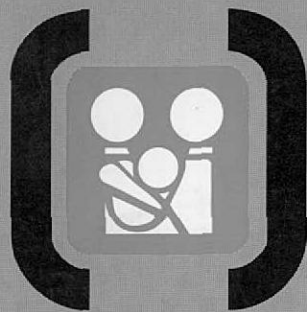


ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRÍA



Por un niño sano
en un mundo mejor

PUBLICACIÓN DE LA **SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA**

Indice

225 Editorial.

El consenso de vacunas y su proyección.

Dr. T.F. Puga

■ Artículos Originales

227 Impacto sobre la prevención del nacimiento de bajo peso de un programa de atención primaria de la embarazada de bajo nivel socioeconómico.

Dr. A. Schwarcz et al.

238 Infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) en Tucumán-Argentina.

Dra. A. Torres et al.

245 Efectos adversos asociados a la administración de la vacuna antimeningocócica.

Dra. L.T. De Cicco et al.

255 Correlación entre atopía e hiperreactividad bronquial inespecífica en niños asmáticos.

Dr. R. Saranz et al.

■ Artículo Especial

263 El trabajo editorial. Estadísticas 1994. Archivos Argentinos de Pediatría.

Dra. S. Luján et al.

■ Actualización

270 Síndrome de disfunción (fallo) orgánica múltiple en Pediatría.

Dr. H. Zaglul

■ Comentario

285 Rol social de la Pediatría.

Dr. N. Aragón

■ Pregunte a los expertos

287 ¿Qué efectos sobre la tiroides del recién nacido puede tener la utilización de desinfectantes yodados?

Dra. L.G. de Papendieck et al.

VOLUMEN 93
NUMERO 4
AÑO 1995

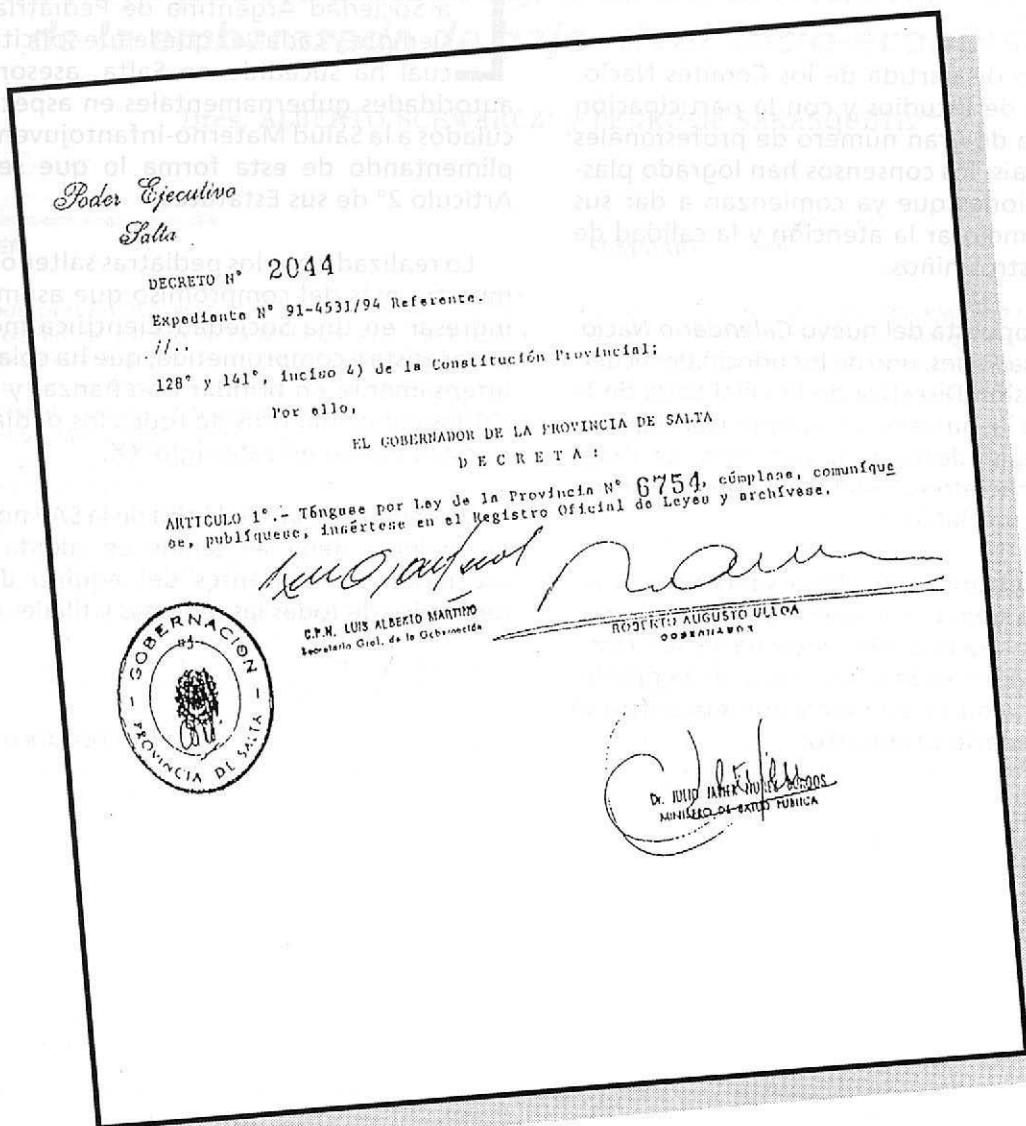


Indice

| | | |
|--------------------------------|---|-----|
| Editorial | El consenso de vacunas y su proyección. Dr. T.F. Puga | 225 |
| Artículos originales | Impacto sobre la prevención del nacimiento de bajo peso de un programa de atención primaria de la embarazada de bajo nivel socioeconómico. Dr. A. Schwarcz et al. | 227 |
| | Infecciones invasivas por Haemophilus influenzae tipo b (Hib) en Tucumán-Argentina. Dra. A. Torres et al. | 238 |
| | Efectos adversos asociados a la administración de la vacuna anatemningococcica. Dr. L.T. De Cicco et al. | 245 |
| | Correlación entre atopia e hiperreactividad bronquial inespecífica en niños asmáticos. Dr. R. Saranz et al. | 255 |
| Artículo especial | El trabajo editorial. Estadísticas 1994. Dra. S. Luján et al. | 263 |
| Actualización | Síndrome de disfunción (fallo) orgánica múltiple en Pediatría. Dr. H. Zaglul | 270 |
| Comentario | Rol social de la Pediatría. Dr. N. Aragón | 285 |
| Pregunte a los expertos | ¿Qué efectos sobre la tiroides del recién nacido puede tener la utilización de desinfectantes yodados? Dra. L. G. de Papendieck et al. | 287 |

Contents

| | | |
|--------------------------|---|-----|
| Editorial | Immunization Consensus and its projection. Dr. T.F. Puga | 225 |
| Original articles | Impact on low birth weight prevention of a perinatal primary health care program in a low income population at La Matanza district. Dr. A. Schwarcz et al. | 227 |
| | Invasive infections caused by haemophilus influenzae type b in children in Tucumán, Argentina, before vaccination. Dra. A. Torres et al. | 238 |
| | Adverse effects associated to antimeningococcal BC vaccine administration. Dr. L.T. De Cicco et al. | 245 |
| | Correlation between atopy and nonespecific bronquial hyperresponsiveness in asthmatic children. Dr. R. Saranz et al. | 255 |
| Special article | The editorial work. Statistics 1994. Archivos Argentinos de Pediatría. Dra. S. Luján et al. | 263 |
| Review | Multisystem organ dysfunction (failure) syndrome in childhood. Dr. H.F. Zaglul | 270 |
| Comment | Social rol of Pediatrics. Dr. N.M. Aragón | 285 |
| Ask the experts | Which could the effects of iodine containing antiseptics be on neonatal thyroid function? Dra. L.G. de Papendieck et al. | 287 |

Editorial**El consenso de vacunas y su proyección**

Tradicionalmente los trabajos científicos son elaborados en forma individual o en grupos, por profesionales destacados, estudiosos de algún tema que, además de profundizarlo, tienen la inquietud de publicar sus experiencias en revistas científicas con sentido docente. Otra modalidad muy valiosa son los trabajos colaborativos entre investigadores de distintos servicios, de uno o de varios países.

Ultimamente, se ha instalado el modelo de establecer consensos abordando temáticas más abarcativas, donde se vuelcan experiencias, estadísticas, análisis bibliográficos y criterios de diagnóstico y tratamiento que dan origen a documentos relevantes con conclusiones prácticas aplicables en el corto plazo.

La Sociedad Argentina de Pediatría no estuvo

ajena a esta nueva modalidad y ha estimulado su desarrollo. Los consensos de vacunas y de asma bronquial difundidos en los dos últimos números de *Archivos* son una muestra palpable de los niveles que se alcanzan y de la utilidad que representan.

Apunto de partida de los Comités Nacionales de Estudios y con la participación activa de gran número de profesionales de todo el país, los consensos han logrado plasmar conclusiones que ya comienzan a dar sus frutos para mejorar la atención y la calidad de vida de nuestros niños.

Con la propuesta del nuevo *Calendario Nacional de Vacunaciones*, uno de los principales acuerdos, la Comisión Directiva de la Filial Salta de la SAP explicó a las autoridades su importancia, interesó a los legisladores de la provincia, colaboró con ellos y concretó su objetivo cuando se sancionó la Ley provincial 6754.

En ella se establece que la vacuna *Antihaemophilus* tipo b deberá ser aplicada en forma gratuita y obligatoria a los niños hasta los cinco años de edad, en todo el territorio de la provincia de Salta, con el esquema que especifica el nuevo *Calendario* propuesto.

La firma del Decreto 2044 por parte del Gobernador y de las máximas autoridades del gobierno provincial significó el cumplase a la Ley sancionada por la Legislatura.

La Sociedad Argentina de Pediatría desde siempre y cada vez que le fue solicitado, tal cual ha sucedido en Salta, asesoró a las autoridades gubernamentales en aspectos vinculados a la Salud Materno-infantojuvenil, cumplimentando de esta forma lo que señala el Artículo 2° de sus Estatutos.

Lo realizado por los pediatras salteños es una muestra más del compromiso que asumimos al ingresar en una Sociedad Científica moderna, progresista y comprometida, que ha colaborado intensamente en brindar enseñanzas y actualizar los conocimientos de todos los pediatras de nuestro medio en este siglo XX.

El ejemplo de la Filial Salta de la SAP nos señala el camino y debe ser tenido en cuenta por los asociados e integrantes del equipo de salud pediátrico de todas las regiones y filiales del país.

Dr. Teodoro F. Puga

Artículo original

Impacto sobre la prevención del nacimiento de bajo peso de un programa de atención primaria de la embarazada de bajo nivel socio-económico

Dres. ALBERTO SCHWARCZ* y PEDRO de SARASQUETA**

RESUMEN

Introducción. Estudios epidemiológicos realizados en el Hospital Paroissien del partido de La Matanza (Prov. de Bs. As.) demostraron que la ausencia de control del embarazo fue la variable más importante relacionada con una mayor frecuencia de bajo peso al nacer y una tasa de mortalidad perinatal más alta.

Objetivo. Se evaluó el impacto de un programa de atención primaria de la embarazada en una población de muy bajo nivel socio-económico y con malos resultados perinatales a fin de conocer su eficiencia para disminuir el daño perinatal.

Material y métodos. Se efectuó un estudio durante el período (1987 a 1988) en un grupo de gestantes atendidas por el programa de atención primaria, comparando los resultados neonatales con los observados en un grupo control cuyo embarazo fue atendido con los estándares habituales del Hospital Paroissien para la población que demanda espontáneamente a la institución.

Resultados. La muestra estuvo constituida por 570 embarazadas para cada grupo. Se observó una menor frecuencia de bajo peso al nacer (7,5%) en el grupo de estudio en comparación con el grupo control (12,5%). Asimismo el grupo de intervención tuvo menor mortalidad fetal (14 por mil) y perinatal (24,5 por mil) en relación al grupo control (22,8 por mil y 36,8 por mil respectivamente) ($p < 0,005$).

Conclusiones. Estos resultados demostraron el efecto favorable de un programa comunitario de atención primaria de las embarazadas al disminuir el daño perinatal.

Palabras claves: atención primaria, bajo peso al nacer, mortalidad perinatal.

SUMMARY

Introduction. A previous epidemiological survey done in Hospital Paroissien showed that absence of control during pregnancy was the most important factor related to a high frequency of low birth weight and a high rate of perinatal mortality.

Objective. The impact of a primary care program was evaluated in a community with very low socioeconomic level and bad perinatal outcome. The effects of the program on perinatal mortality and the rate of low birth weight were analysed.

Material & methods. A study group of pregnant women who received the primary care program was compared with a control group attended with the habitual standard of Hospital Paroissien.

Results. The sample included 570 pregnant women in each group. The study group had lower frequency of low birth weight (7.5%) compared with the control group (12.5%). Moreover, the study group had lower frequency of fetal mortality (14‰) and perinatal mortality (24.5‰) then the control group (22.8‰) and (36.8‰) ($p < 0.005$).

Conclusions. The results showed the favourable effect of a community based primary care program for pregnant women on the reduction of perinatal injuries.

Key words: primary care, low birth weight, perinatal mortality.

ARCH ARG PEDIATR / 1995 / VOL. 93: 227

INTRODUCCION

La mortalidad neonatal es el componente de la mortalidad infantil más difícil de disminuir. Esta dificultad se debe a que la mayor parte de la mortalidad neonatal ocurre en los neonatos prematuros con bajo peso al nacer (<2.500 g). En nuestro país a este grupo de neonatos, que representan aproximadamente 7% de los nacimientos, le corresponde 65% de la mortalidad neonatal.¹

La mejoría de la tasa de mortalidad neonatal depende de la posible reducción de la frecuencia de nacimientos prematuros y de bajo peso, así como de la mayor sobrevivencia de estos neonatos.

En Argentina existe una desfavorable falta de disminución de la mortalidad neonatal en los últimos diez años.²

La explicación de este hecho reside, en primer lugar, en que a pesar de que en las áreas más desarrolladas de nuestro país se ha extendido el uso de tecnología compleja curativa (Cuidados Intensivos Neonatales), los resultados poblacionales de esta intervención no han sido satisfac-

* Policlínico Eva Perón.

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

torios ya que no han producido un descenso significativo de la mortalidad de los neonatos de bajo peso, tal como aconteció con el uso de esta tecnología en los países desarrollados.³

En otro sentido, existe evidencia de un incremento moderado pero significativo de los nacimientos de bajo peso a nivel nacional en los últimos años.⁴ Asociado a este último indicador desfavorable de la salud perinatal, es posible comprobar que existe una deficiencia persistente de las acciones preventivas perinatales. En efecto, la frecuencia de embarazadas que nunca han sido controladas antes del parto, ha permanecido estable y elevada (20 a 30%), tanto en estudios realizados en las instituciones públicas que atienden a población de bajo nivel social⁵ como en estudios poblacionales de varias instituciones públicas en la ciudad de Buenos Aires.⁶

Diferentes estudios realizados en países desarrollados^{7,8} indican que ciertas acciones programadas de atención primaria de la embarazada pueden mejorar los resultados perinatales disminuyendo la frecuencia de los nacimientos de bajo peso. El análisis de los resultados expuestos de salud perinatal de nuestro país plantea la necesidad de realizar estudios de intervención prenatal en la búsqueda de mejores niveles organizativos de la atención materno-infantil que permitan mejorar el control del embarazo en las comunidades empobrecidas con el objetivo de intentar reducir la frecuencia de nacimientos prematuros y de bajo peso.

Los resultados de estudios epidemiológicos realizados en gestantes de una población empobrecida^{5,9,10} fundamentaron la organización de un programa de atención preventiva.

El presente trabajo se realizó con el objetivo de valorar los efectos sobre la salud perinatal de un programa de atención primaria a embarazadas de bajo nivel socio-económico.

Población

El estudio de intervención se realizó en el barrio de San Pedro del partido de La Matanza durante los años 1987 y 1988.

Este barrio posee elevados índices de pobreza y muy desfavorables indicadores de salud perinatal previos al programa de atención primaria.

El grupo de estudio fue conformado por las gestantes atendidas sucesivamente por el programa de atención primaria y cuyo parto se realizó en el Hospital Paroissien. Se eliminaron los datos de las embarazadas que, habiendo sido incluidas en el programa de intervención, tuvieron su parto en

otra institución. En el grupo control se incluyeron a las embarazadas con 3 controles o más cuyo parto fue atendido en el Hospital Paroissien inmediatamente antes de cada paciente del grupo de estudio, recibiendo el control de la gesta habitual de la población de embarazadas que concurría espontáneamente a la institución.

MATERIAL Y METODOS

Descripción de la intervención preventiva de atención primaria

Para el desarrollo del programa de intervención se obtuvo una beca de la Universidad de Michigan que permitió disponer de los recursos económicos para conformar un equipo integrado por un médico obstetra, un pediatra, una asistente social y un especialista en cómputos científicos.

La selección del barrio de San Pedro se realizó luego de una encuesta de estudio en terreno donde se analizaron las características demográficas, sociales, educacionales y de salud perinatal. Sus conclusiones se presentan en los resultados.

Los objetivos del programa de atención primaria fueron:

1- Proveer atención a todas las embarazadas del área de intervención (barrio de San Pedro).

2- Realizar un control temprano del embarazo (inicio del primer trimestre) y de calidad satisfactoria según las normas nacionales de atención de la embarazada.

3- Promover mediante estas acciones la detección temprana del riesgo obstétrico favoreciendo una atención rápida y eficiente.

4- A través de acciones educativas de salud comunitaria, mejorar los conocimientos de las gestantes acerca de su salud reproductiva con el fin de mejorar la participación de ellas en el cuidado de su propia salud.

5- Analizar la relación costo/beneficio.

La operativa del programa de atención primaria tuvo las siguientes características:

1- Durante la primera consulta con el centro de salud del barrio de San Pedro, se realizó una entrevista individual en la que se analizó la historia ginecológica y obstétrica personal y la situación social, marital y habitacional a fin de detectar los factores de riesgo biológicos y las posibles dificultades en la gestación derivadas de la situación personal y de la historia de cada paciente.

La atención ulterior se efectuó según las Normas Nacionales de Atención del Embarazo de la Secretaría de Salud y Acción Social, que incluyen una captación de la embarazada en el programa

en el primer trimestre de la gestación con un control mensual hasta las 28 semanas, cada 3 semanas entre las semanas 28 y 36 de embarazo y cada 2 semanas ulteriores. A todas las gestantes se les efectuaron exámenes de laboratorio (grupo y RH, hemoglobina, glucemia, uremia, orina completa, VDRL, Sabin y Feldman, Machado Guerreiro y la prueba de Papanicolau). Las muestras, tanto de laboratorio como de Papanicolau, fueron extraídas por agentes sanitarios en el centro de salud y procesadas en el Hospital Paroissien sin necesidad de desplazamiento de las gestantes hacia la institución. En el caso de requerirse estudios de ecografía, éstos se realizaron con citas programadas en el Hospital Paroissien.

La entrevista de cierre, posterior al parto, efectuada en forma individual, se realizó con un relativo acierto de la experiencia de la puérpera respecto de la gestación y el parto.

2- Actividad grupal de las embarazadas y de las puérperas a través de reuniones de las embarazadas bajo una conducción grupal inicial de la asistente social y, más adelante, de un agente sanitario con la colaboración técnica de la médica obstetra y del pediatra. En las reuniones grupales, divididas las gestantes en primíparas y multíparas, se analizó la situación del embarazo actual, los temores, las incertidumbres y las ansiedades comunes de las participantes, las experiencias en embarazos y partos anteriores para el caso de las multíparas y se procuró, a través del intercambio orientado con diferentes técnicas grupales y de juego, que las gestantes tuvieran mejor conocimiento del desarrollo del embarazo normal, de los síntomas y signos de enfermedad, así como de las posibilidades de atención de las instituciones del área. Se puso especial énfasis en el reconocimiento de la iniciación del trabajo del parto para la oportuna concurrencia al hospital.

En las reuniones de gestantes y puérperas se fomentaba la lactancia, se trataron temas referentes a la crianza del niño y se discutieron las posibilidades existentes en lo que hace a la utilización de los diversos métodos de procreación planificada.

3- Red solidaria a través del soporte especial y comunitario para las gestantes con graves dificultades familiares. Para estos casos, cuyas demandas fundamentales fueron la falta de pareja o la sobrecarga de tarea familiar en familias muy numerosas, lo que imposibilitaba un tratamiento de ciertas patologías del embarazo o implicaba una excesiva labor hogareña que ponía en riesgo la

gesta, se organizó a través de los agentes de salud una red de solidaridad comunitaria que procuró disminuir la carga de tarea y sostener los tratamientos médicos domiciliarios.

4- Acompañamiento al parto: para el caso de las embarazadas sin pareja o en crisis familiar, agentes sanitarios o vecinos, acompañaban a la parturienta al Hospital Paroissien como soporte emocional frente a la demanda biológica y psicológica que el parto genera a la gestante en crisis.

5- Atención del parto: la asistencia del parto se realizó en el Hospital Paroissien con los mismos estándares que recibía la población global atendida en la institución.

6- Atención del recién nacido y del lactante: al regresar al barrio, los recién nacidos y los lactantes fueron seguidos hasta el año en el centro de salud, con el objetivo de promover la lactancia y controlar la continuidad del crecimiento y desarrollo. Su atención ulterior quedó a cargo de un pediatra del Hospital Paroissien que atendía en el centro de salud. La vacunación se realizó en el mismo.

7- Papel de los agentes sanitarios: en el desarrollo del programa se incorporaron paulatinamente doce agentes sanitarios, todos ellos habitantes del barrio. Algunos habían recibido formación teórica en el Curso de Salud organizado por Sanidad Escolar del partido de La Matanza.

Los agentes sanitarios cumplieron una tarea fundamental en la organización y aplicación del programa. Sus conocimientos y destrezas crecieron notablemente durante el desenvolvimiento de la atención primaria. Al cabo de un año de entrenamiento en terreno alcanzaron un perfil que les permitía la realización de las siguientes tareas:

- Administrativas: programar actividades, organizar los turnos, citar a las gestantes que no concurrían al control, supervisar la farmacia del centro de salud, realizar gestiones ante el hospital o municipio y organizar el fichero de pacientes.

- Realización de las entrevistas individuales, participación y coordinación de las reuniones grupales.

- Participación en las encuestas de salud y detección de las embarazadas que no concurrían espontáneamente al control.

- Colaboración en los controles clínicos de salud de la gestante: toma de la tensión arterial, medición de altura uterina, del peso y la talla y control domiciliario del manejo adecuado de la medicación en los tratamientos. Toma de muestras para laboratorio y Papanicolau.

- Identificación del trabajo de parto: se les dio entrenamiento adecuado para identificar correctamente el inicio del trabajo de parto por medio del control de la contractilidad uterina, permitiendo este hecho una derivación oportuna de las parturientas al hospital.

- Una vez iniciado el trabajo de parto, acompañamiento de las gestantes de alto riesgo hasta el hospital, asegurando la atención adecuada y manteniendo informada a la familia.

- Instrucción de las madres para la lactancia, tanto durante la gesta como luego del nacimiento.

- Control del lactante: se instruyó a los agentes sanitarios en el control del peso de los niños, en la detección y evaluación del riesgo y en las primeras medidas a tomar hasta la consulta médica frente a infecciones de vías respiratorias, diarrea e infecciones de la piel. Se los instruyó en los esquemas de vacunación y en su promoción.

Variables en estudio

Los registros utilizados para analizar las variables seleccionadas fueron: la historia perinatal del CLAP y la información obtenida de la entrevista de control perinatal.

A los efectos de comparar grupos semejantes (estudio y control) se controlaron variables obstétricas y sociales no modificables al momento del estudio (familia con necesidades básicas insatisfechas -NBI-, primaria incompleta, gestantes sin pareja estable, edad menor a 19 años, primiparidad, multiparidad igual o mayor a 4 gestas y antecedentes de muerte fetal).

Además, se analizó la similitud de los grupos en relación a patologías obstétricas como: preeclampsia, eclampsia, diabetes, infección urinaria, VDRL positiva y hemorragias del 1er., 2do., y 3er. trimestre de la gesta.

Las diferencias de las frecuencias relativas de las variables seleccionadas entre los distintos grupos se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado.

El efecto de la intervención se midió a través de las tasas de mortalidad fetal tardía, neonatal precoz y perinatal, así como de las frecuencias de nacimientos de bajo peso (<2.500 g) y muy bajo peso (<1.500 g) y asfixia neonatal (Apgar igual o menor a 3 al minuto de vida).

Las diferencias observadas en las frecuencias de las variables seleccionadas entre los grupos de estudio y control se analizaron por la prueba de chi-cuadrado.

Asimismo, se calculó a partir de las frecuencias observadas de nacimientos de peso bajo y

muy bajo en los grupos de estudio y control el número posible de neonatos de estas categorías de peso cuyo nacimiento fue hipotéticamente evitado en el grupo que recibió la intervención.

La relación costo/beneficio se analizó comparando los gastos directos generados por el programa de atención primaria, con los posibles gastos evitados en la atención neonatal y pediátrica como consecuencia de la intervención y de la hipotética menor frecuencia de nacimientos de bajo y muy bajo peso en el grupo que recibió la intervención.

El gasto del programa de atención primaria se calculó de un modo directo a través de los costos requeridos por los salarios del personal profesional participante en el trabajo durante los dos años de estudio. A este valor se le adicionaron los costos de los estudios de laboratorio e imágenes calculados por el Nomenclador Nacional para prestaciones de salud, así como el costo de la compra de insumos necesarios para la atención de las gestantes en el centro de salud de San Pedro.

Los costos de la atención del parto del grupo de estudio no se sumaron al gasto del programa de atención primaria, ya que fueron equivalentes a los del grupo control, tanto en las características del parto como en la frecuencia de cesáreas.

Los gastos hipotéticamente evitados en la atención neonatal se calcularon multiplicando el número hipotético de neonatos de peso bajo y muy bajo al nacer cuyo nacimiento fue evitado en el grupo de estudio por los costos de la atención neonatal que hubieran requerido. Estos costos se calcularon según los días de internación promedio en cuidados intensivos e intermedios neonatales que requieren estos neonatos en el Hospital Paroissien. A su vez, el precio de cada día de internación en los diferentes tipos de cuidados neonatales se calcularon del Nomenclador Nacional para prestaciones de salud.

Al costo potencialmente evitado en la atención neonatal se adicionó el gasto potencial de la atención pediátrica que se evitó como consecuencia de la menor frecuencia hipotética de nacimientos de bajo y muy bajo peso en el grupo de estudio.

Para este fin se multiplicó el número de casos hipotéticamente evitados de nacimientos de niños con muy bajo peso por la frecuencia de sobrevivida neonatal en el Hospital Paroissien para esta categoría de peso. A este valor se le multiplicó el costo promedio de la atención pediátrica durante el primer año de vida para estos casos, teniendo en cuenta el número de reinter-

naciones observadas para los mismos en el Hospital Paroissien, su duración y complejidad y los costos de la atención pediátrica de estos niños tomando los valores del Nomenclador Nacional para prestaciones de salud.

El ahorro potencial derivado del programa de atención primaria se calculó de la diferencia existente entre los gastos evitados en la atención neonatal y pediátrica y los gastos requeridos por el programa de intervención.

RESULTADOS

Se estudiaron 1.140 pacientes: 570 para cada grupo.

Al analizar las características de las viviendas del barrio de San Pedro, se observó que el 74% eran precarias, 12% de confort intermedio y 9% de confort adecuado. En 5% de los casos se carecía de datos al respecto.

En cuanto a la situación educativa hubo 2,9% de analfabetas. Tenían escolaridad primaria incompleta 32% de las mujeres.

Al analizar la inserción laboral se observó que entre las mujeres hubo una notable desinserción laboral ya que 82,5% de ellas sólo desempeñaban quehaceres domésticos en su hogar, 10,4% se desempeñaban como empleadas domésticas o en otras áreas de servicio y sólo 7,1% tenían trabajo estable como obreras o empleadas.

En relación a la constitución de las familias, 65% eran de tipo nuclear y 35% extensas. La mayor parte de las familias eran originarias del interior del país (52%), de países limítrofes (14%) y de la provincia de Buenos Aires (16%).

De la Capital Federal provenía el resto (18%) de las familias. La formación de las familias fue precedida por el embarazo en 38% de los casos.

La edad promedio al primer parto fue 18,5 años (rango 14-32 años). El 21% de las gestantes no tenía pareja al momento de la consulta. Predominaron las familias numerosas, observándose que 52% de las mismas tenían 4 hijos o más.

Se comprobó que el 26% de las mujeres multíparas no habían controlado su embarazo anterior.

Entre los antecedentes obsté-

TABLA 1
Frecuencia de variables sociales y obstétricas no modificables en los grupos de estudio y control

| | Grupo de estudio | | Grupo control | |
|-------------------------------|------------------|------|---------------|-------|
| | (n= 570) | (%) | (n= 570) | (%) |
| Familias NBI (*) | 262 | (46) | 273 | (48)* |
| Educación primaria incompleta | 182 | (32) | 199 | (35)* |
| Sin pareja estable | 119 | (21) | 148 | (26)* |
| Edad < 19 años | 125 | (22) | 131 | (23)* |
| Primiparidad | 108 | (19) | 119 | (21)* |
| Multiparidad (>= 4 gestas) | 296 | (52) | 228 | (40)* |
| Antecedentes de muerte fetal | 34 | (6) | 22 | (4)* |

(*) Valor de p= no significativo

(°) NBI: necesidades básicas insatisfechas.

tricos hubo 42% de mujeres que habían declarado tener uno o más abortos previos.

Se observó una muy elevada frecuencia de mortalidad perinatal previa (83 por mil entre los antecedentes obstétricos de la población encuestada).

La *Tabla 1* presenta la comparación de estas variables en ambos grupos. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

En relación a los antecedentes obstétricos patológicos durante el embarazo, tampoco se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos (*Tabla 2*), excepto en VDRL positiva y hemorragia del 1er. trimestre.

En la *Tabla 3* puede observarse que el grupo de estudio tuvo una frecuencia significativamente menor de daño perinatal en comparación al grupo control.

Los impactos más importantes observados en el grupo de estudio fueron la disminución en la

TABLA 2
Frecuencia de patologías obstétricas seleccionadas en los grupos de estudio, control y del Hospital Paroissien (1987-1988)

| | Grupo de estudio | | Grupo control | |
|-------------------------------|------------------|--------|---------------|---------|
| | (n= 570) | (%) | (n= 570) | (%) |
| Preeclampsia | 24 | (4,2) | 22 | (5,4)** |
| Eclampsia | 2 | (0,4) | 1 | (0,3)** |
| Diabetes | 11 | (2,0) | 6 | (1,4)** |
| VDRL Positiva | 34 | (6,3) | 13 | (3,2)* |
| Hemorragia del 1er. trimestre | 10 | (1,8) | 14 | (3,4)* |
| Hemorragia del 2do. trimestre | 7 | (1,2) | 10 | (2,5)** |
| Hemorragia del 3er. trimestre | 7 | (1,2) | 9 | (2,2)** |
| Infección urinaria | 59 | (10,4) | 40 | (9,8)** |

(*) Valor p<0,05

(**) Valor p=no significativo

TABLA 3
Efectos del programa de atención primaria de la embarazada en el barrio de San Pedro (1987-1988) vs el grupo sin intervención

| | Grupo de estudio (n= 570) | | Grupo control (n= 570) | |
|---|------------------------------|--------|---------------------------|----------|
| | n | (%) | n | (%) |
| Mortalidad perinatal (tasa por mil) | 14 | (24,5) | 21 | (36,8)* |
| Mortalidad fetal tardía (tasa por mil) | 8 | (14,0) | 13 | (22,8)* |
| Mortalidad neonatal precoz (tasa por mil) | 6 | (10,5) | 8 | (14,0)** |
| RN bajo peso al nacer | 43 | (7,5) | 70 | (12,5)* |
| RN bajo peso al nacer (< 1500 g) | 4 | (0,7) | 11 | (1,9)* |
| (Apgar 3 al minuto de vida) | 5 | (0,9) | 8 | (1,4)* |

(*) Valor de p <0,05

(**) Valor de p=no significativo

frecuencia de nacimientos de bajo y muy bajo peso y el descenso de las tasas de mortalidad fetal tardía, perinatal y neonatal precoz, aunque para esta última el descenso no fue estadísticamente significativo.

Los datos presentados permitirían deducir que, como resultado del programa de atención primaria, se evitó hipotéticamente en el grupo de estudio el nacimiento de 7 neonatos de muy bajo peso y 20 niños entre 1.500 y 2.500 g de peso al nacer.

En la *Tabla 4* puede comprobarse que el programa de atención primaria permitió un importante ahorro en gastos curativos neonatales a través de la hipotética disminución de la frecuencia de nacimientos de peso bajo y muy bajo.

DISCUSION

El presente trabajo constituyó una experiencia de intervención asistencial de atención primaria para las embarazadas de muy bajo nivel

TABLA 4
Relación costo/beneficio del programa de atención primaria (valores en dólares)

| | |
|--|--------|
| 1- GASTOS TOTALES DEL PROGRAMA DE ATENCIÓN PRIMARIA | 26.146 |
| 2- AHORRO EN GASTOS DE ATENCIÓN | |
| Atención neonatal (< 1.500 g) | 24.330 |
| Atención neonatal (1.500-2.500 g) | 11.664 |
| Reinternación pediátrica en 1er. año de vida (sobrevivientes neonatales < 1.500 g) | 3.672 |
| TOTAL | 39.666 |
| 3- AHORRO DETERMINADO POR EL PROGRAMA DE ATENCIÓN PRIMARIA | 13.520 |

socio-económico.

