

Efectos del destete temprano sobre el comportamiento adulto en un modelo animal

Early weaning and adult behavioral disorders in an animal model

Lic. Marcos Ojea Quintana^a, Dr. Carlos Fustiñana^{b,c} y Dr. Pablo Argibay^{a,c}

RESUMEN

El destete temprano ha demostrado ser un factor que disminuye la resistencia orgánica de los animales contra condiciones adversas. La prueba de natación forzada se diseñó para experimentar la defensa del animal frente a un estímulo estresante. La conducta activa como el "escalar" se interpreta como una modelización experimental de voluntad o capacidad activa de escape. Bajo la hipótesis de que el destete temprano podría tener manifestaciones en la vida adulta relacionadas con la defensa frente al estrés, nuestro objetivo fue analizar la conducta de "escalado" o escape, durante una prueba de natación forzada, en animales adultos que habían sido destetados precozmente. Se utilizaron 20 ratas Wistar (4 meses de edad), divididas en dos grupos: G1 con destete temprano y G2 control. La unidad de análisis o "tip", se refirió a la cantidad de veces que el animal presentó la conducta de escape a lo largo de 5 minutos. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los *tips* de G1 y G2 ($15,8 \pm 4,15$ contra $21,4 \pm 4,14$, $p < 0,05$). Por otra parte, se encontró también una diferencia significativa entre las ratas hembra y los machos. El presente estudio permitiría elucidar experimentalmente las acciones que en la vida adulta del individuo ocasionan alteraciones tempranas en los vínculos primarios.

Palabras clave: destete temprano, estrés, ratas.

SUMMARY

Early weaning (EW) has proven to be a factor that decreases the animal's organic resistance against adverse conditions. Climbing in the forced swimming test (FST) is the active behavior that expresses the will of the rat to escape the stressful situation. A possible association between these two stress factors (EW and FST) has not yet been reported as a plausible model for the study of stress and depression. Under the working hypothesis that EW has possible adult behavioral correlates when associated with the FST, our objective was to analyze the levels of alteration in the active behaviors among groups. 20 Wistar rats (4 month old), were divided into two groups, the early weaned group (G1) and a control group (G2). The unit of analysis (tip), was defined as the number of intended escapes the animal performs in five minutes. We have found the differences stated by our hypothesis, comparing the frequen-

cy of scale or escape (tips), from a group with EW to a control group (15.8 ± 4.15 vs. 21.4 ± 4.14 , $p < 0.05$). In turn, we found that, among females, the difference was significantly wider. The present study could elucidate under experimental conditions the effect that in adult behavior induces an alteration in the more primary bonds.

Key words: early weaning, stress, rats.

INTRODUCCIÓN

El lactante establece, en el acto del amamantamiento, un vínculo primario con su madre. Se puede considerar que, a partir de este acto, se asientan las bases estructurales, a nivel biológico y de comportamiento, para el procesamiento de señales que serán la base de la comprensión del mundo. La experimentación humana bajo condiciones controladas conlleva en este terreno una imposibilidad ética y, por ello, la psicología experimental nos ayuda a contrastar algunas hipótesis y dar sustento al marco teórico planteado por las diversas escuelas de psicología del desarrollo. Este tema es de creciente interés, máxime si se contempla la problemática social creciente del desamparo, producto de las diversas crisis que atraviesa la cultura actual.

Partimos de la hipótesis de que el destete temprano es un evento traumático (ET).¹ El ET implica toda una serie de trastornos neurobiológicos y distorsiones cognitivas que alteran las respuestas conductuales del individuo, lo cual supone un altísimo déficit para la calidad de vida del hombre.² Desde el punto de vista de la arquitectura cerebral, el período de la infancia es un momento en el que la plasticidad del cerebro hace a éste altamente vulnerable a los estímulos del medio. La vulnerabilidad es manifiesta en todos los niveles; es tanto fisiológica como psicológica y social.³ Por otra parte, es factible analizar experimentalmente, en modelos animales, diversas variables relacionadas con lo anterior. Estos modelos permiten estudiar el efecto de situaciones ambientales, fármacos y componentes genéticos, sobre las mismas variables en la vida adulta. En modelos experimentales de ET en etapas tempranas del desarrollo se han observado diferentes manifestacio-

a. Unidad de Psicología Experimental y Ciencias Cognitivas, Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental.

