales y la falta de un plan ideomotriz. Estas dificultades se corroboraron a través de las técnicas gráficas, psicométricas y pedagógicas (Gráfico 2).

El cociente intelectual de ejecución fue inferior a 44 (fuera de valores estandarizados) mientras que el cociente intelectual (CI) verbal fue 77, es decir, fronterizo (Gráfico 3).

Los niveles del área verbal descendieron funda-

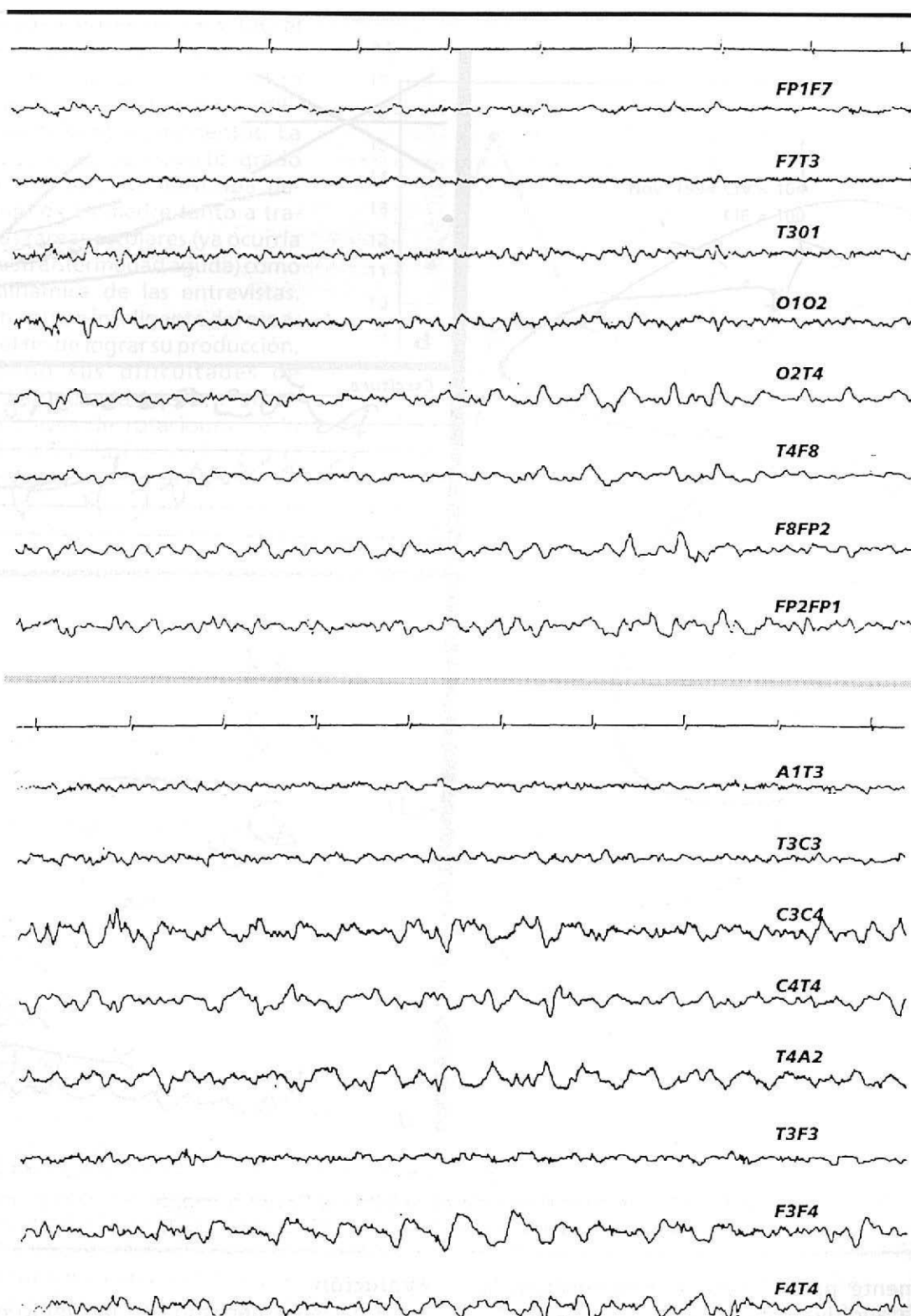


GRÁFICO 1

EEG a los 20 días de iniciado el cuadro: ondas lentas en hemisferio derecho

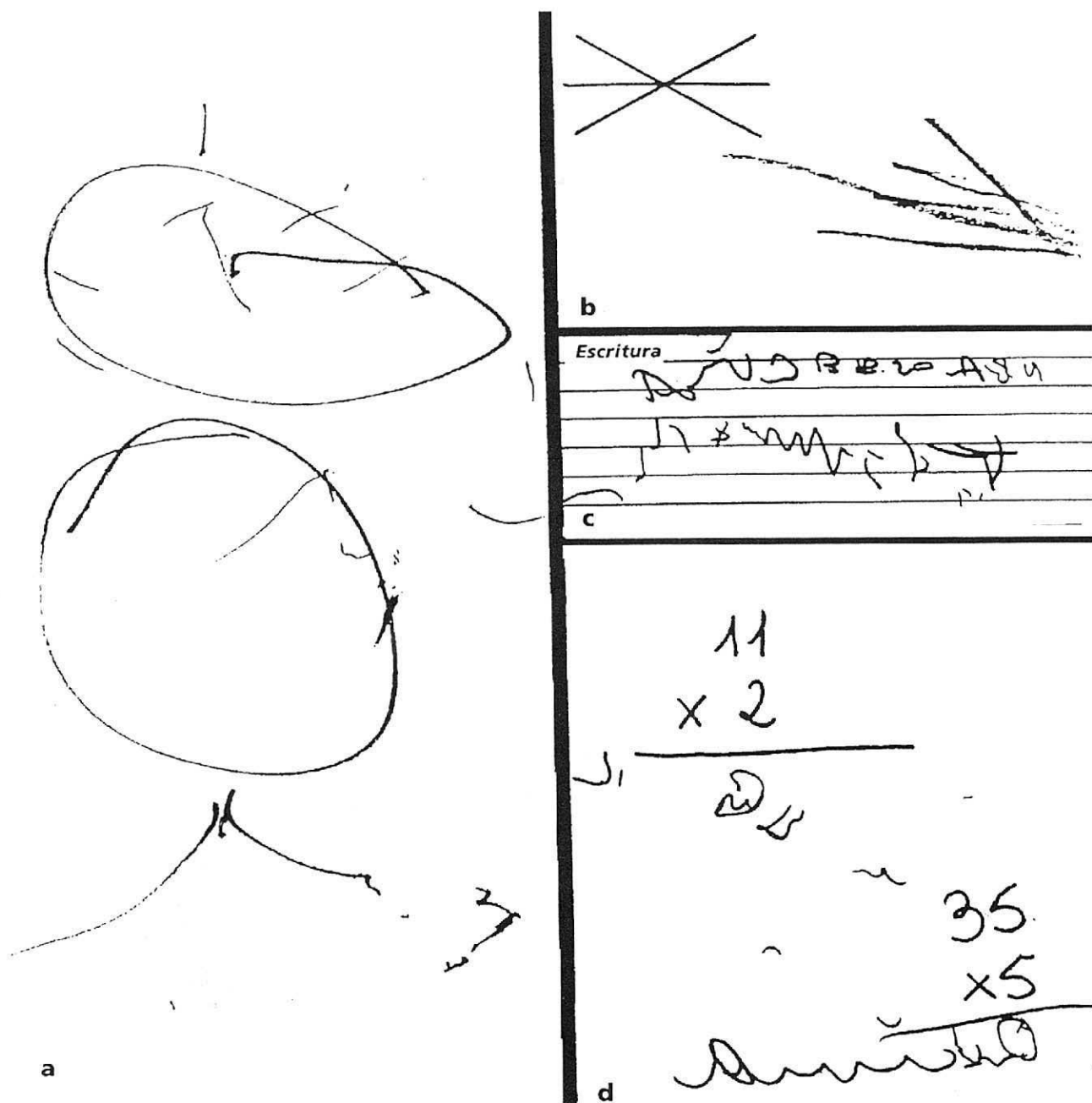


GRÁFICO 2

A los 18 días de comenzado el cuadro: a) figura humana; b) prueba VMI; c) escritura; d) cálculo (Diciembre 1993)

mentalmente porque estaba comprometida la memoria auditiva inmediata y el razonamiento aritmético. Debido a ello los ítem de dígitos y aritmética presentan puntajes muy bajos, no así los de información, comprensión y analogías (verbal expresivo, comprensivo y abstracto) (Gráfico 3).