La primera conclusión a analizar se refiere a que el trabajo realizado demostró la necesidad de fundamentar y organizar las acciones preventivas perinatales de acuerdo a los resultados de estudios epidemiológicos efectuados en cada área específica y que permitan de ese modo comprender las causas y los factores relacionados al daño perinatal.

En los estudios efectuados en el Hospital Paroissien pudo comprobarse que a pesar de que la población de gestantes era de una condición socio-económica unifor-

memente baja existía dentro de ella un grupo importante (25% de las mujeres), que no controlaba su embarazo, y que era el que presentaba los peores resultados perinatales en comparación con aquéllas de la misma área y similar condición social, pero que controlaban su gesta.

Este factor de riesgo –la falta de control de la gesta– era un mejor discriminador de malos resultados perinatales que cualquier otro indicador biológico considerado aisladamente.⁵ Por otra parte, en estudios realizados en otra institución pública,¹¹ también con una población de muy bajo nivel económico, se pudo comprobar que la sensibilidad de ciertos factores de riesgo sociales, biológicos o de la patología obstétrica relacionada al bajo peso al nacer era baja. Este hecho determina que una parte importante de las gestantes que tiene daño perinatal no pueda ser detectada por esas variables, no siendo pasibles de un programa de intervención.

Una revisión reciente de los más importantes trabajos relacionados a los factores de riesgo vinculados al bajo peso al nacer demuestra limitaciones de los mismos para predecir el nacimiento prematuro y de bajo peso.⁸ Desde esta perspectiva, resulta claro que si se hubiera decidido en el Hospital Paroissien un programa de intervención preventiva fundado exclusivamente en la organización de consultorios de alto riesgo, de acuerdo a ciertos factores de riesgo sociales o de la gesta (seleccionados por un incremento del riesgo relativo), el impacto en la posible disminución del bajo peso hubiera sido limitado. Consideramos esta posibilidad en razón de que, en primer lugar, una parte sustancial de las gestantes con daño perinatal y con nacimiento de bajo peso no hubieran sido atendidas por el programa y, más importante aún,

hubiera permanecido constante la frecuencia de mujeres que no consultan durante su gesta al hospital o lo hacen de manera insuficiente, siendo esta población la que presenta mayor daño perinatal y mayor frecuencia de bajo peso al nacer.

En otro sentido, la aparición de los cuidados intensivos en el Hospital Paroissien (1986) demostró que, si bien es posible mejorar la sobrevivencia de los recién nacidos de bajo peso, la falta de acciones preventivas en el área determinó la persistencia de una muy elevada mortalidad fetal y una elevada frecuencia de nacimientos de bajo peso en el quinquenio analizado.

Desde esta perspectiva resultó evidente que las acciones preventivas en el área del hospital requerían, en primer lugar, la incorporación de las gestantes a un programa de atención primaria superando las barreras de una accesibilidad limitada por la concurrencia espontánea a la institución.

Los resultados más notables se vinculan a la disminución de la mortalidad fetal y de la frecuencia de nacimientos de peso bajo y muy bajo observados en el grupo de estudio.

El presente estudio no fue diseñado para analizar si alguna de las intervenciones específicas fue la determinante de estos resultados favorables, ni para estudiar la relevancia de alguna de las acciones preventivas en relación a otras en la producción de este impacto. Por otra parte, durante el período de estudio no hubo ninguna intervención nutricional programada en las gestantes y, por la observación de las condiciones de vida, pudo comprobarse que los estándares económicos empeoraron durante los dos años de estudio.

Por estas razones, el análisis de cuáles fueron las acciones con mayor incidencia en los resultados favorables sólo pueden hipotetizarse.

En primer lugar resulta evidente que la acción preventiva global con su intervención diagnóstica y terapéutica temprana en diferentes condiciones patológicas, como la hipertensión del embarazo, las infecciones genitourinarias o las hemorragias del embarazo, contribuyeron probablemente a mejorar los resultados perinatales.

El 38% de las embarazadas de la población en estudio controló su gesta en el primer trimestre en el segundo año de la intervención, mientras que en el grupo control esta atención precoz sólo se observó en el 5% de las mujeres.

Por otra parte, la población en estudio tuvo un mayor número de controles de su embarazo (\bar{X} : 5,9) en comparación con la población control (\bar{X} : 3,4).

En el mismo sentido, una atención personalizada y con un seguimiento longitudinal de la patología de la gesta probablemente tuvo mayor impacto preventivo y curativo en el grupo de estudio que el modelo de atención del grupo control, realizado mediante controles transversales y no personalizados, como es el habitual en las instituciones hospitalarias.

Es probable, además, que en los resultados favorables hayan influido de un modo importante las acciones comunitarias relacionadas a la supervisión de los controles y de los pacientes que no concurrían por parte de los agentes sanitarios, como así también las tareas de contención y soporte emocional y de las labores del hogar que estos mismos agentes sanitarios cumplían.

En el mismo sentido se inscriben las acciones de supervisión de los tratamientos domiciliarios y el soporte emocional para algunos casos específicos en la concurrencia al parto.

Por el contrario, es muy probable que la atención profesional del parto institucional no pudo haber influido en los resultados diferentes, ya que los estándares y normas de atención fueron iguales para los grupos de estudio y control.

En relación a otros factores biológicos, en los que la intervención pudo haber actuado con un efecto favorable en la reducción del bajo peso al nacer, debe tenerse en cuenta como hipótesis el hecho de que un control adecuado y temprano de la gesta podría haber modificado la frecuencia y la severidad de las infecciones genitales relacionadas con el trabajo de parto prematuro.

En estudios de diferentes poblaciones en los últimos años se obtuvo considerable evidencia experimental de una asociación frecuente del trabajo de parto prematuro con vaginosis, infección urinaria y corioamnionitis.^{12,13}

Del mismo modo, en una investigación realizada en el Hospital Paroissien se observó una muy elevada frecuencia de corioamnionitis en los estudios de las placentas de los neonatos de muy bajo peso.¹⁴

La intervención temprana de la atención primaria en la detección y tratamiento de las infecciones genitourinarias pudo contribuir en una posible disminución de la cronicidad y persistencia de las mismas con una posible acción favorable en la reducción de los nacimientos prematuros y de bajo peso.

En segundo lugar, las acciones debían ser organizadas con una cobertura universal de la población del área, asumiendo un riesgo global

inicial para todas las gestantes, para realizar, luego de esta acción general, la categorización de los riesgos específicos biológicos o sociales durante el proceso de atención.

Sólo un programa de atención asentado en la propia comunidad, con participación de agentes sanitarios de la propia población en la programación, realización y evaluación de las acciones, era capaz de cumplir con los requisitos de planificación y organización antes enumerados.

Desde esta fundamentación se elevaron propuestas a las autoridades de salud provinciales que no pudieron convertirse en acciones de salud por falta de acción del Estado. Por lo tanto, con el apoyo de las autoridades del Hospital Paroissien y de una beca de la Universidad de Michigan, se inició un programa piloto de acciones preventivas de la embarazada con el objetivo de que sus resultados y la experiencia en su organización sirvieran para futuros programas.

La elección del barrio de San Pedro se realizó en razón de que éste era representativo de la población del área atendida por el hospital en sus características socio-económicas y además, porque este barrio demostraba, a diferencia de otros del área, una mayor organización de las acciones comunitarias concretadas, entre otros logros, en la construcción de un centro de salud, lo que permitía una mejor operatividad de las acciones a realizar.

A pesar de estas diferencias, el barrio de San Pedro tenía malos resultados perinatales y una situación socio-económica muy desfavorable, como se desprende de los resultados de la entrevista individual realizada a cada gestante y de la encuesta domiciliaria previa.

El modelo organizativo de la atención primaria desarrollado demostró ser muy efectivo.

Una atención personalizada de las gestantes, con un enfoque amplio que abarcaba toda la vida reproductiva, ofrecía atención personalizada, contención grupal, ayuda vecinal, acompañamiento al parto y facilidades de atención cerca del domicilio permitió la muy rápida incorporación de las embarazadas al programa, con amplia satisfacción de las mismas por los servicios recibidos.

Con el desarrollo del programa se fueron elaborando y perfeccionando tecnologías que demostraron utilidad.

El diagnóstico comunitario y personal se basó en la entrevista inicial y en la entrevista de cierre. Estas entrevistas, realizadas inicialmente por la trabajadora social y posteriormente en conjunto con un agente sanitario, permitieron

un primer acercamiento a la mujer y su historia personal y obstétrica, al grado de riesgo de esa familia y a escuchar su problemática, su concepción de la salud y su expectativa. Con la entrevista de cierre se pudo evaluar si la participación en el programa, así como la atención de su parto, habían satisfecho las necesidades de las gestantes.

Los grupos de madres, que luego de varias modificaciones funcionales quedaron organizados como espacios de encuentro mensual de acercamiento voluntario para las embarazadas y las púerperas, se fueron convirtiendo, junto con las entrevistas, en un sostén de la modalidad de la atención ofrecida. Se buscó partir de la información y de la experiencia que las gestantes traían respecto al control del embarazo, del parto, de la utilización de los servicios de salud, de los miedos y fracasos previos para avanzar en el cambio de la resolución de los problemas que se presentaban. En los grupos de púerperas los problemas tratados fueron, básicamente, la planificación familiar, el amamantamiento y la puericultura.

La acción de los agentes sanitarios también fue de extraordinaria importancia ya que actuaron como dinamizadores de las acciones profesionales, tanto por las destrezas adquiridas (que les permitieron multiplicar las acciones de control del embarazo) como también porque conformaron una red comunitaria informal de acciones de salud al citar y controlar a las gestantes que faltaban al control, al colaborar en las tareas hogareñas de las embarazadas con sobrecarga familiar, al actuar de contención y soporte de familias en crisis y al funcionar como defensores comunitarios de los cuidados necesarios de la salud, de la reproducción y de la gesta. Cabe subrayar que los agentes fueron voluntarios, que dicha condición fue discutida y aceptada por los miembros de la Comisión de Salud del barrio y que, entre los 12 agentes incorporados a lo largo del programa, no se produjo deserción alguna.

Tuvieron gran importancia las visitas domiciliarias realizadas por los profesionales y los agentes sanitarios con el fin de incorporar gestantes reacias a concurrir al control o que hubieran desertado de la atención obstétrica, así como las visitas a gestantes en riesgo por maltrato, alcoholismo, patología propia o de otros miembros de la familia.

La invalorable acción de los agentes sanitarios en este aspecto permitió al plantel profesional ingresar a un ámbito que de otra manera

hubiera sido prácticamente infranqueable. Estas visitas permitieron asimismo agregar la ayuda vecinal en los quehaceres domésticos, en el cuidado de los restantes niños durante el parto y el puerperio inmediato y la confección del ajuar del niño en el caso de gestantes sin familia.

Las asambleas de salud, que eran reuniones del equipo de profesionales y agentes sanitarios realizadas mensualmente, permitieron además de discutir los casos con problemas evaluar y modificar la marcha del programa, así como el otorgamiento y la delimitación de roles.

El vínculo con el hospital, a través de la utilización del carnet perinatal, la remisión adecuada de las muestras de laboratorio, la citación programada a especialistas o al ecografista y la concurrencia oportuna, en ocasiones acompañada por agentes sanitarios una vez iniciado el trabajo de parto, permitió un aprovechamiento del hospital, reduciendo no sólo el uso inadecuado del laboratorio y de la ecografía sino también la frustración de las gestantes en su contacto con la institución hospitalaria.

Desde este conjunto de acciones globales de salud, de carácter preventivo y curativo y de las acciones de participación y dinamización comunitaria respecto al cuidado de las gestantes, se generó probablemente un nuevo perfil comunitario de acciones que conformaron un ambiente más saludable en este aspecto de salud comunitaria y que, probablemente, contribuyeron al impacto favorable del programa de atención primaria.

El diseño experimental elegido en el período de estudio de dos años procuró evitar los sesgos derivados de una intervención no controlada.

Tal vez el diseño más estricto hubiera sido seleccionar al azar, de modo prospectivo, una población en estudio con la aplicación de la intervención y otra población control comparable evaluada rigurosamente en las variables seleccionadas de comparación.

Sin embargo, por razones éticas, de costos y por las enormes necesidades asistenciales existentes en el área de trabajo se decidió utilizar casi todos los recursos económicos de los fondos conseguidos en la atención primaria y realizar un estudio de caso control.

Los resultados de este análisis demuestran que los grupos de estudio y control eran comparables, tanto en la frecuencia de ciertas variables biológicas y sociales no modificables al momento del estudio como en la presencia de patología obstétrica relacionada al daño perinatal.

Para todos estos indicadores resultó eviden-

te, además, su frecuencia muy elevada, en especial los relacionados a antecedentes desfavorables, como los de muerte fetal, la educación insatisfactoria y la frecuencia de ciertas patologías obstétricas como las infecciones de transmisión sexual y genitourinarias.

Desde estos resultados, que demuestran la homogeneidad de los grupos de análisis, creemos que fue evidente que el programa de intervención de atención primaria produjo un impacto favorable en la salud perinatal y evitó una magnitud importante del daño neonatal.

Futuras investigaciones dirigidas a responder este interrogante pueden mejorar tanto nuestros conocimientos como la posibilidad de intervenir en este importante aspecto de la patología de la gestación.

Los resultados hasta aquí expuestos, que demuestran una reducción de la frecuencia de nacimientos de bajo peso en poblaciones de bajo nivel económico y social con un programa de atención preventiva, confirman en nuestro medio algunas investigaciones en distintos países del mundo.

Los programas de esta naturaleza han sido revisados recientemente por el "Comité de Medicina para el Cuidado Perinatal" de Estados Unidos.¹⁴

La estructura de los mismos puede clasificarse en dos categorías de programas: a) los que modifican factores sociales e intentan facilitar el acceso al cuidado prenatal como medio para disminuir los nacimientos prematuros y de bajo peso a través de incentivos económicos para la gestante, por medio de modificaciones de la organización y acción del sistema de atención o a través de acciones sociales sin intervención médica; b) programas que identifican factores de riesgo y actúan tratándolos globalmente en programas médicos o sociales o en programas que actúan sobre factores aislados (nutrición, hábito de fumar, abuso de drogas, entre otros).

El programa implementado en el presente trabajo tuvo un perfil que encuadra en los del tipo "a", ya que intentó modificar el acceso de las gestantes al control prenatal a través de acciones médicas y comunitarias sin priorizar un enfoque sobre factores de riesgo específicos considerando a toda la población asistida como de riesgo elevado de padecer un nacimiento de bajo peso. Sólo luego de la intervención global este programa actuó tratando de modificar ciertos factores de riesgo específicos por medio de acciones de planificación global.

Las conclusiones actuales de la bibliografía

internacional respecto a los programas de intervención para prevenir el nacimiento prematuro y de bajo peso muestran resultados contradictorios.

Mientras algunos estudios han demostrado reducción de la tasa de nacimientos de bajo peso,^{15,16} en otros no se han encontrado beneficios en este objetivo.^{17,18}

Existe por otra parte una gran dificultad en la interpretación de los resultados debido a los siguientes factores: 1) la población que recibe el programa presenta antes de la intervención frecuencias muy diferentes de bajo peso, siendo mayor el impacto cuando se parte de frecuencias iniciales elevadas; 2) los riesgos relativos de los diferentes factores de riesgo considerados son diferentes en las distintas poblaciones estudiadas; 3) la estructura y la organización de los programas de intervención son muy diferentes entre los distintos estudios.

A pesar de estos resultados contradictorios, existe actualmente en los países desarrollados y, en especial, en los Estados Unidos, un enorme interés en el desarrollo de los programas de atención prenatal con el fin de disminuir los nacimientos de bajo peso, en un intento de controlar el extraordinario incremento de los costos de atención médica.¹⁹

Los Estados Unidos tienen como meta disminuir la frecuencia global de nacimientos de bajo peso a 5% para el año 2000, partiendo de la frecuencia del 6,8% en 1986. Una meta especial es el impacto buscado para la población negra, donde se espera reducir los nacimientos de bajo peso de 12,6% a 9% en el mismo lapso.¹⁹

Varias investigaciones multicéntricas se están realizando al presente y una de las prioridades de salud pública en Estados Unidos son las acciones de control prenatal a fin de evitar el daño perinatal y, en especial, el nacimiento de bajo peso.¹⁹

Muy diferente es la situación de nuestro país, ya que salvo excepciones puntuales o programas provinciales específicos, como el de la provincia de Neuquén, no existe una acción organizada del Estado que desarrolle acciones preventivas perinatales.

Como consecuencia de este hecho, en nuestro país persisten desfavorables indicadores de salud perinatal e infantil a pesar de un incremento global del gasto en acciones curativas y de que Argentina posee un gasto en salud per capita superior al observado en países con mejores índices de salud materno infantil.

Una expresión de esta desatención del Estado

de las acciones preventivas se expresa en que el programa cuyos resultados se presentan en este trabajo pudo extenderse sólo hasta 1992, año en que una decisión unilateral de la nueva dirección del Hospital Paroissien finalizó las tareas en el barrio de San Pedro. Se desestimó así el hecho de que, luego de terminando el período de estudio sostenido por la beca en 1989, el programa continuó su desarrollo, se extendió a toda la atención infantil a través de médicos obstetras, generalistas, miembros del equipo de salud mental y pediatras, con especial apoyo en las residencias respectivas y con la participación de los agentes de salud y que continuaba demostrando resultados perinatales favorables en la población atendida, semejantes a los presentados en este estudio.

Finalmente, aunque este trabajo no tuvo como objetivo central analizar la relación costo/beneficio del programa, los resultados expuestos, aunque provisionarios y limitados metodológicamente, tienden a demostrar que las acciones preventivas en la gestación no sólo disminuyen el daño perinatal sino que también promueven ahorro del gasto de salud.

El método empleado para el análisis de los costos tiene importantes limitaciones pero puede constituir una aproximación razonable que permita un abordaje del costo/beneficio de los programas preventivos perinatales futuros.

El diseño presentado es semejante a un estudio publicado²⁰ en el que, en función de los nacimientos de bajo y muy bajo peso hipotéticamente evitados con el control prenatal, se calculó el ahorro en gastos curativos en una población de gestantes en Estados Unidos.

Es posible que los costos curativos estimados tomados del Nomenclador Nacional estén significativamente depreciados respecto a los costos reales de una atención neonatal de calidad aceptable. De hecho, el valor a pagar para cada día de cuidados intensivos neonatales (\$ 198,55) es inferior al pagado en muchas instituciones de la seguridad social y muy inferior al del seguro privado médico.

En razón a estas consideraciones es probable que el ahorro total hipotético debido al programa de atención primaria de las embarazadas sea mayor al aquí presentado, de mantenerse constante la posible reducción demostrada en los nacimientos de peso bajo y muy bajo.

Como conclusión, el presente trabajo permite sostener la posibilidad de lograr un impacto favorable en la salud perinatal de poblaciones de muy bajo nivel social y económico mediante

programas de intervención de atención primaria en la comunidad a través de acciones que faciliten y logren la accesibilidad universal de las embarazadas a un control médico individualizado de la gesta de calidad apropiada y a través de ciertas acciones comunitarias sencillas que mejoren el cuidado general de la mujer gestante por medio de dinamizadores sociales y sanitarios, como los agentes de salud.

Estos programas son de relativo bajo costo y podrían ser sostenidos por las instituciones públicas si reformularan sus modelos actuales ineficientes de organización de la atención ambulatoria para poblaciones de bajo nivel social y económico, fundados en la demanda espontánea, para transformarlos en acciones extramurales, en el seno de las áreas programáticas y en las comunidades que lo requieran, de acuerdo a los estudios epidemiológicos que se efectúen para determinar las necesidades y posibilidades sanitarias de cada zona.

Es probable además que costos mayores iniciales requeridos por estos programas produzcan un ahorro considerable en gastos curativos que podrían emplearse en mejorar la organización y funcionamiento de nuestro sistema de salud.

Sería necesidad urgente al presente que el Estado reformule su programa de salud y estimule las acciones preventivas perinatales a través de acciones programadas, estables y que permitan ser evaluadas periódicamente en sus logros y su organización.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a los agentes de salud que nos brindaron su barrio, sus casas y su tiempo, así como a todos los que participaron en el equipo de salud (profesionales, residentes, técnicos, administrativos) y, en especial, a los ex-directores del Hospital Paroissien, Dr. Alberto Marengo y Dr. Miguel Haxhi, sin los cuales el Hospital Paroissien ya no es el mismo. ■

BIBLIOGRAFIA

1. *Peso al Nacer y Mortalidad Infantil Año 1989*. Boletín del Programa Nacional de Estadísticas de Salud. Número 65. Junio 1992. Ministerio de Salud y Acción Social.
2. *Indicaciones de Natalidad y Mortalidad años 1980-1990*. Boletín del Programa Nacional de Estadísticas de Salud. Número 63. Agosto 1991. Ministerio de Salud y Acción Social.
3. de Sarasqueta, P.; Basso, G. et al: *Análisis de la calidad de la atención neonatal en la ciudad de Buenos Aires estimada por la mortalidad de niños con bajo peso al nacer*. Arch Arg Ped 1990; 88: 151-163.
4. *Nacidos vivos según peso al nacer por jurisdicción*. Boletín del Programa Nacional de Estadísticas de Salud. Número 64. Febrero 1992. Ministerio de Salud y Acción Social.
5. Schwarcz, A.; Requena, F. et al: *Epidemiología perinatal del área programática del Hospital Paroissien*. Presentado en el 1er. Congreso Latinoamericano de Administradores de Salud. Mar del Plata. Setiembre de 1985. Premio "Congreso Latinoamericano de Administradores de Salud".
6. Duverges, C.; García, O.; Biedak, E.: *Diagnóstico de situación perinatal*. Red de Informática Perinatal Municipal. SIP. CLAP. OPS/OMS. 1992.
7. Papiernik, E.; Bouyer, J.; Dreyfus, J.: *Prevention of preterm birth. A perinatal study in Haghenau, France*. Pediatrics 1985; 76: 154-158.
8. Shiono, P.; Klebanoff, M.: *A review of risk scoring for preterm birth*. Cli. Perinatol. 1993; 20, 1: 107-125.
9. Mazzitelli, N.; de Sarasqueta, P. et al: *Frecuencia de corioamnionitis y edema vellositario en las placentas de prematuros de muy bajo peso*. Arch Arg Ped 1991; 89: 214-218.
10. de Sarasqueta, P.; Díaz, C.; Schwarcz, A.: *Análisis de los factores gestacionales y del parto relacionados con la mortalidad perinatal en el Hospital Paroissien*. Arch Arg Ped 1988; 86: 193-198.
11. Di Gregorio, J.; Sexer, H.; López, M.; de Sarasqueta, P.: *Estudio de predicción clínica de la prematuridad y el retardo de crecimiento intrauterino por factores de riesgo de la embarazada*. Arch Arg Ped 1988; 86: 17-21.
12. Guzyk, D.; Winn, K.: *The association of chorioamnionitis with preterm delivery*. Obst Gynecol 1985; 65: 6-11.
13. Millier, S.; Martins, J. et al: *A case control study of chorioamnionitis in prematurity*. N Engl J Med 1988; 319: 972-78.
14. Institute of Medicine: *Committee to study outreach for prenatal care: Reaching mothers, Reaching babies*. Washington DC: Nat Acad Sci Pr, 1985.
15. Hess, C.: *A healthy start*. Mass Med 1986; 2: 47-48.
16. Sokol, R.; Wolff, R.; Rosen, M.: *Risk, antepartum care and outcome: impact of a maternity and infant care project*. Obstet Gynecol 1980; 56: 150-156.
17. Peoples, M.; Grimson, R.; Daughtry, G.: *Evaluation of the effects of the Carolina Improved Pregnancy Outcome Project*. Am J Public Health 1984; 74: 549-554.
18. Spencer, B.; Thomas, H.; Morris, J.: *A randomized controlled trial of the provision of social support service during pregnancy*. The South Manchester Family Worker Project. Br J Obstet Gynecol 1989; 96: 281-188.
19. *Us department of health and human services. Caring for our future. The content of prenatal care*. Report of the public health service expert panel on the content of prenatal care. Public Health Service. Washington DC. 1989.
20. Murray, J. Bernfield, M.: *The differential effect of prenatal care on the incidence of low birth weight among blacks and whites in a prepaid health care plan*. N Engl J Med 1988; 319: 1885-1390.

Artículo original

Infecciones invasivas por Haemophilus influenzae tipo b (Hib) en Tucumán-Argentina

Dres. AIDA TORRES*, ADRIANA BUENO**, LUIS SUAREZ*** y ANA TREJO****

RESUMEN

Objetivo. Investigar los "aspectos epidemiológicos" de la patología invasiva Hib (PI Hib) con especial referencia a la meningitis, en niños menores de 5 años. Categorizar el problema dentro de la salud pública en Tucumán.

Material y métodos. El estudio se llevó a cabo desde enero de 1985 a diciembre de 1992 en el Hospital del Niño Jesús. Se incluyó a todo paciente con sospecha clínica de PI Hib y confirmada por cultivo o serología obtenida de materiales representativos.

Resultados. Se registraron 264 casos de PI Hib: 218 (82,5%) meningitis y 46 (17,5%) formas extrameningeas. El 89% de las meningitis tuvieron foco único. Las formas extrameningeas se distribuyeron entre bacteriemias, supuración pleuro-pulmonar, neumonías, celulitis, artritis y otras. La meningitis Hib (M Hib) es endémica en Tucumán, con un aumento en los meses de invierno. El Hib representa el 70% de las meningitis extrahospitalarias bacterianas. *La incidencia anual promedio*, en niños menores de 5 años, de la PI Hib fue 20,4/100.000 y de M Hib 16,7/100.000, en menores de 1 año la incidencia de M Hib fue 63/100.000; el 77,5% de las meningitis suceden a esta edad. La tasa de letalidad: 20,1%. La resistencia a ampicilina osciló entre 0-17,4% y la de ampicilina-cloranfenicol entre 2,7-8,7%.

Conclusiones. Al cabo de ocho años de estudio la M Hib mostró en Tucumán un sostenido aumento; es la primera causa de mortalidad dentro de las enfermedades prevenibles por vacunas en niños menores de 2 años y la octava causa de mortalidad infantil.

Palabras claves: meningitis, *Haemophilus influenzae* tipo b, epidemiología.

SUMMARY

Objective. To describe epidemiological aspects of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease (ID Hib), meningitis in particular, and to determine if it amounts to a public health problem in Tucumán, Argentina.

Material & methods. ID Hib occurrence was assessed in the Hospital del Niño Jesús, Tucumán, Argentina, from January 1985-december 1992. Every patient with clinical evidence of ID Hib confirmed by culture or serology of representative samples was included.

Results. There were two hundred and sixty four ID Hib patients; two hundred eighteen (82.5%) were meningeal, and forty six (17.5%) were nonmeningeal diseases. In 89% of the meningitis patients, this was the only focus of infection. Nonmeningeal involvement included bacteremias, pleural effusions, empyema, pneumonia, cellulitis, arthritis, etc. Hib meningitis (Hib M) is endemic in Tucumán, and more common in winter. Hib causes 70% of the bacterial meningitis cases in pediatric population. The annual incidence for ID Hib in infants <5 years of age was 20.4/100.000, and 16.7/100.000 for Hib M. The annual incidence for Hib M in infants was 63/100.000; about 77.5% of the meningitis cases occur at this age. Mortality rate was 20,1%. Ampicillin and ampicillin-chloramphenicol resistance ranged between 0-17.4% and 2.7-8.7%, respectively. The trend graph shows and annual mean of 27.2 cases.

Conclusions. The eight years' Hib infections survey in Tucumán showed a sustained increase. Hib is the first cause of death for children <2 years old, among vaccine preventable illnesses. Meningitis ranks eighth as cause of infant mortality.

Key words: meningitis, *Haemophilus influenzae* type b, epidemiology.

ARCH ARG PEDIATR / 1995 / VOL. 93: 238

* Directora de FUN.C.E.I.-Tucumán (Fundación Centro de Estudios Infectológicos). Jefa del Servicio de Infectología del Hospital del Niño Jesús, Tucumán.

** Ex Residente de Clínica Médica del Hospital Angel C. Padilla, Tucumán. Residente de Infectología del FUN.C.E.I.-Tucumán.

*** Jefe de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Pediatría de la Facultad de Medicina de la UNT. Médico Epidemiólogo del SI.PRO.SA.

**** Jefa de Laboratorio del Hospital del Niño Jesús. Jefa de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Microbiología de la Facultad de Medicina de la UNT.

Correspondencia: Dra. Aída Torres, San Juan 907, S.M. de Tucumán. C.P. 4000. FUN.C.E.I.- Tucumán.

INTRODUCCION

La patología invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b (PI Hib) es actualmente reconocida como uno de los principales problemas en la práctica pediátrica en niños menores de 5 años, aunque la magnitud del problema es diferente según el lugar. Las más altas incidencias, en niños menores de 5 años, están registradas en esquimales de Alaska con 705/100.000,¹ y apaches con 254/100.000.² En otras localidades de EE.UU., las incidencias varían desde 25/100.000 en Sadgwick County, Kansas, a 81/100.000 en Olmstead County, Minnesota.³ En ese país la patología aumentó su incidencia en las décadas del 70 y 80, estimándose 20.000 nuevos casos de PI Hib, lo que significa que se enfermaba 1 de cada 250 niños menores de 5 años.⁴ La incidencia en algunos países de Europa, en niños menores de 4 años es: Finlandia, 50/100.000;⁵⁻⁷ Suiza y Suecia: 30/100.000;^{8,9} Reino Unido: 18/100.000;¹⁰ Países Bajos: 22/100.000.¹¹

En Latinoamérica, los pocos trabajos que se disponen hasta el momento muestran una incidencia anual en niños menores de 5 años de: 21/100.000 en Santiago de Chile;¹² 2,5/100.000 en el área norte de Chile; Costa Rica 61/100.000.¹³

En la República Argentina, con 3.500.000 niños menores de 5 años, no se dispone de trabajos que muestren la incidencia de esta patología. En Tucumán la PI Hib estaba representada únicamente por meningitis de esporádica frecuencia hasta fines de 1984, fecha en que se detectó un aumento de la incidencia tanto de las formas meníngeas como de otras formas clínicas. Justificó esto la planificación de un trabajo prospectivo con los siguientes objetivos:

1º) Determinar la incidencia de meningitis y patología invasiva por Hib en niños menores de 5 años en la provincia de Tucumán, Argentina.

2º) Determinar el grupo etario de mayor incidencia, dentro de los menores de 5 años.

3º) Categorizar a esta patología dentro de las meningitis extrahospitalarias bacterianas y de las enfermedades inmunoprevenibles en menores de 5 años.

4º) Vigilancia de sensibilidad de la bacteria a ampicilina, cloranfenicol y cefalosporinas de tercera generación.

Población

Los pacientes admitidos fueron examinados por médicos pediatras que realizaron el examen clínico y extracción de muestras para laboratorio general-microbiológico y luego examinados

por infectólogos, incluyéndolos en este estudio si contaban con confirmación bacteriológica o serológica de la presencia de Hib en materiales representativos (sangre, L.C.R., líquido pleural, sinovial, pericárdico y muestras de piel y partes blandas). Los niños con sospecha clínica pero con muestras representativas negativas fueron excluidos.

El estudio se realizó en el Hospital del Niño Jesús, que consta de 250 camas, 11.528 consultas mensuales y es el centro pediátrico de referencia del sistema provincial de salud (SI.PRO.SA), constituido a su vez por 250 centros de atención primaria (CAP) y 32 hospitales. El período estudiado abarcó desde enero de 1985 hasta diciembre de 1992 en la provincia de Tucumán.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó seguimiento clínico diario y control bacteriológico a las 24 horas de iniciado el tratamiento y al finalizarlo. Las muestras fueron procesadas realizándose examen físico-químico y citológico, coloración de Gram, cultivos y serología mediante el método de aglutinación por látex (Slide Meningitis Test). El cultivo se realizó en agar sangre y agar chocolate con estría de *Staphylococcus aureus* productor de hemolisina. La tipificación se realizó por el método de aglutinación de látex y requerimiento de los factores V y X.

Se efectuaron los siguientes procedimientos: a) ensayo de producción de beta lactamasa por el método de cefalosporina Cromogénica (Nitrocefín); b) pesquisa en agar chocolate suplementado con factores V y X empleando un inóculo de 10 ufc/ml (0,5 de la escala de McFarland). Los halos usados para definir sensibilidad se ajustan a las normas del NCCLS; c) concentración inhibitoria mínima según normas del NCCLS en los casos de cepas resistentes. El primer recuento de colonias fue realizado de acuerdo a los criterios de Feldman, siendo 100.000 ufc/ml el punto de corte.¹⁴

Los pacientes fueron agrupados según patología meníngea y extrameníngea. Los incluidos en el grupo con meningitis podían o no tener otros focos, a diferencia de los pacientes con patología extrameníngea que presentaban diferentes localizaciones sin compromiso meníngeo.

En el caso de meningitis, se consideraron complicaciones la aparición de convulsiones, cerebritis y absceso subdural y como secuelas: hidrocefalia, paresias/plejías, estrabismo, hipo/anosmia y alteraciones visuales.