b. Servicio de Neonatología. Departamento de Pediatría.

c. Instituto Universitario.
Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia: Dr. Pablo Argibay:
pablo.argibay@hospitalitaliano.org.ar

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-3-10

Aceptado: 26-5-10

nes biológicas en la vida adulta.³⁻⁶ En el aspecto del comportamiento postraumático a largo plazo, puede verse una disminución en la socialización, expresada por la disminución de la motivación al juego agresivo intragrupal normal en el período juvenil en ratas.⁷

Basados en lo anteriormente expuesto, nuestra hipótesis de trabajo es que el destete temprano en ratas constituye un ET temprano y que es evidenciable en alteraciones de comportamiento en la vida adulta, a través de una prueba conductual internacionalmente validada.

El objetivo del presente trabajo fue asociar el destete temprano a los 15 días (G1), de un grupo de ratas Wistar (n= 10), con la conducta de "escalada" en la prueba conductual de la "natación forzada" (NF) de Porsolt⁸ en comparación con un grupo control (G2).

MATERIAL Y MÉTODOS

El procedimiento experimental ha sido ampliamente descrito (Figura 1). El ambiente de experimentación consiste en un cilindro con agua de 40 cm x 18 cm (altura/longitud) donde se introduce al animal. Éste no tiene posibilidades de escape. Luego de un período de movimiento vigo-

roso, el animal se acomoda en una postura inmóvil, dejando la cabeza fuera del agua como para respirar. A partir de los 5 segundos se evalúan diferentes movimientos a lo largo de 5 minutos. La conducta de "escalada" (Figura 1), representa una serie de movimientos enérgicos de nado e intento de escalar el recipiente.⁸⁻¹¹ Desde el punto de vista conductual, se trata de evaluar las conductas activas que un animal exhibe al ser sumergido en un recipiente (con características bien definidas) con agua. La cuantificación de la conducta de escalada se hace de la siguiente manera: pasados 5 segundos de la introducción del animal en el recipiente se evalúa cuántas veces (*tips*), exhibe la conducta de escalada a lo largo de 5 minutos. Se analizaron las diferencias estadísticas entre las medias (prueba de "t" para datos no apareados y análisis operativo de la varianza [ANOVA]). La diferencia entre las medianas fue analizada a través de las pruebas de Kruskal Wallis y de Mann-Whitney (Stanton A. Glantz Primer of Biostatistics versión 5.0 Mc Graw-Hill 2002).

RESULTADOS

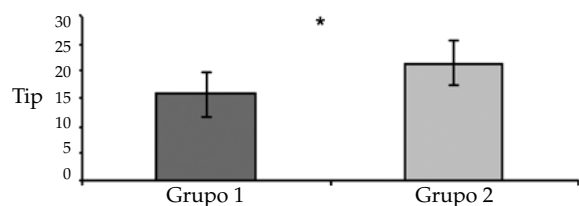
En la Figura 2 se pueden observar los resultados de la conducta activa de escalado en el FST. Se observaron diferencias de significación estadística entre las medias correspondientes a *tips* (intentos de escape o escalado en 5 minutos), del grupo 1 (con DT) y el grupo 2 (control): G1= 15,8 ± 4,15 contra G2= 21,4 ± 4,14, p< 0,05 ; prueba "t" y ANOVA. También se observaron diferencias entre las medianas (14,5 contra 22), p< 0,01; pruebas de Kruskal Wallis y Mann-Whitney.

En la Figura 3 se puede observar la diferencia en los resultados de acuerdo al género analizado. Las hembras con DT marcaron más bajo que las testigo (hembras controles), al punto de

FIGURA 1. Foto tomada en condiciones de laboratorio donde se observa la conducta de "escalada" en la prueba de "natación forzada" de Porsolt⁸⁻¹¹



FIGURA 2. Evaluación de la conducta de "escalada" en "tips", número de veces que el animal muestra una conducta activa de nado e intento de salir del recipiente a partir de los 5 segundos de colocado en él y durante 5 minutos de observación



*p< 0,05, prueba "t".