Evolución

La paciente persistió con insomnio pertinaz agregándose episodios de fuga, por lo que se medicó con midazolam. A la cuarta semana de evolución se inicia terapia con prednisona a 1 mg/kg/día con desaparición progresiva y completa de los síntomas mencionados y normaliza-

ción de los valores de C3 y CIC al mes de iniciado el tratamiento.

A los 10 meses del alta se realizó diagnóstico psicopedagógico utilizando los mismos instrumentos. La niña cursó y aprobó cuarto grado durante ese año. Se mostraba dependiente de su madre tanto a través de las tareas escolares (ya ocurría antes de su enfermedad aguda) como en la dinámica de las entrevistas. Mostraba el uso inteligente del espacio con el fin de lograr su producción, adecuando sus dificultades de lateralidad cruzada (ojo D, mano I, pie I) a través de rotaciones de la hoja. Comentó "así se me hace más fácil". Su nivel gráfico fue acorde a la edad, presentando los dibujos de las figuras humanas indicadores emocionales (Gráfico 4). El CI de ejecución y el verbal presentaron niveles similares (CIV: 104; CIE: 100, normal promedio).

El único puntaje de la prueba de inteligencia que ha descendido es el del ítem comprensión. Esta prueba requiere de la capacidad verbal expresiva y comprensiva y de realizar argumentaciones en relación a situaciones problemáticas de la vida real (Gráfico 3).

En la prueba pedagógica se observa un buen nivel de escritura espontánea y al dictado. Evidencia algunas dificultades en la sistematización del uso de las tablas de multiplicar y el mecanismo de la división (Gráfico 4).

DISCUSION

La paciente presentó síntomas poco frecuentes de observar en la edad pediátrica y que podrían clasificarse en: a) por exceso de función de las estructuras del SNC (convulsiones, alucinaciones, ilusiones), b) por déficit de función (hemiinatencción, apraxias, agnosias).

Ilusión es una distorsión en la forma, el tamaño, el color o el movimiento de objetos reales; la paciente refería "todo se agranda", "me veo hinchada como un globo". Mientras que una alucinación se define como una percepción de estímulos periféricos que no están presentes. Por ejemplo, la niña manifestaba tener un bebé en el estómago, cáscaras de huevo en la boca.

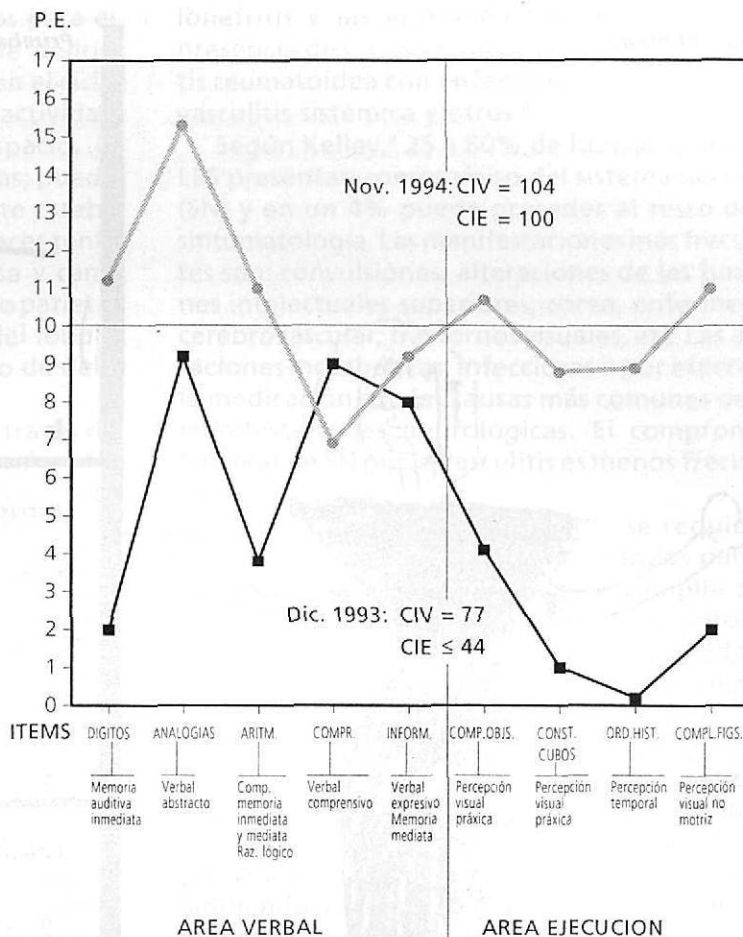


GRÁFICO 3
Curva correspondiente a la prueba de inteligencia Wisc
efectuado en diciembre de 1993 y noviembre de 1994

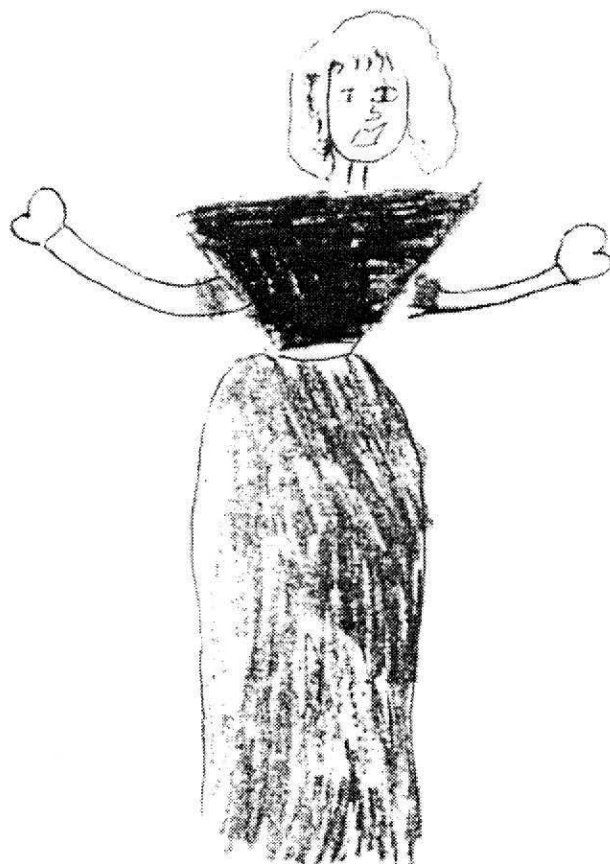
Las alucinaciones e ilusiones visuales pueden observarse en pacientes con cuadros febriles, ingesta de drogas alucinógenas y como manifestación de migraña y/o epilepsia.⁴ Es el síntoma principal del síndrome de Alicia en el País de las Maravillas que se presenta en pacientes con migraña⁵ y también se ha reportado en encefalitis por el virus de Ebstein-Barr.⁶

Si bien su valor localizador es discutido, el tipo de alucinaciones referidas por la paciente se ha asociado con alteraciones en la región temporo-parieto-occipital derecha.