El estado nutricional se evaluó de acuerdo a la escala de Gómez.¹⁵

Hasta mediados de setiembre de 1986 las meningitis se trataron con el esquema ampicilina 400 mg/kg/d I.V. dividida en 4 dosis, asociada a cloranfenicol 100 mg/kg/d I.V. dividido en 3 dosis. A partir de esa fecha y por la aparición de cepas resistentes a ambos antibióticos se normatizó en el hospital el uso de cefalosporinas de tercera generación, fundamentalmente cefotaxime 150 mg/kg/d I.V. dividido en 3 dosis¹⁶⁻¹⁹ y ceftriaxona 100 mg/kg/d I.V. dividida en 2 dosis.²⁰⁻²⁶

RESULTADOS

En el período enero de 1985-diciembre de 1992 se registraron 264 casos de PI Hib. Fueron 218 (82,5%) meningitis y 46 (17,5%) formas extrameningeas. De 218 niños con meningitis, 194 (89%) tuvieron foco único y 24 (11%) presentaron además otras localizaciones. De las formas extrameningeas, la supuración pleuro-pulmonar representó el 41,3% (Tabla 1). Todas las cepas aisladas de patología extrameningea

TABLA 1
Patología invasiva por Hib-Distribución de las formas extrameningeas
Hospital del Niño Jesús. Período: 1985-1992
Tucumán-Argentina

Formas extrameningeas

| Bact | SPP | Neum | Art | Cel | Perc | Pert | Epig | Total |
|------|-----|------|-----|-----|------|------|------|-------|
| n | n | n | n | n | n | n | n | n |
| 4 | 19 | 3 | 4 | 11 | 3 | 1 | 1 | 46 |

*: Otras localizaciones: SPP; Neum; Art; Cel; Perit.

Bact: Bacteriemias

SPP: Supuración pleuro-pulmonar

Neum: Neumonías

Art: Artritis

Perc: Pericarditis

Pert: Peritonitis

Epig: Epiglotitis

fueron sensibles a ampicilina-cloranfenicol. Un paciente falleció por afección respiratoria. La tasa de letalidad de formas extrameningeas fue de 2,1%.

En Tucumán, la meningitis Hib (M Hib) fue endémica, aunque con una tendencia al aumento de la incidencia en los meses de invierno en la población estudiada (Gráfico 1).

En el período de estudio, la tasa de incidencia anual promedio fue para PI Hib 20,4/100.000 en

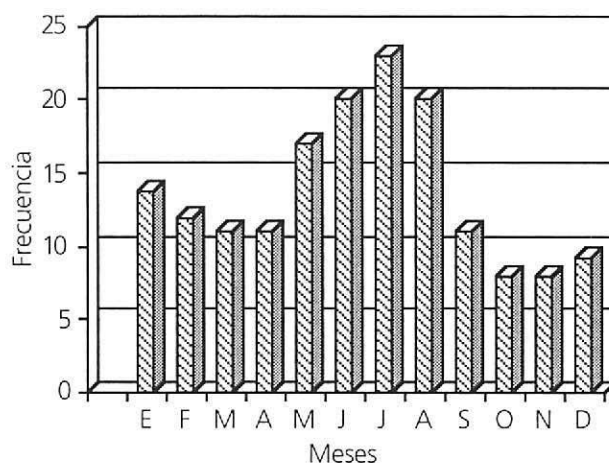


GRÁFICO 1
Distribución mensual de 163 casos de meningitis Hib. Período 1987-1992.
Hospital del Niño Jesús.
Tucumán-Argentina

niños menores de 5 años; de M Hib 16,7/100.000 en niños menores de 5 años y 63/100.000 en niños menores de 1 año (Tabla 2). La incidencia anual promedio de la patología extrameningea fue de 3,7/100.000 en niños menores de 5 años.

Los pacientes con M Hib fueron separados en grupos etarios: 0-3 meses: 9 (4,2%); 4-6 meses: 48 (22,2%); 7-9 meses: 50 (22,8%); 10-12 meses: 62 (28,3%); 13-24 meses: 37 (16,8%) y mayores de 2 años: 12 (5,4%) (Gráfico 2).

De los 218 pacientes con M Hib, 153 (70,3%) fueron eutróficos, 45 (20,5%) desnutridos de

TABLA 2
Incidencia de meningitis por Hib en niños menores de 5 años y de 1 año. Hospital del Niño Jesús. Período 1985-1992.
Tucumán-Argentina

| Año | Meningitis Hib <1 año | | Meningitis Hib <5 años | |
|------|-----------------------|----------------|------------------------|----------------|
| | Nº | Tasa X 100.000 | Nº | Tasa X 100.000 |
| 1985 | 15 | 48,5 | 19 | 12,5 |
| 1986 | 30 | 95,2 | 36 | 23,3 |
| 1987 | 33 | 102,7 | 38 | 24,1 |
| 1988 | 15 | 45,8 | 25 | 15,6 |
| 1989 | 22 | 66,1 | 27 | 16,5 |
| 1990 | 16 | 47,3 | 21 | 12,7 |
| 1991 | 19 | 66,4 | 24 | 18,2 |
| 1992 | 20 | 68,7 | 28 | 20,9 |

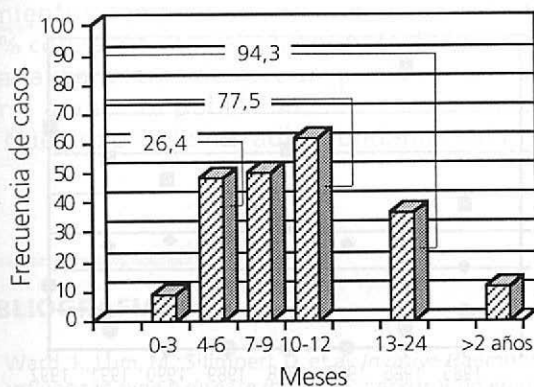


GRÁFICO 2

Distribución etaria e incidencia de meningitis Hib Hospital del Niño Jesús. Período 1985-1992 Tucumán-Argentina

primer grado, 15 (7%) desnutridos de segundo grado y 5 (2,2%) desnutridos de tercer grado.

El 85% de los pacientes con M Hib presentaron síntomas de enfermedad 3-4 días previos al diagnóstico. Por cultivo de L.C.R. fueron diagnosticados 201 (92,2%) y 17 (7,7%) por serología. De 164 L.C.R. analizados para investigación de inóculo, 75 (45,7%) tuvieron un recuento inicial de colonias inferior a 100.000 ufc/ml y 89 (54,3%) un recuento inicial mayor de 100.000 ufc/ml.

La tasa de letalidad por M Hib fue 20,1%. La letalidad por grupo de edad fue: 0-3 meses: 4 (44,1%); 4-6 meses: 9 (18,7%); 7-9 meses: 13 (26,0%); 10-12 meses: 11 (17,7%) y mayores de 12 meses: 7 (14,3%).

En el período 1985-1992 del total de *meningitis pediátricas extrahospitalarias* el Hib presentó una media de 27,2 casos por año mientras que para neumococo y meningococo fueron de 11,9 y 2 respectivamente (Gráfico 1).

En septiembre de 1986 se detectaron las primeras cepas resistentes a ampicilina y desde esa fecha oscilaron entre 0-17,4% y la resistencia a ampicilina-cloranfenicol entre 2,7-8,7%. Las cepas resistentes fueron únicamente aisladas de muestras de L.C.R. No se registró resistencia a cefalosporinas de tercera generación.

Se registraron 3 casos secundarios de M Hib provenientes de familias que en las 2 semanas previas habían tenido un caso de M Hib y en los que no se había usado quimioprofilaxis. La tasa de casos secundarios fue de 1,3%.

Esquema de vacunación recomendado por el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (Immunization Practices [ACIP] de EE.UU.)⁴³

| Vacuna | Edad | Dosis | Refuerzo |
|------------|-----------|-----------|-----------------|
| HbOC/PRP-T | 2-6 meses | 3 (c/2 m) | 12-15 meses |
| | 7-11 | 2 (c/2 m) | 12-18 |
| | 12-14 | 1 | 2 meses después |
| | 15-59 | 1 | |
| PRP-OMP | 2-6 meses | 2 (c/2 m) | 12-15 meses |
| | 7-11 | 2 (c/2 m) | 12-18 |
| | 12-14 | 1 | 2 meses después |
| | 15-59 | 1 | |
| PRP-D | 15-59 | 1 | |

CONCLUSIONES

1) La tasa incidencia de la PI Hib fue 20,4/100.000 en menores de 5 años.

2) La tasa de incidencia de M Hib fue 16,7/100.000 y 63/100.000 niños menores de 5 y 1 año respectivamente.

3) La resistencia a ampicilina osciló entre 0-17,4% y la de ampicilina-cloranfenicol entre 2,7-8,7%. Por su incidencia, mortalidad y costo, la M Hib es un problema de salud pública en Tucumán que puede controlarse con las nuevas vacunas conjugadas.

DISCUSION

La PI Hib constituye un problema pediátrico de las últimas décadas. El aumento de la incidencia fue registrado por Peltola y col. en un estudio colaborativo en los países escandinavos;²⁷ Istre y col.²⁸, Michaels²⁹ y Smith³⁰ en los EE.UU.; Takala y col. en Finlandia y la OMS en el trabajo de meningitis bacterianas en el Reino Unido.³¹ En estos países se demostró la necesidad de vacunar a la población de riesgo. En Latinoamérica no se dispone de datos de incidencia, pero en algunas comunicaciones se explicita que, cuando el problema es estudiado y registrado, pasa a tener tal importancia que demanda medidas preventivas.

Las formas extrameníngeas se presentan como situaciones poco frecuentes y excepcionalmente graves. Sólo se registró un caso de epiglotitis en el período estudiado. En Finlandia, Aino Takala³² reportó una incidencia anual de 52/100.000 niños menores de 5 años correspondiendo el 46% a meningitis, 29% a epiglotitis y 25% a otros tipos de PI Hib. En los EE.UU. la incidencia de epiglotitis varía, según áreas y poblaciones, entre 2 a 11/

100.000 niños menores de 5 años.^{33,34} Murphy y col. reportaron el 8% de epiglotitis en Minnesota y el 4% en Dallas County.³⁵ En algunas formas extrameningeas puede existir subregistro, pero la epiglotitis es prácticamente inexistente. En cuanto a las tasas anuales de incidencia de M Hib por 100.000 niños menores de 5 años, son muy variables en la bibliografía mundial: esquimales de Alaska con 474; navajos: 153; apaches: 254; población general de EE.UU.: 60; sur de Israel: 33;³⁶ Finlandia: 26; Chile: 15,1. En Tucumán la incidencia de meningitis en niños menores de 5 años es de 17/100.000 y en menores de 1 año 63/100.000.

La problemática es hasta los 5 años de vida y la mayor proporción en menores de 2 años. De 0 a 2 años existen diferencias, ya que en algunos países la frecuencia es mayor a los 12-24 meses de edad, como en Finlandia y otros países escandinavos. Esto podría deberse a que la PI Hib está representada en gran parte por enfermedades extrameningeas como la epiglotitis, que tiene como edad de presentación en general a niños mayores de 1 año. Por este motivo en estos países europeos existe poca incidencia en niños menores de 6 meses; el promedio general de M Hib en este grupo de edad es del 19%; en los esquimales de Alaska el 34% y en los apaches el 38%. En el sur de Israel, entre la población judía y beduina en el período de 1981-1985, los menores de 6 meses representaron el 33% de las M Hib. En Latinoamérica, Chile reporta cerca del 20%. En nuestra provincia el 94,5% de los casos se presentan en menores de 2 años, pero las 3/4 partes se registran en niños menores de 1 año. Ocurrieron casos en neonatos y en menores de 3 meses, pero es a partir de esta edad que se observa un aumento de la incidencia hasta los 12 meses de edad.

La tasa de letalidad de la M Hib es alta en Tucumán: 20,1%. La edad fue factor de riesgo para desencadenar el óbito ya que el 44% de los menores de 3 meses afectados fallecieron. En Francia: 3-5%;³⁷ EE.UU.: 5-10%; Finlandia: 2-4%; esquimales de Alaska: 3,8%; no nativos de Alaska: 3%; Chile: 16%. Las causas de la alta letalidad no fueron estudiadas, pero uno de los factores determinantes sería la tardanza en el diagnóstico, por consultas o diagnósticos tardíos. Si bien en escasa proporción esto se debería a una demora en el diagnóstico, en muchos casos el cuadro de comienzo insidioso postergó la realización de la punción lumbar.³⁸

En Tucumán, a fin de aplicar medidas de control adecuadas como la vacunación específica,

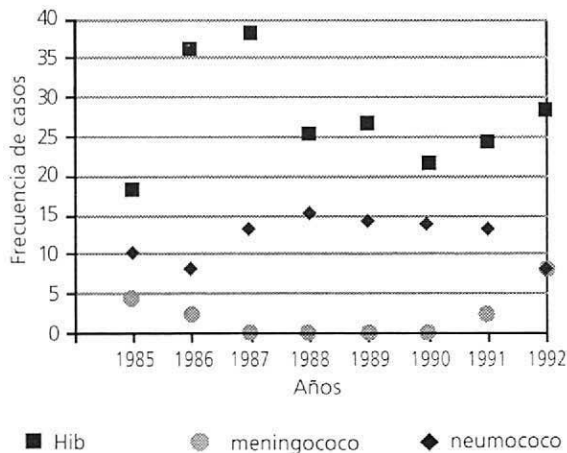


GRÁFICO 3
Agentes etiológicos de meningitis bacteriana extrahospitalaria en niños menores de 5 años. Hospital del Niño Jesús. Período 1985-1992. Tucumán-Argentina

quisimos categorizar esta problemática. Si comparamos la morbi-mortalidad de la M Hib con respecto a otras enfermedades prevenibles por vacunas obligatorias dentro del calendario nacional de inmunizaciones y si nos referimos a la población infantil menor de 24 meses en el año 1992, el sarampión es todavía la enfermedad de mayor incidencia, con una tasa de 555,2/100.000, el coqueluche ocupa el segundo lugar, con 307/100.000 y la M Hib ocuparía el tercer lugar en morbilidad, con una tasa de 48/100.000 niños menores de 2 años, siendo la primera causa de letalidad en esta población etaria, ya que, de las anteriores, la única que registra muertes es la coqueluche con una tasa de letalidad de 3,7%. En Tucumán, las meningitis ocupan el octavo lugar dentro de las causas de mortalidad infantil, pero el primero como enfermedad prevenible por vacunas, recordando que las 3/4 partes de las meningitis en el menor de 5 años las produce el Hib.³⁹ La M Hib es en Tucumán un problema de salud pública que se manifiesta en forma clara con la curva endémica de esta enfermedad.

Si al costo invaluable y máximo que supone la muerte, se le agrega que sólo el tratamiento de un paciente asciende a \$ 4.000 y que anualmente es de alrededor de \$ 130.000 en el Hospital del Niño Jesús de Tucumán (sin considerar los

costos de seguimiento ambulatorio y de procedimientos complementarios que se realizan al 35% con secuelas al alta), nos pareció importante analizar el tipo de vacuna que debería proponerse a nuestra población.

Nuestro problema radica fundamentalmente

a partir de los 4 meses de edad. Especulamos que de las vacunas disponibles deberíamos elegir aquéllas que tengan la característica de provocar una rápida elevación de anticuerpos, unido a esquemas que brinden niveles de protección (0,15-1 ug/ml) entre los 4-6 meses de vida.⁴⁰⁻⁴² ■

BIBLIOGRAFIA

1. Ward, J.; Lum, M.; Silimperi, D. et al: *Invasive Haemophilus influenzae type b disease in Alaska: background epidemiology for vaccine trial*. J Infect Dis 1986; 113: 17-26.
2. Losonsky, G.; Santosham, M.; Sehgal, V. et al: *Haemophilus influenzae disease in the White Mountain Apaches: molecular epidemiology of a high risk population*. Pediatr Infect Dis J 1984; 3: 539-47.
3. Shapiro, E. and Ward, J.: *Epidemiology and prevention of disease caused by Hib*. Epidemiology Review 1991.
4. Ward, J.: *Prevention of invasive Haemophilus influenzae type b disease: lesson from vaccine efficacy trial*. Vaccine 1991; 9: 17-24.
5. Peltola, H.; Virtanen, M.: *Systemic Haemophilus influenzae infection in Finland*. Clin Pediatr 1984; 23: 275-280.
6. Takala, A.; Eskola, J.; Peltola, H. et al: *Epidemiology Haemophilus influenzae type b disease among children in Finland before vaccination with haemophilus influenzae type conjugate vaccine*. Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 297-302.
7. Takala, A.: *Epidemiology and risk factors of Haemophilus influenzae type b (Hib) disease among children in Finland*. Publ Nat Health Inst A2/1989.
8. Gnähm, H.; Richard, B.; Egger, H.: *Incidence of Haemophilus influenzae type b in Switzerland (Zurich) and the potential effect of a PRP-D immunization programme*. Eur Soc Pediatr Dis, Annual Meeting, Padua 1988, Abstr 25.
9. Trollfors, B.; Claesson, B.; Strangert, D. et al: *Haemophilus influenzae meningitis in Sweden 1981-1983*. Arch Dis Child 1987; 62: 1220-3.
10. Tuddor, W.G.; Frankland, J.; Isaacs, D. et al: *Haemophilus influenzae type b disease in the Oxford Region*. Arch Dis Child 1989; 64: 517-9.
11. Spanjard, L.; Bol, P.; Ekker, W. et al: *The incidence of bacterial meningitis in the Netherlands - a comparison of 3 registration systems, 1977-1982*. J Infect Dis 1985; 11: 259-68.
12. Ferreccio, C.; Ortiz, E.; Astroza, L. et al: *A population-based retrospective assessment of the disease burden resulting from invasive Haemophilus influenzae in infants and young children in Santiago, Chile*. Pediatr Infect Dis J 1990; 9: 488,94.
13. Odio Perez, C.: *Costa Rica: Comunicación del V Congreso Panamericano de Infectología y Segundo Congreso de Enfermedades Infecciosas y Tropicales*.
14. Feldman, W.: *Concentration of bacteria in cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis*. J Pediatr 1976; 88: 549-52.
15. Gómez, F.; Ramos Galván, F.S. et al: *Mortality in second and third degree of malnutrition*. J Trop Pediatr 1956; 2: 77.
16. Mullaney, D.; John, J.: *Cefotaxime therapy. Evaluation of its effects on bacterial meningitis, CFS drug levels and bactericidal activity*. Arch Int Med 1983; 143: 1705-08.
17. Bogue, P.; Floret, D.; Mallet, E. et al: *Pharmacokinetics and clinical evaluation of cefotaxime in children suffering with purulent meningitis*. J Antimicrob Chemother 1984; Suppl 8: 161-65.
18. Lecour, H.; Seara, A.; Mota Miranda, A. et al: *Treatment of 160 cases of acute bacterial meningitis with cefotaxime*. J Antimicrob Chemother 1984; 14: Suppl 8: 195-202.
19. Jacobs, R.; Wells, T.; Steel, L. et al: *A prospective randomized comparison of cefotaxime vs ampicillin chloramphenicol for bacterial meningitis in children*. J Pediatr 1985; 107: 29-33.
20. Congeni, B.: *Comparison of ceftriaxone and traditional therapy of bacterial meningitis*. Antimicrob Agents Chemother 1984; 25: 40-4.
21. Bryan, J.; Rocha, H.; da Silva, H. et al: *Comparison of ceftriaxone and ampicillin plus chloramphenicol therapy of acute bacterial meningitis*. Antimicrob Agents Chemother 1985; 28: 361-8.
22. Mong-Ling Chu, Chih Chien Wang, Ling Jun Ho: *Once daily ceftriaxone for treatment of meningitis and other serious infections in children*. Medipress. 1988; 4, Suppl 2: 8-12.
23. Blaise Congeni: *The use of ceftriaxone in serious pediatric infections*. Medipress. 1988; 4, Suppl 2: 13-16.
24. Cohen, J.; Prado, V.; Banfi, A. et al: *Clinical and bacteriological efficacy of ceftriaxone vs standard therapy in children with meningitis*. Medipress. 1988; 4, Suppl 2: 23-28.
25. Martin, E.; Hohl, P.; Guggi, T. et al: *Short course single daily ceftriaxone monotherapy for acute bacterial meningitis in children: results of a Swiss multicenter study. Part I: Clinical results*. Eur J Clin Study Treat Infect 1990; 18: 70-9.
26. Hohl, P.; Martin, E.; Kayser, F. et al: *Short course single daily ceftriaxone monotherapy for acute bacterial meningitis in children. Part II: Bacteriological results*. Eur J Clin Study Infect. 1990; 18: 80-4.
27. Peltola, H.; Rod, T.; Jondstottir, K. et al: *Life threatening Haemophilus influenzae infections in Scandinavia. A five country analysis of the incidence and the main clinical and bacteriologic characteristics*. Rev Infect Dis 1990; 12: 708-15.
28. Istre, G.; Conner, J.; Glode, M. et al: *Increasing ampicillin resistance rates in Haemophilus influenzae meningitis*. Am J Dis Child 1984; 138: 366-9.
29. Michaels, R.: *Increase in influenza meningitis*. N Eng J Med 1971; 285: 666-7.
30. Smith, R.Jr.; Haynes, R.: *Changing incidence of Haemophilus influenzae meningitis*. Pediatrics 1972; 50: 723-27.
31. Who: *Bacterial meningitis: United Kingdom*. Who Weekly Epidemiol Record. 1985; 60: 297-302.
32. Takala Aino, K.: *Epidemiologic characteristics and risk factors for invasive Haemophilus influenzae type b disease in a population with high vaccine efficacy*. Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 343-6.
33. Dajani, A.; Asmar, B.; Thirumoorth, H.: *Systemic Haemophilus influenzae disease: an overview*. J Pediatr 1979; 94: 355-64.
34. Ganoff, D.; Basden, M.: *Haemophilus influenzae infections in Fresno County, California: a prospective study of effects of age, race and contact with case incidence of disease*. J Infect Dis 1980; 141: 10-6.

35. Trudy, Murphy; Ostholm, M.; Pierson, L. et al: *Prospective surveillance of Haemophilus influenzae type b disease in Dallas County, Texas and Minnesota*. Pediatrics 1987; 79: 173-80.
36. Halfon-Yaniv, J.; Dagan, R.: *Epidemiology of invasive Haemophilus influenzae type b infections in Beduins and Jews in Southern Israel*. Pediatr Infect Dis J 1990; 9: 321-26.
37. Fritzell, B.: *Polysaccharide vaccine against Haemophilus influenzae b conjugated to tetanus protein. Tolerance and immunogenicity in infants*. Immunol Med 1991; 8: 176-83.
38. Kilpi, T.; Anttila, M.; Markku, K. et al: *Severity of childhood bacterial meningitis and duration of illness before diagnosis*. Lancet 1991; 338: 406-09.
39. *Datos oficiales del departamento de estadística del Sistema Provincial de Salud SI.PRO.SA* 1993.
40. Ward, J.; Brenneman, G.; Letson, G. et al: *Limited efficacy of Haemophilus influenzae type b conjugated vaccine in Alaska Native infants*. N Eng J Med 1990; 323: 1393-401.
41. Black, S.; Shinefield, H.; Fireman, B. et al: *Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate Haemophilus influenzae type b (HbOC) vaccine in a United States population of 61000 children*. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 97-104.
42. Santosham, M.; Wolff, M.; Reid, R. et al: *The efficacy in Navajo infants of a conjugate vaccine consisting of Haemophilus influenzae type b polysaccharide and Neisseria Meningitidis Outer Membrane Protein Complex*. N Engl J Med 1991; 324: 1767-72.
43. MMWR: *Haemophilus influenzae b conjugate disease among infants and children two months of age and older. Recommendations of the immunization practices advisory committee (ACIP)*. 1991; 40: NN-RR1.



**SOCIEDAD
ARGENTINA
DE PEDIATRÍA**

II CONGRESO ARGENTINO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

“La prevención es un derecho del niño”

Buenos Aires Sheraton Hotel • 26 al 29 de Mayo de 1996

Temario: Nuevas vacunas. Pacientes inmunocomprometidos.
Infecciones hospitalarias. SIDA. Infecciones severas.
Nuevos antimicrobianos. Infecciones respiratorias agudas.
Progresos en el diagnóstico de enfermedades virales.
Infecciones en escuelas y jardines maternas.
Parásitos, hongos y micobacterias.

Premios a los mejores Trabajos Libres
Presentación de resúmenes: fecha límite 15/2/96

Informaciones:

SAP • Entidad Matriz. Coronel Díaz 1971 (1425) Buenos Aires
Tel.: 821-8612 • Fax (54-1) 821-2318
Sra. Karina Veliz (14 a 18 hs.)

Artículo original**Efectos adversos asociados a la administración de la vacuna antimeningocócica BC**

Dres. LILIANA T. DE CICCIO***, FANNY KATAIFE*, VILMA BERNARDEZ*,
HERNAN TALAMONI**, DIANA ALTUNA**, GABRIEL MUSANTE**, ESTELA GRAD*,
JOSE MARCO DEL PONT** y RODOLFO GUIROS***

RESUMEN

Introducción. Desde la aprobación de la vacuna antimeningocócica B para la comercialización a fines de marzo de 1994, se han reportado en nuestro país diferentes reacciones adversas asociadas con su aplicación. El objetivo del presente estudio fue evaluar en una población ambulatoria la tasa global de reacciones adversas y comparar sus frecuencias entre primeras y segundas dosis.

Material y métodos. Durante un período de 8 meses, se registraron prospectivamente todos los niños atendidos en consultorios externos de dos centros asistenciales de Capital Federal que fueron vacunados con al menos una dosis de la vacuna antimeningocócica BC. A través de un sistema de vigilancia activa se registraron en forma prospectiva las reacciones adversas, locales o sistémicas, aparecidas dentro de los 21 días posvacunación.

Resultados. Se incluyeron 501 pacientes, con 986 dosis, detectándose al menos una reacción adversa local en 682 dosis (69,1%; IC 95% 66,25 a 72%) y al menos una sistémica en 138 (13,9%; IC 95% 11,8% a 16,1%). No se registró ningún tipo de reacción adversa en 102 de 501 primeras dosis (20,3%) y en 183 de 485 segundas dosis (37,7%). Sólo 62 pacientes que recibieron el esquema completo (12,8%; IC 95% 9,8% a 15,7%), no presentaron ningún tipo de reacción adversa. Mientras la manifestación local más frecuente fue el dolor (67,5%; IC 95% 64,6% a 70,4%), la fiebre fue la reacción sistémica más detectada (8,6%; IC 95% 6,8% a 10,2%). De las siete reacciones adversas, moderadas o graves, cuatro se presentaron luego de la primera dosis y contraindicaron la segunda. La tasa de reacciones adversas fue significativamente más elevada con la primera dosis que luego de la segunda, tanto para las manifestaciones locales (78,3% vs. 60,8%; OR=3,50 IC 95% 2,43 a 5,02, p<0,0001, respectivamente) como para las sistémicas (18,8% vs. 9,1%, OR= 3,14 IC 95% 1,97 a 4,99, p<0,0001, respectivamente).

Conclusiones. La elevada tasa de reacciones adversas registrada en este estudio puede deberse probablemente al tipo de vigilancia empleado. Si bien algunas de estas manifestaciones fueron moderadas y transitorias, contraindicaron la segunda dosis de vacuna en 8 de cada 1.000 vacunados (IC 95% 2,2 a 20,4 por cada 1.000 vacunados).

Palabras claves: vacunas, meningitis, reacciones adversas, púrpura, anafilaxia.

SUMMARY

Introduction. Since the commercial approval of the antimeningococcal type B vaccine in our country, by the end of March 1994, it has been reported different adverse reactions associated with its application. The objective of this study was to evaluate, in an ambulatory population, the global rate of side reactions and compare their frequencies between the first and second doses.

Material & methods. During an 8 months period all the children that received medical attention in two ambulatory centers, and that received at least one dose of antimeningococcal BC vaccine were prospectively surveyed. By an active surveillance system, it was prospectively registered the local and systemic side reactions, that appeared within the 21 days post-vaccination.

Results. 501 patients, were included, with 986 doses being administered, 682 (69.1%; CI 95% 66.25 to 72%) associated with local side reactions and 138 (13.9%; CI 95% 11.8% to 16.1%) with systemic reactions. No reactions were recorded in 102 of 501 first doses (20.3%), and in 183 of 485 second doses (37.7%). Among patients who received both doses, only 62 (12.8%; IC 95% 9.8% to 15.7%), did not develop any side reaction. While, pain was the most frequent local finding (67.5%; CI 95% 64.6% to 70.4%), fever was the more frequent systemic reaction (8.6%; CI 95% 6.8% to 10.2%). Of the seven moderate or severe reactions detected, four appeared soon after the first dose and contraindicated the second dose. The rate for side reactions was higher after the first dose for local reactions (78.3% vs. 60.8%; OR=3.50 CI 95% 2.43 to 5.02, p<0.0001, respectively) and systemic reactions (18.8% vs. 9.1%, OR= 3.14 CI 95% 1.97 to 4.99, p<0.0001, respectively).

Conclusions. The high rate for side reactions showed in this study could probably be related to the type of surveillance system used. Although some of the manifestations were moderate and transient, they contraindicated the second dose in 8 out of 1.000 that received the vaccine (CI 95% 2.2 to 20.4 out of 1.000 patients).

Key words: vaccines, meningitis, adverse reactions, purpura, anaphylaxis.

ARCH ARG PEDIATR / 1995 / VOL. 93: 245

* O.S.P.S.A., Consultorios Externos Programados y de Demanda Espontánea de Pediatría.

** Sección Infectología y División Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría. Hospital Italiano de Buenos Aires.

*** Sección Infectología de Adultos. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia: Dr. J. Marcó del Pont, Potosí 4060 (1181), Buenos Aires.

INTRODUCCION

De los 9 serogrupos de meningococo identificados hasta el momento como agentes etiológicos de meningitis en el mundo, los grupos A, B y C son los responsables del 90% de los casos.¹ Hasta fines de la década del 70 los serogrupos A y C fueron los agentes causales de los brotes epidémicos.² A partir de 1980 y hasta la actualidad, se han registrado en distintos países del mundo brotes epidémicos que afectan principalmente a niños menores de 5 años, siendo su agente causal el meningococo del serogrupo B.³ Desde 1990, se comenzó a observar en nuestro país un aumento progresivo en el número de casos de meningitis producidas por este agente,⁴ sin llegar a ser una epidemia, ya que la tasa en la población general no superó los 10 casos por 100.000, o su equivalente por grupo etario representado en forma proporcional.

Hasta hace poco tiempo sólo existían vacunas efectivas contra los serogrupos A y C. Investigadores cubanos desarrollaron recientemente una vacuna activa contra el serogrupo B, utilizando a diferencia de las anteriores, las proteínas de la membrana externa de este serogrupo. Esta vacuna se conjuga además con el polisacárido del serogrupo C y se adsorbe en gel de hidróxido de aluminio como adyuvante.⁵

Un estudio al azar, doble ciego y controlado por placebo fue conducido en Cuba entre 1987 y 1989 para evaluar la eficacia y seguridad de esta vacuna. Se efectuó con 106.000 estudiantes de 10 a 14 años de edad, registrándose una eficacia del 83% y no se reportaron reacciones adversas severas en el período de observación posvacunal.⁶

A partir de este estudio la vacuna fue aplicada masivamente en ese país a la población entre los 3 meses y los 5 años de edad, con una efectividad reportada entre el 83 y el 94%. Esta se obtuvo comparando la tasa de ataque durante el programa de vacunación, contra un control histórico.⁷

En un intento por controlar la epidemia de meningitis por meningococo B, se testó la vacuna cubana en niños de 3 meses a 6 años de edad⁸ en el gran San Pablo, Brasil, entre 1989 y 1990. En esa oportunidad se realizó, bajo la supervisión del Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de los EE.UU., un estudio con caso control evaluando la eficacia de la vacuna. Esta varió según la edad, siendo del 74% (IC 95%, 16% a 92%) para niños mayores de 48 meses, del 47% (IC 95%, -72% a 84%) para niños entre 24 y 47 meses y del -37 (IC 95%, -100% a 73%) para niños menores de 24

meses.⁵ En este estudio no se consignó la presencia de reacciones adversas a la vacuna.

En marzo de 1994, la tasa de incidencia reportada por el Ministerio de Salud y Acción Social de la República Argentina para la enfermedad meningocócica en la Capital Federal era de 3,1 casos por 100.000 habitantes y, en la provincia de Buenos Aires, de 4,8 casos por 100.000 habitantes, no superando en ninguna provincia, salvo en La Pampa (17,7 por 100.000), los valores considerados epidémicos.⁹ Desde marzo hasta la semana 43 del año 1994, el número de casos en Capital Federal disminuyó, encontrándose en ese momento una tasa general de 2 casos cada 100.000 habitantes, siendo el grupo más afectado el de los menores de un año. Por disposición N° 175/94 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) se aprobó a fines de marzo de 1994 la comercialización de la vacuna por venta bajo receta.

Ese mismo año, los representantes del Comité de Infectología de la SAP ante el Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación publicaron en estos Archivos lineamientos para su aplicación, basándose en los estudios disponibles.¹⁰

Al iniciar la vacunación se detectaron efectos adversos, algunos de ellos considerados mayores (meningismo, síndrome purpúrico), que causaron preocupación en los médicos y en la población. Por este motivo se realizaron en nuestro país algunos estudios para evaluar los efectos adversos de la vacuna,¹¹⁻¹⁴ detectándose sólo una reacción adversa mayor (síndrome purpúrico) entre 14.573 dosis aplicadas.

Objetivo

Desde el momento en que no existen datos definitivos sobre la seguridad de esta vacuna, el objetivo principal de este estudio fue evaluar y discriminar en una población ambulatoria de niños las tasas globales de reacciones adversas. Además, se incluyó como objetivo secundario el análisis comparativo de la frecuencia de reacciones adversas de primeras vs. segundas dosis, teniendo en cuenta la falta de estudios que evalúen este dato en una misma población.