Grupo 1: destete temprano, Grupo 2: control (n= 10 animales por grupo). Prueba de "t", $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,2$.

separarse estadísticamente entre sí: $HG1 = 17,4 \pm 4,39$ contra $HG2 = 24,6 \pm 5,12$, $p < 0,05$ prueba "t" y ANOVA. Diferencia entre las medianas (15 contra 22) $p < 0,01$; pruebas de Kruskal Wallis y Mann-Whitney.

DISCUSIÓN

En casi todas las especies, las conductas activas frente a un estímulo agresivo expresan la voluntad de escapar de la situación estresante. El FST evalúa estas conductas activas frente a un estresor poderoso en ratas, como lo es la colocación en un recipiente profundo y lleno de agua. Nuestros resultados indicarían que la rotura del vínculo primario (destete temprano), en los animales de experimentación, ha producido la disrupción del mecanismo de escape. Esta disrupción puede ser explicada en planos no excluyentes: el neurobiológico y el conductual. A nivel neurobiológico, el mecanismo más básico subyacente al desarrollo cerebral es el de la neuroplasticidad. Los factores ambientales y genéticos interactúan para generar la expresión diferencial de genes básicamente codificadores de factores de crecimiento, que intervendrán en la migración neuronal y en el futuro establecimiento de las conexiones y circuitos neurales.^{12,13}

El otro plano de explicación tiene que ver con aspectos psicológicos de la rotura del vínculo primario.

Es factible que, evolutivamente, las conductas sociales aun desde los inicios del desarrollo sean fundamentales a nivel evolutivo y, por consiguiente, resultan mantenidas a lo largo del desarrollo de las especies. Los roedores son animales altamente socializados y, junto a los factores genéticos, las experiencias de vida tempranas gobiernan la expresión y función de genes relacionados a mecanismos de defensa y adaptabilidad a situaciones traumáticas. La epigenética es la ciencia de la re-

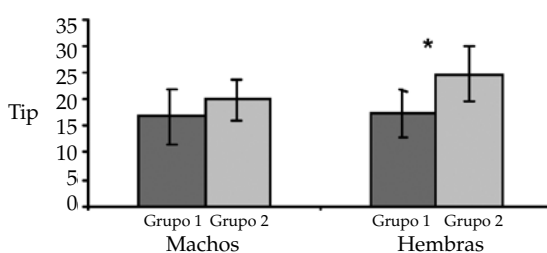
gulación de los genes a través de cambios bioquímicos en el ADN o la regulación a través del ARN. Existen indicios de que los estímulos ambientales inducirían cambios epigenéticos que modularían la función neuronal, con los consiguientes cambios cognitivos y conductuales.¹⁴ En nuestro modelo animal hemos observado que los animales sometidos al DT evidencian claramente una baja tolerancia al estrés, manifestada en una disminución de conductas activas defensivas frente al estresor. Sería factible que, durante el período de amamantamiento, el vínculo entre la madre y el neonato regule biológicamente factores necesarios para la posterior vulnerabilidad o resiliencia del adulto. Este tipo de animales inician su adultez-independencia rápidamente luego del destete fisiológico, por lo cual es perfectamente factible que la rotura de los mecanismos conductuales y biológicos precoces alteren mecanismos posteriores de defensa. Biológicamente, tanto en los seres humanos como en modelos animales, se acepta que tanto la calidad como la cantidad de los cuidados maternos regulan señales bidireccionales relacionadas con la expresión de genes relacionados con la secreción y regulación de los glucocorticoides. Estos cambios, a su vez, han sido asociados en adultos a conductas depresivas y baja tolerancia al estrés.

Un resultado interesante de nuestro estudio es que las hembras parecen menos tolerantes al DT. Se trata de un hallazgo experimental, pero creemos que existiría al menos una explicación conductual y sustento bibliográfico. Independientemente de que el vínculo primario entre una madre y una futura madre podría ser más vulnerable que en la relación madre-hijo, existen algunos datos bibliográficos de una menor tolerancia al estrés en mujeres, a la vez que una mayor incidencia de trastorno de estrés postraumático.¹⁵

Empero, varias cuestiones deben ser elucidadas, entre otras: ¿Cuál es la naturaleza neurobiológica de los mecanismos implicados en el DT? De existir, ¿qué tipo de mecanismos epigenéticos estarían implicados? ¿Cuál es la influencia del DT sobre las madres? ¿Cuál es la influencia del DT en otras conductas relacionadas con el amamantamiento y la cuida de las crías en la vida adulta? Este tipo de elucidaciones deberán ser respondidas en futuras investigaciones.