Las convulsiones parciales con clonías en hemisferio izquierdo precedidas de parestesias y los hallazgos del EEG localizan también la región parieto-occipital como su lugar de origen.

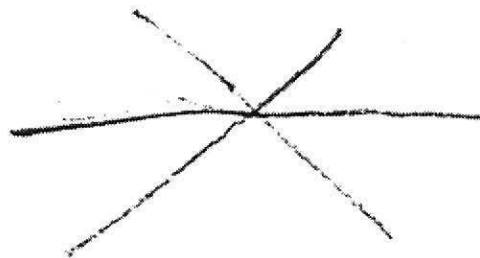
La paciente padecía otros síntomas; algunos

Figura humana



a

Prueba VMI



b

Escritura

La mamá estaba muerta.
 La mamá quería su familia.
 La mamá tiene un hijo muerto.

c

Cálculo

32.43 + 42
 27 42
 60
 57
 3/

$$\begin{array}{r} 705 \\ \times 55 \\ \hline 3525 \\ 3525 \\ \hline 38775 \end{array}$$

d

GRÁFICO 4

A los 11 meses de iniciado el cuadro: a) figura humana; b) prueba VMI; c) escritura; d) cálculo (Noviembre 1994)

relacionados con una disfunción parietal derecha como prosopagnosia (incapacidad para reconocer caras familiares para el paciente), hemi-inatención, apraxia construccional, agrafia. Pre-

sentaba también disprosodia, desinhibición sexual, labilidad emocional que corresponden al compromiso del lóbulo frontal derecho.

De acuerdo con el *Manual de Diagnóstico y*

Estadística de los Trastornos Mentales DSM-III-R., la paciente cumplía con los criterios para el diagnóstico de delirio.⁷ Los estados de delirio pueden acompañarse de alteraciones en el ciclo sueño/vigilia, incremento o no de la actividad psicomotora, desorientación en el espacio, el tiempo o el reconocimiento de personas; puede haber disnomias y disgrafía. La paciente estaba hiperalerta, emocionalmente lábil, a veces tenía miedo, pánico, con sudoración profusa y cambios vasomotores. Las lesiones del lóbulo parietal derecho y la superficie inferomedial del lóbulo occipital pueden dar lugar a un cuadro de delirio.⁷

Con el fin de objetivar los déficits a través de técnicas psicométricas fue necesario, en el período agudo de la enfermedad, establecer a través del juego un vínculo terapéutico y diagnóstico que permitió a la vez un progresivo marco de contención y ajuste a las consignas. Las pruebas gráficas, la dinámica de las entrevistas, las verbalizaciones, la baja en el ítem comprensión nos pueden indicar un vínculo madre-hija de mutua dependencia.

La concentración de C3 estaba disminuida y los CIC elevados mientras la paciente presentaba los síntomas mencionados. No fue posible realizar dosaje de anticuerpos antineurona.⁸

Siguiendo a Kelley, las siguientes enfermedades pueden cursar con hipocomplementemia: deficiencias congénitas, enfermedades infeccio-

sas (bacterianas, virales, parasitarias); glomerulonefritis y las enfermedades reumáticas con presencia de CIC elevados que incluye LES, artritis reumatoidea con enfermedad extraarticular, vasculitis sistémica y otros.⁸

Según Kelley,⁸ 25 a 80% de los pacientes con LES presentan compromiso del sistema nervioso (SN) y en un 4% puede preceder al resto de la sintomatología. Las manifestaciones más frecuentes son: convulsiones, alteraciones de las funciones intelectuales superiores, corea, enfermedad cerebrovascular, trastornos visuales, etc. Las alteraciones metabólicas, infecciosas o por efecto de la medicación son las causas más comunes de las manifestaciones neurológicas. El compromiso vascular de SN por la vasculitis es menos frecuente.

De acuerdo con De Tan y col., se requieren cuatro criterios sucesivos o simultáneos para el diagnóstico de LES.⁹ La paciente cumplía sólo con uno de ellos. La falta de otros síntomas sistémicos descartan al resto de enfermedades reumáticas (artritis reumatoidea, esclerodermia, poliarteritis nudosa, etc.).

La normalidad de la TC y de la RNM nos deberían hacer pensar que una vasculitis de pequeños vasos con consumo de complemento y presencia de CIC sería el sustrato anatómico-patológico de los síntomas de la paciente.^{10,11} Siguiendo a Ashwal, una vasculitis hipocomplementémica sería la etiología más probable.¹² ■

BIBLIOGRAFIA

1. Joynt, R.J.; Goldstein, M.: *Minor Cerebral Hemisphere*. Adv Neur. 1975; 7: 147-183.
2. Ostrovsky Solís, F.; Ardila, A.: *Hemisferio derecho y conducta*. Editorial Trillas, España. 1986: 11-51, 148-167.
3. Pain, S.: *Diagnóstico y tratamiento de los problemas de aprendizaje*. 1982. Editorial Nueva Visión, Buenos Aires.
4. Fejerman, N.; Fernández Alvarez, E.: *Neurología Pediátrica*. Editorial El Ateneo, Buenos Aires. 1988: 5, 49-59.
5. Todd, J.: *The Syndrome of Alice in Wonderland*. Can MAJ 1955; 73: 701-704.
6. Cooperman, S.M.: *Alice in Wonderland Syndrome as a presenting symptom of infectious mononucleosis in children*. Clin Pediatr. 1977; 63: 143-146.
7. Pichot, P.; Valdez Myar, M.: *DSM-III-R: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. 1989: 122-127.
8. Kelley, W.N.; Harris, E.L.D.; Ruddy, S.: *Textbook of Rheumatology*. Saunders Company, Philadelphia. 1993: vol. 1: 197-198. vol. 2: 1224-1228.
9. De Tan, E.M.; Cohen, A.S.; Fries, J.F. et al: *The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum 1982; 25: 1271.
10. Lie, J.T.: *Angiitis of the central nervous system*. Curr Op in Rheum 1991; 3: 36-45.
11. Lea Sewell, K.; Livneh, A.; Aranow, C.B. et al: *Magnetic resonance imaging versus computed tomographic scanning in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus*. Am J Med. 1989; 86: 625-626.
12. Ashnall, S.; Schneider, S.: *Neurologic complications of vasculitic disorders of childhood in pediatric neurology*. Swaiman K. Pediatric Neurology. Mosby Company, Missouri. 1994; vol 2: 841-864.

Comentario

Eritropoyetina en la anemia de los prematuros con muy bajo peso al nacer: ¿debe ser ya un tratamiento establecido en forma sistemática?

Dr. JOSE M. CERIANI CERNADAS*

ARCH ARG PEDIATR / 1996 / VOL. 94: 56

La anemia de la prematuridad y la indicación, habitualmente generosa, de transfusiones de sangre a los prematuros de muy poco peso han merecido numerosos trabajos de investigación y múltiples publicaciones en los últimos 20 años. Pocos temas dentro de la Neonatología fueron motivo de tantas controversias y pocas veces hemos observado criterios o propuestas terapéuticas tan diferentes para abordar una situación, por otra parte muy frecuente, como es la anemia de los prematuros. Tomemos por ejemplo la indicación de hierro, lo cual resulta muy demostrativo de la confusión creada. A través de estos años hubo épocas en que se aconsejó dar hierro desde los primeros días y a dosis altas; luego, que no convenía administrarlo antes del mes; en otro momento que sólo era necesario a partir de los 2 meses; que no se podía administrar si antes no se indicaba vitamina E ya que acentuaba la anemia tardía por déficit de dicha vitamina; etc, etc.¹⁻³ Lo notable es que muchos de los estudios estaban bien diseñados, eran controlados y su metodología parecía correcta. Sin embargo, sus resultados, y por ende sus conclusiones, diferían a veces en forma muy significativa. Esto motivó, entre otras cosas, que las conductas a adoptar en los servicios de Neonatología fueran bastante disímiles, que ninguna resultara muy confiable y que muchas veces debiera predominar el juicio clínico para decidir cuál de las varias alternativas se empleaba. Según mi entender, esto último fue el aspecto más positivo, y tal vez el único, de estas controversias. Algo similar a lo ocurrido con el hierro puede describirse con la vitamina E: tuvo su apogeo hace unos años,⁴ surgiendo como una especie de panacea para varios trastornos; últimamente ha caído en descrédito y

hoy en día no se recomienda su administración sistemática desde el nacimiento e incluso se le atribuyen algunos efectos nocivos potenciales.