Población

Entre abril y noviembre de 1994, se registraron prospectivamente los datos de todos los niños que concurren a consultorios externos programados o de demanda espontánea de la Obra Social del Personal de la Sanidad Argentina (O.S. P.S.A.) o del Hospital Italiano de Buenos

FICHA DE REGISTRO DE REACCIONES ADVERSAS A LA VACUNA ANTIMENINGOCÓCCICA BC N°

Apellido y nombre: _____ Historia clínica: _____
 Fecha de nacimiento: ___ / ___ / ___ Sexo: M () F ()
 Dirección: _____ Teléfono: _____
 Esquema de vacunación obligatoria completa: Sí () No ()
 Fecha de 1ª dosis: ___ / ___ / ___ Fecha de 2ª dosis: ___ / ___ / ___
 Centro de vacunación: _____ Centro de vacunación: _____

| Reacciones adversas | 1ª Dosis | | 2ª Dosis | |
|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Presencia (+/-) | Duración (días) | Presencia (+/-) | Duración (días) |
| Locales | | | | |
| Dolor | | | | |
| leve/moderado: | _____ | _____ | _____ | _____ |
| severo: | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Nódulo: | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Edema: | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Eritema: | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Otras: | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Sistémicas | | | | |
| Fiebre (>38°C): | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Somnolencia: | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Artralgias/mialgias: | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Alergia: | | | | |
| leve: | _____ | _____ | _____ | _____ |
| moderada: | _____ | _____ | _____ | _____ |
| grave: | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Púrpura: | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Cefalea (>3 años): | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Meningismo: | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Shock vasogénico: | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Lipotimia: | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Síndrome hipotónico: | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Convulsiones: | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Otras: | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Comentarios: _____ | | | | |
| _____ | | | | |
| _____ | | | | |
| _____ | | | | |

GRÁFICO 1

Ficha utilizada para el registro de las reacciones adversas asociadas a la vacuna antimeningocóccica BC

Aires, solicitando directamente la administración de la vacuna o bien información sobre la misma y que, luego de esto, fueron vacunados con al menos una dosis. Los pacientes incluidos en el estudio no presentaban, al momento de la administración de la vacuna, ninguna entidad que la contraindicara.¹⁰ Se incluyeron 501 pacientes (321 de O.S.P.S.A. y 180 del Hospital Italiano) con un total de 986 dosis aplicadas.

MATERIAL Y METODOS

Vacuna

Se evaluaron los efectos adversos de la vacuna antimeningocócica BC de origen cubano, aplicada por vía intramuscular profunda en la región deltoidea, en dos dosis de 0,5 ml con un intervalo de 6 a 8 semanas entre ellas.

Centros de vacunación

La vacuna fue administrada en diferentes centros, categorizados como: hospitales, farmacias, vacunatorios o escuelas, este último como parte de un programa de vacunación. La elección del centro estuvo a cargo de un adulto responsable.

Registro de datos

Se confeccionó una ficha para el registro de los datos demográficos de los pacientes, del esquema completo de vacunación obligatoria, como así también la fecha y el lugar de la vacunación antimeningocócica, la presencia de reacciones adversas, el momento de aparición y el tiempo de duración de las mismas (*Gráfico 1*).

Los datos fueron recogidos en forma prospectiva, a través de un sistema de vigilancia activa, por médicos pediatras o médicos residentes de la especialidad, de ambas instituciones. Los datos se obtuvieron en forma directa a través de una consulta médica en 548 pacientes (56%) o telefónicamente en 438 pacientes (44%) (*Gráfico 2*). En ambos casos el interrogatorio fue dirigido, contando con una ficha guía para tal fin. Con el propósito de registrar reacciones adversas tardías, en todos los casos los interrogatorios fueron realizados luego de los 21 días de administrada cada una de las dosis.

Categorización de las reacciones adversas

Se consideró reacción adversa a toda manifestación local o sistémica, relacionada temporalmente con la administración de la vacuna, desde el momento de su aplicación y hasta los 21 días posteriores. Las reacciones adversas fueron

clasificados como:

Locales: aquéllas limitadas al sitio de aplicación de la vacuna y que persistieron por al menos 24 hs.

Dolor: leve/moderado: molestia persistente o dolor que requirió analgésicos; severo: dolor con inmovilidad.

Nódulo: tumefacción palpable, sobreelevada de límites definidos.

Edema: tumefacción local no limitada.

Eritema: enrojecimiento en la zona de aplicación.

Sistémicas: manifestaciones no limitadas al sitio de aplicación de la vacuna e independientes del tiempo de duración.

Fiebre: temperatura axilar mayor de 38°C.

Somnolencia: tendencia al sueño mayor de lo habitual.

Artralgias: dolorimiento articular sin componente inflamatorio asociado.

Manifestaciones alérgicas no purpúricas: leve: erupción máculo-papular o urticariforme auto-limitada; moderada: erupción generalizada que requirió tratamiento específico y grave: shock anafiláctico y/o edema angioneurótico con dificultad respiratoria.

Púrpura generalizada: exantema petequeal que abarca más del 20% de la superficie corporal total.

Cefalea: esta reacción fue considerada para los niños >3 años y sólo cuando persistió luego del descenso de la fiebre.

Meningismo: raquialgia, vómitos y fiebre, acompañada o no de cefalea occipital.

Shock vasogénico: caracterizado por hipotensión, pulso filiforme, palidez o cianosis y mala perfusión periférica.

Lipotimia: pérdida súbita de la conciencia acompañada de fenómenos vagotónicos (sudoración profusa, bradicardia), con recuperación rápida y espontánea.

Síndrome hipotónico-hiporreactivo: disminución del tono muscular, con trastornos de la conciencia, de aparición posterior a la hora de vacunación.

Convulsiones: Contracciones musculares involuntarias con cambios en el estado de conciencia.

Análisis estadístico

Los datos fueron expresados como media \pm DS o como número de casos, según la variable analizada. En el caso de las variables cuantitati-

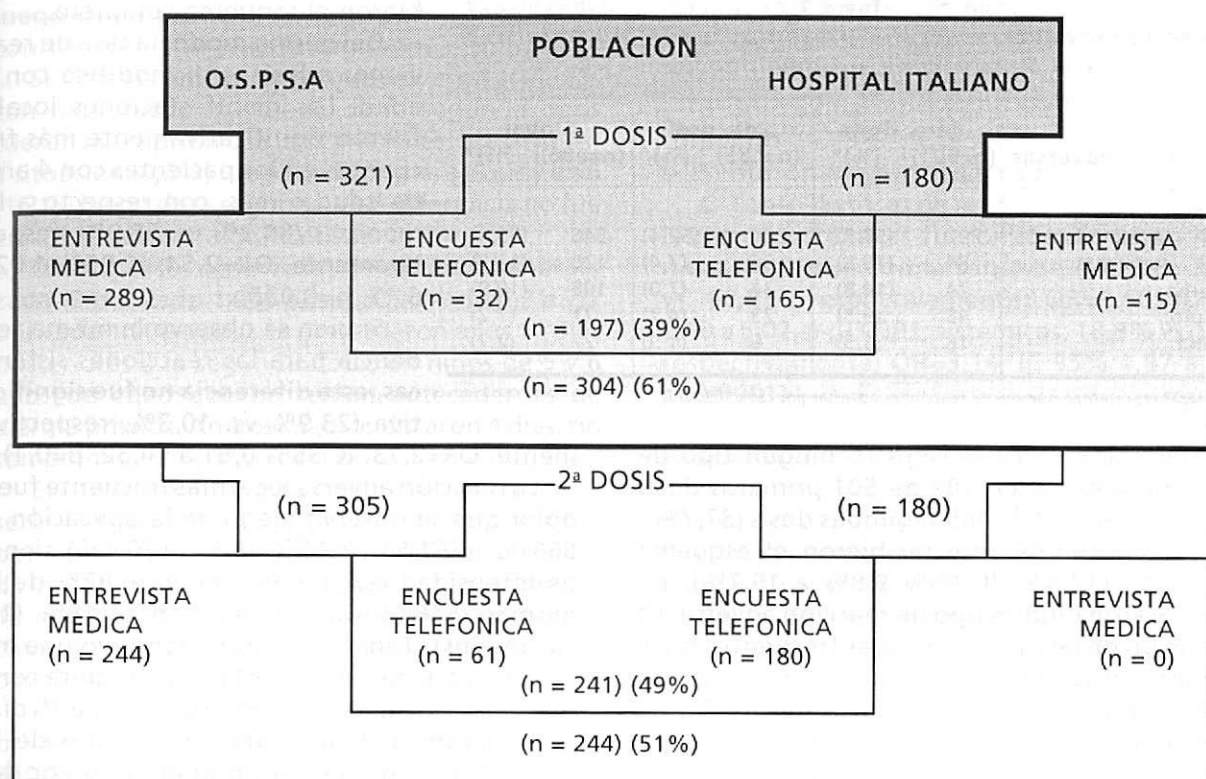


GRÁFICO 2

Diagrama del modo de recolección de datos

vas sin distribución normal, los datos fueron expresados como mediana y rango. Las comparaciones entre las mismas se realizaron con pruebas t de Student, de Mann-Whitney, chi cuadrado con corrección de Yates y prueba exacta de Fisher, según el caso. Se utilizó la prueba de McNemer para variables nominales apareadas cuando se realizaron comparaciones entre primeras y segundas dosis. Un valor de $p < 0,05$, para dos colas, fue considerado como estadísticamente significativo. El análisis estadístico fue realizado con Primer on Biostatistics, V3.02 (Glantz SA, McGraw-Hill, Inc., 1992, N.Y.). Se determinaron los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para las tasas de incidencia de reacciones adversas. Se calcularon además los "odds ratio" (OR) y sus IC 95% para las comparaciones entre proporciones.

RESULTADOS

Fueron evaluados 501 pacientes, 254 (51%) mujeres y 247 (49%) varones, con una edad media de $7,9 \pm 3,4$ años y una mediana de 7 años

(rango 0,5 a 18 años). La proporción de niños menores de 4 años fue del 5,8%. Del total de pacientes incluidos en el estudio, 485 (97%) recibieron además una segunda dosis, representando un total de 986 dosis administradas. De los 16 pacientes restantes, en 9 (1,7%) no se pudo registrar si recibieron o no la segunda dosis, en 3 (0,5%) no fue administrada por enfermedades intercurrentes y en 4 (0,8%) ésta fue contraindicada. De las 986 dosis, 441 (45%) fueron administradas en hospitales, 211 (21%) en farmacias, 205 (20,5%) en vacunatorios y 125 (13%) en escuelas. No se obtuvieron datos sobre el sitio de vacunación en 4 casos (0,5%).

Sólo un paciente de los incluidos en el estudio (0,2%), no presentaba el esquema de vacunación obligatoria actualizado.

Efectos adversos

Del total de dosis aplicadas, 682 (69,1%, IC 95% 66,25 a 72,0%) se asociaron a reacciones adversas locales y 138 (13,9%; IC 95% 11,8% a 16,1%) a manifestaciones sistémicas luego de su

TABLA 1
Reacciones adversas locales presentadas con la administración de la vacuna antimeningocócica BC

| Reacciones adversas | 1era. dosis (n=501) | | 2da. dosis (n=485) | | Global (n=986) | |
|---------------------|------------------------|--------|-----------------------|--------|-------------------|--------|
| | | (%)* | | (%)* | | (%)* |
| Dolor | | | | | | |
| leve/moderado: | 292 | (58,3) | 254 | (52,4) | 546 | (55,4) |
| severo: | 84 | (16,8) | 36 | (7,4) | 120 | (12,2) |
| Eritema: | 74 | (14,8) | 34 | (7,0) | 108 | (10,9) |
| Nódulo: | 48 | (9,5) | 23 | (4,7) | 71 | (7,2) |
| Edema: | 18 | (3,5) | 9 | (1,9) | 27 | (2,7) |

* Las tasas representan número de reacciones adversas por cada 100 dosis.

administración. No se registró ningún tipo de reacción adversa en 102 de 501 primeras dosis (20,3%) y en 183 de 485 segundas dosis (37,7%). Sólo 62 pacientes que recibieron el esquema completo (12,8%; IC 95% 9,8% a 15,7%), no presentaron ningún tipo de reacción adversa. La aparición de las mismas fue más frecuente con la primera dosis que con la segunda, presentándose al menos una manifestación local en 78,3% vs. 60,8%, respectivamente (OR=3,50; IC 95% 2,43 a 5,02, $p<0,0001$) y al menos una sistémica en 18,8% vs 9,1%, respectivamente (OR=3,14; IC 95% 1,97 a 4,99, $p<0,0001$). De los 16 pacientes vacunados sólo con la primera dosis, 7 presentaron al menos una reacción local (43,8%; IC 95% 19,8% a 70,1%) y 4 una reacción sistémica (25%; IC 95% 7,3% a 52,4%). Estas tasas no difieren significativamente de la observada con la prime-

ra dosis en los pacientes que recibieron el esquema completo.

Del mismo modo, la tasa de reacciones adversas se modificó con la edad. Las manifestaciones locales fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con 4 años de edad o más, con respecto a los menores (84,9% vs. 68,9%, respectivamente, OR=2,54; IC 95% 1,02 a 6,17, $p=0,033$).

Si bien se observó la misma tendencia para las reacciones sistémicas, esta diferencia no fue significativa (23,9% vs. 10,3%, respectivamente, OR=2,73; IC 95% 0,81 a 14,32, $p=0,1$).

La reacción adversa local más frecuente fue el dolor que se observó luego de la aplicación de 666 dosis (67,5%; IC 95% 64,6% a 70,4%), siendo de intensidad leve/moderada en el 82% de las mismas (546 dosis) y severo en el 18% (120 vacunados) (Tabla 1). Su duración tuvo una mediana global de 2 días, tanto en la primera como en la segunda dosis, con un rango de 1 a 15 días, persistiendo más de 7 días en el 1,4% de las dosis. Aun cuando la intensidad del dolor después de la primera dosis no contraindicó completar el esquema de vacunación en ningún caso, la tasa de dolor severo fue mayor con la primera que con la segunda dosis, 17,1% vs. 7,4%, respectivamente (OR=3,0; IC 95% 1,91 a 4,71, $p<0,0001$) (Tabla 1).

Otras reacciones adversas locales observadas se muestran en la Tabla 1. El efecto adverso sistémico más frecuente fue la fiebre, detectada luego del 8,6% de las dosis (IC 95% 6,8% a 10,2%), con una mediana de duración de 1 día (rango de 1 a 5 días) (Tabla 2). Del mismo modo que para las otras reacciones adversas, este hallazgo se observó con mayor frecuencia luego de la primera dosis con respecto de la segunda (11,5% vs. 6,6%, respectivamente, OR=2,2, IC 95% 1,28 a 3,76, $p=0,004$) (Tabla 2).

Las otras manifestaciones sistémicas detectadas se muestran en la Tabla 2. Se detectaron 3 manifestaciones alérgicas cutáneas moderadas (3 por cada 1.000 dosis; IC 95% de 0,6 a 8,7 por cada 1.000 dosis), acompañadas de edema labial y/o bupalpebral, que requirieron trata-

TABLA 2
Reacciones adversas sistémicas a la administración de la vacuna antimeningocócica BC

| Reacciones adversas | 1era. dosis (n=501) | | 2da. dosis (n=485) | | Global (n=986) | |
|----------------------|------------------------|--------|-----------------------|-------|-------------------|-------|
| | | (%)* | | (%)* | | (%)* |
| Fiebre (>38°C): | 53 | (10,6) | 32 | (6,6) | 85 | (8,6) |
| Somnolencia: | 21 | (4,2) | 4 | (0,8) | 25 | (2,5) |
| Artralgias/mialgias: | 9 | (1,8) | 2 | (0,4) | 11 | (1,1) |
| Alergia | | | | | | |
| leve: | 2 | (0,4) | 6 | (1,2) | 8 | (0,8) |
| moderada: | 2 | (0,4) | 1 | (0,2) | 3 | (0,3) |
| Púrpura: | 0 | | 2 | (0,4) | 2 | (0,2) |
| Cefalea (>3 años): | 13 | (2,7) | 4 | (1,3) | 17 | (2,2) |
| Meningismo: | 1 | (0,2) | 0 | | 1 | (0,1) |
| Shock vasogénico: | 1 | (0,2) | 0 | | 1 | (0,1) |
| Lipotimia: | 0 | | 1 | (0,2) | 1 | (0,1) |
| Otras: | 20 | (4,0) | 10 | (2,1) | 30 | (3,0) |

* Las tasas representan número de reacciones adversas por cada 100 dosis.

miento específico. Dos de ellas se presentaron luego de la primera dosis y fueron motivo de contraindicación para la segunda.

Si bien las únicas reacciones adversas halladas con más frecuencia luego de la segunda dosis fueron la erupción o la urticaria leves, presente en 1 situación (0,2%) luego de la primera dosis y en 6 (1,2%) luego de la segunda, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los dos casos observados de púrpura generalizada (2 por cada 1.000 dosis, IC 95% de 0,2 a 7,2 por cada 1.000 dosis), se presentaron a los 10 días posteriores a la segunda dosis, en niños de 5 y 6 años de edad que no tenían antecedentes de alergia previos. Ambos cuadros duraron 4 días, sin compromiso del estado general o de otros órganos.

El caso de meningismo detectado en nuestra serie (1 por cada 1.000 dosis; IC 95% de 0 a 5,6 por cada 1.000 dosis), correspondió a una niña de 7 años de edad, observándose dentro de las 12 hs de aplicada la primera dosis y permaneciendo internada durante 24 hs para control, con buena evolución clínica.

Un niño de 11 años de edad presentó con la primera dosis de vacuna (1 por cada 1.000 dosis; IC 95% de 0 a 5,6 por cada 1.000 dosis) un cuadro de shock vasogénico que apareció a los 10 minutos de la aplicación y duró 30 minutos, acompañándose de hipotensión, palidez corporal, cianosis peribucal, mala perfusión periférica y sudoración profusa. Permaneció durante 6 hs en observación, evolucionando favorablemente.

Otras manifestaciones referidas espontáneamente fueron: náuseas y/o vómitos en 8 pacientes, dolor abdominal en 2, diarrea en uno; mareos en 3 y decaimiento en 16.

En dos pacientes se observó supuración en el sitio de aplicación sin evidencia de celulitis.

En cuatro de los 501 pacientes (8 por cada 1.000 pacientes, IC 95% de 2,2 a 20,4 por cada 1.000 pacientes) se contraindicó la segunda dosis de la vacuna por el antecedente de una reacción adversa previa.

CONCLUSIONES

A- Del total de dosis aplicadas, 682 (69,1%; IC 95% 66,25

a 72,0%) se asociaron a reacciones adversas locales y 138 (13,9%; IC 95% 11,8% a 16,1%) a manifestaciones sistémicas luego de su administración.

B- Sólo 62 pacientes que recibieron esquema completo (12,8%; IC 95% 9,8% a 15,7%) no presentaron ninguna reacción adversa.

C- Tanto las tasas de reacciones adversas locales como sistémicas fueron mayores con la primera dosis que con la segunda (locales: 78,3% vs. 60,8%, respectivamente; OR=3,50; IC 95% 2,43 a 5,02, $p<0,0001$; sistémicas: 18,8% vs. 9,1%, respectivamente; OR=3,14; IC 95% 1,97 a 4,99, $p<0,0001$).

DISCUSION

Distintos estudios han evaluado la frecuencia de reacciones adversas asociadas a la aplicación de la vacuna cubana antimeningocócica BC, tanto en nuestro país como en el extranjero.^{6,11-17}

En la *Tabla 3* se muestran algunas de las experiencias conducidas en el exterior.^{6,15-17} Las diferencias observadas entre nuestro estudio y los realizados en otros países se deben, en parte, al tipo de vigilancia empleada para la detección de las reacciones adversas.

Mientras que en la mayoría de los estudios en los que se aplicó la vacuna a grandes grupos poblacionales se utilizó un sistema de vigilancia pasiva, en los estudios llevados a cabo en grupos controlados se empleó un sistema de detección activa de las reacciones adversas. En general, con los sistemas de vigilancia pasiva las manifes-

Tabla 3
Comparación de estudios extranjeros evaluando reacciones adversas asociadas con la administración de la vacuna antimeningocócica BC

| Estudio | Edad m=meses/a=años | Dosis | Vigilancia | Reacciones/1000 dosis |
|-------------------------------------|------------------------|---------|------------|---|
| Cuba ¹⁴ (1986) | 6 m.-14 a. | 240 | activa | Eritema= 460,0 Dolor= 420,0 Nódulo= 390,0 Fiebre= 30,0 |
| Cuba ⁶ (1989) | 3 m.-3 a. | 165.907 | pasiva | Púrpura= 0,036 S. hipotónico= 0,012 Convulsiones= 0,012 |
| Colombia ¹⁵ (1991) | 3 m.-4 a. | 19.539 | pasiva | Tasa global= 0,9 púrpura= 0,05 S. hipotónico= 0,1 |
| Brasil ¹⁶ (1989-1990) | 3 m.-6 a. | - | pasiva | Púrpura= 0,01 S. hipotónico= 0,006 Convulsiones= 0,01 Urticaria= 0,004 |

TABLA 4
Comparación de estudios nacionales evaluando reacciones adversas asociadas con la administración de la vacuna antimeningocócica BC (1994)

| Estudio | Edad m=meses/a=años | Dosis | | Vigilancia | Reacciones/100 dosis | |
|--------------------------------------|------------------------|----------------|----------------|---------------|----------------------|------|
| | | 1 ^a | 2 ^a | | | |
| Entre Ríos Rosso ¹² | 4 a.-15 a. | 3.434 | - | activa (48 h) | Dolor= | 30,0 |
| | | | | | Nódulo= | 20,0 |
| | | | | | Fiebre= | 2,0 |
| | | | | | Cefaleas= | 0,5 |
| | | | | | Erupción= | 0,1 |
| C. Federal Gaivironsky ¹⁰ | 2 a.-16 a. | 2.000 | - | activa | Dolor= | 62,0 |
| | | | | | Nódulo= | 2,5 |
| | | | | | Fiebre= | 3,4 |
| | | | | | Cefaleas= | 3,4 |
| Buenos Aires Vida ¹³ | 3m.-19 a. | 920 | 102 | activa (12 h) | Dolor= | 87,0 |
| | | | | | Fiebre= | 12,0 |
| | | | | | Cefaleas= | 2,0 |
| | | | | | Erupción= | 0,5 |
| | | | | | Lipotomía= | 0,1 |
| C. Federal Debbag ¹¹ | - | 5.913 | 2.204 | activa (>7d) | Dolor= | 61,0 |
| | | | | | Fiebre= | 2,2 |
| | | | | | Cefaleas= | 1,1 |
| | | | | | Vómitos= | 0,5 |
| | | | | | Somnolencia= | 0,7 |
| | | | | | Erupción= | 0,04 |
| | | | | | Púrpura= | 0,01 |
| C. Federal De Cicco | 6 m.-18 a. | 501 | 485 | activa (21 d) | Dolor= | 67,5 |
| | | | | | Fiebre= | 8,6 |
| | | | | | Cefaleas= | 2,2 |
| | | | | | Somnolencia= | 2,5 |
| | | | | | Erupción= | 0,8 |
| | | | | | Púrpura= | 0,2 |
| | | | | | Meningismo= | 0,1 |
| | | | | | Lipotimia= | 0,1 |
| | | | | | Shock vasog.= | 0,1 |

Shock vasog.= Shock vasogénico

taciones menores son subregistradas, mientras que las mayores pueden no ser reportadas si no se cuenta con una red adecuada para su notificación. Debido a que la tasa de reacciones adversas se incrementa con la edad, otra explicación para las diferencias observadas es la participación en los estudios de distintos grupos etarios. Mientras que en la mayoría de los trabajos se analizó una población menor de 4 años, en nuestra serie ésta representó sólo el 5,8%.

Durante 1994, luego de la autorización del uso de la vacuna, diferentes grupos de trabajo llevaron a cabo, en nuestro país, estudios con el propósito de evaluar la seguridad de la vacuna cubana¹¹⁻¹⁴ (Tabla 4).

Debido a que el ANMAT recomendó el uso de la vacuna en niños a partir de los 4 años de edad,

no existen diferencias significativas en este aspecto entre los diferentes grupos de trabajo.¹¹⁻¹⁴ Sólo dos de los estudios llevados a cabo en nuestro país evaluaron la tasa de reacciones adversas asociadas a primera y segunda dosis.^{12,14} Sin embargo, el porcentaje relativo de éstas con respecto al total de dosis administradas fue bajo (10% a 27%), en comparación con nuestro estudio (49%). Esto podría dar lugar a la posibilidad de subregistro de las reacciones adversas asociadas con la segunda dosis.

De los 16 pacientes evaluados sólo con una dosis, únicamente en 4 existió una contraindicación definitiva para recibir la segunda, pudiendo el resto no haber completado el esquema por una mayor tasa de reacciones adversas con la primera.

El análisis de los datos mostró que la tasa de reacciones adversas observadas en este grupo no difirió significativamente de la registrada en el resto de los pacientes, con la primera dosis.

Otro aspecto relevante es el período de seguimiento establecido para la detección de estas reacciones. Mientras en

nuestro estudio el mismo fue de al menos 21 días, períodos más cortos fueron empleados en otras series.^{13,14}

Desde el momento en que algunas de las manifestaciones adversas (específicamente las sistémicas) pueden presentarse tardíamente, es importante establecer períodos adecuados de seguimiento para su detección.

Del mismo modo, el empleo de un sistema de vigilancia activa, con una ficha de registro confeccionada a tal fin y llevado a cabo por personal entrenado, garantiza el registro de reacciones adversas menores que de otro modo no serían detectadas.

Por último, un sistema de registro, como el empleado por Gaivironsky y Polack, el cual se basó en una encuesta a los acompañantes de los

niños que concurren a recibir la segunda dosis, podría determinar un subregistro de las manifestaciones adversas moderadas o graves asociadas con la primera.¹² Desde el momento en que éstas pueden ser motivo de contraindicación de la segunda dosis, sólo serían encuestados aquellos pacientes sin este tipo de reacciones, a los que no se les contraindicó la vacuna.

Un dato importante a evaluar es la tasa de contraindicación de segunda dosis, secundaria a manifestaciones adversas moderadas o graves observadas con la primera. Mientras en ninguna parte se establece este dato con claridad, en nuestro trabajo esta tasa fue de 8 por cada 1.000 vacunados (IC 95% de 2,2 a 20,4 por cada 1.000 vacunados). Teniendo en cuenta que la frecuencia de seroconversión luego de la primera dosis es pobre, estos pacientes quedarían desprotegidos desde el punto de vista inmunológico.

Probablemente, la naturaleza proteica de esta vacuna explique el aumento en la tasa de reacciones alérgicas observadas con la segunda dosis, por lo que la necesidad de refuerzos posteriores podría aumentar la probabilidad de detectar reacciones alérgicas mayores, incrementando el número de pacientes con esquemas incompletos.

Al comparar la tasa de reacciones adversas observadas con la vacuna antimeningocócica

BC, con respecto a las reportadas históricamente para otras vacunas, como la DPT, hallamos un ligero predominio de manifestaciones locales y una menor tasa de reacciones adversas graves con la primera.¹⁸

En resumen, si bien esta vacuna presenta reacciones adversas locales y sistémicas reversibles, no habiéndose detectado hasta la fecha ningún caso con secuela o daño definitivo, existe la posibilidad de subregistro, debiéndose por ello continuar con la vigilancia de posibles reacciones adversas asociadas a su aplicación, las cuales deberían ser inmediatamente notificadas. Por otro lado, debido a que su eficacia en el grupo etario más afectado no ha sido definitivamente demostrada, este aspecto debería ser tenido en cuenta en el momento de considerar la indicación de esta vacuna.

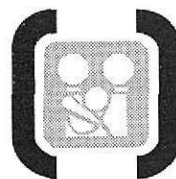
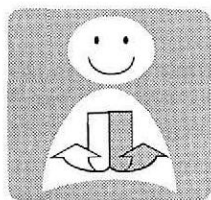
Agradecimientos

Nuestro profundo reconocimiento para los Dres. A. Eyman, L. Rodríguez, A. La Rosa, T. Petrina, V. Mülli, M. Paz, M. Del Pino, por su colaboración en la recolección de los datos y para todos los padres de los niños vacunados que atentamente supieron responder a nuestras preguntas. Agradecemos la colaboración del Dr. José Tessler en la preparación y revisión de este manuscrito. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Boslego, J.W.; Tramont, E.C.: *Neisseria meningitidis*. En: Gorbach, S.L.; Bertlett, J.G.; Blacklow, N.R.; eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992.
2. Counts, G.W.; Gregory, D.F.; Spearman, J.G.: *Group A meningococcal disease in the US Pacific Northwest: epidemiology, clinical features and effect of a vaccination control program*. Rev Infect Dis 1984; 6: 640-47.
3. Martínez Torres, E.; Leguén Castillo, F.: *La enfermedad meningocócica: un problema mundial que comienza a tener solución*. Rev Cubana Pediatr 1993; 65: 63-72.
4. Regueira, M.; Palmeiro, S.; Sierra, G. et al: *Estudios de cepas de Neisseria meningitidis circulantes en Argentina 1991-1993 y ensayos de sueros de vacunados con VA Mengoc-BC contra cepas de los diferentes serotipos y subtipos causantes de enfermedad*. Informe Instituto Nacional de Microbiología, 1993.
5. Sierra, G.V.G.; Campa, H.C.; García, I.L. et al: *Efficacy evaluation of the Cuban vaccine VA-Mengoc-BC against disease caused by serogroup B Neisseria meningitidis*. En: Achtman, P.; Kohl, P.; Matchal, C.; Morelli, G.; Seiler, A.; Thiesen, B.; eds. *Proceedings of the Seventh International Pathogenic Neisseria Conference*. Berlin; Walter de Gruyter, 1991.
6. Sierra, G.V.G.; Campa, H.C.; Varcacel, N.M. et al: *Vaccine against group B Neisseria meningitidis: protection trial and mass vaccination results in Cuba*. NIPH Ann 1991; 14: 195-208.
7. Rico Cordeiro, O.; Bravo González, J.R.; Díaz González, M.: *Effectiveness after license of BC Antimeningococcal vaccine (VA-Mengoc-BC) in Cuban children from 0-5 years old*. Proceedings of the Eighth International Pathogenic Neisseria Conference, 1992.
8. Cassio de Moraes, J.; Perkins, B.A.; Camargo, M.C.C. et al: *Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brasil*. Lancet 1992; 340: 1074-8.
9. Eiman Grossi, M.: *Vigilancia epidemiológica: Meningoencefalitis. Sistema nacional de vigilancia epidemiológica (SI.NA.V.E.)*. Infect & Microbiol Clin 1994; 6: 67-72.
10. Gentile, A.; Ruvinsky, R.: *Pregunte a los expertos: Cuáles son las indicaciones y contraindicaciones para la aplicación de la vacuna anti-meningocócica B?*. Arch Arg Pediatr 1994; 92: 63-64.
11. Gaivironsky, R.; Polack, N.: *Reacciones secundarias a la administración de la primera dosis de vacuna antimeningocócica BC. Resultados de una encuesta sobre 200 niños*. Rev Hosp de Niños 1994; 36: 255.

12. Debbag, R.; Rüttimann, R.; Stamboulian, D.: *Evaluación de las reacciones adversas asociadas con la vacuna antimeningocócica BC. Informe preliminar sobre 8117 vacunados.* Rev Hosp de Niños 1994; 36: 249-254.
13. Rosso, A.; Strassera, H.: *Operativo de vacunación antimeningocócica.* Rev Hosp Niños, B. Aires 1994; 36: 247-248.
14. Vida, J.L.: *Informe adicional.* Rev Hosp Niños, B. Aires 1994; 36: 256.
15. Prueba clínica N° 5: *Estudio de la reactogenicidad e inmunogenicidad en niños de 6 meses a 14 años.* 1986. Datos de archivo.
16. Echeverry Uribe, M.I.; Galeano Marín, L.A.: *Experiencia con la vacuna antimeningococo tipo BC en Antioquia.* Bol Epidemiol Antioquia 1993; 89-95.
17. Amato, T.; Costa, W.: *Secretaría de Estado de Salud, San Pablo, Brasil. Centro de Vigilancia Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac, División Inmunizaciones.* Fax 1065/94. 9 de mayo de 1994.
18. Mortimer, E.A.Jr.: *Pertussis Vaccine.* En: Plotkin, S.A. and Mortimer, E.A. Jr., eds. *Vaccines*, 2nd. Edition. WB Saunders Co, Philadelphia, 1994.



Por un niño sano
en un mundo mejor

**SOCIEDAD
ARGENTINA
DE PEDIATRÍA**

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.

Concurrirán invitados nacionales y del exterior

Presidente Patricia Murtagh
Secretaria general Hebe González Pena

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 sid. org. ar

Artículo original

Correlación entre atopia e hiperreactividad bronquial inespecífica en niños asmáticos

Dres. RICARDO SARANZ*, VICTOR H. CROCE** y ALEJANDRO LOZANO*

RESUMEN

Hiperreactividad bronquial (HRB) y atopia se asocian a menudo en el asma bronquial de la infancia y es cada vez mayor el número de estudios que así lo sugieren. Con la finalidad de cuantificar esa asociación, se estudiaron 35 niños asmáticos atópicos, entre 7 y 16 años, divididos en tres grupos de acuerdo con la severidad clínica -leve, moderada y severa.

Material y métodos. Se determinó el grado de reactividad bronquial por inhalación de metacolina (PC_{20} VEF₁ en mg/ml), pruebas cutáneas con aeroalergenos por método escarificación e IgE sérica total (en UI/ml) por radioinmunoanálisis (RIA).