En conclusión, en el modelo experimental descrito, se muestra que el destete temprano en ratas desencadena mecanismos conductuales en la vida adulta de estos animales y los torna vulnerables al estrés. Estos mecanismos, parecerían ser más importantes aun en hembras.

FIGURA 3. Evaluación de la conducta de "escalada" en "tips", de acuerdo al género



* $p < 0,05$, prueba "t".

Grupo 1: destete temprano, Grupo 2: control (n= 5 animales por grupo). Prueba de "t", $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,2$.

Financiación

Fundación para el desarrollo de las ciencias básicas (FUCIBA). ■

BIBLIOGRAFÍA

1. DSM IV. TR. Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona; EditOrial Masson; 2005.
2. Heim C, Nemeroff CB. Neurobiology of posttraumatic Stress Disorder *CNS Spectr* 2009;14(1 Suppl 1):13-24.
3. Ader R, Friedman SB. Social factors affecting emotionally and resistance to disease in animals *V Psychosomatic Med* 1965;27:119-122.
4. Greenberg D, Ackerman S.H. Reduced fat stores after early weaning: a correlate of vulnerability to stress ulcers. *USA Physiology & Behavior* 1986;38(3):375-379.
5. Ackerman SH. Premature weaning, thermoregulation, and the occurrence of gastric pathology. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1981;59:67-86.
6. LaBarba RC, White JL. Maternal deprivation and the response to Ehrlich carcinoma in BALB-c mice. *Psychosom Med* 1971;33:458-60.
7. Shimozuru M, Kodama Y, Iwasa T, Kikusui T, et al. Early weaning decreases play-fighting behavior during the post-weaning developmental period of Wistar rats. *Dev Psychobiol* 2007;49(4):343-50.
8. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol* 1978;47:379-391.
9. Taghzouti K, Lamarque S, Kharoubi M, Simon H. Interindividual differences in active and passive behaviors in the forced-swimming test: implications for animal models of psychopathology. *Biol Psychiatry* 1999;45:750-758.
10. Detke M, Rickels M, Lucki I. Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology* 1995;121:66-72.
11. Lino-de-Oliveira C, C.M. De Lima T, de P'adua Carobrez A. Structure of the rat behaviour in the forced swimming test. *Behav Brain Res* 2005;158:243-250.
12. Cassano P, Hidalgo A, Burgos V, Adris S, Argibay P. Hippocampal upregulation of the cyclooxygenase-2 gene following neonatal clomipramine treatment. *Pharmacogenomics J* 2006;6(6):381-7.
13. Cassano P, Argibay P. Depression and neuroplasticity. Interaction of nervous, endocrine and immune systems. *Medicina (B Aires)* 2010;70(2):185-93.
14. Zhang TY, Meaney MJ. Epigenetics and the environmental regulation of the genome and its function. *Annu Rev Psychol* 2010;61:439-66, C1-3.
15. Becker JB, Monteggia LM, Perrot-Sinal TS, Romeo RD, et al. Stress and disease: is being female a predisposing factor? *J Neurosci* 2007;27(44):11851-11855.

Patología nefrourológica en niñas con síndrome de Turner

Nephrourologic pathology in girls with Turner syndrome

Dra. Diana Di Pinto^a, Dr. Alejandro Balestracci^a, Dra. Noelia Dujovne^b, Dra. Isabel de Palma^b, Dra. Marta Adragna^a y Dra. Norma Delgado^a

RESUMEN

Las malformaciones nefrourológicas en el síndrome de Turner son frecuentes, por lo que su diagnóstico y seguimiento son importantes para disminuir la morbilidad de esta entidad. El objetivo de este trabajo retrospectivo fue analizar la patología nefrourológica en 72 niñas con síndrome de Turner atendidas entre 1989 y 2008 en el Hospital Garrahan. La prevalencia de patología nefrourológica fue del 33% (24 pacientes). Predominaron las anomalías del sistema urinario aisladas (10 pacientes, 42%) o asociadas a malformaciones renales (9 pacientes, 37%); 5 pacientes (21%) tuvieron anomalías estructurales renales aisladas. El 50% presentó complicaciones (8 infección urinaria, 2 proteinuria y 2 hipertensión arterial)

pero ninguna paciente evolucionó a insuficiencia renal crónica. En nuestra serie, el 33% presentó patología nefrourológica y la mitad desarrolló algún tipo de complicación, hallazgos que demuestran la necesidad de un seguimiento nefrológico prolongado de las niñas con síndrome de Turner y patología nefrourológica.