A mi criterio, esta confusión sobre cómo tratar o prevenir la anemia contribuyó a que paulatinamente las indicaciones acerca de cuándo transfundir a un prematuro se hicieran más frecuentes y empíricas. No hay un criterio uniforme en la indicación de transfusiones a prematuros, exceptuando los episodios de anemia aguda o, en los primeros días de vida, a fin de reponer los volúmenes de sangre extraídos para estudios de laboratorio en pacientes críticos (la mayoría de las transfusiones son indicadas por este motivo). Esto es aún más evidente en la llamada "anemia de la prematurez", la cual habitualmente ocurre entre las 4 y 12 semanas de vida y se caracteriza por presentar, además del descenso de la hemoglobina, una hipoplasia de la médula ósea, con un bajo recuento de reticulocitos y concentraciones de eritropoyetina desproporcionadamente bajas en relación al grado de anemia. Los prematuros de menor edad gestacional tienen anemia más intensa y sus niveles de eritropoyetina son también más bajos. Si bien escapa a los alcances de este comentario discutir los detalles de la fisiopatología de la anemia de la prematurez, que por otra parte no se conoce totalmente, sí podemos señalar que uno de los campos de investigación ha sido el del rol de la eritropoyetina en la etiopatogenia de este trastorno. Diversos estudios de investigación han encontrado una inadecuada producción de eritropoyetina en los prematuros y sin duda ello juega un papel muy importante en la anemia.

A partir de este hecho y de las experiencias en el uso de la eritropoyetina recombinante humana (EPRH) en pacientes con enfermedades renales muy severas, inicialmente en adultos y luego en niños, que demostraron una marcada disminución de la necesidad de transfusiones,⁵ se despertó el

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

interés por su empleo en prematuros pequeños.⁶ Varios estudios controlados demostraron que la administración de EPRH a prematuros, en dosis semanales de 400 a 1.200 U/kg, han disminuido el número de transfusiones, en especial luego de la primera semana de vida.^{7,8} Los neonatos tratados con EPRH recibían hierro en dosis elevadas (6 a 8 mg/kg/día) y en algunos estudios les administraban además vitamina E.

Si bien las experiencias clínicas fueron satisfactorias y los resultados de los trabajos correctamente diseñados no pueden ponerse en duda, a mi criterio persisten varios interrogantes que hacen difícil valorar el real impacto de la EPRH sobre la necesidad de transfusiones en prematuros.

La gran mayoría de los estudios observan una disminución del número de transfusiones luego de la semana de vida. Sin embargo, es unánime la experiencia en las unidades neonatales en cuanto a que en los prematuros que reciben transfusiones, éstas se indican habitualmente en los primeros 7 a 10 días y ello está motivado fundamentalmente por las extracciones sanguíneas para laboratorio. Es poco probable que aun administrando EPRH desde los primeros días se logre reducir las transfusiones de reposición, como algún estudio reciente sugiere. Por varias razones se hace muy difícil disminuir aún más el volumen de sangre a extraer (debemos tener en cuenta que tomar 1 ml de sangre en un prematuro de 1.000 g equivalente a extraer 70 ml en un adulto). Las técnicas de micrométodos han logrado reducir bastante el volumen sanguíneo de extracción pero es necesario aceptar que, en especial en nuestro medio, no todas las unidades disponen de dichas técnicas y que existen estudios de laboratorio en los que aún hoy el volumen requerido es demasiado alto para un prematuro pequeño (ej. hemocultivo, coagulograma, etc.). A mi juicio, la única forma de reducir los volúmenes de extracción es solicitar menos análisis, sobre todo si tenemos en cuenta que muchos de ellos se piden sin una base racional.

El segundo aspecto a tener en cuenta es que, en la mayoría de los trabajos clínicos publicados, los prematuros escogidos no eran los más enfermos, siendo que justamente son los que más transfusiones requieren. En un estudio⁹ en el que administraron EPRH a prematuros con asistencia respiratoria y con un curso clínico complicado no se encontró ninguna diferencia en el número de transfusiones entre el grupo tratado y los controles. Este es un aspecto de gran importancia cuando uno quiere evaluar el impacto de un tratamiento.

En tercer término, muchos de los estudios ado-

lecen de fallas en los criterios para transfundir.¹⁰ Como ya señalamos, las indicaciones de transfusión suelen ser muy empíricas y no basadas en hechos que hubieran demostrado su eficacia. Hay servicios de Neonatología que transfunden cuando el hematócrito es inferior a 25%, otros sí es menor a 22%, otros a 20%, otros a 18%, y así podríamos encontrar varias cifras más. Esto de indicar transfusiones por un valor es, a mi entender y al de muchos, una práctica desgraciadamente muy difundida pero indeseable. Las indicaciones de transfundir siguiendo criterios clínicos, que son útiles en niños más grandes y en adultos (taquicardia, palidez, "menor vitalidad", etc.), no han demostrado ser muy adecuadas para prematuros. Es entonces necesario utilizar un buen juicio clínico, individualizar a cada paciente, tener en cuenta el aumento de peso (si un prematuro tiene un hematócrito de 20% y aumenta satisfactoriamente es muy poco probable que la anemia sea un perjuicio) y otros aspectos como patología concomitante, etc. Surge claramente que no es, por lo tanto, conveniente establecer normas estrictas sobre cuándo se debe transfundir a un prematuro luego de las primeras semanas. El hecho de que en la mayoría de las veces las indicaciones de transfusión no tengan bases sólidas ha conspirado contra la validez de algunos estudios. Es claro que los resultados no serían los mismos si en la población a estudiar las guías para transfundir fueran muy "liberales" o por el contrario fueran restrictivas y se transfundiera "poco". En la primera situación es mucho más probable que la administración de EPRH reduzca significativamente la frecuencia de transfusiones, mientras que lo opuesto ocurrirá en la segunda. Por lo tanto, resulta necesario comparar el impacto de la EPRH en servicios que han decidido una política de transfundir sólo en las situaciones estrictamente necesarias y cuando los beneficios de la acción terapéutica sean evidentes. Este aspecto fue considerado en un estudio (hasta ahora sólo presentado como resumen en una reunión de investigación) donde criterios bien precisos en la indicación de transfusiones resultaron tan efectivos en la reducción de las mismas como la administración de EPRH.¹¹ Si bien esto no es siempre fácil de realizar, es posible que con una norma más cuidadosa el número de transfusiones disminuya en forma significativa.