Como parámetro principal de atopia se establecieron dos puntajes de pruebas cutáneas (PPC): PPC₁: número de antígenos positivos (pápula igual o mayor de 3 mm) y PPC₂: suma de los diámetros (mm) de las pápulas generadas por los antígenos positivos.

Resultados. Se observaron diferencias significativas para cada una de las variables estudiadas según el grado de severidad clínica del asma (para PC_{20} VEF₁ $p < 0,001$; PPC₁ $p < 0,001$; PPC₂ $p < 0,001$ e IgE sérica total $p < 0,001$).

Existió una correlación significativa entre PPC₁ y PPC₂ y el grado de reactividad bronquial medida por el log (PC_{20} VEF₁) ($r = 0,61$, $p < 0,001$ y $r = 0,65$, $p < 0,001$ respectivamente). Lo mismo surgió de correlacionar IgE sérica y log (PC_{20} VEF₁) ($r = 0,78$, $p < 0,001$).

Conclusiones. Creemos que la sensibilización con aeroalergenos es un factor relevante en la génesis del asma de la infancia; este estudio mostró que los parámetros de atopia considerados se asociaron en forma cuantitativa con el grado de severidad clínica del asma y de reactividad bronquial a la metacolina.

Palabras claves: asma bronquial, hiperreactividad bronquial, atopia.

SUMMARY

Bronchial hyperresponsiveness (BHR) and atopy are frequently associated in childhood asthma and the investigations regarding this matter are increasing. Thirty-five atopic asthmatic children between 7 and 16 years old were studied. They were divided into three groups based on their clinical severity: mild, moderate and severe.

Material & methods. The evaluation of each subject included the degree of bronchial responsiveness by inhalation of methacholine (PC_{20} FEV₁ in mg/ml), skin test with aeroallergens (prick method) and total serum IgE (IU/ml) by radioimmunoassay (RIA), in order to quantify the association between BHR and atopy.

Two skin test scores (STS) were established as main atopy parameter: STS₁: the number of positive antigens (wheal \geq than 3 mm) and STS₂: sum of the diameter of each wheal (mm) in positive skin tests.

Results. Statistic significant differences for each studied variable were obtained, according to clinical severity of asthma (for PC_{20} FEV₁ $p < 0,001$; STS₁ $p < 0,001$; STS₂ $p < 0,001$ and total serum IgE $p < 0,001$).

There was a significant negative relationship between STS₁, STS₂ and bronchial responsiveness, measured by the log (PC_{20} FEV₁) ($r = 0,61$, $p < 0,001$ and $r = 0,65$, $p < 0,001$ respectively). The same result was obtained after correlating serum IgE and log (PC_{20} FEV₁) ($r = 0,78$, $p < 0,001$).

Conclusions. Bronchial allergic sensitivity to environmental allergens has an important role in childhood asthma. This investigation shows the quantitative association between the allergic parameters considered and the severity of asthma and methacholine PC_{20} FEV₁.

Key words: bronchial asthma, bronchial hyperresponsiveness, atopy.

ARCH ARG PEDIATR / 1995 / VOL. 93: 255

INTRODUCCION

La hiperreactividad bronquial (HRB) inespecífica ante estímulos químicos, físicos o far-

macológicos se halla presente virtualmente en todos los niños con asma bronquial¹ y estudios previos^{2,3} indican que se correlaciona con el grado de severidad clínica de la enfermedad.

Atopia, definida como la tendencia genéticamente determinada para producir anticuerpos IgE específicos para determinados alérgenos, principalmente ambientales, se manifiesta en el 65 al 93% de los niños asmáticos,^{4,5} proporción

* Docentes autorizados. Cátedra de Inmunología. Universidad Católica de Córdoba.

** Profesor titular Cátedra de Inmunología. Universidad Católica de Córdoba.

Correspondencia: Prof. Dr. Víctor H. Croce. Jacinto Ríos 571 (5000). Córdoba. Argentina.

que resulta menor en la población adulta.⁶

La relación entre atopía e HRB ha sido sospechada en base a la impresión clínica durante décadas. Estudios epidemiológicos realizados en poblaciones infantiles^{7,8,9} y en adultos¹⁰⁻¹³ demostraron una alta asociación entre atopía y la presencia de HRB con síntomas evocadores de asma. No obstante, la exacta relación entre ambos fenómenos no se ha establecido. Una serie de factores pueden contribuir para que ello ocurra. La imprecisa definición;^{14,15} la controversia sobre la incidencia y prevalencia del asma por falta de uniformidad en el criterio diagnóstico;¹⁶ diferencias en las formas de interpretación clínica de la atopía¹⁷ y la falta de datos concluyentes acerca de la biogenética de ambos fenómenos y del rol fisiopatogénico en el desarrollo del asma clínico,¹⁸ han llevado al médico a adoptar actitudes disímiles frente a la misma enfermedad.

La relación se complica aún más cuando observamos que no todos los pacientes alérgicos desarrollan asma bronquial y no todos los asmáticos son atópicos.

La práctica clínica diaria, no obstante, sugiere que cuando coexisten en el mismo paciente hay relación entre el grado de sensibilización alérgica y el de severidad clínica del asma. Basados en esta observación creímos necesario cuantificar la asociación entre la sensibilización alérgica, la reactividad bronquial a la metacolina y la severidad clínica de la enfermedad en un grupo selectivo de niños asmáticos atópicos.

Población

Se incluyeron niños asmáticos atópicos. El criterio diagnóstico de asma se fijó de acuerdo con la definición de la Sociedad Americana de Tórax.¹⁹ Debían tener no menos de tres crisis de tos, disnea y sibilancias durante los últimos doce meses y con, al menos en una oportunidad, obstrucción reversible de la vía aérea por espirometría, con respuesta mayor al 15% para el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) entre el valor basal y post broncodilatación con Fenoterol (Berotec® aerosol, Boehringer Ingelheim).²⁰ El 83% (29/35) presentaban síntomas asociados compatibles con rinitis alérgica, 3 de ellos, urticaria y 1, eczema. La valoración de la sensibilidad cutánea a aeroalergenos asociada con una historia clínica sugerente de una relación causal y la presencia de antecedentes heredofamiliares positivos para alguna de las tres enfermedades alérgicas mayores (asma bronquial, rinitis y eczema) fueron considerados criterios para su inclusión.

Los pacientes fueron agrupados en tres grados de severidad clínica de acuerdo con el criterio de Ellis²¹ con modificaciones:

Asma leve: frecuencia de crisis menor de una por mes, con intercrisis asintomática, sin afectación del sueño ni la tolerancia al ejercicio. Control farmacológico con beta agonistas o teofilina sólo en crisis.

Asma moderado: frecuencia de crisis mayor de una por mes pero menor de una por semana, con intercrisis a veces sintomática, sueño ocasionalmente afectado y leve disminución de la tolerancia al ejercicio. Control farmacológico con beta agonistas, teofilina, cromolín o nedocromil sódicos permanentes.

Asma severo: síntomas diarios, con frecuentes internaciones y gran afectación del sueño y el ejercicio. Control farmacológico con corticoides orales o inhalados.

MATERIAL Y METODOS

Como método de prueba cutánea se utilizó la técnica de escarificación,²² evaluando en la cara anterior del antebrazo izquierdo la sensibilidad a catorce aeroantígenos, extractos glicerizados de IgCenter SRL (Argentina)-Hollister-Stier (USA): *Dermatofagoides pteronyssinus* (30.000 AU), *D. farinae* (30.000 AU), polvo de casa, polvo de cereales, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Penicillium*, mezcla de epitelios, mezcla de árboles, mezcla de malezas y mezcla de gramíneas. El control negativo se realizó con solución glicerizada al 50% y el control positivo con histamina, 1 mg/ml, utilizándose las lancetas para escarificación del laboratorio Hollister-Stier, USA (Prick-Lancetter TM), con lectura inmediata a los 15 minutos.

Se evitó medicación con astemizol por más de seis semanas, hidroxicina y ketotifeno por dos semanas o más y los antihistamínicos convencionales (terfenadina, clorfeniramina, etc) y adrenérgicos orales o inyectables por 72 horas previas a la realización de las pruebas cutáneas.²³

Se calificó positiva una reacción igual o mayor de 3 mm respecto al control negativo, resultante del promedio de los diámetros mayor y menor de la pápula producida.²²

Consideramos arbitrariamente condición necesaria la positividad a un antígeno o más para definir como atópicos al grupo de asmáticos del estudio.

Con la finalidad de establecer grados de positividad individual para las pruebas cutáneas y permitir las comparaciones entre pacientes y

con las otras variables estudiadas, se crearon dos puntajes:

Puntaje de pruebas cutáneas 1: (PPC₁): Número de antígenos que resultaron positivos.

Puntaje de pruebas cutáneas 2: (PPC₂): Suma de los diámetros (mm) de las pápulas generadas por los antígenos positivos.

Se determinaron niveles séricos de inmunoglobulina E total por radio-inmunoanálisis (RIA) en unidades internacionales por mililitro (UI/ml) referidos a tabla de valores normales previamente establecidos.²⁴ Descartamos la posibilidad de parasitosis intestinales mediante estudio coproparasitológico seriado e inmunodeficiencia u otras condiciones que pudieran influir sobre los valores finales de la inmunoglobulina²⁵ mediante historia clínica y examen físico.

La reactividad bronquial inespecífica se evaluó mediante pruebas de provocación bronquial con cloruro de metacolina (Provocholine® 100 mg, División Hoffman-La Roche Inc., Nutley, New Jersey) según protocolo previamente descripto.¹ Con el método de inhalación continua, luego del uso inicial de solución salina normal, se nebulizaron concentraciones doblemente crecientes de metacolina entre 0,008 y 32 mg/ml, durante 2 minutos, con 5 minutos de intervalo, con nebulizador Neumovent®, boquilla y clip nasal.

Se utilizó un output constante de 0,147 ml/min \pm 5%, con una velocidad de flujo de 5 litros por minuto y un tamaño de partícula aproximado entre 2 y 4 micras. La respuesta fue medida y expresada en PC₂₀ VEF₁, definido por la concentración de metacolina que provoca la caída del 20% en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, en relación al parámetro inicial obtenido por inhalación de la solución salina, con cálculos obtenidos de las curvas dosis respuesta, no acumulativas, por interpolación lineal.

En todos los casos los estudios se realizaron a partir de un VEF₁ basal superior al 80% del valor teórico normal según tablas de Polgar y Promadhat,²⁶ instruyéndose debidamente a los pacientes a fin de evitar drogas adrenérgicas aerosolizadas u orales en las 12 horas previas, teofilinas de acción corta por 24 horas, teofilinas de acción prolongada y antihistamínicos por 48 y 96 horas respectivamente, antes de la provocación bronquial.²⁷

Cada variable estudiada, grado de severidad del asma, pruebas cutáneas con alérgenos, IgE sérica total y estudios de broncoprovocación

con metacolina, fue realizada y analizada por distintos operadores, en el mismo horario vespertino, para evitar las variaciones circadianas.

Se obtuvo el consentimiento escrito de los padres de todos los niños incluidos en la investigación.

Análisis estadístico

Se realizó la transformación logarítmica del PC₂₀ VEF₁ con la finalidad de linealizar la relación con las otras variables.

La correlación lineal entre puntaje de pruebas cutáneas 1 y 2 (PPC₁ y PPC₂) e IgE sérica total con el log (PC₂₀ VEF₁) se estimó mediante el coeficiente de correlación de Pearson. La comparación de las distintas variables en relación al grado de severidad clínica del asma se efectuó mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

- Se estudiaron 35 niños, 24 de sexo masculino y 11 de sexo femenino.

- Las características antropométricas, funcionales respiratorias y distribución etaria se observan en la *Tabla 1*.

La *Tabla 2* resume los resultados de nuestro estudio. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de cada variable estudiada respecto al grado de severidad clínica del asma de nuestros pacientes, demostrándose que los niveles de PC₂₀ VEF₁ disminuyen (expresión de mayor reactividad bronquial) y los PPC e IgE sérica total aumentan con la mayor gravedad sintomática del asma.

Existió una significativa correlación entre el PPC índice del número de antígenos que resulta-

TABLA 1
Características etaria, antropométrica y funcional respiratoria del grupo de niños asmáticos estudiados

| | Masculino | Femenino |
|------------------------|-------------------|-------------------|
| Número de casos | 24 (69%) | 11 (31%) |
| Edad (años)* | 10,8 \pm 0,38 | 10,1 \pm 0,58 |
| (rango) | (7-16) | (8-13) |
| Talla (metros)* | 1,42 \pm 0,02 | 1,41 \pm 0,05 |
| (rango) | (1,23-1,69) | (1,23-1,63) |
| VEF ₁ basal | | |
| (% del predicho)* | 104,96 \pm 2,46 | 104,95 \pm 4,67 |
| (rango) | (80-124) | (81-137,5) |

* Los valores se expresan como medias \pm error estándar y rango.

TABLA 2
Estadística descriptiva y prueba de Kruskal-Wallis para PC₂₀ VEF₁ de metacolina, puntajes pruebas cutáneas (PPC₁: número de antígenos positivos, PPC₂: suma de los diámetros -mm- de las pápulas generadas por antígenos positivos) e IgE sérica total en relación al grado de severidad del asma

| | Grado de severidad del asma | | | p (Kruskal-Wallis) |
|---|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------|
| | Leve | Moderado | Severo | |
| Nº de casos | 12 | 12 | 11 | |
| PC ₂₀ VEF ₁ * mg/ml | 7,81±2,50 (0,68-24,53) | 1,38±0,61 (0,21-7,68) | 0,20±0,06 (0,016-0,60) | <0,001 |
| PPC ₁ * | 3,00±0,37 (2-6) | 4,33±0,28 (3-6) | 6,55±0,90 (3-13) | <0,001 |
| PPC ₂ * | 10,9±1,53 (6-22) | 16,5±1,26 (9-23) | 26,2±3,50 (13-51) | <0,001 |
| IgE* sérica (UI/ml) | 261,8±94,6 (20-1.200) | 627,9±86,1 (163-1.000) | 1.200,3±200,8 (43-2.300) | <0,001 |

* Los valores se expresan como medias±error estándar y rango.

ron positivos y el log del PC₂₀ VEF₁ de metacolina ($r = -0,61$, $p < 0,001$) y el puntaje de pruebas cutáneas resultante de la suma, en milímetros, de todas las pápulas generadas por los antígenos positivos y el log del PC₂₀ VEF₁ de metacolina ($r = -0,65$, $p < 0,001$) cuyos diagramas de dispersión y rectas de mínimos cuadrados se observan en los Gráficos 1 y 2. Esto indica que mayor grado de atopia, en el grupo de niños estudiados, se corresponde con un incremento en la reactividad bronquial al agente colinérgico.

También se obtuvo una correlación significativa entre los valores de IgE sérica y la reactividad bronquial a la metacolina ($r = -0,78$, $p < 0,001$) (Gráfico 3). No obstante, 9 de los 35 niños estudiados (26%) tuvieron IgE hemática dentro de límites normales ajustados a la edad, a pesar de presentar pruebas cutáneas positivas y ser calificados como atópicos.

CONCLUSIONES

Los parámetros de atopia valorados se asociaron significativamente a la seriedad clínica de asma y reactividad bronquial a metacolina.

DISCUSION

Desde hace mucho tiempo se reconoce que la HRB es un hecho fisiopatogénico esencial en la inmensa mayoría de los asmáticos, pero su exacta naturaleza se halla incompletamente dilucidada.²⁸

Aunque la sensibilidad alérgica mediada por

IgE específica para determinados alérgenos no es un hallazgo universal en asma bronquial, las evidencias sugieren que se puede erigir en un factor etiológico, agravante o condicionante.^{4,11}

Numerosos estudios epidemiológicos de corte efectuados en poblaciones infantiles⁷⁻⁹ y en adultos¹⁰⁻¹³ constatan una fuerte asociación entre atopia, HRB inespecífica y síntomas compatibles con asma bronquial.

Una exagerada respuesta bronquial inespecífica, en ausencia de asma sintomático, fue más frecuente en individuos atópicos que en los grupos control^{29,30} y algunos autores argumentan la posibilidad del desarrollo de HRB y asma crónico en la infancia más tardía cuando se manifiesta atopia en los primeros años de vida.^{31,32} Esto se ve reforzado por recientes estudios en donde se observó que asmáticos atópicos expresaron mayor nivel de reactividad bronquial a la metacolina³³ y al carbacol³⁴ en períodos de máxima exposición natural a pólenes estacionales, e inversamente, la respuesta hiperreactiva bronquial pudo disminuirse con medidas preventivas que aminoraron la exhibición a alérgenos específicos identificables.^{35,36}

Nuestro estudio revela que cuando la atopia, manifiesta principalmente por la sensibilidad cutánea a alérgenos y por niveles de IgE sérica, e HRB inespecífica coexisten, se hallan muy relacionados, infiriendo que la mayor sensibilización alérgica se acompaña de un mayor grado de

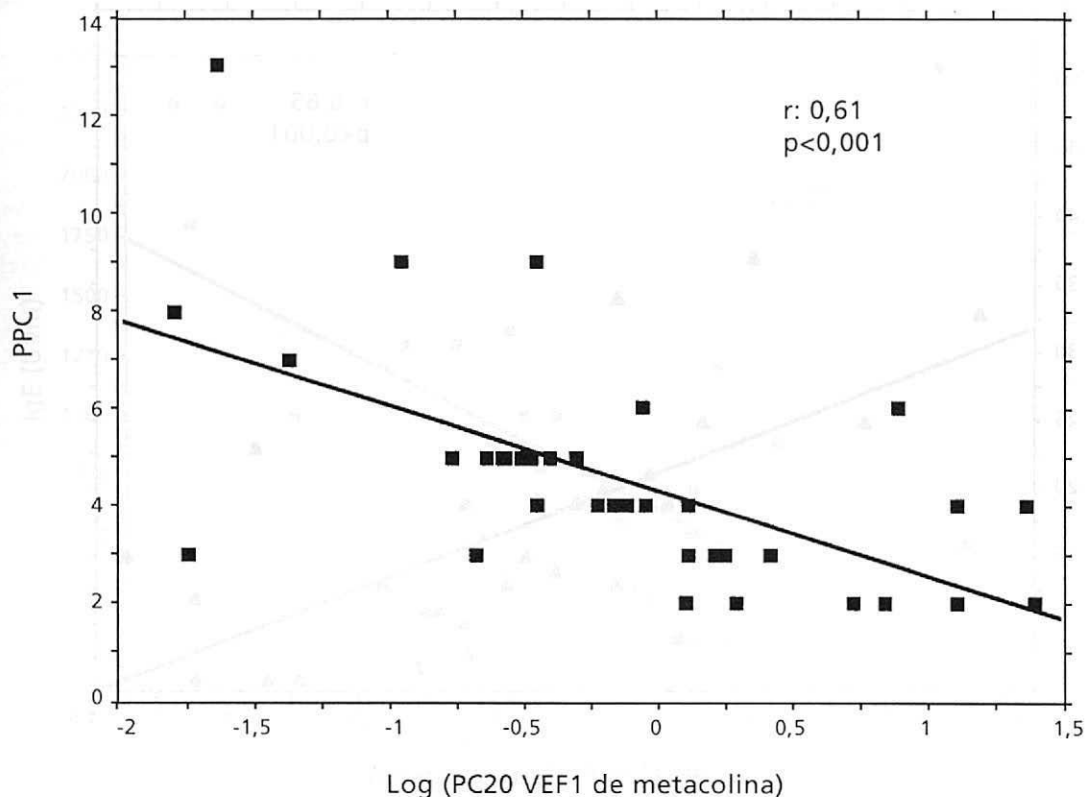


GRÁFICO 1

Diagrama de dispersión y recta de mínimos cuadrados para PPC₁ (número de antígenos positivos) y reactividad bronquial a la metacolina (Log [PC₂₀ VEF₁])

reactividad de las vías aéreas y mayor severidad clínica del asma.

Estas observaciones asociadas a la ocurrencia simultánea de hiperrespuesta bronquial y atopia, en muestras aleatorias, en forma más frecuente que lo esperado por azar son indicativos de que algún lazo de unión puede existir y que no deben ser considerados simples epifenómenos. Si bien se ha sugerido que la HRB puede preceder el desarrollo del asma³⁷ y que puede tener un patrón hereditario,^{38,39} hasta la actualidad no existen estudios genéticos concluyentes. Evidencias más claras indican que la atopia es hereditaria. Su asociación con haplotipos HLA⁴⁰ y su probable localización en el brazo largo del cromosoma 11,⁴¹ enfatizan que factores genéticos puedan condicionar a las personas a padecer enfermedades alérgicas, impartiendo la predisposición a adquirir HRB, siendo la expresión clínica final dependiente de la exposición ambiental.⁴²

No obstante haberse observado que la inflamación endobronquial se halla presente en todos los asmáticos, aun en los de grado clínico leve^{43,44} y en el denominado asma "intrínseco",⁴⁵ el modelo propuesto por Cockcroft,^{46,47} en el que la exposición alérgica específica puede incrementar el nivel de HRB inespecífica cuando ocurre respuesta asmática tardía, creando un círculo patológico de retroalimentación, es a la luz de los conocimientos actuales indiscutido. Si bien las pruebas cutáneas inmediatas son sólo un método indirecto para detectar alérgenos relevantes en la inflamación bronquial,⁴⁸ nosotros interpretamos, con nuestros hallazgos, que cuando un niño es más atópico, es más fácilmente sensibilizado, más proclive a desarrollar inflamación inducida por alérgenos en sus vías aéreas y, por consiguiente, podrá expresar mayor grado de severidad clínica del asma. Claro está, que la falta de una correlación absoluta entre el PC₂₀ VEF₁ de metacolina y los puntajes de atopia

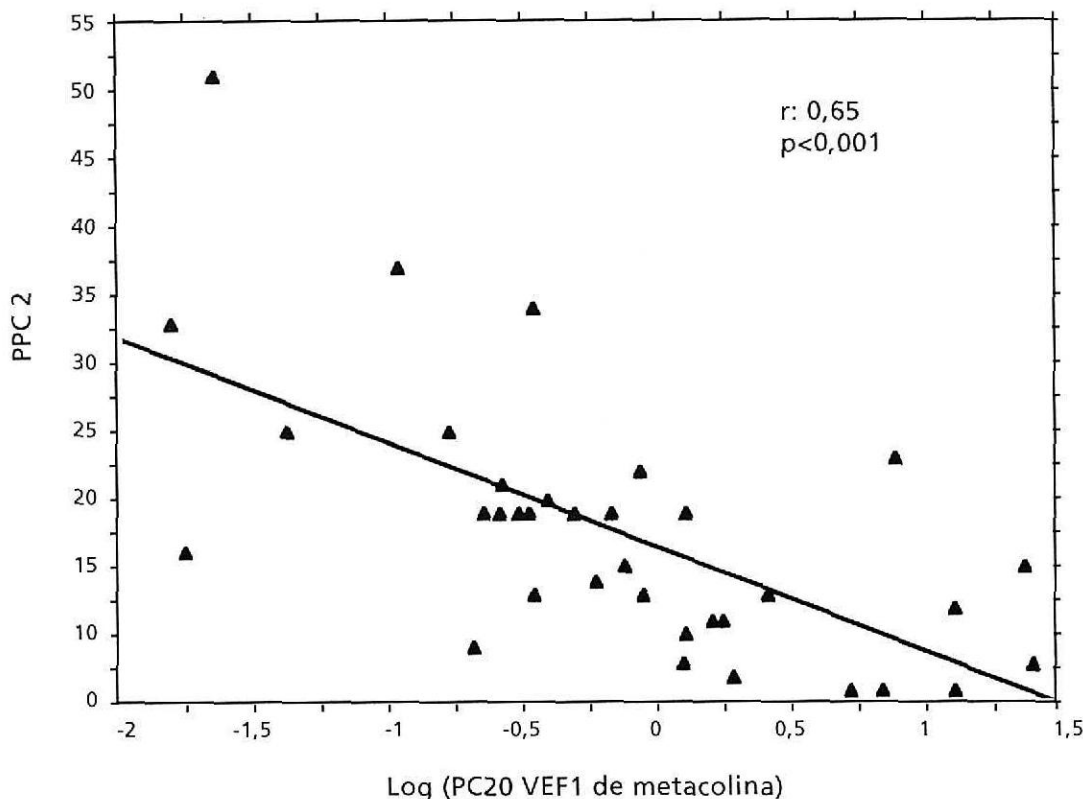


GRÁFICO 2

Diagrama de dispersión y recta de mínimos cuadrados para PPC₂ (suma de los diámetros -mm- de las pápulas generadas por antígenos positivos) y reactividad bronquial a la metacolina (Log [PC₂₀ VEF₁])

son índices de que otros factores pueden ser condicionantes de la inflamación e HRB inespecífica.⁴⁹

La mejor correlación hallada entre los valores de IgE sérica total y la respuesta bronquial a la metacolina, en relación con un estudio previo,⁵⁰ puede deberse a que aquel grupo de niños asmáticos fue tomado al azar sin conocer grado alguno de sensibilidad alérgica por pruebas cutáneas, variable que fue considerada en el presente estudio. Sin embargo, un 26% de los pacientes de esta investigación presentó valores de IgE sérica dentro de los límites normales ajustados a la edad, lo que concuerda con la bibliografía,⁵¹ por lo que no fue elegida como criterio principal para definir atopía en nuestros niños, sino complementario a

las pruebas cutáneas.

La reciente observación de que niños sensibles expuestos a altos niveles de alérgenos del polvo doméstico padecieron mayor número de internaciones hospitalarias⁵² y de asistencias en las salas de emergencia por asma aguda⁵³ concuerda con nuestros resultados y destaca la relevancia que adquieren las medidas de control ambiental, no sólo para el tratamiento del asma, sino también para su prevención.

Reconocemos en la sensibilización atópica un factor etiológico del asma en la infancia en una relación cuantitativa con el grado de reactividad de las vías aéreas y el de expresión clínica de la enfermedad. Futuras investigaciones podrán aclarar la exacta naturaleza de esta relación. ■

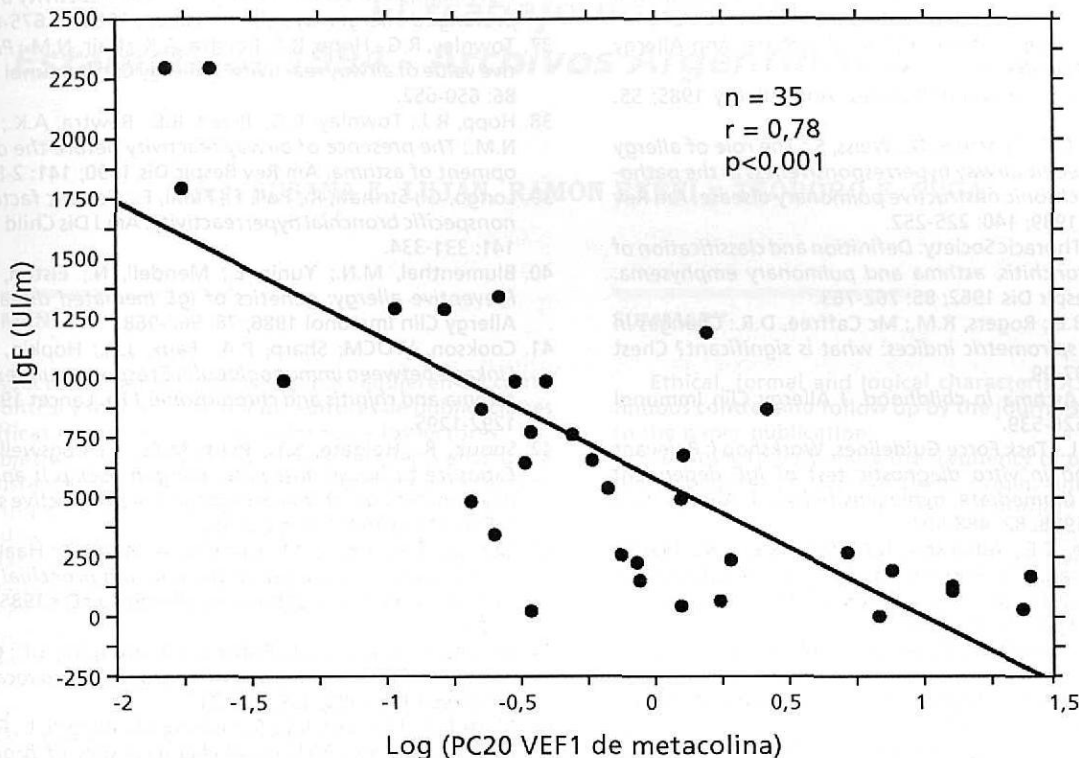


GRÁFICO 3

Diagrama de dispersión y recta de mínimos cuadrados para IgE sérica total y reactividad bronquial a la metacolina (Log [PC₂₀ VEF₁])

BIBLIOGRAFIA

1. Saranz, R.J.; Croce, V.H.; Barrionuevo, G.P. et al: *Determinación del umbral de reactividad bronquial a la metacolina entre niños asmáticos y normales*. Arch Arg Alergia Inmunol 1992; 23: 4-13.
2. Murray, A.B.; Ferguson, A.C.; Morrison, B.: *Airway responsiveness to histamine as test for overall severity of asthma in children*. J Allergy Clin Immunol 1981; 68: 119-124.
3. Saranz, R.J.; Croce, V.H.; Centeno, C. et al: *Correlación entre hiperreactividad bronquial a la metacolina y grados de severidad clínica del asma en el niño*. Actas de las VII Jornadas Interprovinciales de Alergia e Inmunología, Paraná, Entre Ríos. Octubre de 1990.
4. Zimmerman, B.; Feanny, S.; Reisman, J. et al: *Allergy in asthma I. The dose relationship of allergy to severity of childhood asthma*. J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 63-70.
5. Russell, G.; Jones, S.P.: *Selection of skin test in childhood asthma*. Br J Dis Chest 1976; 70: 104-106.
6. Ford, R.M.: *Etiology of asthma: A continuous review*. Ann Allergy 1983; 50: 47-50.
7. Peat, J.K.; Britton, W.J.; Salome, C.M.; Woolcock, A.J.: *Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian schoolchildren. II. Relative importance of associated factors*. Clin Allergy 1987; 17: 283-290.
8. Peat, J.K.; Britton, W.J.; Salome, C.M. Woolcock, A.J.: *Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian schoolchildren. III. Effect of exposure to environmental allergens*. Clin Allergy 1987; 17: 291-300.
9. Clifford, R.D.; Howell, J.B.; Radford, M.; Holgate, S.T.: *Associations between respiratory symptoms, bronchial response to metacholine and atopy in two age groups of schoolchildren*. Arch Dis Child 1989; 64: 1133-1139.
10. Burrows, B.; Lebowitz, M.D.; Barbee, R.A.: *Respiratory disorders and allergy skin test reactions*. Ann Intern Med 1976; 84: 134-139.
11. Cockcroft, D.W.; Murdock, K.Y.; Berschied, B.A.: *Relationship between atopy and bronchial responsiveness to histamine in a random population*. Ann Allergy 1984; 53: 26-29.
12. Cookson, W.O.; Musk, A.W.; Ryan, G.: *Associations between asthma history, atopy and non-specific bronchial responsiveness in young adults*. Clin Allergy 1986; 16: 425-432.
13. Burrows, B.; Martínez, F.D.; Halonen, M.; Barbee, R.A.; Cline, M.G.: *Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergen*. N Engl J Med 1989; 320: 271-277.