Palabras clave: síndrome de Turner, patología nefrourológica.

SUMMARY

Nephrourologic malformations in Turner syndrome are frequent, its diagnosis and follow-up is important in order to diminish the morbidity of this disease. The aim of this retrospective study was to analyze the nephrourologic pathology in 72 girls with Turner syndrome followed between 1989 and 2008 at Garrahan Hospital. The prevalence of nephrourologic involvement was 33% (24 patients). The most frequent findings were urinary system malformations, isolated (10 patients, 42%) or associated with renal malformations (9 patients, 37%); 5 patients (21%) had only renal malformations. Fifty percent of patients developed complications (8 urinary tract infection, 2 proteinuria and 2 arterial hypertension); however, none progressed to chronic renal failure. The prevalence of nephrourologic involvement was 33% and a half of these girls developed complications, our findings show the need of routine nephrological follow-up of girls with Turner syndrome and nephrourologic malformations.

Key words: Turner syndrome, nephrourologic pathology.

a. Servicio de Nefrología.

b. Servicio de Endocrinología.

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

Correspondencia: Dra. Diana Di Pinto;
dianadipinto@yahoo.com

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 23-4-10

Aceptado: 02-6-10

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Turner (ST) es un trastorno cromosómico caracterizado por baja talla, disgenesia gonadal y diferentes malformaciones somáticas.^{1,2} Su incidencia es de 1 en 2500 niñas nacidas vivas; el cariotipo 45 X0 se observa en el 45-55% de las pacientes y el resto presenta mosaicismos o anomalías estructurales del cromosoma X.^{1,3,4}

Las malformaciones nefrourológicas en el ST afectan la estructura renal, la vía urinaria o sus vasos; su prevalencia es cercana al 30% y es mayor en las niñas con cariotipo 45 X0.^{1-2,4-7} La mortalidad secundaria a las lesiones nefrourológicas es baja, pero éstas aumentan la morbilidad y predisponen al desarrollo de infecciones urinarias (IU), proteinuria e hipertensión arterial (HTA), que pueden producir deterioro renal.^{1,7}

El objetivo de este estudio fue establecer la prevalencia y describir el tipo y las complicaciones de la patología nefrourológica, en niñas con ST atendidas en el Hospital Garrahan entre 1989 y 2008.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 79 pacientes con ST diagnosticado por cariotipo; se excluyeron aquéllas sin ecografía renal y la muestra quedó conformada por 72 niñas.

En todas las pacientes, la ecografía renal se realizó como pesquisa y aquéllas con hallazgos anormales fueron estudiadas con cistouretrógrafa miccional y centellograma renal (DMSA y/o DTPA) para el diagnóstico definitivo de la patología nefrourológica.

Los datos recolectados de las historias clínicas fueron: edad al diagnóstico, resultado del cariotipo, diagnóstico de patología nefrourológica, tensión arterial, proteinuria, filtrado glomerular, presencia de IU y edad en el momento del último control.

Se consideraron como complicaciones secundarias a la patología nefrourológica la existencia de IU, proteinuria patológica, HTA o insuficiencia renal crónica (IRC), según las siguientes definiciones:

- Proteinuria patológica a aquella mayor a 5 mg/kg/día en orina de 24 h; o al índice proteinuria/creatininuria mayor a 0,2 o a la presencia de 1 o más cruces detectadas con tira reactiva en muestra aislada de orina.⁸
- HTA a la presión sistólica o diastólica tomada con esfigmomanómetro mayor al percentilo 95 según los valores de referencia del Cuarto Informe sobre HTA de la Academia Estadounidense de Pediatría.⁹

- IRC al filtrado glomerular estimado menor a 90 ml/min/1,73 m², calculado según fórmula de Schwartz.¹⁰
- IU a la presencia de >10⁵ UFC/ml de un mismo germen en orina recolectada al aseo con reacción inflamatoria en el sedimento, con síntomas asociados o sin ellos.¹¹

Análisis estadístico. Las variables numéricas se presentan como media (IC 95%) y las categóricas como porcentaje. Los datos categóricos se compararon con la prueba de χ^2 , nivel de significación $p < 0,05$. Se utilizó el programa Statistix 7.