Por último, el aspecto de los costos es también importante, en especial en esta época en que los recursos en salud son progresivamente más escasos y las estrategias tienden a lograr una medicina más efectiva pero no más cara. En la Unidad de Neona-

tología del Departamento de Pediatría del Hospital Italiano, durante los años 1993 y 1994, hubo un total de 68 prematuros con peso menor a 1.500 g que sobrevivieron. Veintitrés neonatos (33%) requirieron al menos una transfusión (en ellos la media de transfusiones fue de 3, con un rango de 1 a 9 y el total de transfusiones fue de 72). Seis prematuros recibieron EPRH, 900 U/kg/semana (durante 6 semanas) a partir de los 10 días de vida. Todos ellos, excepto uno, requirieron 1 transfusión. El costo global de las 72 transfusiones fue de \$ 12.600 (175 cada una). Sin embargo, si hipotéticamente los 68 prematuros hubieran recibido EPRH, en dosis semanales de 900 U/kg, por un total de 6 semanas, el costo hubiera sido de \$ 45.765 (cada ampolla de 1.000 U se factura \$ 37,39 y se utilizan 3 por semana). Es decir que se hubieran gastado alrededor de \$ 30.000 más. Esto no es un análisis profundo de costos, ya que es probable que algunos otros gastos indirectos incrementen algo el costo de las transfusiones. Asimismo llama la atención un hecho: la frecuencia de 33% de neonatos transfundidos es sensiblemente menor que la observada en el grupo placebo de un estudio reciente que fue de 70%,(!) y en donde se señala que el tratamiento resultó costo-efectivo ya que en el grupo tratado sólo recibió transfusiones el 20%.¹²

La intención de estos comentarios no es en absoluto poner en tela de juicio el valor de la EPRH como una medida terapéutica efectiva; sólo deseo señalar que, según mi opinión, sus indicaciones

aún no están estrictamente delineadas y serán necesarias más evidencias para recomendarlas en los prematuros pequeños en forma sistemática. Es probable que en un futuro próximo las experiencias de estudios colaborativos y su empleo desde los primeros días de vida, en un grupo seleccionado de pacientes, nos muestren más beneficios que los actuales. Igualmente una política racional en la indicación de transfusiones continúa siendo una medida muy eficaz para disminuir el uso indiscriminado de las mismas.

ADDENDUM

Luego de presentado este comentario (en enero de 1996), los editores de *Archivos* me alcanzaron el artículo, publicado en este número, de Donato y colaboradores. Los autores hacen una excelente revisión de las indicaciones de la EPRH y su lectura resulta de gran utilidad para una mejor comprensión del tema. En forma prudente sugieren que la indicación rutinaria de EPRH está justificada en neonatos con muy bajo peso al nacer, pero al mismo tiempo señalan la necesidad de establecer criterios de transfusión estrictos. Coincido plenamente con esto último y, aun con el respeto que me merecen los autores, reafirmo los comentarios efectuados anteriormente en cuanto a que todavía no hay una evidencia concluyente que nos permita su recomendación sistemática en este grupo de recién nacidos. ■

BIBLIOGRAFIA

- Gorten, M.K.; Cross, E.R.: *Iron absorption in premature infants. II Prevention of iron deficiency.* J Pediatr 1964; 64: 509-20.
- Melhorn, D.K.; Gross, S.: *Vitamin E dependent anemia in the premature infant. I Effects of large doses of medicinal iron.* J Pediatr 1971; 79: 569-80.
- Lundström, U.; Siimes, M.A.; Dallman, P.R.: *At what ages does iron supplementation become necessary in low-birth-weight infants?* J Pediatr 1977; 91: 878-83.
- Graeber, J.E.; Willians, M.L.; Oski, F.A.: *The use of intramuscular vitamin E in the premature infant. Optimum dose and iron interaction.* J Pediatr 1977; 90: 282-84.
- Eschbach, J.W.; Egrie, J.C.; Downing, M.R. et al.: *Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results of a combined phase I and II clinical trial.* N Eng J Med 1987; 316: 73.
- Gallagher, P.G.; Ehrenkranz, R.A.: *Administración de eritropoyetina contra la anemia de la prematuridad.* Clin Perinatol, 1993, 1: 183-207.
- Meyer, M.P.; Meyer, J.H.; Commenford, A. et al.: *Recombinant human erythropoietin in the treatment of prematurity: results of a double-blind, placebo-controlled study.* Pediatrics 1994; 93: 918-23.
- Shannon, K.M.; Keith, J.F. III.; Mentzer, W.C. et al.: *Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants.* Pediatrics, 1995; 95: 1-8.
- Soubassi, V.; Kremenopoulos, G.; Diamandi, E. et al.: *In which neonates does early recombinant human erythropoietin treatment prevent anemia of prematurity? Results of a randomized, controlled study.* Pediatr Res 1993; 34: 675-79.
- Williams, J.A.; Crist, W.M.: *Erythropoietin-Not yet a standard treatment for anemia of prematurity.* Pediatrics, 1995; 95: 9-10.
- Bifano, E.M.; Miggiani, P.; Parker, P.R.: *Impact of transfusion guidelines on transfusion practices in premature infants.* Pediatr Res 1994; 35: 216 A.
- Ohls, R.K.; Osborne, R.N.; Christensen, R.D.: *Efficacy and cost analysis of treating very low birth weight infants with erythropoietin during the first two weeks of life: a randomized, placebo-controlled trial.* J Pediatr 1995; 126: 421-6.

Comentario

Un mundo de silencio

Lic. SILVANA C. VEINBERG*

ARCH ARG PEDIATR / 1996 / VOL. 94: 59

"Para alguien que durante años ha aceptado como algo natural el hecho de oír bien, resulta difícil y hasta poco interesante tratar de comprender lo que es el mundo de los sordos; lo difícil que es comunicarse cuando no se captan los sonidos, o tan sólo se perciben en forma de ruidos indescifrables; lo penoso que es sentirse rechazado por una sociedad cruel que no conoce el problema y tiende a menospreciar a quienes lo sufren. Nadie que no lo haya sufrido alguna vez de cerca puede darse cuenta del privilegio que significa poder percibir armónicamente una palabra cariñosa o el canto de un pájaro, mientras hay tantas mujeres, hombres y niños que viven en un mundo de silencio." Mediante estas palabras, Adrián, un adulto sordo, trata de definir sus sentimientos con respecto a la sordera e intenta sumergirnos en el mundo de los sordos.

El "mundo de los sordos" siempre fue desconocido y discriminado. La comunidad oyente conoce a través de los diarios acerca de los implantes cocleares que permiten a algunos pocos sordos recuperar la audición, aunque no conocen que la Federación Mundial de Sordos se pronunció en contra de este tipo de intervención.

Tradicionalmente se ha definido al sordo como aquella persona que por no oír, tiene dificultades o está imposibilitada para hablar. Dentro de esta concepción el sordo es identificado sólo desde la falta, desde su deficiencia. Sin embargo, existe una nueva concepción de la sordera que define a estas personas por su capacidad de haber creado y desarrollado una lengua natural —la lengua de señas o lenguaje gestual— que les ha permitido comunicarse en forma eficiente con sus pares y que los ha llevado a formar parte de una comunidad lingüística. La Lengua de Señas Argentina es una lengua natural que posee todas las propiedades que los lingüistas han descripto para las lenguas humanas. El uso de esta lengua anula toda discapacidad o "desviación de la norma oyente".

Aunque no existen datos concretos en nuestro país acerca de la magnitud de la comunidad sorda, se estima que la población sorda mundial es del 0,8%, llegando a ser hasta un 3% en países no desarrollados como Nepal. El 95% de los niños sordos tienen padres oyentes que, en su mayoría, no habían tenido experiencias previas con niños o adultos sordos. Estos padres, desorientados, acuden en busca de ayuda a diversos especialistas: médicos, fonoaudiólogos, otorrinolaringólogos, etc. La orientación que reciben está, en consecuencia, relacionada con aspectos médicos, relegándose un aspecto importante de la orientación del padre como lo es el acercamiento a adultos sordos y a las asociaciones de sordos.