14. Scadding, J.G.: Definition of Asthma. De Weiss E.B. and Stein M. *Bronchial Asthma: Mechanisms and Therapeutics*. Third Edition, 1993. Little, Brown and Co. Boston; pág 3-10.
15. König, P.: *Asthma: A pediatric pulmonary disease and a changing concept*. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3: 264-275.
16. Nelson, H.S.: *The natural history of asthma*. *Ann Allergy* 1991; 66: 196-203.
17. Nelson, H.S.: *The atopic diseases*. *Ann Allergy* 1985; 55: 441-447.
18. O'Connor, G.T.; Sparrow, D.; Weiss, S.: *The role of allergy and nonspecific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease*. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 225-252.
19. American Thoracic Society: *Definition and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema*. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 762-763.
20. Pennock, B.E.; Rogers, R.M.; Mc Caffree, D.R.: *Changes in measured spirometric indices: what is significant?* *Chest* 1981; 80: 97-99.
21. Ellis, E.F.: *Asthma in childhood*. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 526-539.
22. Bernstein, L.: *Task Force Guidelines. Workshop I: Relevant in vivo and in vitro diagnostic test of IgE dependent reactions (immediate hypersensitivity)*. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 488-507.
23. Van Metre, T.E.; Adkinson, N.F.; Sobotka, A.K.; Marsh, D.G.; Norman, P.S.; Rosemberg, G.L.: *How should we use skin testing to quantify IgE sensitivity?* *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 583-586.
24. Buston, G.J.; Baena-Cagnani, C.E.; Minervini, M.C.; Saranz, R.J.: *Asma bronquial en niños y adolescentes: Actualización en diagnóstico y tratamiento*. *Arch Arg Pediatr* 1994; 92: 37-46.
25. Geha, R.S.: *Human IgE*. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 109-120.
26. Polgar, G.; Promadhat, V.: *Pulmonary Function Testing in Children: Techniques and Standards*. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1971.
27. Townley, R.J.; Hopp, R.: *Inhalation methods for study of airway responsiveness*. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 111-124.
28. Hargreave, F.E.; Dolovich, J.; O'Byrne, P.M.; Ramsdale, E.H.; Daniel, E.E.: *The origin of airway hyperresponsiveness*. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 825-832.
29. Townley, R.G.; Ryo, U.Y.; Kolotkin, B.M.; Kang, B.: *Bronchial sensitivity to metacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis and control subjects*. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 429-442.
30. Ramsdale, E.H.; Morris, M.M.; Roberts, R.S.; Hargreave, F.E.: *Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis*. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 573-577.
31. Zimmerman, B.; Chambers, C.; Forsyth, S.: *Allergy in asthma II. The highly atopic infant and chronic asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 71-77.
32. Van Asperen, P.P.; Kemp, A.S.; Muchi, A.: *Atopy in infancy predicts the severity of bronchial hyperresponsiveness in later childhood*. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 790-795.
33. Boulet, L.P.; Cartier, A.; Thomson, N.C.; Roberts, R.S.; Dolovich, J.; Hargreave, F.E.: *Asthma and increases in nonallergic bronchial responsiveness from seasonal pollen exposure*. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 399-406.
34. Sotomayor, H.; Badier, M.; Vervloet, D.; Orehek, J.: *Seasonal increase of carbachol airway responsiveness in patients allergic to grass pollen*. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 56-58.
35. Chan-Yeung, M.: *Fate of occupational asthma: a follow-up study of patients with occupational asthma due to western red cedar (Thuja plicata)*. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 1023-1029.
36. Platts-Mills, T.; Tovey, E.; Mitchell, B.; Mozarro, H.; Nock, P.; Wilkins, S.: *Reversal of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance*. *Lancet* 1982; 2: 675-678.
37. Townley, R.G.; Hopp, R.J.; Bewtra, A.K.; Nair, N.M.: *Predictive value of airway reactivity*. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 650-652.
38. Hopp, R.J.; Townley, R.G.; Biven, R.E.; Bewtra, A.K.; Nair, N.M.: *The presence of airway reactivity before the development of asthma*. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 2-8.
39. Longo, G.; Strinati, R.; Poli, F.; Fumi, F.: *Genetic factors in nonspecific bronchial hyperreactivity*. *Am J Dis Child* 1987; 141: 331-334.
40. Blumenthal, M.N.; Yunis, E.; Mendell, N.; Elston, R.C.: *Preventive allergy: genetics of IgE mediated diseases*. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 962-968.
41. Cookson, WOCM; Sharp, P.A.; Faux, J.A.; Hopkin, J.M.: *Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q*. *Lancet* 1989; 1: 1292-1295.
42. Sporik, R.; Holgate, S.T.; Platts-Mills, T.; Cogswell, J.J.: *Exposure to house dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood: A prospective study*. *N Eng J Med* 1990; 323: 502-507.
43. Laitinen, L.A.; Heino, M.; Laitinen, A.; Kauri, T.; Haahtela, T.: *Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma*. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 599-606.
44. Beasley, R.; Roche, W.R.; Roberts, J.A.; Holgate, S.T.: *Cellular events in mild asthma and after bronchial provocation*. *Am Respir Dis* 1989; 139: 806-817.
45. Mattoli, S.; Mattoso, V.L.; Soloperto, M.; Allegra, L.; Fasoli, A.: *Cellular and biochemical characteristics of bronchoalveolar lavage fluid in symptomatic nonallergic asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 794-802.
46. Cockcroft, D.W.; Ruffin, R.E.; Dolovich, J.; Hargreave, F.E.: *Allergen induced increase in non-allergic bronchial reactivity*. *Clin Allergy* 1977; 7: 503-513.
47. Cockcroft, D.W.: *Mechanism of perennial allergic asthma*. *Lancet* 1983; 2: 253-256.
48. Cockcroft, D.W.; Murdock, K.Y.; Kirby, J.; Hargreave, F.E.: *Prediction of airway responsiveness to allergen from skin sensitivity to allergen and airway responsiveness to histamine*. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 264-267.
49. Cockcroft, D.W.: *Airway hyperresponsiveness: therapeutic implications*. *Ann Allergy* 1987; 59: 405-414.
50. Croce, V.H.; Saranz, R.J.; Centeno, C. et al: *Relación entre hiperreactividad bronquial a la metacolina, eosinofilia hemática e IgE sérica total en niños asmáticos*. *Actas de las VII Jornadas Interprovinciales de Alergia e Inmunología, Paraná, Entre Ríos, Argentina. Octubre de 1990*.
51. Shapiro, G.G.: *Diagnostic methods for assessing the patient with possible allergic disease*. De Bierman C.W. and Pearlman DS (eds). *Allergic Diseases From Infancy to Adulthood*, 2nd edition 1988. W.B. Saunders Co, Philadelphia; pág 224-238.
52. Sporik, R.; Platts-Mills, T.; Cogswell, J.J.: *Exposure and sensitisation of children admitted to hospital with asthma to house dust mite allergen (Der p I)*. *J All Clin Immunol* 1991; 87: 291.
53. Di Nicolo, R.; Nelson, R.P.; Fernández Caldas, E. et al: *Allergen-specific IgE levels in children presenting to the emergency room with acute asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 234.

Artículo especial**El trabajo editorial.
Estadísticas 1994 - Archivos Argentinos de Pediatría**

Dres. SUSANA E. LUJAN, RAMON EXENI y TEODORO F. PUGA*

RESUMEN

Aspectos formales, lógicos y éticos requieren un continuo control y seguimiento por los editores de publicaciones científicas, a realizar antes de informar a los lectores.

Objetivo. Determinar la cantidad de trabajos enviados a la revista, categoría, procedencia, tiempo transcurrido entre el ingreso y egreso al autor y tipo y frecuencia de errores metodológicos hallados en la redacción.

Material y métodos. Se incluyeron todos los trabajos enviados a *Archivos Argentinos de Pediatría* durante el año 1994. Prospectivamente se almacenaron los datos en forma automatizada y se realizaron las estadísticas descriptivas.

Resultados. Ingresaron 122 informes que se categorizaron como: artículos originales (48%), comunicaciones (17%), comentarios y recomendaciones de comité (17%), actualizaciones (7%), carta al editor (6%) y pregunte a los expertos (5%). La Capital Federal registró el mayor porcentaje de trabajos (70%, n: 86). Los autores recibieron el informe de aceptación o rechazo en un tiempo promedio de 4,5 meses. Con respecto a la evaluación metodológica de los artículos originales, se observó que en el 69,2% de ellos el objetivo de la investigación no fue explicitado, la población no se describió en forma completa en el 57,7% y en la sección resultados los datos no se expresaron correctamente en el 84,6% de los casos.

Conclusiones. Durante el año 1994, los trabajos de investigación fueron la categoría más frecuentemente presentada, procediendo la mayor parte de ellos de Capital Federal y en segundo lugar de Córdoba. Se realizó la devolución a los autores a los 4,5 meses.

La elevada frecuencia de errores en el método científico, particularmente en la falta de precisión de los objetivos y la incompleta presentación de resultados, enfatizan la necesidad de continuar evaluando la confiabilidad de un artículo de modo de mejorar la calidad de la información que se publica.

Palabras claves: trabajo editorial, calidad científica.

SUMMARY

Ethical, formal and logical characteristics need a continuous control and follow up by the journals editors, prior to the paper publication.

Purpose. To determine the frequency of papers submitted to publication, type of them, origin, time periods between entry and devolution to the authors and methodologic errors detected in the original articles.

Methods. Manuscripts sended to *Archivos Argentinos de Pediatría* during 1994 were included. The data were prospectively collected and stored into a data base. Descriptive statistics were calculated.

Results. 122 manuscripts were submitted. Original articles (48%), case reports (17%), comments and committee recommendations (17%), reviews (7%), correspondence column (6%) and question to the experts (5%). Most of them percent (70%, n: 86) were produced in the Capital Federal. The period of time needed to decide the acceptance or rejection was 4.5 months. As regard of methodologic errors, the purpose of the information about subjects included was incomplete in the 57.7% and the results section did not provide sufficient and adequate data in 84.6% of the papers.

Conclusion. During 1994, scientific research papers were the most frequent type submitted to publication, being from Capital Federal principally and province of Córdoba in a second place. The authors had been informed in 4.5 months about the final decision of accepting or not their papers.

The high frequency of errors in the scientific methods, particularly in the lack of a clearly stated research question and the incomplete description of the results, emphasize the necessity of continue evaluating the validity of a journal article to improve the quality of published medical research.

Key words: editorial work, scientific quality.

ARCH ARG PEDIATR / 1995 / VOL. 93: 263

INTRODUCCION

La labor editorial, igual que cualquier otra tarea, requiere de un seguimiento que permita en forma continua realizar diagnósticos de situación y elaborar estrategias de perfeccionamiento. El

trabajo en las publicaciones científicas consiste, entre otros, en un permanente control de aspectos formales y lógicos. El primero en relación con los requisitos que el Reglamento de Publicaciones impone a los autores. Como la gran mayoría de las revistas, *Archivos*, contempla, con algunas modificaciones, las pautas propuestas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.¹ El segundo se relaciona con auditar la calidad y

* *Archivos Argentinos de Pediatría*, Sección Publicaciones. Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondencia: Dra. Susana E. Luján. Av. Cnel Díaz 1975. (1425) Buenos Aires.

movimiento interno de los conocimientos que los investigadores ponen a consideración para su publicación.

La actividad científica consiste en recopilar datos, elaborarlos, extraer de ellos conclusiones, ordenar éstas de un modo sistemático y exponerlas con precisión. La ciencia es una actividad metódica y entre los métodos que regulan esa actividad adquieren preponderancia los que establecen el modo en que se extraen las conclusiones.² El método autocorrector, mediante el que avanza la ciencia, es el de conjeturas ingeniosas seguidas por intentos rigurosos de refutarlas.³ Las nuevas afirmaciones científicas deben poseer la propiedad de verificabilidad, por la cual pueda determinarse objetivamente si son verdaderas o falsas.⁴ En la redacción de un informe científico se debe encontrar esta característica en cada uno de sus apartados. Esto otorgará confiabilidad a las conclusiones de lo investigado.

Diversos estudios en la literatura biomédica han documentado la falta de verificabilidad en los trabajos científicos. Williamsson y col. en 1986 hallaron que cerca del 80% de los artículos publicados en revistas de reconocido prestigio, no reunían los criterios de validación.⁵

Es responsabilidad de los editores pesquisar estos problemas metodológicos y estadísticos de modo de asegurar que los nuevos conocimientos, que a su vez se transformarán en fuente para nuevas hipótesis, estén científicamente fundamentados y adecuadamente presentados.

Desde el aspecto formal, la regularidad de la edición es para la dirección editorial otro compromiso. Sin duda el número y la frecuencia de material puesto a consideración para publicar son fundamentales. El control de gestión o estadísticas internas acerca de lo acontecido con los trabajos adquiere relevancia en el seguimiento de esta variable. La necesidad de establecer un conocimiento certero acerca del estado y evolución del trabajo editorial, así como también de la calidad de la información, motivó la investigación que se planificó con los siguientes objetivos:

1. Determinar la cantidad de trabajos ingresados a la revista durante un año calendario, su distribución según categoría y procedencia geográfica.
2. Estimar el tiempo transcurrido entre el ingreso de los trabajos y su devolución a los autores con la aceptación o rechazo.
3. Cuantificar en los Artículos originales los tipos de errores metodológicos encontrados.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron todos los trabajos ingresados en *Archivos Argentinos de Pediatría* durante el período comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 1994. Los datos de cada uno de ellos se recogieron prospectivamente en fichas individuales y se almacenaron en una base de datos (FoxPro 2.5) diseñada con 52 variables: 40 con datos de filiación y seguimiento y 12 de carácter metodológico.

Variables en estudio: número de trabajos ingresados, categoría, procedencia, tiempo transcurrido entre el ingreso y el egreso al autor con días de estadía en revisores y días para la devolución por parte de los autores, número de trabajos aceptados y tipos de errores en el método científico determinados a través de las siguientes variables:

Definiciones

Explicitación de objetivos: dar a conocer en el apartado Introducción, sin vaguedad ni ambigüedad: *qué, con quiénes y para qué* se iba a realizar la investigación.⁶ Se le otorgó valor: presente o ausente.

Definición de la población: se consideró definida ante la presencia de los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes, fecha completa y lugar de realización de la investigación.⁶ Valor: definición completa e incompleta.

Operacionalización de variables: informar en Material y métodos el concepto y el sistema de medición de las variables: escala y reglas con las que asignará valores a las variables en estudio (VE) y a controlar (VC) (llamadas también extrañas o confundentes). Se entiende por VE a aquella que se mide para obtener información y VC a los factores de los que se sabe tienen relación con el problema de la investigación y pueden proveer resultados erróneos si no se los tiene en cuenta.^{5,6,7} Valor: presente o ausente.

Descripción de las técnicas y materiales: detalle minucioso y completo de todo lo que se usó y se hizo durante la investigación. Valor: presente o ausente.

Presentación de resultados: se evaluó la conexidad entre los objetivos y los datos presentados. Valor: conexo o inconexo. Informe de las pruebas estadísticas empleadas y expresión del valor de p. Valor presente o ausente.

Todas las variables se midieron en escala nominal.

La revisión metodológica se hizo únicamente

a los artículos originales (AO).

AO se definió a aquel que partiendo de un objetivo planifica un diseño y obtiene resultados propios con un tamaño muestral acorde a la prevalencia del problema que está tratando.

La aceptación para publicar estuvo dada por el acuerdo entre 2 revisores expertos en el tema considerado, más la revisión del método científico; el rechazo se definió por la negación de dos revisores o de un revisor experto y la incorrecta metodología del trabajo. Esta labor se cumplió a doble ciego.

RESULTADOS

Desde el 1 de enero al 31 de diciembre de 1994 ingresaron a la dirección editorial 122 trabajos. Las categorías bajo las cuales se inscribieron fueron: *Artículo original*, *Actualización*, *Comunicación*, *Pregunte a los expertos*, *Comentarios*, *Cartas al Editor*, *otras* (Gráfico 1). El 78% de los trabajos recibidos provino de la Capital Federal (n: 86) y provincia de Buenos Aires (n: 9). El resto del país contribuyó con un 16% y del exterior se recibió el 6%. El Gráfico 2 presenta la evolución mensual de ingresos: mediana: 9, rango: 15 a 17. Las instituciones privadas enviaron el 25,4% (n: 31) de los trabajos versus el 74,6% (n: 91) provenientes de instituciones públicas.

Relacionando procedencia con categoría se

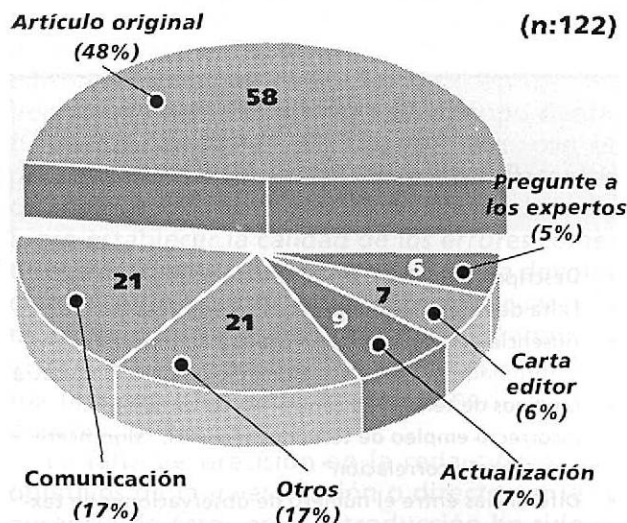


GRÁFICO 1
Porcentual de ingresos según categoría.
1994

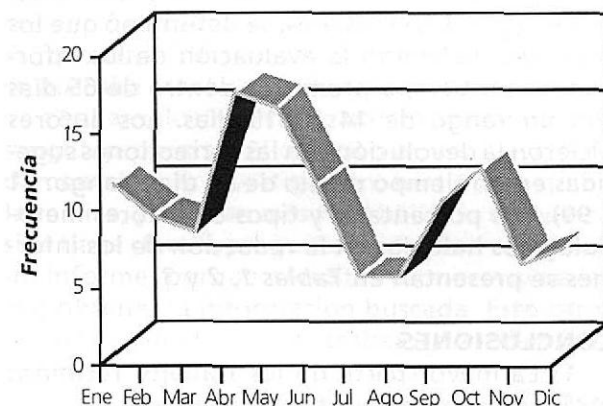


GRÁFICO 2
Evolución mensual de ingresos
Archivos Argentinos de Pediatría. 1994

observó que el 72% de los Artículos originales fueron producidos en Capital Federal y provincia de Buenos Aires (Gráfico 3).

De 122 trabajos evaluados fueron aceptados 79% de ellos y rechazados 21%. La razón aceptados/rechazados fue de 4 a 1.

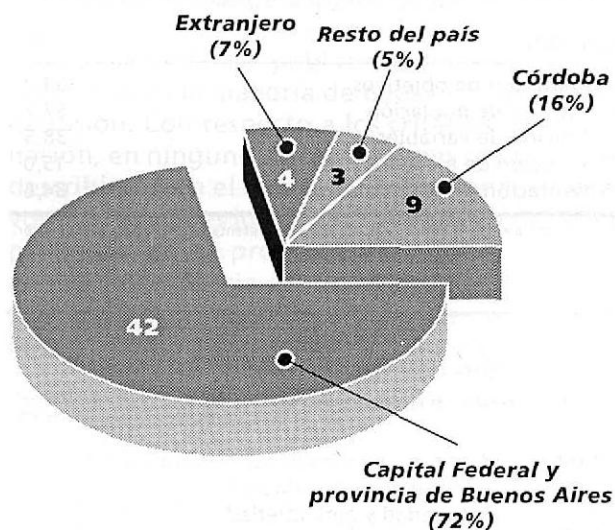


GRÁFICO 3
Porcentaje de Artículos originales
según procedencia. 1994

El tiempo transcurrido entre el ingreso de los trabajos y la notificación a los autores fue de 130 días con un rango entre los 14 y 254 días. Desagregando por etapas, se determinó que los revisores realizaron la evaluación de los informes en un tiempo promedio dentro de 65 días con un rango de 14 a 215 días. Los autores hicieron la devolución con las correcciones sugeridas en un tiempo medio de 37 días (rango: 11 a 90). Los porcentajes y tipos de errores metodológicos hallados en la redacción de los informes se presentan en *Tablas 1, 2 y 3*.

CONCLUSIONES

1. La mayor parte de los trabajos recibidos (48%) fueron de investigación clínica.
2. La razón de trabajos aceptados/rechazados fue de 4/1.
3. La demora entre el ingreso y el informe a los autores acerca de la evolución de su trabajo fue de 4,5 meses.
4. Las fallas metodológicas de mayor frecuencia se registraron en la explicitación de los objetivos, definición de los sujetos en estudio y la presentación de los resultados.

TABLA 1
Porcentaje de trabajos, con errores de método. Distribución según ítem de un informe científico

| Variable | % |
|-----------------------------------|------|
| Formulación de objetivos | 69,2 |
| Definición de población | 57,7 |
| Definición de variables | 38,5 |
| Descripción de métodos y técnicas | 15,0 |
| Presentación de resultados | 84,6 |

El total supera el 100% porque muchos trabajos presentaron más de un tipo de error.

TABLA 2
Tipo de errores hallados en los Artículos originales. Arch. Arg. Ped. 1994

| | |
|------------------|---|
| Objetivos | Metaob. (ej: comunicar nuestra experiencia, presentar los resultados). Vaguedad y ambigüedad. |
| Población | Imprecisión de criterios de inclusión. Ausencia de criterios de exclusión. Ausencia de fecha de la investigación. |
| Variables | Falta de definición de variables intervinientes y a controlar. |

COMENTARIOS

Aspectos formales

Durante 1994 se editaron bimestralmente 6 números con una media de 14 trabajos de diferentes categorías por revista. Se otorgó a los trabajos de investigación prioridad para la divulgación, por lo que 24 investigaciones nacionales se distribuyeron regularmente en los 6 números. Los datos obtenidos nos permitieron conocer que la cantidad de material fue suficiente para mantener la continuidad de la publicación. El análisis acerca de la procedencia del material puesto a consideración para publicar, denotó una importante diferencia a favor de la provincia de Buenos Aires y de Capital Federal, constituyéndose la comunidad científica de Córdoba en el segundo generador de información. Si bien es real que para realizar actividad de investigación se requiere tiempo, recursos humanos y económicos, cabe preguntarse si no habría que establecer vínculos con el resto del país, que estimularan su participación, dado que lo aportado acerca de la salud de los niños en medios diferentes, es un documento de la realidad. Hemos observado que hay necesidad de crear nuevas estrategias para evitar retrasos en la evaluación de un trabajo recibido, y obtener tiempos menores para responder a los investigadores y publicar sus observaciones. No fue sólo responsabilidad de la dirección editorial la demora, pues en algunas oportunidades ha sido necesario enviar el trabajo a un tercer y cuarto revisor para decidir su evolución. Tampoco se puede olvidar el serio problema de las comunicaciones postales que por cierto aun-

TABLA 3
Tipo de errores en la presentación de los resultados. Arch. Arg. Ped. 1994

- Descripción de datos **no** conexos con el problema
- Falta de referencia de pruebas estadísticas
- Ausencia del valor de p, en prueba de hipótesis
- Inapropiados parámetros de medición para la muestra
- Medidas de tendencia central sin su variabilidad
- Incorrecto empleo de términos técnicos: "significativo" "azar" "correlación"
- Diferencias entre el número de observaciones de texto y tablas
- Falta de reporte de la pérdida de pacientes
- Repetición de datos en texto y tablas
- Mención de aleatorización, sin descripción del método

que no justifica los atrasos constituyó un factor desfavorable.

Revisando estadísticas de publicaciones extranjeras en temas de pediatría, hallamos que el tiempo de demora para la decisión de publicación de los trabajos es de aproximadamente 5,5 meses.⁸ En nuestra experiencia, la cifra que consideramos importante de obtener fue la del tiempo de devolución al autor, y ésta se aproximó a los 4,5 meses. La aceptación de 79% de los trabajos enviados, es el doble de lo que *American Journal Disease of Childhood*, acepta para publicación (35-40%)⁸ y comparando con *Pediatrics* (1.400 recibidos, 269 aceptados), el cuádruple.

Aspectos metodológicos

Los médicos constantemente deben evaluar y usar nueva información que los ayudará a tomar decisiones. Esto determina que adquieran ciertas habilidades metodológicas y bioestadísticas para decidir si ellos pueden creer en los resultados presentados en la literatura médica. En las investigaciones pequeñas, raramente se consulta en la etapa de planificación, sino que se hace en el momento de analizar los datos, cuando para evitar errores es demasiado tarde. Los editores tratan de pesquisar los artículos que son inapropiadamente diseñados o analizados, pero pocos de ellos tienen formal entrenamiento metodológico y/o estadístico, y focalizan más en los contenidos de la investigación que en los métodos.⁵ La disciplina en la que nos desempeñamos obliga a la modernización constante y a la formación de un equipo humano suficiente en número y capacitación. En el año 1993 la dirección editorial incorporó a su sistema de evaluación por dos revisores, la revisión del método científico en los trabajos de investigación, con el propósito de aumentar la objetividad al aceptar o rechazar un artículo. Esta nueva evaluación logró establecer la calidad de los errores cometidos al informar y permitió realizar una devolución docente al autor, por medio de la cual se le mostraban las fallas y se le proveía (cuando los errores eran subsanables) de ejemplos y elementos que servirían para revisar y modificar sus observaciones.

La falta de precisión en la redacción de los objetivos de la investigación o directamente la ausencia de éstos en la introducción ha sido la principal causa (70%) de solicitud de aclaraciones. Este hallazgo no difiere del realizado por Marks y col. en 1988,⁵ en el que los autores afirman que ésta es la razón más común por la

cual los trabajos son rechazados por editores de revistas médicas. No es fácil determinar si el propósito del estudio fue concebido previo a la recolección de los datos o posterior a ver éstos. Es razonable inferir que cuando no se sabía qué se buscaba resolver, en la sección resultados se va a hallar sólo una lista de datos no conexos con ningún propósito. El objetivo es una llave fundamental en la investigación, tanto para quien la realiza, ya que es más fácil hallar la respuesta si se tiene clara la pregunta como para el que lee un informe, porque permite reconocer si se logró obtener la información buscada. Esto otorga verificabilidad a un trabajo científico.⁹ La precisión en la redacción del objetivo es requisito fundamental. Es aconsejable cesar en la lectura de un artículo si no se cumplen estos criterios.¹⁰

Al realizar una investigación se busca generalizar a partir de observaciones en un grupo de pacientes. No es suficiente proclamar incidencias, prevalencias o efectos terapéuticos si no se describe con detalle los criterios predefinidos para seleccionar a los sujetos. Nuevamente la ambigüedad no se permite y tanto los criterios para incluir como para excluir a los pacientes deben ser especificados detalladamente. La población en estudio desempeña un rol importante para contestar la pregunta del investigador. Definirla antes de comenzar la recolección de datos ayudará a evitar el sesgo. Un modo de evitarlo es limitando la población a través de los criterios de exclusión. Hemos observado que el 57% de los trabajos presentados no describían adecuadamente su población, faltando especialmente en la mayoría de ellos los criterios de exclusión. Con respecto a los criterios de eliminación, en ninguno de los informes revisados se describieron en el apartado Población los motivos por los cuales los pacientes podrían dejar de participar en el proyecto. Esto reviste más o menos importancia según el problema que se esté tratando. No debiera dejar de planificarse en los estudios longitudinales, donde las pérdidas de pacientes son seguras, ni en los ensayos clínicos en que variados factores pueden determinar que un paciente que había sido incluido, necesite ser dado de baja. Un error menos severo pero que descalifica, fue la presentación incompleta de la fecha en la que se ejecutó la investigación. La caracterización adecuada de los sujetos enrolados en el estudio otorga la posibilidad a otros investigadores de replicar el trabajo. A pesar de que claramente el Regla-

mento de Publicaciones estableció a partir de mayo de 1993 que por razones éticas, la Población conforma una sección separada de Material y métodos, aun seguimos recibiendo informes donde pacientes y materiales conforman un único apartado.

Existe bastante bibliografía acerca de qué buscar cuando se hace una revisión crítica^{5,9-13} y toda aunque expresada por sus autores en formas diferentes coinciden en los criterios.

El apartado Material y métodos, analizado desde la descripción de los materiales empleados, fue el que menos omisiones ha presentado. Se podría especular que el médico está familiarizado con esta parte que tradicionalmente se especifica en todo informe científico. No ocurrió lo mismo al analizar la operacionalización de las variables. La definición de éstas y el modo en que se les iba a medir no estuvieron protocolizados en el 61,5% de los trabajos. Una investigación, cualquiera sea el tipo de problema en estudio, si está basada en procedimientos pobremente estandarizados o que use definiciones ambiguas puede conducir a resultados y conclusiones erróneas. Es conveniente que los lectores traten de detectar en Material y métodos si hubo sesgo: de parte del investigador, en la variabilidad de las mediciones entre operadores, en el instrumento de medición, por falta de calibración o de convalidación y en la técnica de medición, por falta de protocolización o elección inadecuada.

En la sección Resultados hallamos un alto porcentaje de errores. Algunos de ellos, simplemente de omisión y rápida solución, podrían haber sido evitados sólo contemplando lo pautado por el Reglamento de Publicaciones y otros conceptuales, como elección inadecuada de las pruebas estadísticas. El reporte de los mismos datos en tablas, gráficos y texto fue típico. Raramente los autores han informado el valor exacto de *p*. Los resultados de estadísticas descriptivas, para las variables discretas sólo fueron expresados en su medida puntual: Porcentaje. Es aconsejable acompañar este parámetro con los intervalos de confianza, ya que proporcionan la variabilidad de valores de un conjunto de observaciones.^{5,11} En esta sección el autor debe presentar datos que estén conexos con el objetivo planteado, y proveer suficiente información que incluya tamaño de la muestra, medidas de tendencia central y dispersión, de acuerdo con la distribución de frecuencia de la variable en estu-

dio y el tipo de escala empleada para la medición. Cuando se emplean pruebas para determinar diferencias entre dos o más muestras, es necesario reportar nombre y valor de ésta, acompañado del valor exacto de *p*. La información con estas características brindará al lector la posibilidad de revisar las conclusiones acerca de los pacientes estudiados.

De la lectura de estos comentarios puede deducirse que para investigar es necesario mucho más que el sentido común.

Para finalizar recordemos que: "Conocimiento científico es aquel que es objetivo, metódico (producido bajo reglas preestablecidas), consistente y expresado en un lenguaje exento de vaguedad, ambigüedad y juicios de valor".

EXPECTATIVAS

Durante el año transcurrido hemos recibido elogios y críticas constructivas. Se normatizaron aspectos como la revisión del método científico, por cierto en muchas oportunidades bien agradecido por los autores y como todo, no tan bien en otras. Esperamos que los lectores e investigadores comprendan que estuvimos trabajando para mejorar y seguiremos haciéndolo para que el nivel científico de lo publicado sea aun más elevado en el futuro. Deseamos aumentar la publicación de investigaciones científicas, y mantener un perfil 50% académico y 50% práctico. Intentaremos durante 1995 editar información consensuada, que sea útil para la práctica pediátrica. Nos comprometemos a agilizar el proceso de ingreso-egreso, con la ayuda de los autores enviando los informes de acuerdo a las pautas establecidas por el Reglamento de Publicaciones y de los revisores no demorando más que el tiempo solicitado.

Por nuestra parte seguiremos vigilando estrictamente no sólo los aspectos formales sino aquéllos relacionados con la ética y el rigor científico, manteniendo una conducta docente con los autores.

Agradecimientos

A los revisores, por brindarnos incondicionalmente su tiempo en la evaluación de los trabajos. Les solicitamos nos comprendan cuando reclamamos impacientes la devolución. A la Sra. Angeles Feliu de Puga por su colaboración en el almacenamiento de los datos. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas: *Requisitos uniformes para preparar los manuscritos que se proponen para publicación en revistas médicas*. Bol OPS 1989; 107: 422-437.
2. Guibourg, R.A.; Ghigliani, A.M.; Guarinoni, R.V.: *Introducción al conocimiento científico*. Buenos Aires. EUDEBA, 1985.
3. Popper, K.R.: *Conocimiento objetivo*. Madrid. 1992.
4. Bunge, M.: *La ciencia, su método y su filosofía*. Buenos Aires. Ed. Siglo XX, 1980.
5. Dawson Saunders, B.; Trapp, R.G.: *Basic and clinical biostatistics*. Connecticut. Appleton and Lange, 1990.
6. Castiglia, V.C.: *Principios de Investigación Biomédica*. Buenos Aires. Gráfica Sur, 1995.
7. Polit, D.; Hungler, B.: *Investigación científica en ciencias de la salud*. México: 3a. ed, Interamericana, 1985.
8. Corrigan, J.J.: *End of a Decade*. AJDC, 1993; 147: 1273.
9. Castiglia, V.C.: *Cómo preparar un trabajo científico*. Arch Arg Pediatr. 1985; 83: 269-277.
10. Oxman, A.D.; Gordon, H.G.: *Guía para la lectura de artículos de revisión*. Bol OPS 1993; 114: 446-458.
11. Departamento de Epidemiología y Bioestadística de Mc Master, Ontario, Canadá: *Cómo leer revistas médicas*. Trad. La Rev Invest Clin (Mex.) 1988; 65-106.
12. Walker, A.M.: *Reporting the results of epidemiological studies*. Am J Public Health, 76; 5: 1986.
13. Friedman, L.; Furberg, C.; DeMets, D.: *Fundamental of clinical trials*. St. Louis. Mosby Year Book. 2nd ed. 1985.

PEDIATRÍA DEL PASADO

En 1909 se destacaba el valor terapéutico del alcohol en el niño

La influencia de Abraham Jacobi sobre los pediatras estadounidenses y la pediatría americana fue enorme, y mucho mayor que la de cualquier profesional del pasado y de la época actual.

Me sorprende y seguramente sorprenderá también a muchos jóvenes pediatras, los conceptos que Jacobi refiere sobre el alcohol como agente terapéutico, en el Volumen IV de su *Collectanea Jacobi* publicada en Nueva York en 1909.

"Pero observaciones prácticas, nos muestran que actualmente no hay antisépticos que se puedan administrar equivalentes a las bebidas alcohólicas. Las más graves formas clínicas de tifoidea mueren sin ellas; las formas sépticas de difteria que no responden a la antitoxina, pueden ser combatidas con whisky o brandy. En esta afección, aparentemente incurable, puede salvar la vida. Objeciones teóricas y oposiciones éticas no cuentan. Un niño de 3 ó 4 años puede ser salvado con 100 ó 200 ml de whisky por día, si no tenemos otro medio a nuestro alcance.

"No existe mejor antiséptico que las bebidas alcohólicas. Creo que uno de los actos más meritorios de mi vida profesional, si los hay, es haber difundido desde hace mucho tiempo, la necesidad de administrar grandes dosis de diluciones alcohólicas en las formas graves de difteria; cada niño puede tenerla o llegar a padecerla. Casi no hay dosis que no pueda ser tolerada y aún tiene valor, aunque yo lo haya observado y escrito hace cuarenta años. Niños sépticos, con fiebres elevadas y hasta colapsados, que no responden después de ingerir 100 ó 200 ml de whisky diarios, podrán mejorar aumentando dos o tres veces la dosis, que deberá dejar de administrarse al bajar la temperatura. He visto algunos niños infectados de 3 ó 4 años, que ingerían 500 ml de whisky por día y que no vieron afectado su sensorio mientras transcurría la sepsis. Sin embargo cuando comenzaba la convalecencia, presentaron delirium alcohólico.