RESULTADOS

La edad de las pacientes al momento de realizar el estudio fue de 14,5 años (13,2-15,9 años). La edad al diagnóstico de ST fue de 7,9 años (6,6-9,3) y el tiempo de seguimiento de 7 años (5,9-8).

De las 72 pacientes estudiadas, 41 (57%) tenían cariotipo 45 X0 (grupo A) y 31 (43%) mosaicismos o anomalías estructurales del cromosoma X (grupo B). La prevalencia de patología nefrourológica fue de 33% (24 pacientes), 14 niñas del grupo A y 10 del grupo B (34% contra 32%, $p = 0,86$).

Predominaron las anomalías del sistema urinario aisladas (10 pacientes, 42%) o asociadas a malformaciones renales (9 pacientes, 37%), mientras que las anomalías estructurales renales se observaron en 5 pacientes (21%). El riñón en herradura y la duplicación del sistema colector presentaron cada uno, una prevalencia del 33,3%, ya sea en forma aislada o asociada con alguna alteración morfológica. En el grupo A (9 pacientes, 64%) fueron más frecuentes las malformaciones estructurales del riñón, pero 7 se asociaron con alteraciones de la vía urinaria, mientras que, en el grupo B, predominaron las malformaciones del sistema urinario (7 pacientes, 70%), en dos casos asociados a riñón en herradura. Las distintas malformaciones encontradas y su distribución según el cariotipo se presentan en las *Tablas 1 y 2*.

Evolución: 8 pacientes presentaron IU (todas con malformaciones nefrourológicas), 2 proteinuria patológica (una con agenesia renal y otra con riñón en herradura) a los 13 y 9 años de seguimiento, respectivamente y 2 HTA (ambos con coartación de aorta, asociadas, en un caso, a hipoplasia renal y en el otro, a riñón en herradura). Todas mantuvieron filtrado glomerular normal (101 ml/min/1,73 m², 98,4-103,2) en el último control. Las pacientes con ecografía renal normal no presentaron complicaciones.

DISCUSIÓN

La prevalencia de anomalías nefrourológicas en nuestra serie fue del 33%. Otros autores comunican cifras de entre el 24% y el 37,8%.^{4,5,12}

La prevalencia de patología nefrourológica fue similar en ambos grupos, se observó en el 34% de las niñas del grupo A y en el 32% de las del grupo B. En otras series, las anomalías renales y de la

vía urinaria predominaron en las niñas con cariotipo 45 X0; la menor prevalencia de compromiso nefrourológico en las pacientes con mosaicismo o alteraciones cromosómicas estructurales podría deberse a que las niñas con este genotipo expresan menos manifestaciones del ST en comparación con las que presentan cariotipo 45 X0.^{4,5,12}

El espectro de anomalías nefrourológicas en

TABLA 1. Patología nefrourológica en 72 niñas con síndrome de Turner atendidas en el Hospital Garrahan

Ecografía renal		Grupo A (41 pacientes)	Grupo B (31 pacientes)
Normal		27	21
Patológica	Riñón en herradura	5	3
	- Con malformación de la vía urinaria	5	2
	- Sin malformación de la vía urinaria	0	1
	Duplicación del sistema colector	6	2
	- Aislado	4	2
	- Con ectopía renal	1	0
	- Con hipoplasia renal	1	0
	Agenesia renal	1	0
	Hipoplasia renal aislada	1	1
	Displasia multiquística	0	1
	Reflujo vesicoureteral	0	1
	Hidronefrosis bilateral no obstructiva	0	1
	Estenosis pieloureteral	0	1
	Divertículos	1	0

Grupo A: Cariotipo 45 X0.

Grupo B: Mosaico o anomalías estructurales del cromosoma X.