El principal problema de esta comunidad es la falta de comunicación con la comunidad mayoritaria oyente que conduce hacia la desconexión y la ausencia de estimulación de la minoría. Sin embargo, los sordos poseen la capacidad para comunicarse mediante su lengua natural. La concepción errónea de que la lengua de señas sólo es útil para la comunicación entre los sordos es falsa y debería ser desterrada. Por el contrario, sólo a través de su lengua natural los sordos serán capaces de adquirir los conocimientos necesarios y el potencial para desenvolverse en el medio oyente que los rodea.

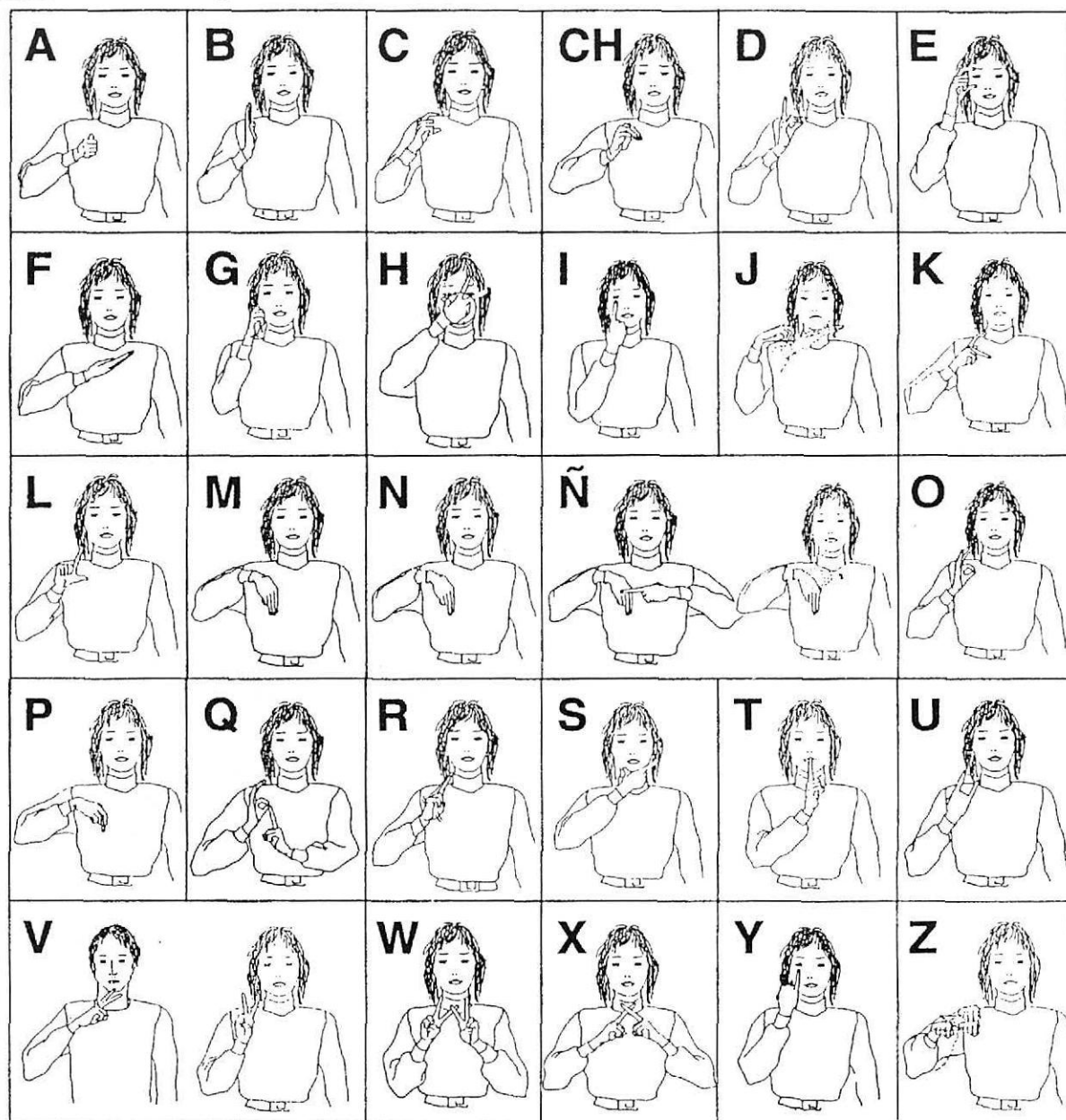
La Lengua de Señas Argentina (LSA) es una lengua viso-gestual que no se deriva ni se basa en ninguna lengua hablada. Esta lengua se produce por medio de las manos y el cuerpo más que por el tracto vocal y es percibida por los ojos en lugar de por los oídos. Es por esto, la lengua para la cual el sordo está plenamente habilitado. A pesar de que aún persisten algunas creencias erróneas acerca de ella, existen en el presente, evidencias científicas que demuestran que la LSA es una lengua con una lingüística comparable a cualquier otro idioma del mundo.

El problema fundamental que se les presenta a los sordos en nuestro país es que la educación del sordo no ha reconocido aún la importancia que representa para un niño adquirir información en su lengua natural. La implementación del sistema de educación oralista intenta asemejar al sordo —considerado "enfermo"— con el oyente o "normal". El

* Directora del Departamento de Educación de la Confederación Argentina de Sordomudos.

Correspondencia: Costa Rica 5631. (1414) Buenos Aires. Tel.: 772-3564

Alfabeto manual argentino



enfoque está centrado, entonces, en lograr la oralización del sordo en lugar de alfabetizar y transmitir información. Los resultados de este tipo de educación se ven reflejados en el alto porcentaje de analfabetismo funcional y desinformación existente en la comunidad sorda, lo cual crea dificultades para acceder al mercado social y laboral y fomenta una baja autoestima.

Las experiencias que hasta ahora se han llevado a cabo en nuestro país utilizando la lengua natural del sordo, intentan adecuar esta lengua, la cultura y los intereses de esta comunidad a los propios de la cultura predominante. Es así como los adultos oyentes "transformar" la lengua de señas en un "español

señado": cada seña se corresponde con una palabra del español, respetando la gramática de esta última. Nuevamente, la trasmisión de la información llega distorsionada y no puede ser aprovechada por los destinatarios.

Debemos tener en cuenta que mediante esta lengua los niños podrán "escuchar" un cuento, comprender una poesía o contar un chiste. Esta lengua les permitirá, además, conocer nuestra historia y la propia y ubicarse dentro del mundo que los rodea. Por último, su lengua natural los conducirá hacia la lengua de la comunidad mayoritaria en la cual tendrán que desenvolverse durante su vida: el español hablado y escrito. ■

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

Los trabajos deben presentarse tipeados con procesador de texto en hojas tamaño oficio, a doble espacio, dejando márgenes superior e inferior de 3 cm. Y laterales de 2 cm. Deben enviarse un original y dos copias y ser acompañados de una carta firmada por todos los autores y en la que se aclare cuál de ellos se encargará de mantener comunicación y realizar las modificaciones solicitadas.

Si se envían fotografías, será necesario dar a conocer si ellas están autorizadas para publicación.

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

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

2) Resúmenes: en español e inglés acompañarán al trabajo por separado y no deberán exceder las 250 palabras. Se ordenarán con sus correspondientes subtítulos de la siguiente forma: a) Introducción con su/sus objetivos; b) Material y Métodos; c) Resultados; d) Conclusiones.

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

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

a) Introducción: en ésta no deberá faltar el problema de la investigación: (¿por qué se realizó el trabajo?), con su marco teórico, debidamente avalado por la bibliografía.

Al finalizar este apartado se formularán los objetivos de la investigación: (qué se iba a hacer, ¿con quiénes y para qué?).

No incluya datos o conclusiones del trabajo que está reportando.

b) Población: el investigador tendrá que dejar establecido cuáles fueron los criterios de inclusión, exclusión y eliminación empleados para el ingreso de los pacientes al estudio. Referir lugar y fecha exacta de realización. En caso de haber empleado procesos de aleatorización, consignar la técnica.