"Para lograr un notorio efecto antipirético se requerían dosis de alcohol bastante altas; por esa razón sólo debe administrarse cuando la fiebre no cede con ningún otro medio. No hay motivo, por ejemplo, para que los primeros estadios de la neumonía, no sean tratados con alcohol. En ese período la inanición no es una amenaza y por eso la indicación se hará en dosis moderada para evitar la desintegración de albúminas y grasas. Esto ocurre solamente en períodos largos y en enfermedades crónicas; cuando se presenta la falta de apetito, el alcohol diluido se absorbe rápidamente en el estómago y entonces actúa con más intensidad."

T.F.P.

Actualización**Síndrome de disfunción (falla) orgánica múltiple en pediatría**

Dr. HORACIO F. ZAGLUL

RESUMEN

El síndrome de disfunción (falla) orgánica múltiple es diagnosticado cada vez con más frecuencia en todo el espectro etario. La sobrevida lograda con los avances en las técnicas de resucitación de shock, sepsis y trauma se ha visto acompañada de una mayor incidencia de esta entidad. A pesar de casi una década de su descripción en niños y de su importancia existen muy pocas publicaciones en pediatría. Inicialmente se pensaba que el síndrome era sinónimo de complicaciones infecciosas y/o trauma. La caracterización de esta enfermedad, la importancia del "huésped" en la fisiopatología y manifestaciones clínicas del síndrome, el cuadro clínico, los principios terapéuticos, la prevención y su pronóstico son analizados en detalle en una revisión extensa de la literatura.

Palabras claves: síndrome de disfunción orgánica múltiple, huésped, fisiopatología, prevención, respuesta inflamatoria sistémica.

SUMMARY

The multisystem organ dysfunction (failure) syndrome is becoming more frequently diagnosed in all age groups. Advances in the techniques of resuscitation in shock, sepsis and trauma have been accompanied by an increasing incidence of this entity. There is very little published in the pediatric literature despite its importance and the ten years that passed since its description in this age group. It was initially thought that the syndrome was synonym of complications of infections and/or trauma. The characterization of this entity, the importance of the "host" in the physiopathology and clinical manifestations, the clinical picture, therapeutic principles, prevention and the prognosis are thoroughly discussed.

Key words: multisystem organ dysfunction syndrome, host, physiopathology, prevention, inflammatory systemic response.

ARCH ARG PEDIATR / 1995 / VOL. 93: 270

CONTENIDO**Primera parte**

1. Introducción
2. Definición
 - Síndrome de fallo orgánico múltiple
 - Síndrome de disfunción orgánica múltiple
 - Síndrome de respuesta inflamatoria generalizada
3. Importancia
4. Fisiopatología
 - Estímulo inicial
 - Factores de riesgo
 - Fisiopatología

Segunda parte

5. Cuadro clínico
6. Principios terapéuticos
7. Prevención
8. Pronóstico

Conclusión**PRIMERA PARTE****1. INTRODUCCION**

El "Síndrome de falla orgánica múltiple" (SFOM) es diagnosticado cada vez con más frecuencia en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y de quemados. Aproximadamente el 25% de los pacientes internados en UCI pediátricos (UCIP) lo adquieren, y (en promedio) sólo el 50% de ellos se recuperan.^{1,2} A pesar de su importancia existen muy pocas publicaciones en pediatría y particularmente en recién nacidos.

Ya han transcurrido veinte años desde las primeras publicaciones sobre el SFOM en adul-

* Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de la Universidad de Virginia, Charlottesville, Virginia, Estados Unidos de Norteamérica.

Correspondencia: Horacio F. Zaglul, M.D., D.C.H. Pediatric Intensive Care Unit, Children's Medical Center, University of Virginia, P.O. Box 386, Charlottesville, Va. 22908, U.S.A.

tos en la literatura inglesa;³⁻⁵ pero no fue sino hasta 1986 que se llamó la atención sobre su frecuencia y significación en niños.¹ D.E. Fry⁶ describió una secuencia característica en adultos, observando que el pulmón era el primer órgano afectado en la mayoría de los pacientes, seguido por el hígado, el tracto gastrointestinal y finalmente los riñones.

Inicialmente se pensaba que el síndrome era sinónimo de complicaciones infecciosas y/o trauma.⁷ La importancia del "huésped" en la fisiopatología y manifestaciones clínicas fue reconociéndose con el transcurrir del tiempo centrándose el interés en el uso de anticuerpos antiendotoxinas, el uso de estimulantes de la recuperación tisular y en la modulación de la microflora endógena.^{8,9}

2. DEFINICIÓN

El síndrome de falla orgánica múltiple (SFOM) se caracteriza por una falla simultánea y progresiva de dos sistemas orgánicos o más. También es definido como un síndrome inespecífico de enfermedad grave y secundario a una respuesta inflamatoria sistémica exagerada.⁴⁻⁷

El diagnóstico de SFOM no es tan directo como pareciera, en parte por falta de consenso en el

criterio para definir lo que constituye "falla" en los órganos individuales. Aún más, los parámetros elegidos hasta ahora tienen valor individual relativo (por ejemplo una PaCO₂ normal es inadecuada si el consumo de oxígeno está aumentado).

La Sociedad de Terapia Intensiva de los Estados Unidos de Norteamérica y el Colegio Norteamericano de Neumonología han recomendado modificar la denominación SFOM, reemplazándola por una que identifique mejor la continuidad de cambios fisiopatológicos que ocurren en esta enfermedad.^{10,11} El nuevo término propuesto es "síndrome de disfunción orgánica múltiple" (SDOM), donde "disfunción" (o insuficiencia) se define como la incapacidad (absoluta o relativa) de un órgano o sistema orgánico de mantener la homeostasis. Así caracterizado, el término SDOM cubre un espectro amplio de alteraciones fisiopatológicas: desde cambios bioquímicos sin traducción clínica, (p.ej. aumento de la creatinina), hasta fallas orgánicas completas (p.ej. anuria). Este autor adhiere a la modificación; de aquí en más el término SDOM va a ser empleado en este artículo.

La *Tabla 1* sintetiza la literatura actual y estratifica la falla orgánica en los estadios de disfunción (precoz) y falla avanzada (tardío).

TABLA 1
Síntesis de los criterios usados para definir disfunción/falla orgánica*

| Sistema | Disfunción (Precoz) | Falla (Tardío) |
|------------------|--|---|
| Pulmonar | Hipoxia que requiere ventilación asistida por un mínimo de 3-5 días | SDRA progresivo necesitando PEEP >10 cm/H ₂ O y >50% de O ₂ |
| Hepático | Bilirrubina total >2-3 mg/dl o enzimas hepáticas >del doble del valor normal | Ictericia, con bilirrubina total ≥8-10mg/dl |
| Renal | Oliguria o creatinina en aumento | Diálisis por falla renal |
| Gastrointestinal | Ileo; intolerancia a alimentación enteral por más de 5 días | Úlcera de estrés que necesita transfusión |
| Hematopoyético | TP y TPP aumentados >25%; trombocitopenia <50-80.000 | Coagulación intravascular diseminada |
| Nervioso central | Confusión Desorientación leve | Coma progresivo |
| Cardiovascular | Disminución en la fracción de eyección o síndrome de transudación capilar | Falla cardíaca refractaria a inotrópicos |

* Adaptado de: E.A. Deitch. *Overview of Multiple Organ Failure. Critical Care State of the Art. Society of Critical Care Medicine.* Prough DS, Traystman RJ Ed. 1993; 131-168.

Datos de laboratorio de referencia y alteraciones fisiológicas de disfunción orgánica han sido publicados en adultos,¹⁰⁻¹³ niños^{1,2} (Tabla 2) e incluso recién nacidos¹⁴ (Tabla 3).

El concepto, descripción, y caracterización del SDOM en neonatos constituye un ejemplo vivo de investigación clínica que necesita ser efectuada. En el único artículo publicado hasta la fecha, S.D. Smith¹⁴ estudió retrospectivamen-

te 84 recién nacidos fallecidos entre 1984 y 1989 en la Unidad de Cirugía Neonatal del Hospital de Niños de Pittsburg. Los parámetros elegidos fueron arbitrarios, basados en series publicadas en pacientes fuera del período neonatal y en los valores de función orgánica encontrados en la revisión de los fallecidos. Ochenta por ciento de los neonatos estaban sépticos. El 25% (21 pacientes) tuvieron falla de varios sistemas orgánicos antes de la muerte, pero en sólo 10 de ellos la información era suficiente como para categorizar el SDOM. El diagnóstico de internación en estos 10 pacientes fue: enterocolitis necrotizante (ECN) (5), hernia diafragmática congénita (1), hipertensión pulmonar persistente idiopática (1), atresia esofágica (1), peritonitis meconial (1) y perforación gástrica idiopática (1). Un precipitante del SDOM fue identificado sólo en 4 pacientes [laparotomía por ECN (2), absceso intrabdominal (1), paro respiratorio (1)]. La edad gestacional promedio era 33 +/-6 semanas y la edad al fallecer 49 +/-39 días. La investigación de Smith ha sido ampliamente criticada por carecer de diseño experimental, controles apropiados, análisis estadístico, etc. Este autor piensa que aquella debe verse como un estímulo para tratar de identificar y/o caracterizar el SDOM en neonatos; un área donde mis colegas argentinos pueden proveer mucha información.

El síndrome de respuesta inflamatoria generalizada (SRIG) es un predecesor frecuente del SDOM, a tal punto que su principal alteración bioquímica y clínica -hipermetabolismo- se halla presente en la mayoría de los pacientes con SDOM. El SRIG reemplazó a lo que se denominaba "síndrome séptico" y ha sido caracterizado en adultos por R.C. Bone¹¹ y en niños por X. Saez-Llorens y G. Mc Cracken.¹⁵ El término *sepsis* se restringe al

TABLA 2
Criterio de SDOM en niños

| Sistema | Edad |
|---|-----------------------|
| Cardiovascular | |
| Presión arterial media <40 mm Hg | (lactantes <12 meses) |
| Presión arterial media <50 mm Hg | (niños ≥12 meses) |
| Frecuencia cardíaca <50 o >220 | (lactantes <12 meses) |
| Frecuencia cardíaca <40 o >220 | (niños ≥12 meses) |
| Paro cardíaco | |
| Administración continua de inotrópicos como apoyo hemodinámico | |
| Respiratorio | |
| Frecuencia respiratoria >90/min | (lactantes <12 meses) |
| Frecuencia respiratoria >70/min | (niños ≥12 meses) |
| pH arterial <7,2 con PaCO ₂ normal | |
| PaCO ₂ >65 mm Hg | |
| PaO ₂ <40 mmHg en ausencia de cardiopatía cianótica congénita | |
| PaO ₂ /FIO ₂ <250 mmHg en ausencia de cardiopatía cianótica congénita | |
| Asistencia respiratoria mecánica (por >24 hs si es postoperatorio) | |
| Intubación endotraqueal por obstrucción de vías aéreas o falla respiratoria aguda. | |
| Sistema nervioso central | |
| Puntaje de coma de Glasgow <5 | |
| Pupilas fijas y dilatadas | |
| Presión intracraneana >20 mmHg por >20 minutos o que requiere intervención terapéutica | |
| Hematológico | |
| Hemoglobina <5 g/dl | |
| Leucocitos <3 x 10 ³ /mm ³ | |
| Plaquetas <20 x 10 ³ /mm ³ | |
| Coagulación intrav. diseminada (TP >20" o TTPa >60" + PDF) | |
| Renal | |
| Nitrógeno de urea >100 mg/dl | |
| Creatinina >2 mg/dl en ausencia de enfermedad renal previa | |
| Diálisis | |
| Gastrointestinal | |
| Transfusión >20 ml/kg en 24 hs. por hemorragia GI (la confirmación endoscópica es opcional) | |
| Hepático | |
| Bilirrubina >5 mg/dl y TGO o LDH >2 veces lo normal (sin evidencia de hemólisis) | |
| Encefalopatía hepática ≥ grado II | |

TABLA 3
Criterio de SDOM en recién nacidos^{1,2}

| | |
|---------------|--|
| Renal | Gasto urinario <1ml/kg/h Nitrógeno de urea en sangre \geq 18 mg/dl Creatinina plasmática \geq 1mg/dl Aumento de peso > 100 g/24 h |
| Cardíaco | Frecuencia cardíaca < 100 o >180/min Presión arterial media <40 mm Hg (de término) <35 mm Hg (prematuro) |
| Microvascular | Edema clínico o radiológico |
| Hepático | Aumento inexplicado de bilirrubina > 6 mg/dl |
| Respiratorio | Respiración mecánica FiO ₂ > 40% para mantener PO ₂ > 50 mmHg Frecuencia respiratoria >25/min Síndrome de dificultad respiratoria del adulto ² |
| Hematológico | Trombocitopenia (50% del valor inicial) |

- 1 Smith, S.D et al. *Characterization of Neonatal Multisystem Organ Failure in the Surgical Newborn*. J Pediatr Surg 1991; 26: 494-499.
- 2 Faix, R.F.; Viscardi, R.M.; DiPietro, M.A.; Nicks, J.J.: *Adult respiratory distress syndrome in full-term newborns*. Pediatrics 1989; 83: 971-976.

SRIG producido por una infección. Existe una estrecha interrelación entre SRIG, infección y sepsis.^{10,11,15}

El SDOM puede ser causa, y también consecuencia, del SRIG. La transición entre SRIG y el SDOM puede ser brusca o progresiva. Sin embargo, las consecuencias varían: en adultos la mortalidad aumenta del 40 al 60% en el SRIG al 90-100% en el SDOM^{13,16} (no hay datos en niños).

3. IMPORTANCIA

La incidencia del SDOM en adultos es del 15% (rango 8-38%).^{9,13,17} Constituye con frecuencia la complicación final en pacientes graves, provocando la mayoría de las muertes en la UCI no coronarias (incluyendo quirúrgicas) en USA.¹⁸⁻²⁰ Solamente la mortalidad del síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), un componente frecuente del SDOM, es mayor del 50%.²¹ El promedio de internación en UCI una vez diagnosticado el SDOM es de 21 días y los costos son altísimos.^{22,23} La muerte ocurre entre 14 y 21 días después de la injuria inicial.

La incidencia de SDOM en pediatría oscila entre 10,9 y 27%.^{1,24} La mayoría de los niños que desarrollan SDOM lo hacen dentro de las 48 hs de la internación: el diagnóstico de SDOM se realiza en el 86% de los casos en el primer día de internación.¹ El máximo número de sistemas en falla es aparente en las primeras 72 horas en el 87% de los pacientes. La mayoría de las muertes

(88,4%) se producen dentro de la semana después del diagnóstico de SDOM y la mortalidad tiene relación directa con el número de órganos afectados: cuando dos sistemas fallan, la mortalidad es 6-26%, 62-80% cuando lo hacen tres, y 78-88% cuando la falla es en cuatro o más.^{1,2,24-27} La mortalidad general fue del 54% en el estudio pionero de J.D. Wilkinson.¹ El promedio de estadía es de 5,5 días (rango 1-52 días).²⁴

4. FISIOPATOLOGIA

La enfermedad suele comenzar con un estímulo inicial (*Tabla 4*). Este precipitante se incluye en general, en dos categorías: 1) anomalías del flujo sanguíneo regional (p.e. durante hipotensión) y 2) inflamación (p.e. sepsis), siendo la manifestación clínica la consecuencia de una miríada de mediadores liberados. En ambas circunstancias el huésped tiene un rol activo, culminando en una "autoagresión" severa en el SDOM.

Se han identificado factores de riesgo o pre-disponentes al SRIG/SDOM^{24,28-30} (*Tabla 5*). Una vez que el proceso está en marcha tenemos la impresión de que no se puede detener. Pero ¿por qué el organismo se autoagrede?

Conceptos de la fisiología celular aportan cierta luz a nuestro entendimiento del SDOM³¹: las células eucariotas poseen ciertos patrones básicos de defensa ante el estrés. Cuatro de ellos han sido relativamente bien caracterizados. Los

tres primeros se encuentran también en procariontes y eucariotes unicelulares y son promovidos por un efecto biofísico sobre macromoléculas intracelulares: a) Defensa contra el calor. Es filogenéticamente la más antigua. Inicialmente el calor, y en realidad, más de 200 estímulos, son capaces de promover esta reacción. Consiste en la síntesis de proteínas (hasta ahora la más importante es la HSP-72), que afectan la estructura terciaria de las proteínas,³² protegiendo a la célula contra varias injurias como el daño pulmonar agudo inducido por endotoxinas³³ o por la fosfolipasa A₂,³⁴ la injuria isquemia-reperusión asociada con el trasplante renal,³⁵ y la de isquemia-reperusión en el corazón.³⁶ Se ha visto que esta protección es proporcional a la concentración de HSP-72, pudiendo persistir hasta 5 días;³⁷ b) Antioxidantes. Protegen contra la toxicidad del oxígeno, p.e. la síntesis de hemo oxigenasa;³⁸ c) Respuesta para combatir la luz ultravioleta. p.e. la inducción del gene gadd 153;³⁹ d) Respuesta de fase aguda (con ella estamos los clínicos más familiarizados), p.e. la disminución de la síntesis de albúmina y aumento del fibrinógeno. Células endoteliales, monocitos y células epiteliales participan de esta reacción. Es diferente a las anteriores porque: 1) sólo aparece en organismos multicelulares complejos; 2) se desarrolló filogenéticamente para coordinar respuestas entre una variedad de células contra una injuria común a todas ellas; 3) esta coordinación depende de una comunicación intercelular mediada principalmente por citoquinas (como el factor de necrosis tumoral alfa o interleuquina 1) y, más importante, 4) la exageración de esta respuesta al estrés se asocia con el SRIG.³¹

La célula no puede ejecutar todas las defensas contra el estrés en forma simultánea. La

TABLA 4
Estímulo inicial

Trauma pulmonar, trauma por aplastamiento
Cirugía mayor
Quemaduras
Infecciones/sepsis
Aspiración
Transfusiones sanguíneas múltiples
Administración excesiva de líquidos
Pancreatitis
Desnutrición
Estados de inmunodeficiencia
Hipotensión/hemorragias
Resucitación tardía/inadecuada

respuesta al golpe de calor y la de fase aguda tienen prioridad, son exclusivas y distintas y no comparten genes ni factores de transcripción. La respuesta al golpe de calor es más primitiva y es capaz de extinguir a la de fase aguda. Mas aún, puede ser letal para algunos tipos celulares, p.e. células endoteliales, a través de la inducción de apoptosis (muerte celular programada)⁴⁰ si ocurre después de la respuesta de fase aguda. La hipertermia⁴¹ y la intoxicación por arsénico⁴² actuarían por este mecanismo. Teleológicamente significa que una célula expuesta al estrés del medio ambiente se protege a sí misma destruyéndose o aniquilando el organismo en su totalidad.³¹

¿Cómo se traducen estas alteraciones celulares en manifestaciones clínicas? El interés actual se focaliza en el rol de la fosfolipasa A₂ (FLA₂).⁴³ Esta enzima existe fundamentalmente en dos formas: asociada a las membranas celulares o libre (extracelular o FLA₂ secretoria). La FLA₂ secretoria tiene su origen en macrófagos, neutrófilos, plaquetas, tejido sinovial y ciertas células peritoneales. FLA₂ regula el proceso inflamatorio por dos mecanismos separados pero complementarios: liberación de ácido araquidónico y sus derivados de los fosfolípidos de las membranas celulares y como enzima clave para la producción del factor activador de las plaquetas (FAP). Este último ha sido implicado como mediador independiente de shock, sepsis y SDOM.⁴⁴ Pacientes con sepsis a gramnegativos, pancreatitis aguda, peritonitis y trauma severo tienen aumento de la FLA₂ en suero.^{45,46} Los aumentos cuantitativos de FLA₂ circulante se correlacionan con la

TABLA 5
Factores de riesgo para SRIGISDOM

| Adultos | Niños ¹ |
|--|--------------------|
| Demora en resucitación | Sexo masculino |
| Resucitación inadecuada | Edad <12 meses |
| Foco infeccioso/inflamatorio persistente | PRISM |
| Disfunción orgánica previa | |
| Edad >65 años | |
| Infarto intestinal | |
| Desnutrición | |
| Errores intraoperatorios | |
| Diabetes | |
| Corticoesteroides | |
| Cáncer | |
| Presencia de hematoma | |

1 Referencias 24,28-30.

severidad de la enfermedad⁴⁷⁻⁵⁰ y con la gravedad de la insuficiencia pulmonar asociada en presencia de síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA).^{47,51} En consecuencia, la actividad circulante de FLA₂ es un marcador y sería un participante activo en el desarrollo de SDOM.

Una vez desencadenada la respuesta inflamatoria existe una interacción entre:

a) *los múltiples mediadores*, algunos incluso con acciones contradictorias: agregantes plaquetarios (p.e. tromboxano A₂) vs. anti-agregantes (prostaglandina I₂), vasodilatadores vs. vasoconstrictores, trombosis vs. fibrinólisis, etc.; b) *macrófagos estimulados*, con más de 30 mediadores endógenos producidos y liberados por ellos^{44,52-54}; y c) *la actividad del endotelio vascular*.

Las plaquetas y los neutrófilos/macrófagos, activados por los mediadores formados en el área de injuria o en el aparato digestivo, interaccionan con el endotelio vascular. De esta interacción se liberan proteasas y radicales tóxicos de oxígeno, resultando en microtrombosis y transudación de líquidos y células inflamatorias al intersticio. Este proceso se manifiesta clínicamente de diversa forma de acuerdo al órgano afectado. Por ejemplo: en el pulmón observamos edema, inactivación del surfactante y colapso progresivo de alvéolos individuales, anomalías de la relación ventilación/perfusión pulmonar, hipoxemia, y disminución de la distensibilidad pulmonar; la manifestación clínica es el SDRA.⁵⁵ Y por si esto fuera poco, el SDRA predispone el pulmón a infecciones.⁵⁶

Los estadios iniciales de resucitación y shock tienen un efecto directo sobre el desarrollo de SRIG/SDOM con posterioridad. Una vez desencadenado el SRIG la progresión a SDOM se haría a través de "combustible" aportado por:

a) *reservorios de productos bacterianos*, p.e. en el aparato digestivo, que ha sido rotulado como "el motor del FOM".⁵⁷ El concepto de traslocación de endotoxinas del intestino a la circulación portal se propuso hace más de tres décadas.⁵⁸ La traslocación bacteriana a los nódulos linfáticos en el mesenterio ha sido informada en humanos y animales en varias circunstancias, como la obstrucción intestinal y el shock hemorrágico.^{58,59} Sin embargo, Moore y col.,⁶⁰ al estudiar 20 pacientes con trauma severo, de los cuales 6 desarrollaron SDOM, fueron incapaces de recuperar bacterias intestinales en el sistema porta o vena cava superior de ningún paciente. La isquemia intestinal es capaz de producir daño a distancia por otros mecanismos

diferentes a la producción de endotoxinas.⁶¹ La importancia clínica de la traslocación bacteriana en humanos necesita ser determinada.

b) *la imposibilidad de atenuar la inflamación*: estímulos subletales repetidos pueden amplificar la respuesta inflamatoria.⁶²

c) *el fenómeno isquemial/reperfusión*.⁶³⁻⁶⁷ La aparente ausencia de diferencias en las respuestas de los pacientes con sepsis o sin ella⁶⁸ está a favor de este mecanismo. El 44% de pacientes post-trauma con SDOM tenían hemocultivos negativos o carecían de foco de infección. Cuando está presente, la clase de organismo no hace diferencia en la respuesta inflamatoria^{69,70} y aunque se encuentre la causa de la infección, su tratamiento no garantizará la mejoría clínica.^{71,72}

Las consecuencias metabólicas observadas son:

1) *Hiper glucemia y catabolismo proteico*.^{19,73,74} El cociente respiratorio es 0,8 a 0,85, lo que significa que hay una reducción en el uso de glucosa, con disminución de la actividad de la piruvato deshidrogenasa, más piruvato disponible para conversión a alanina y lactato (sustratos para la gluconeogénesis a través del ciclo de Cory). Si iatrogénicamente damos más aminoácidos (AA) que lo necesario estimulamos aún más la gluconeogénesis, produciendo *hiperglucemia* relativamente resistente a la insulina. En este ambiente, los AA son una fuente importante de energía, por lo que el organismo entra en "autocanibalismo".⁷⁵ Hay un aumento de los AA gluconeogénicos, de glutamina y de urea. Este autocanibalismo no se revierte totalmente con la provisión de AA exógenos.

2) *Aumento de la síntesis hepática de reactivos de fase aguda en respuesta a citoquinas* (ceruloplasmina, haptoglobina, alpha-1-antitripsina, proteína C reactiva).⁷⁶ Este aumento no alcanza a cubrir lo catabolizado y, a medida que la disfunción empeora, la síntesis disminuye aún más.

3) *Los cuerpos cetónicos disminuyen rápidamente* (a diferencia de lo que sucede en el ayuno). Inicialmente hay aumento de la lipólisis, disminución de la lipogénesis y aumento de la oxidación de triglicéridos (TG). Cuando la enfermedad progresa se liberan lipoproteínas de muy baja densidad, disminuye la depuración de TG y se produce hipertrigliceridemia.

4) *Aumento progresivo de la demanda y consumo de oxígeno*. La frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco aumentan, pero la resistencia vascular sistémica disminuye como consecuen-

cia de los mediadores que producen vasodilatación.⁷⁷⁻⁸⁰ A medida que el SDOM progresa hay una mala distribución del volumen sanguíneo circulante, una pérdida de la autorregulación de la microcirculación y un desequilibrio entre el aporte y consumo de oxígeno.^{27,81-83}

SEGUNDA PARTE

5. CUADRO CLINICO

Hay fundamentalmente dos patrones clínicos de SDOM:

a) *Monofásico*. Es el más común en niños. El SDOM se desarrolla inmediatamente después de una injuria, comenzando habitualmente con un cuadro respiratorio agudo. El paciente exhibe las manifestaciones de hipermetabolismo, con taquicardia, taquipnea y fiebre 24 a 48 hs. después de la injuria. Esta injuria pulmonar aguda (IPA) tiene un espectro de manifestaciones clínicas, desde benignas hasta el SDRA. Como hemos visto en la primera parte, IPA y SDRA juegan un rol prominente en la mayoría de los casos de SRIG y SDOM.

b) *Bifásico* o "injuria doble" o "secuencial".^{20,84} Es más común en los adultos y típicamente comienza con insuficiencia pulmonar seguida de disfunción hepática, intestinal y renal. Esta secuencia puede ser modificada por enfermedades preexistentes, la causa que precipitó el SDOM y por la reserva fisiológica del paciente.¹⁸

Los niños parecen diferir clínicamente de los adultos: a) desarrollan el SDOM más rápidamente; b) la enfermedad es con frecuencia unimodal más que bimodal; c) solamente 1% de los niños internados en UCIP desarrollan un SDOM secuencial como el de los adultos,⁸⁵ siendo la diferencia más marcada en recién nacidos (Tabla 6). Estas diferencias sugerirían que en determinados casos la injuria que produce el SDOM ocurre antes de la internación en la unidad de cuidados intensivos. Un ejemplo lo constituirían los postoperatorios cardiovasculares, donde se han observado endotoxinas y radicales tóxicos de oxígeno⁸⁶ e hipermetabolismo⁸⁷ después del bypass cardiopulmonar; d) la sepsis en el SDOM no tiene efecto en el riesgo de mortalidad², a diferencia de estudios similares en adultos;^{7,88} e) con la edad se producen cambios ontológicos: en los lactantes la inmadurez de la respuesta inmune y la magnitud de la amplificación de la respuesta inmunológica están influenciadas por la transmisión de anticuerpos maternos, la actividad de los

órganos linfáticos y el estado de desarrollo de los sistemas enzimáticos; e) la mortalidad general es menor que en los adultos.

Frente al paciente agudo hay algunos indicadores que nos hacen sospechar de una evolución a SRIG/SDOM: 1) La respuesta normal al estrés está ausente. ¿Cuál es la respuesta normal?: cambios cardiovasculares [taquicardia, aumento de la contractilidad, el gasto cardíaco (GC) y el consumo de oxígeno (VO_2)], neuroendocrinos (secreción de catecolaminas, cortisol, hormona antidiurética, somatotrofina, glucagon, insulina), activación de los sistemas de coagulación, complemento y fibrinolíticos. Estos cambios ocurren de 3 a 5 días después del estímulo inicial y se agotan a los 7-10 días. El retorno progresivo de la frecuencia cardíaca y la temperatura a niveles normales, seguido por una diuresis espontánea, reabsorción de edema, etc., nos indican que el curso clínico mejora y no se complica. Los niños con SDOM a menudo tienen inestabilidad de la temperatura, alteraciones del tono vascular y fluctuaciones vagales en la presión arterial y la frecuencia cardíaca; 2) se comienzan a apreciar cambios funcionales y radiográficos de IPA; 3) empeora la función hepática; 4) se perturba la extracción y/o la utilización de O_2 al nivel microcirculatorio [aumento de la saturación venosa central de O_2 ($S_{vc}O_2$)].

6. PRINCIPIOS TERAPEUTICOS

Frente a la evolución clínica arriba descrita es indispensable:

1. Descartar la presencia de shock, foco séptico, una fuente persistente de inflamación (p.e. pancreatitis) y la presencia de tejido necrótico o dañado que necesita ser extirpado.

2. Restaurar el transporte de oxígeno: el objetivo es aumentar el transporte de O_2 (TO_2) mejorando el GC, la hemoglobina (Hb) y la saturación arterial de O_2 (SaO_2) —no la $S_{vc}O_2$ ya

TABLA 6
Orden de órganos afectados

| Adultos | Niños | Recién nacidos |
|------------------|--------|----------------|
| Pulmón | Pulmón | Microvascular |
| Hígado | Riñón | Riñón |
| Gastrointestinal | Hígado | Hígado |
| Renal | | Hematológico |
| Hematológico | | Pulmón |
| Miocardio | | Miocardio |

que ésta no predice los cambios en el GC o en el VO_2 .⁸⁹ La SaO_2 debe mantenerse en 90% o más. El nivel óptimo de Hb es controvertido: la transfusión de glóbulos rojos per se puede no aumentar el VO_2 .⁹⁰

¿Cuánto debemos mejorar el TO_2 ? El objetivo propuesto ha consistido en aumentar el TO_2 hasta lograr que el VO_2 hiciera una meseta y los niveles de lactato disminuyan.⁹¹⁻⁹⁴ Este enfoque no es aceptado por todos, ya que, por ejemplo, VO_2 y TO_2 no predijeron mortalidad en el SDRA⁹⁵ y no hay correlación entre los niveles de lactato y cambios en el VO_2 .^{96,97} Además, el VO_2 puede ser independiente de la provisión de O_2 .⁹⁸ Esta falta de correlación se debe a que los niveles de lactato y el VO_2 reflejan el metabolismo del organismo en su totalidad más que el de órganos específicos.

La medición de GC, TO_2 , VO_2 , y $S_{vc}O_2$ se hace con catéteres arteriales pulmonares. W.C. Shoemaker ha sugerido su emplazamiento para guiarnos en establecer el índice cardíaco óptimo.⁹¹ Su uso puede resultar en múltiples complicaciones; además, su interpretación es con frecuencia errónea.⁹⁹ Nosotros sólo utilizamos catéteres en la arteria pulmonar en niños con hipertensión pulmonar preexistente.

También se ha aconsejado mejorar la distribución del flujo sanguíneo mediante el uso de soluciones hiperosmolares, hemofiltración arterio-venosa continua (HAVC)^{25,100} con plasmáferesis o sin ella, hemoglobina artificial y uso precoz de métodos extracorpóreos (ECMO, oxigenación intravenosa, remoción extracorpórea de anhídrido carbónico). Nosotros usamos HAVC y ECMO cuando están indicadas. Hemos tenido éxito con el uso de ECMO por 284 horas en un recién nacido con SDOM secundario a una infección por enterovirus.¹⁰¹

3. Apoyo metabólico. Las necesidades metabólicas son diferentes a las de pacientes desnutridos o con enfermedad crónica. El objetivo es lograr el equilibrio de nitrógeno, más que el balance isocalórico. Mientras que la relación calorías no-proteicas/nitrógeno en la mayoría de los pacientes es 150:1 o 200:1, lo ideal en pacientes hipermetabólicos es 100:1. El suministrar glúcidos en demasía contribuye a producir hiperglucemia, aumento de la producción de CO_2 y de la lipogénesis, con liberación de ácidos grasos poliinsaturados. Ellos de por sí pueden producir hipoxemia y problemas inmunológicos.¹⁰²⁻¹⁰⁴

La pérdida de nitrógeno (N) es importante en el SDOM: debemos aportar 1,5-2,5 g/kg/día de

proteínas.¹⁰⁵ Se han recomendado fórmulas enriquecidas con aminoácidos (AA) ramificados para promover una mejor retención de N y disminuir la producción de urea.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Sin embargo, no existe prueba de que el aporte de AA ramificados mejoren la sobrevida cuando se los compara con fórmulas convencionales.¹⁰⁹

La glutamina es importante para la preservación de la masa muscular, el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y la posible prevención de la traslocación de bacterias.^{110,111} Las soluciones de AA intravenosas no tienen glutamina ya que ésta es inestable en solución; sí la contienen las fórmulas enterales.

El uso de lípidos ricos en ácidos grasos poliinsaturados en la posición omega-3 (presentes en las grasas de pescado) parece disminuir la producción de derivados del ácido araquidónico.¹¹²⁻¹¹⁴ Su combinación con arginina y nucleótidos en fórmulas enterales ha sido señalada como preventiva de enfermedades nosocomiales, capaz de reducir la duración de las infecciones adquiridas y la permanencia en el hospital¹¹⁵ y mejorar el metabolismo proteico y la respuesta inmune in vitro.¹¹⁶ Estas fórmulas especiales no son actualmente empleadas sino en forma experimental.