TABLA 2. Distribución de la patología nefrourológica en función del cariotipo en niñas con síndrome de Turner

	n	Cariotipo	Malformaciones renales o del sistema colector
Bilge y cols.	82	Grupo A	23 (51,1%)
		n: 45 (54,9%)	
		Grupo B	8 (21,6%)
		n: 37 (45,1%)	
Lippe y cols.	141	Grupo A	36 (45%)
		n: 80 (57%)	
		Grupo B	11 (18%)
		n: 61 (43%)	
Flynn y cols.	43	Grupo A	8 (53%)
		n: 15 (35%)	
		Grupo B	2 (7%)
		n: 28 (65%)	
Hospital Garrahan	72	Grupo A	14 (34%)
		n: 41 (57%)	
		Grupo B	10 (32%)
		n: 31 (43%)	

Grupo A: Cariotipo 45 X0.

Grupo B: Mosaico o anomalías estructurales del cromosoma X.

niñas con ST es amplio; se han descripto fundamentalmente dos tipos de malformaciones, las estructurales renales y las de la vía excretora.⁴ Menos frecuentes son las anomalías vasculares y la enfermedad renal quística.^{2,13}

El riñón en herradura es la malformación más frecuente, seguido por la duplicación del sistema colector.^{1,2,4-7,13} En nuestra serie, dichas alteraciones también predominaron, con una prevalencia del 33,3% cada una, ya sea en forma aislada o asociada a alguna alteración morfológica.

La presencia de lesiones quísticas es muy infrecuente, con una prevalencia del 1,76%.^{13,15} Nosotros detectamos una niña con displasia multiquística derecha y reflujo vesicoureteral izquierdo de grado III.

Bilge y cols. fueron los primeros en comunicar la asociación entre el tipo de anomalía nefrourológica y el cariotipo; en su serie, predominaron las malformaciones renales estructurales en las pacientes con monosomía (56,5%), en tanto que las malformaciones del sistema urinario lo hicieron en el grupo con mosaicismo o alteraciones cromosómicas estructurales del cromosoma X (87,5%).⁴ Esto se explicaría porque, en el primer grupo, es frecuente la presencia de hipoplasia linfática que genera estasis y dilatación de los vasos linfáticos ilíacos y retroabdominales, que inhiben la rotación y migración de los riñones.⁴ En nuestra serie, las malformaciones estructurales del riñón fueron más frecuentes en el grupo A (9 pacientes, 64%), pero 7 tenían asociadas alteraciones de la vía urinaria; mientras que, en el grupo B, predominaron las malformaciones del sistema urinario (7 pacientes, 70%), en dos casos asociados a riñón en herradura. Sin embargo, otros autores observaron predominio de las malformaciones estructurales en ambos grupos.¹²

La mayor parte de estas anomalías nefrourológicas tienen poca repercusión clínica, pero algunas pueden predisponer al desarrollo de complicaciones.^{1,7,14} En la serie de Bilge, 3 niñas y en la de Lippe 2, presentaron IU, en todos los casos con patología urológica asociada.^{4,5} En nuestro estudio, 8 presentaron IU, todas con malformaciones nefrourológicas.

El desarrollo de HTA puede ser secundario a coartación de aorta, a cambios vasculares intrarrenales o a escaras renales.^{1,4,6,7} En la serie de Bilge, 7 niñas presentaron HTA, 4 tenían coartación de aorta, 2 escaras renales y 1 riñón en herradura.⁴ Lippe y cols. comunicaron 4 pacientes con HTA, sin detallar si tenían malformaciones renales o cardíacas asociadas.⁵ En nuestra serie, 2 pacientes

presentaron HTA, ambas con coartación de aorta, asociada en un caso a hipoplasia renal y en el otro a riñón en herradura.

También se ha descripto HTA esencial. Nathwani y cols. detectaron HTA mediante monitoreo ambulatorio de la presión arterial, en ausencia de malformaciones cardíacas y renales reconocibles.¹⁶

En ninguna serie, incluida la nuestra, se detectó IRC durante la evolución.⁴ Sin embargo, 2 de nuestras pacientes, una con agenesia renal y otra con riñón en herradura, desarrollaron proteinuria a los 13 y 9 años de seguimiento, respectivamente, como expresión de enfermedad renal progresiva. En ambos casos, la proteinuria remitió con enalapril.