Reparos éticos: se dejará constancia de la solicitud del consentimiento escrito a los padres de los pacientes incluidos en estudios de valoración de tratamiento (Ensayo clínico) y de la aprobación del Comité de Ética responsable de la institución.

c) Material y Métodos: en este apartado el autor definirá con precisión las variables estudiadas y las técnicas empleadas para medirlas. Describa los materiales empleados.

Análisis estadístico: informe las pruebas estadísticas con suficiente detalle de modo que los datos puedan ser verificados por otros investigadores, fundamentando el empleo de cada una de ellas. El valor de la prueba de significación tendrá que ser exacto para que los lectores puedan compararlo con otros valores de p. En lugar de $p < 0,0050$, $p = 0,039$.

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

d) Resultados: el contenido de este apartado será el conjunto de datos conexos con los objetivos y basados en el análisis estadístico.

Todo parámetro de tendencia central, deberá ser acompañado de su medida de dispersión, Media y DS, mediana, rango y modo; porcentaje e IC, etc.

Tablas y gráficos: no deberá ser la repetición de lo presentado en el texto. Las tablas se ordenarán con números arábigos. El título de éstas expresará su contenido. Idem en pie de gráficos. Numerarlos correlativamente y presentarlos en hojas aparte.

Las unidades de medida deberán ser referidas en texto, tablas y gráficos.

e) Conclusiones: consistirán en afirmaciones breves y precisas. Responderán al objetivo de la investigación fundamentadas por los resultados obtenidos.

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

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

h) Bibliografía: se citará consecutivamente al orden de aparición en el texto siguiendo el estilo propuesto por el CIERM en "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals" (N Eng J Med 1991; 324: 424-8). (JAMA 1993; May 5; 269: 2282-86).

El nombre de la revista se escribirá en itálica y se abreviará según el estilo del Index Medicus

Ej: (para revistas médicas)

Liberson G.P, Sebastián G., Mantegana C. Triquinosis en la infancia. Arch.

Arg. Ped. 1986; 84: 368-370.

(para libros)

Bradley E.L. *Medical and surgical management*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1982; 72-95.

Si la referencia es de un Abstract, Carta al Editor, (colocar entre paréntesis) después del título.

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

j) Fotografías: con las fotografías correspondientes a pacientes se tomarán las medidas necesarias a fin de que no puedan ser identificados. Se requiere autorización para ser publicadas. Las de observaciones microscópicas llevarán el número de la ampliación efectuada. Si se utilizan de otros autores, publicados o no, deberá adjuntarse el permiso de reproducción correspondiente. Las leyendas o texto se escribirán en hoja separada, con la numeración correlativa. Se aceptará como máximo un número total de 8 (tablas y/o gráficos) y hasta 3 fotografías.

II. Trabajos de actualización: la estructura de éstos considera una portada de iguales características a la de Trabajos Originales, con apartados de Introducción, desarrollo de los diferentes aspectos del tema y si el autor ha realizado un análisis crítico de la información, se incluirá un apartado de Discusión. El texto tendrá una extensión máxima de 10 páginas y la bibliografía deberá ser lo más completa posible según las necesidades de cada tema. No requiere Resumen, sí palabras claves.

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

IV. Cartas al Editor: estarán referidas a los artículos publicados o cualquier otro tópico de interés, incluyendo sugerencias y críticas. Deben prepararse de la misma forma que los trabajos, procurando que no tengan una extensión mayor de dos hojas tipeadas con procesador de texto a doble espacio. Es necesario que tengan un título y debe enviarse un duplicado. Pueden incluirse hasta un máximo de 5 citas bibliográficas.

Las restantes secciones (*Artículos especiales, Educación continua, Pediatría sanitaria y social, Pediatría práctica, Pregunte a los expertos*, etc.) tendrán la extensión que la Dirección establecerá en cada caso.

Los autores interesados en la impresión de separatas, deberán anunciarlo al remitir sus trabajos especificando la cantidad requerida. El costo de aquéllas queda a cargo del solicitante, comunicándose por nota a la Dirección.

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

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

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

Resumen de ítems necesarios (revisar al enviar el informe)

- 1) Carta de presentación del trabajo
- 2) Original y 2 copias del informe
- 3) Portada con nombres completos y apellidos de los autor/es
- 4) Dirección y teléfono de la institución y particular del autor encargado de la correspondencia
- 5) Nombre de la institución en que se realizó el trabajo
- 6) Título en castellano e inglés
- 7) Palabras claves en castellano e inglés
- 8) Si es un Artículo Original: Resumen con la estructura correspondiente; Introducción con objetivos; Población como ítem separado de Material y Métodos; Material y Métodos; Conclusiones; Discusión; Tablas, Gráficos y Fotografías en hojas aparte.
- 9) Bibliografía citada según el CIERM
- 10) Informe del consentimiento de los padres de los pacientes estudiados
- 11) Autorización de los padres de los pacientes para la publicación de las fotografías.

Comités de la SAP

Diseño y organización de un servicio de terapia intensiva pediátrica. Necesidades y requisitos

COMITE DE TERAPIA INTENSIVA*

ARCH ARG PEDIATR / 1996 / VOL. 94: 62

OBJETIVOS

- Se definió como unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) al área o servicio dedicado a la atención integral del paciente con inestabilidad fisiológica de sus funciones vitales o con signos inminentes de descompensación, independientemente de cuáles sean los orígenes de esta situación. El monitoreo clínico y fisiológico de distintas funciones en pacientes con potenciales desequilibrios vitales es también una función de la UCIP.
- Es extremadamente conveniente que las áreas de UCIP atiendan pacientes exclusivamente pediátricos (30 días a 18 años). *Deseable.*
- Las UCIP deben funcionar en áreas independientes de las UCI neonatales y de adultos, aunque en principio se podrá compartir algún recurso. *Deseable.*
- Las UCIP tendrán distintos niveles de complejidad (1 a 3) según la zona de influencia, inserción en hospitales vecinales, generales o pediátricos y recursos humanos y técnicos disponibles.
- Se considera que hacen falta 3-3,5 camas de UCIP por cada 100.000 niños de población (menores de 18 años).
- El número adecuado de camas de UCIP en el hospital es de 5% a 10% del total de camas pediátricas de la institución.
- Se considera en 6 el número mínimo adecuado de camas para el funcionamiento de una UCIP.
- Las Unidades de nivel 3 brindarán la máxima complejidad de atención, teniendo incluida Neurocirugía y Cardiocirugía. Tendrán capacidad docente y de investigación. Incluirán

procedimientos dialíticos y de alimentación parenteral.

- Las Unidades de nivel 1 tendrán bajo nivel de complejidad, podrán monitorizar funciones vitales y atender situaciones de inestabilidad cardiorrespiratoria (intubación, apoyo hemodinámico, corrección de disturbios hidroelectrolíticos). Requerirán médico de guardia de 24 hs, apoyo de rayos y laboratorios.
- Las Unidades de nivel 2 son iguales a las del nivel 3 excepto cardiovascular.

PLANTA FISICA

- La planta física se diseñará teniendo en cuenta que el 50% del área se dedicará a la asistencia. El 50% restante se repartirá en partes iguales en áreas complementarias: estación de enfermería, limpieza de material, áreas sucia y limpia y almacenaje y áreas auxiliares: oficinas, estar de médicos y enfermería, estar de padres y secretaría.
- El espacio necesario por cama en sala semiabierta es de 12 a 16 m² y los aislamientos tendrán entre 20 y 25 m².
- Las camas serán diseñadas para el uso en áreas críticas.
- Es conveniente la iluminación con luz natural y artificial adecuadas.
- Existirán tomas centrales de O₂ (2 por cama); aire comprimido (1 por cama); aspiración central (2 por cama).
- 10 a 15 tomacorrientes triples conectados a tierra. Toma para Rx.
- La ventilación (calefacción y refrigeración) será filtrada para evitar hongos y contaminaciones.
- Paredes y suelos de fácil limpieza.

EQUIPAMIENTO

Monitorización básica por camas.

* Coordinadores: Dres. Lidia Albano, Eduardo Schnitzler y Gregorio Weller.

- Monitor para medición de parámetros fisiológicos: ECG, FC, FR, presiones invasivas y no invasivas, temperatura. *Indispensable* (1 por cama y por respirador).
- Oxímetro de pulso 1 cada 3 camas (mínimo). *Indispensable*.
- Capnógrafo. *Opcional*.
- Aparato de Rx portátil disponible en el área. *Indispensable*.
- Cardiodesfibrilador y marcapaso (para marcapaso intravenoso). *Indispensable*.
- Bolsa tipo AMBU (1 por cama) distintos tamaños de máscara. *Indispensable*.
- Respiradores de presión (pacientes menores de 20 kg) con calentador humidificador (3 juegos de tubuladuras tamaño pediátrico y neonatal), 1 por cama en UCIP 2 y 3. *Indispensable*.
- Respiradores de volumen (pacientes mayores de 20 kg). Con calentador humidificador y 3 juegos de tubuladuras por respirador (tamaño pediátrico y adulto, 1 por cama) en UCIP 2 y 3. *Deseables e indispensables*.
- Bombas de infusión intravenosa (jeringa o continua, 3 por cama). *Indispensables*.
- Electrocardiógrafo. *Indispensable*.
- Respirador de transporte pediátrico-adultos. *Deseable*.
- Mesa de paro cardiorrespiratorio completo. *Indispensable*.
- Sistema de lavado de manos al ingreso a la UCIP y/o antes de cada paciente. *Indispensable*.
- Material descartable de uso cotidiano (suficiente número y variedad) en área y farmacia. *Indispensable*.

RECURSO HUMANO

- Médico de guardia de 24 hs entrenado en el manejo del paciente crítico pediátrico (intubación, colocación de vías venosa y arterial, diálisis peritoneal) con residencia completa en pediatría. Régimen de guardia a establecer. *Indispensable*.
- Jefe de área: Formación y experiencia en UCIP 8 hs de trabajo o tiempo completo. *Indispensable*.
- Médico de planta permanente, 8 hs de trabajo y guardia, 1 médico cada 4 camas. *Indispensable*.
- Médicos residentes: Rotantes en su formación durante 3º y 4º año, rotación de 3 a 4 meses, número según necesidades y posibilidades. Plan de formación asistemático y sistemático. *Deseable*.

- Médicos becarios: Becas de 2 años con régimen de guardia y planta, número de acuerdo a posibilidades y necesidades, plan de formación continua. *Opcional deseable*.
- Rotación de médicos por programa de intercambio. *Deseable*.
- Jefa de Enfermería: Universitaria o diplomada, 8 hs de trabajo, experiencia teórico-práctica. Alta capacidad asistencial, organizativa, educativa. Trato adecuado con niños y familia. *Indispensable*.
- Enfermeras: Por turnos, universitarias, diplomadas o auxiliares. Relación deseable según complejidad del área y patología: 1:1, 1:2. Capacidad asistencial, control clínico, control de monitorización, recolección de datos, trato humano. *Indispensable*.
- Auxiliar de enfermería, 1 por turno. *Deseable*.
- Mucamas, 1 ó 2 por turnos. *Indispensable*.
- Secretaria, número a determinar según camas y complejidad. *Indispensable*.
- Interconsultas médicas: Disponibles por lo menos 1 hora por día, según distintas especialidades. *Deseable-indispensable*.
- Radiología de guardia durante las 24 horas. *Indispensable*.
- Laboratorio central y/o periférico durante las 24 horas, análisis adecuados a UCIP. Gases, electrolitos, hematócritos, glucemia, calcemia, coagulograma mínimo, enzimas hepáticas, orina completa. *Indispensable*.
- Recepción eventual de cultivos. *Deseable*.
- Hemoterapia 24 horas. *Indispensable*.

MATERIAL DE REGISTRO CLÍNICO

- Historia clínica completa y por problema. *Indispensable*.
- Hoja de registro diaria de signos vitales, balances y medicaciones. *Indispensable*.
- Hojas especiales de alimentación parenteral y diálisis. *Indispensable*.
- Papelería en general de pedidos. *Deseable*.
- Estadística de unidad manual o computarizada. *Indispensable*.
- Registro de PRISM, TISS, etc. *Opcional deseable*.

DETERMINACIÓN DE COSTOS

- La UCIP consume el 20% del recurso económico total de un hospital pediátrico. Áreas de mayor costo: laboratorio, rayos, hemoterapia.
- Se instrumentarán mecanismos para determinar costos de prestaciones según complejidad.

dad y/o eventuales capacitaciones. *Deseable. Imprescindible.*

- Registro de material descartable y medicamentos utilizados con el fin de establecer costos. *Deseable. Indispensable.*

CRITERIOS OCUPACIONALES

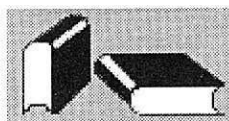
- El porcentaje ocupacional deseado es del 70/80% con un promedio de ocupación de 4 a 6 días.
- La mortalidad debe estar dentro de rangos internacionales aceptados según el nivel de complejidad de la Unidad (PRISM: Observado/esperado). *Deseable.*
- Se normatizarán los ingresos al área al igual que los distintos procedimientos, técnicas y

terapéuticas, médicas y enfermería. *Indispensable.*

- El paciente será trasladado del área a la sala de cuidados intermedios cuando exista estabilidad fisiológica.

EDUCACION E INVESTIGACION

- Se aceptó el reglamento para la certificación de la especialidad. Se establecen criterios para acreditar voluntariamente las áreas. *Deseable.*
- Se promoverá y estimulará la formación de enfermería especializada. *Indispensable.*
- Se intentará generar áreas de cuidados intermedios y/o derivación domiciliaria para pacientes crónicos. *Deseable.* ■



Comentario de libros

Maltrato infantil Una deuda con la niñez

Diana Becher de Goldberg

La violencia es una constante en la vida moderna que nos obliga a reflexionar en forma multi e interdisciplinaria sobre la *cultura de la violencia* en la sociedad y su impacto en la formación ético-moral del niño y del adolescente. Es necesario reconocerla como entidad médica ya sea familiar o callejera.

Una de sus formas clínicas es el maltrato infantil y en su multiplicidad de causas convergen factores culturales, psicológicos, educacionales, económicos y sociales.

Diana Becher de Goldberg, en su libro *Maltrato infantil. Una deuda con la niñez*, en base a su gran experiencia y a una profunda vocación en el estudio de esta patología social, "sociopatía" como decía el gran pediatra francés Roberto Debré, vuelca en cada uno de sus nueve capítulos, su conocimiento y su sabiduría, analizando su etiopatogenia, sus características clínicas, su prevención, la importancia de la interdisciplina y la necesidad de organizar un sistema de red de servicios, un verdadero entramado, para su atención y prevención.

Asimismo señala la magnitud del problema en base a datos estadísticos y observaciones clínicas, sin omitir el daño infligido a los niños a través de la historia y otorgándole, en colaboración con la Dra. Kuitca, un capítulo especial al abuso sexual.

Un hermoso prólogo de Carlos Gianantonio, tal vez uno de sus últimos escritos, completa esta excelente obra firmada sin ninguna duda, por la pionera del abordaje de esta temática en la República Argentina.

Dr. Teodoro F. Puga