CONCLUSIONES

La prevalencia de patología nefrourológica fue del 33% y el 50% de las pacientes presentó complicaciones, ninguna evolucionó a IRC. La ecografía es útil para detectar patología nefrourológica en niñas con ST por lo que se la recomienda de rutina.^{1,4,7,14} Las niñas con malformaciones nefrourológicas, requieren control prolongado de la función renal, proteinuria y tensión arterial, así como un alto índice de sospecha de IU. Métodos diagnósticos más sensibles, como el monitoreo ambulatorio de la presión arterial y la búsqueda de microalbuminuria, también podrían ser útiles en el seguimiento.^{4,6} ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Sybert V, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:1227-1238.
2. Saenger P. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 1996;335:1749-1754.
3. Wolff D, Van Dyke D, Powell C. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med* 2010;12(1):52-5.
4. Bilge H, Kayserili H, Emre S, Nayir A, et al. Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatr Nephrol* 2000;14(12):1111-1114.
5. Lippe B, Geffner M, Dietrich R, Boechat MI, Kangarloo H. Renal malformations in patients with Turner syndrome: imaging in 141 patients. *Pediatrics* 1988;82(6):852-856.
6. Karnis M, Reindollar R. Turner syndrome in adolescence. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2003;30:303-320.
7. Kavoussi S, Christman G, Smith Y. Healthcare for adolescents with Turner syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006;19:257-265.
8. Guignard J, Santos F. Quantification of urinary proteins. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology*. 5ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. Págs. 400-401.
9. National high Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2):S555-576.
10. Schwartz G, Haycock G, Edelmann C Jr, Spitzer A. A sim-

- ple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58:259-263.
11. Grimoldi I, Amore A. Infección urinaria. En: Comité Nacional de Nefrología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. Nefrología Pediátrica 2ª ed. Buenos Aires: Fundasap; 2008. Págs. 407-423.
 12. Flynn M, Ekstrom L, De Arce M, Costigan C, Hoey HM. Prevalence of renal malformations in Turner syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996;10:498-500.
 13. Herman T, Siegel M. Renal cysts associated with Turner's syndrome. *Pediatr Radiol* 1994;24:139-140.
 14. Parker K, Wyatt D, Blethen S, Baptista J, Price L. Screening girls with Turner syndrome: the national cooperative growth study experience. *J Pediatr* 2003;143:133-5.
 15. Fanos V, Schena S, Dal Moro A, Portuese A, Antoniazzi I. Multicystic kidney dysplasia and Turner syndrome: two cases and a literature review. *Pediatr Nephrol* 2000;14(8-9):754-757.
 16. Nathwani N, Unwin R, Brook D, Hindmarsh PC. The influence of renal and cardiovascular abnormalities on blood pressure in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52 (3):371-377.

*Quien se pone de puntillas no conserva el equilibrio.
 Quien anda a saltos no puede mantener el paso.
 Quien quiere ser brillante no alcanza la iluminación.
 Quien busca aprobación no se distingue.
 Quien se vanagloria no podrá ser jefe.
 Para los seguidores del tao, todo eso son como alimentos en exceso o lujos vanos.
 Perseguirlos no aporta una dicha duradera, por eso se aparta de ellos.
 El hombre de bondad superior es como el agua.
 La bondad del agua consiste en que a todos sirve sin conflicto.
 Mora los lugares que todo hombre desprecia.
 Por eso está próxima al Tao.
 Sé humilde y permanecerás íntegro.
 Inclínate y permanecerás erguido.
 Vacíate y seguirás pleno.
 Consúmete y serás renovado.
 El que tiene poco recibirá.
 El que tiene mucho se turbará.
 Por eso el sabio abraza la unidad.
 Y se vuelve modelo para el mundo.
 No se exhibe y por eso se destaca.
 No se afirma a sí mismo y por eso brilla.
 No se vanagloria y por eso obtiene reconocimiento.
 No da importancia a su persona y por eso otros lo realzan.
 Y porque no compite, nadie en el mundo puede competir con él.
 El antiguo proverbio "Sé humilde y permanecerás íntegro" ¿es una frase vacía?
 Esa es la vía que conduce a la plenitud.*

El Tao Te King es el libro fundamental del taoísmo. La tradición dice que su autor fue el sabio Lao Tse (siglo VI a.C.) que al pasar por un puesto fronterizo camino del destierro el guardia le pidió que dejase un legado de su sabiduría. Entonces, Lao Tse sobre el lomo del búfalo que cabalgaba, escribió el Tao Te King. Aquí, fragmentos de este clásico milenar.

La Nación 30 abril 2010