Nosotros promovemos la nutrición enteral precoz (dentro de los 2-3 días de la injuria) siguiendo las observaciones clínicas y experimentales.^{110,117-121} El íleo no es una contraindicación absoluta de la alimentación enteral.¹⁸ Cuando ésta no es posible, no administramos más de 1 g/kg/día de lípidos endovenosos, con control frecuente de triglicéridos en plasma.

Vitaminas y minerales se agregan rutinariamente.

Se observaron mejor tolerancia a la alimentación enteral¹²² y disminución en la morbilidad intrahospitalaria¹²³ cuando la concentración de albúmina en plasma se eleva a más de 3 g/dl. Cuando el objetivo fue 2,5 g/dl, no se observó mejoría.¹²⁴

A pesar de que el uso de albúmina incluida en la alimentación parenteral (AP) aumenta la presión coloidal plasmática, no afecta la depuración o la reabsorción de agua libre ni la excreción de sodio cuando es comparada con AP sin albúmina.¹²⁵ Nosotros no incluimos albúmina en la AP; sí la administramos independientemente cuando su valor en plasma es menor de 2,5-3 g/dl.¹²⁶

Estos principios se aplican cualquiera sea la vía de nutrición: enteral o parenteral. El apoyo

metabólico no mejora la sobrevida en el SRIG/SDOM pero acorta la duración de la enfermedad en los sobrevivientes.

7. PREVENCIÓN

Los principios básicos son la identificación precoz y el apoyo de la función orgánica en los pacientes con riesgo de SDOM. Ello incluye pero no se limita a una buena evaluación preoperatoria en pacientes de riesgo, con optimización de la función orgánica (cuando es posible),¹²⁷ monitoreo intraoperatorio adecuado, buena técnica quirúrgica,⁵ cuidados respiratorios agresivos y tempranos (para mejorar la capacidad residual funcional y las anomalías de ventilación/perfusión pulmonares), resucitación rápida y apropiada del paciente en shock, estabilización precoz de las fracturas,^{128,129} movilización temprana de los pacientes y remoción precoz de tejidos necróticos y plástica en quemaduras.

¿Es posible evitar la progresión de la disfunción de un solo órgano o sistema o SDOM?

Se ha tratado de varias maneras:

1) *Descontaminación selectiva del tracto digestivo*. Los resultados iniciales fueron estimulantes, con una reducción en la incidencia de infecciones nosocomiales.¹³⁰⁻¹³² Lamentablemente la incidencia de SDOM y su mortalidad no variaron, no se confirmó la disminución de infecciones, del tiempo de estadía en cuidados intensivos o en el hospital cuando los pacientes tratados se compararon con grupos placebo.¹³²⁻¹³⁶ No sólo eso, sino que los pacientes tratados desarrollaron más infecciones por bacterias resistentes a antibióticos y se aumentaron los costos de internación. En pacientes con trasplante de médula ósea y neutropenia se observó un aumento en la colonización e incidencia de infecciones por hongos resistentes con el uso de antifúngicos.¹³⁷ Nosotros no descontaminamos selectivamente el aparato digestivo en nuestros pacientes.

2) *Anticuerpos*: a) *Monoclonales*. Han sido desarrollados contra varios de los mediadores:

a.1) *IgM anti-endotoxina*. La sobrevida aumentó en pacientes con infección por bacterias gramnegativas bacteriémicos o no, con el uso de Ac anti-E5 (ratón).¹³⁸ La mortalidad y el SDOM disminuyeron en pacientes con bacteriemia por gramnegativos y particularmente en shock cuando se trataron con Ac anti AHA-1A (humano).¹³⁹ Lamentablemente la protección fue inconstante. Los datos originales y su análisis han sido seriamente cuestionados.¹⁴⁰ Tampoco se obser-

vó mejoría en 264 pacientes tratados con Ac anti-E5 comparados con 266 que recibieron placebo en un estudio doble ciego y al azar.¹⁴¹ Se ha documentado un aumento en la mortalidad en pacientes que recibieron Ac anti-AHA-1A y no tenían bacteriemia por gramnegativos.¹⁴²

a.2) *Ac contra factor de necrosis tumoral alfa (FNTa)*. Se publicó un aumento en la sobrevida en pacientes con niveles altos de FNTa.¹⁴³ No todos los pacientes con sepsis tienen niveles de FNTa y los anticuerpos contra esta citoquina no necesariamente previenen el SDOM, el que como hemos visto, es precipitado por una miríada de mediadores.

b) *Policlonales*. Un preparado policlonal con títulos altos contra endotoxina disminuyó en forma significativa la mortalidad en adultos con shock séptico.¹⁴⁴ El preparado no es activo en sepsis tardía o después del comienzo de SDOM. Necesitamos más estudios para que se pueda recomendar su uso general.

3) *Antagonista del receptor de interleuquina 1 (RA-IL 1)*. Su uso disminuyó la mortalidad en un 9 a un 15%; el mayor beneficio lo obtuvieron los pacientes más graves y que recibieron la mayor dosis.¹⁴⁵ En otro artículo relacionado no se detectó esta diferencia en la mortalidad.¹⁴⁶ Parece ser que se requeriría una cantidad considerable de Ac anti-citoquinas para bloquearlas y todavía no es claro si este bloqueo es ventajoso en el SRIG/SDOM.

4) *Inhibidores / antagonistas de la fosfolipasa A₂*. Se están desarrollando compuestos específicos para uso clínico y experimental, ya que los antiguos (quinacrina, manoalida, parabromofenacilbromina) son tóxicos y poco específicos.

5) *Inhibidores de las prostaglandinas*. a) *Corticosteroides*. Su uso en altas dosis resultó beneficioso en pacientes en la fase tardía del SDRA en un estudio no controlado.¹⁴⁷ Dos trabajos prospectivos y multicéntricos en adultos con síndrome séptico y shock no demostraron disminución de la mortalidad en los sujetos tratados.^{148,149}

b) *Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)*. A pesar de su eficacia en animales, un estudio prospectivo en humanos no demostró ningún beneficio del ibuprofeno comparado con placebo, sin mejora de los índices hemodinámicos o respiratorios.¹⁵⁰ El problema es que con el uso de AINE podemos suprimir más de un camino de producción de mediadores, por ejemplo el bloqueo de PGE₂, y aumentar la liberación de FNT e IL-1 y en consecuencia, el daño tisular.

6) *Antioxidantes* (p.e. alopurinol, quelación

de hierro, catalasa, vitamina E, ibuprofeno). Su éxito ha sido limitado.^{54,151} El uso de neutralizantes de los radicales tóxicos de O₂ ha sido beneficioso en pacientes renales.¹⁵² El óxido nitroso también protege al endotelio de la injuria de radicales de O₂ inducida por los neutrófilos.¹⁵³ Actualmente estamos investigando el uso de óxido nitroso en casos pediátricos de SDRA.

7) *Pentoxifilina*. En una metilxantina usada en pacientes con enfermedad vascular periférica para aumentar la circulación. Aumenta la prostaciclina, disminuye la adhesión de los neutrófilos y la producción de FNTa,¹⁵⁴ previene el daño pulmonar en animales sépticos¹⁵⁵ y protege la integridad de la barrera hematoencefálica.¹⁵⁶ No hay estudios controlados en humanos.

8) *Somatotrofina*. Estimula la síntesis proteica y la retención de N (en quemados y traumatizados).¹⁵⁷ Con su administración se observaron hiperglucemia y retención de líquidos.

9) *Gamma-interferón*. En un estudio prospectivo en pacientes traumatizados y con alto riesgo de infección no produjo una disminución significativa de la mortalidad o la incidencia de infección.¹⁵⁸

10) *Fibronectina*. Es una glucoproteína que facilita la diferenciación, proliferación, migración y adhesión celular. Es también capaz de estimular la fagocitosis. Niveles bajos de fibronectina se encuentran en pacientes con sepsis o trauma. Parece razonable administrar el producto en estas circunstancias, pero no se ha observado disminución de la incidencia de sepsis o de la mortalidad en pacientes traumatizados,¹⁵⁹ o de la mortalidad en la sepsis de origen abdominal.¹⁶⁰ No mejora la hemodinamia, el TO₂ o la función orgánica.¹⁶¹

11) *Dicloroacetato*. Aumenta la oxidación de lactato y glucosa en el músculo esquelético.¹⁶²

12) *Antibióticos*. Su uso profiláctico antes de la incisión quirúrgica y en dosis más altas que las habituales ha sido sugerido en estudios en animales y en humanos en shock hemorrágico.^{163,164} El razonamiento subyacente es que la disminución de la perfusión periférica o la dilución por los líquidos usados en la resucitación tornarían ineficaces a los antibióticos.

13) *Naloxona*. Revierte la hipotensión inducida por endotoxinas en animales¹⁶⁵ y su administración por infusión endovenosa continua ha sido asociada con una disminución significativa del requerimiento de inotrópicos o vasoconstrictores.¹⁶⁶

14) *Inhibición competitiva del factor activador*

de las plaquetas (FAP). Su uso en forma profiláctica ha protegido a animales de los efectos deletéreos de endotoxinas.^{44,167}

15) *Interferencia con la adhesión de polimorfonucleares al endotelio*, por ejemplo Ac anti-CD18. Han sido usados en animales sépticos y en meningitis por *Haemophilus*, disminuyendo las manifestaciones clínicas y la mortalidad.^{168,169} Hasta ahora la investigación se limitó a animales.

16) *Otras medidas*: a) Laparotomía "profiláctica", actualmente su realización no es recomendada ante la ausencia de evidencia clínica o radiográfica de enfermedad intrabdominal;¹⁸ b) Lavado postoperatorio peritoneal continuo;¹⁷⁰ c) Tonometría gástrica (se correlaciona con la incidencia de sepsis y la mortalidad a corto plazo).¹⁷¹

La mayoría de los agentes expuestos no han sido estudiados clínicamente en niños, y sus resultados son controvertidos. Las medidas profilácticas pueden ser beneficiosas para una población seleccionada (p.e. pacientes neuroquirúrgicos en coma).¹⁷²⁻¹⁷⁴ La respuesta en el futuro, tal vez sean los "cócteles" de múltiples drogas que aumenten o supriman mediadores.

8. PRONOSTICO

El pronóstico está más relacionado con el número de órganos afectados (como vimos en la primera parte) que con el proceso o la enfermedad que inició el SDOM.¹⁸ W.A. Knaus y colaboradores, en un estudio multiinstitucional y prospectivo en 5.677 pacientes adultos en unidades de cuidados intensivos (médicas y quirúrgicas), encontraron una relación directa entre la mortalidad, el número de órganos en insuficiencia y el tiempo que el paciente estaba en SDOM.¹³ Ninguna falla orgánica individual (excepto la neurológica) o combinación específica de ellas es de valor pronóstico en el paciente individual.²⁴ Algunos marcadores han sido identificados en niños: edad, el puntaje de riesgo de mortalidad pediátrica (PRISM) y el número de sistemas afectados simultáneamente.^{24,28-30} F. Proulx describió una asociación entre la mortalidad del SDOM y PRISM, sexo masculino, edad, postoperatorio de cirugía general (no cardíaca), más de 3 sistemas en falla y falla neurológica.²⁴ Los sistemas de puntaje actuales se refieren al pronóstico de SDOM en grupos grandes de pacientes y no deben ser utilizados para sustentar decisiones clínicas en casos individuales. Asimismo, carecemos de un puntaje que nos ayude a determinar qué pacientes desarrollarán SDOM.

¿Qué esperanza tenemos en el futuro? Lo ideal sería evitar el trauma, shock, sepsis, etc; pero frente al daño consumado las siguientes son las áreas de creciente interés: el uso de surfactante, la administración de factores de crecimiento enterales, el uso de agentes para prevenir el daño intestinal, la manipulación de la expresión genética y la inducción deliberada de la respuesta aguda al golpe de calor. Necesitamos saber más sobre los mecanismos de defensa del huésped, la estimulación y regulación de las reacciones inflamatorias, el control de la homeostasis, la respuesta al estrés y la nutrición del paciente agudo. También es imperativo desarrollar nuevas técnicas no invasivas de monitoreo.

A medida que nuestros conocimientos de los

mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el SDOM mejoren, podremos subdividir los pacientes en distintas entidades con metabolopatías definidas y objetivos terapéuticos más claros.

CONCLUSION

El SDOM sería diferente en los niños que en los adultos. Su prevención no es todavía una realidad; los nuevos tratamientos no deben ser utilizados hasta que demuestren su valor en estudios bien diseñados. La optimización del transporte de oxígeno y la translocación bacteriana son aún temas no resueltos. El énfasis debe estar en el uso del sentido común y en el mantenimiento de principios médico-quirúrgicos, más que en el uso de protocolos rígidos. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Wilkinson, J.D.; Pollack, M.M.; Rutimann, U.E.; Glass, N.L.; Yeh, T.S.: *Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure*. Crit Care Med 1986; 14: 271-274.
2. Wilkinson, J.D.; Pollack, M.M.; Glass, N.L.; Kanter, R.K.; Katz, R.W.; Steinhart, C.M.: *Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit*. J Pediatr 1987; 111: 324-328.
3. Tilney, N.L.; Bailey, G.L.; Morgan, A.P.: *Sequential system failure after rupture of the abdominal aortic aneurysms: An unsolved problem in postoperative care*. Ann Surg 1973; 178: 117-122.
4. Baue, A.E.: *Multiple, progressive, or sequential systems failure: a syndrome of the 1970s*. Arch Surg 1975; 110: 779-781.
5. Eiseman, B.; Beart, R.; Norton, L.: *Multiple organ failure*. Surg Gynecol Obstet 1977; 144: 323-326.
6. Fry, D.E.: *Diagnosis and epidemiology of multiple organ failure*. En Deitch E.A. (ed): *Multiple organ failure: pathophysiology and basic concepts of therapy*. 1990; 23-39. New York, Thieme Medical Publishers.
7. Fry, D.E.; Pearlstein, L.; Fulton, R.L. et al: *Multiple system organ failure: The role of uncontrolled infection*. Arch Surg 1980; 115: 136-140.
8. Parrillo, J.E.: *Management of septic shock: Present and future*. Ann Intern med 1991; 115: 491-492.
9. Barton, R.; Cerra, F.B.: *The hypermetabolism. Multiple organ failure syndrome*. Chest 1989; 96: 1153-1160.
10. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. Crit Care Med 1992; 20: 854-874.
11. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. Chest 1992; 101: 1644-55.
12. Henao, F.J.; Daes, E.J.; Dennis, R.J.: *Risk factors for multiorgan failure: A case-control study*. J Trauma 1991; 31: 74-80.
13. Knaus, W.A.; Draper, E.A.; Wagner, D.P.; Zimmerman, J.E.: *Prognosis in acute organ-system failure*. Am Surg 1985; 202: 685-693.
14. Smith, S.D.; Tagge, E.P.; Hannakan, C.; Rowe, M.I.: *Characterization of neonatal multisystem organ failure in the surgical newborn*. J Pediatr Surg 1991; 26: 494-499.
15. Saez-Llorens, X.; Mc Cracken, G.H. Jr.: *Medical Progress: Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology, and management*. J Pediatr 1993; 123: 497-508.
16. Raffin, T.A.: *Intensive care unit survival of patients with systemic illness*. Am Rev Respir Dis 1989; 140: S28-S35.
17. Tran, D.D.; Groeneveld, A.B.J.; van der Menlen, J.; Nauta, J.J.P.; Strack, R.M.J.; Thijs, L.A.: *Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit*. Crit Care Med 1990; 18: 474-479.
18. Deitch, E.A.: *Multiple organ failure*. Adv Surg 1993; 26: 333-356.
19. Marshall, W.G.; Dimick, A.R.: *The natural history of major burns with multiple system failure*. J Trauma 1983; 23: 102-105.
20. Faist, E.; Baue, A.E.; Dittmer, H.; Heberer, G.: *Multiple organ failure in polytrauma patients*. J Trauma 1983; 23: 775-787.
21. Petty, T.L.; ARDS: *Refinement of concept and redefinition*. Am Rev Respir Dis 1988; 138:724.
22. Raffin, T.A.: *Intensive care unit survival of patients with systemic illness*. Am Rev Respir Dis 1989; 140: S28-S35.
23. Jacob, P.; Noseworthy, T.W.: *National estimates of intensive care utilization and costs: Canada and the United States*. Crit Care Med 1990; 18: 1282-1286.
24. Proulx, F.; Gauthier, M.; Nadeau, D.; Lacroix, J.; Farrell, C.A.: *Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure*. Crit Care Med 1994; 22: 1025-1031.
25. Zobel, G.; Trop, M.; Ring, E. et al: *Arteriovenous hemofiltration in children with multiple organ system failure*. En: J Artif Organs 1987; 10: 233-238.
26. Price, H.L.; Matthew, D.J.: *Evaluation of pediatric inten-*

- sive care scoring systems. *Intensive Care Med* 1989; 15: 79-83.
27. Bersten, A.; Sibbald, W.J.: *Circulatory disturbances in multiple systems organ failure*. *Crit Care Clin* 1989; 5: 233-254.
 28. Algren, J.T.; Cal, S.; Cutliff, S.; Richman, B.J.: *Predictors of outcome in acute meningococcal infection in children*. *Crit Care Med* 1993; 21: 447-452.
 29. Saffle, J.R.; Sullivan, J.J.; Tuolling, G.M.; Larson, C.M.: *Multiple organ failure in patients with thermal injury*. *Crit Care Med* 1993; 21: 1673-1683.
 30. Todd, K.; Wiley, F.; Landaw, E. et al: *Survival outcome among 54 intubated pediatric bone marrow transplant patients*. *Crit Care Med* 1994; 22: 171-176.
 31. Buchman, T.G.: *Manipulation of stress gene expression: A novel therapy for the treatment of sepsis?* *Crit Care Med* 1994; 22: 901-903.
 32. Welch, W.J.: *Mammalian stress response: Cell physiology, structure/function of stress proteins, and implications for medicine and disease*. *Physiol Rev* 1992; 72: 1063-1081.
 33. Rya, A.J.; Flanagan, S.W.; Moseley, P.L.; Gisolfi, C.V.: *Acute heat stress protects rats against endotoxin shock*. *J Appl Physiol* 1992; 73: 1517-1522.
 34. Villar, J.; Ribeiro, S.P.; Mullen, J.B.M.; Kuliszewski, M.; Post, M.; Slutsky, A.S.: *Induction of the heat shock response reduces mortality rate and organ damage in a sepsis-induced acute lung injury model*. *Crit Care Med* 1994; 22: 914-921.
 35. Perdrizet, G.A.; Kaneko, H.; Buckley, T.M.; Fishman, M.A.; Schweizer, R.T.: *Heat shock protects pig kidneys against warm ischemic injury*. *Transplant Proc* 1990; 22: 460-461.
 36. Currie, R.W.; Tanguay, R.M.; Kingma, J.G.: *Heat shock response and limitation of tissue necrosis during occlusion/reperfusion in rabbit hearts*. *Circulation* 1993; 87: 963-971.
 37. De Maio, A.; Beck, S.C.; Buchman, T.G.: *Molecular biology of circulatory shock. VII Induction of translational thermotolerance in liver of thermally stressed rats*. *Eur J Biochem* 1993; 218: 413-420.
 38. Applegate, L.A.; Luscher, P.; Tyrrell, R.M.: *Induction of heme oxygenase: A general response to oxidant stress in cultures mammalian cells*. *Cancer Res* 1991; 51: 974-978.
 39. Luethy, J.D.; Fargnoli, J.; Park, J.S.; Fornace, A.J.; Holbrook, N.J.: *Isolation and characterization of the hamster gadd 153 gene. Activation of promoter activity by agents that damage DNA*. *J Biol Chem* 1990; 265: 16521-16526.
 40. Buchman, T.G.; Abello, P.A.; Smith, E.H.; Bulkley, G.B.: *Induction of heat shock response leads to apoptosis in endothelial cells previously exposed to endotoxin*. *Am J Physiol* 1993; 265:H165-H170.
 41. Lumlertgul, D.; Chuaychoo, B.; Thitiarchakul, S.; Srimakalachota, S.; Sangchum, K.; Keoplung, M.: *Heat stroke-induced multiple organ failure*. *Ren Fail* 1992; 14: 77-80.
 42. Bollinge, C.T.; van Zijl, P.; Louw, J.A.: *Multiple organ failure with the adult respiratory distress syndrome in homicidal arsenic poisoning*. *Respiration* 1992; 59: 57-61.
 43. Anderson, B.O.; Moore, E.E.; Banerjee, A.: *Phospholipase A₂ regulates critical inflammatory mediators of multiple organ failure*. *J Surg Res* 1994; 56: 199-205.
 44. Anderson, B.O.; Bensard, D.D.; Harken, A.H.: *The role of platelet activating factor and its antagonists in shock, sepsis, and multiple organ failure*. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 415-424.
 45. Pepe, P.E.; Potkin, P.E.; Reus, D.H.; Hudson, L.D.; Carrico, C.J.: *Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome*. *Am J Surg* 1982; 144: 124-130.
 46. Fowle, A.A.; Hamman, R.F.; Good, J.T. et al: *Adult respiratory distress syndrome: Risk with common predispositions*. *Ann Intern Med* 1983; 98: 593-597.
 47. Vada, P.: *Elevated plasma phospholipase A₂ levels: correlation with the hemodynamic and pulmonary changes in gram-negative septic shock*. *J Lab Clin Med* 1984; 104: 873-881.
 48. Vadas, P.; Pruzanski, W.; Stefanski, E. et al: *Pathogenesis of hypotension in septic shock: correlation of circulating phospholipase A₂ levels with circulatory collapse*. *Crit Care Med* 1988; 16: 1-7.
 49. Vadas, P.; Pruzanski, W.; Stefanski, E. et al: *Concordance of endogenous cortisol and phospholipase A₂ levels in gram-negative septic shock: A prospective study*. *J Lab Clin Med* 1988; 111: 584-590.
 50. Uh, W.; Büchler, M.; Nevalainen, T.J.; Deller, A.; Berger, H.G.: *Serum phospholipase A₂ in patients with multiple injuries*. *J Trauma* 1990; 30: 1285-1290.
 51. Büchler, M.; Deller, A.; Malfertheiner, P. et al: *Serum phospholipase A₂ in intensive care patients with peritonitis, multiple injury, and necrotizing pancreatitis*. *Klin Wochenschrift* 1989; 67: 217-221.
 52. Dinarello, C.A.; Mier, J.W.: *Lymphokines*. *N Engl J Med* 1987; 317: 940-945.
 53. Bone, R.C.: *The pathogenesis of sepsis*. *Ann Intern Med* 1991; 115: 457-469.
 54. Cipoll, M.D.; Pasquale, M.D.; Cerra, F.B.: *Secondary organ dysfunction: from clinical perspectives to molecular mediators*. *Crit Care Clin* 1993; 9: 261-298.
 55. Demlin, R.H.: *Current concepts on the adult respiratory distress syndrome*. *Circ Shock* 1990; 30: 297-309.
 56. Montgomery, A.B.; Stager, M.A.; Carrico, C.J.; Hudson, L.D.: *Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome*. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 485-489.
 57. Carric, C.J.; Meakins, J.L.; Marshall, J.C.; Fry, D.; Maier, R.V.: *Multiple organ failure syndrome*. *Arch Surg* 1986; 121: 196-208.
 58. Fine, J.: *Current status of the problem of traumatic shock*. *Surg Gynecol Obstet* 1965; 120: 537-544.
 59. Rush, B.F.Jr.; Sori, A.; Murphy, T.F.; Smith, S.; Flanagan, J.J.; Machiedo, G.W.: *Endotoxemia and bacteremia during hemorrhagic shock: the link between trauma and sepsis*. *Ann Surg* 1988; 207: 549-554.
 60. Moore, F.A.; Moore, E.E.; Poggetti, R. et al: *Gut Bacterial translocation via the portal vein: A clinical perspective in major torso trauma*. 1991; 31: 629-638.
 61. Koike, K.; Moore, E.E.; Moore, F.A.; Read, R.A.; Carl, V.S.; Banerjee, A.E.: *Gut ischemia/reperfusion produces lung injury independent of endotoxin*. *Crit Care Med* 1994; 22: 1438-1444.
 62. Mileski, W.J.; Winn, R.K.; Harlan, J.M.; Rice, C.L.: *Sensitivity to endotoxin in rabbits is increased after hemorrhage shock*. *J Appl Physiol* 1992; 73: 1146-1149.
 63. Moore, F.A.; Hanel, J.B.; Moore, E.E.; Whitehill, T.A.: *Incommensurate oxygen consumption in response to maximal oxygen availability predicts postinjury multiple organ failure*. *J Trauma* 1992; 33: 58-67.
 64. Shoemaker, W.C.; Appel, P.L.; Kram, H.B.: *Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure*. *Crit Care Med* 1988; 16: 1117-1120.
 65. Longhurst, J.C.; Benham, R.A.; Rending, S.V.: *Increased concentration of leukotriene B₂ but not thromboxane B₂ in intestinal lymph of cats during brief ischemia*. *Am J Physiol* 1992; 262: H1482-H1485.

66. Parks, D.A.; Granger, D.N.: *Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation*. Am J Physiol 1986; 250: G749-G753.
67. Cryer, H.G.; Richardson, J.D.; Longmire-Cook, S.; Brown, M.: *Oxygen delivery in patients with adult respiratory distress syndrome who undergo surgery. Correlation with multiple-system organ failure*. Arch Surg 1989; 124: 1378-1385.
68. Goris, R.J.A.; Beekhorst, T.P.A.; Nuytinck, J.K.S.: *Multiple organ failure: Generalized autodestructive inflammation*. Arch Surg 1985; 120: 1109-1115.
69. Wiles, J.B.; Cerra, F.B.; Siegel, J.H.; Border, J.R.: *The septic systemic response: does the organism matter?* Crit Care Med 1980; 8: 55-60.
70. Deutschman, C.S.; Konstantinides, F.N.; Tsai, M.; Simmons, R.L.; Cerra, F.B.: *Physiology and metabolism isolated viral septicemia. Further evidence of an organism-independent, host-dependent response*. Arch Surg 1987; 122: 21-25.
71. Norton, L.W.: *Does drainage of intra-abdominal pus reverse multiple organ failure?* Am J Surg 1985; 149: 347-351.
72. Bunt, T.J.: *Non-direct relaparotomy for intraabdominal sepsis: A futile procedure*. Am Surg 1986; 52: 294-298.
73. Clowes, G.H.A.; O'Donnell, T.F.; Blackburn, G.L.; Maki, T.N.: *Energy metabolism and proteolysis in traumatized and septic man*. Surg Clin North Am 1976; 56: 1169-1184.
74. Cerra, F.B.; Caprioli, J.; Siegel, J.H.; McMenamy, R.R.; Border, J.R.: *Proline metabolism in sepsis, cirrhosis, and general surgery: the peripheral energy deficit*. Ann Surg 1979; 190: 577-586.
75. Cerra, F.B.; Siegel, J.H.; Coleman, B.; Border, J.R.; McMenamy, R.R.: *Septic autocannibalism: a failure of exogenous nutritional support*. Ann Surg 1980; 192: 570-580.
76. Lamy, M.: *Acute phase proteins and protease-antiproteases in the inflammatory reaction*. En: Bihari, D.; Cerra, F.B.; eds. *New Horizons: Multiple Organ Failure*. 1989. Fullerton, Calif: Society of Critical Care Medicine. 1989.
77. Cerra, F.B.: *Hypermetabolism, organ failure and metabolic support*. Surgery 1987; 101: 1-14.
78. Ochoa, J.B.; Odelkwu, A.O.; Billiar, T.R. et al: *Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis*. Ann Surg 1991; 214: 621-626.
79. Vallance, P.; Collier, J.; Moncada, S.: *Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man*. Lancet 1989; 2: 997-1000.
80. Palmer, R.M.J.: *The discovery of nitric oxide in the vessel wall: a unifying concept in the pathogenesis of sepsis*. Arch Surg 1993; 128: 396-401.
81. Nelson, D.P.; Sansel, R.W.; Wood, L.D.H.; Schumacker, P.T.: *Pathological supply dependence of systemic and interstitial oxygen uptake during endotoxemia*. J Appl Physiol 1988; 64: 2410-2419.
82. Schumacker, P.T.; Samsel, R.W.: *Oxygen delivery and uptake by peripheral tissues: physiology and pathophysiology*. Crit Care Clin 1989; 5: 255-269.
83. Gutierrez, G.; Lund, N.; Bryan-Brown, C.W.: *Cellular O₂ utilization during multiple organ failure*. Crit Care Clin 1989; 5: 271-287.
84. Meakins, J.L.: *Etiology of multiple organ failure*. J Trauma 1990; 30: S265-S268.
85. Nichter, M.A.; Seidl-Friedman, J.; Costarino, A.T. et al: *Pediatric multiple organ failure syndrome*. Crit Care Med 1991; 19: 578.
86. Kharazmi, A.; Andersen, L.W.; Baek, L.; Valerius, N.H.; Laub, M.; Rasmussen, J.P.: *Endotoxemia and enhanced generation of oxygen radicals by neutrophils from patients undergoing cardiopulmonary bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 98: 381-385.
87. Tulla, H.; Takala, J.; Alhava, E.; Huttunen, H.; Kari, A.: *Hypermetabolism after coronary artery bypass*. J Thorac Cardiovasc Surgery 1991; 101: 598-600.
88. Bell, R.C.; Coalson, J.J.; Smith, J.D.; Johanson, W.G.: *Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome*. Ann Intern Med 1983; 99: 293-298.
89. Vaughn, S.; Puri, V.K.: *Cardiac output changes and continuous mixed venous oxygen saturation measurement in the critically ill*. Crit Care Med 1988; 16: 495-498.
90. Dietrich, K.A.; Conrad, S.A.; Hebert, C.A.; Levy, G.L.; Romero, M.D.: *Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume-resuscitated nonsurgical patients*. Crit Care Med 1990; 18: 940-944.
91. Shoemaker, W.C.; Appel, P.L.; Kram, H.B.; Waxman, K.; Lee, T-S.: *Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high risk surgical patients*. Chest 1988; 94: 1176-1186.
92. Vincent, J.L.; Roman, A.; de Backer, D.; Kahn, R.: *Oxygen uptake/supply dependency: effects of short-term dobutamine infusion*. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 2-7.
93. Tuchschildt, J.; Oblitas, D.; Fried, J.C.: *Oxygen consumption in sepsis and septic shock*. Crit Care Med 1991; 19: 664-671.
94. Kruse, J.A.; Haupt, M.T.; Puri, U.K.; Carlson, R.W.: *Lactate levels are predictors of the relationship between oxygen delivery and consumption in the adult respiratory distress syndrome*. Chest 1990; 98: 959-962.
95. Bone, R.C.; Balk, R.; Slotman, G. et al: *Adult respiratory distress syndrome: sequence and importance of development of multiple organ failure*. Chest 1992; 101: 320-326.
96. Silverman, H.J.: *Lack of relationship between induced changes in oxygen consumption and changes in lactate levels*. Chest 1991; 100: 1012-1015.
97. Steffes, C.P.; Bender, J.; Levinson, M.A.: *Blood transfusion and oxygen consumption in surgical sepsis*. Crit Care Med 1991; 19: 512-517.
98. Ronco, J.J.; Fenwick, J.C.; Wiggs, B.R.; Phang, T.; Russell, J.A.; Tweeddak, M.G.: *Oxygen consumption is independent of increases in oxygen delivery by dobutamine in septic patients who have normal or increased plasma lactate*. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 25-31.
99. Iberti, T.J.; Fisher, E.P.; Leibowitz, A.B.; Panacek, E.A.; Silverstein, J.H.; Albertson, T.E. and the Pulmonary Artery Catheter Study Group: *A multicenter study of physician's knowledge of the pulmonary artery catheter*. JAMA 1990; 264: 2928-2932.
100. DiCarlo, J.V.; Dudley, T.E.; Sherbotie, J.R.; Kaplan, B.S.; Costarino, A.T.: *Continuous arteriovenous hemofiltration improves pulmonary gas exchange in children with multiple organ failure*. Crit Care Med 1990; 18: 822-826.
101. Zaglul, H.F.: *Fallo Orgánico Múltiple: ¿Podemos Prevenirlo?* Segundo Encuentro de Neonatólogos Latinoamericanos y Tercero de Días Clínicos Anuales, Córdoba, Argentina. 26-30 de Junio de 1994.
102. Hunt, C.E.; Gora, P.; Inwood, R.J.: *Pulmonary effects of intralipid: The role of intralipid as prostaglandin precursor*. Prog Lipid Res 1981; 20: 199-204.
103. Fraser, I.; Neoptolemos, J.; Darby, H.; Bell, P.R.: *Effect of intralipid and heparin on human monocyte and lymphocyte function*. J Parenter Enteral Nutr 1984; 8: 381-384.
104. Hamawy, K.J.; Moldawer, L.L.; Georgieff, M. et al: *Effect of lipid emulsions in reticuloendothelial system func-*

- tion in the injured animal. *J Parenter Enteral Nutr.* 1985; 9: 559-565.
105. Cerra, F.B.; Holman, R.T.; Bankey, P.E.; Mazuski, J.E.: *Nutritional pharmacology: its role in the hypermetabolism-organ failure syndrome.* *Crit Care Med* 1990; 18: 5154-158.
 106. Cerra, F.B.; Mazuski, J.; Teasley, K. et al: *Nitrogen retention in critically ill patients is proportional to the branched chain aminoacid load.* *Crit Care Med* 1983; 11: 775-778.
 107. Cerra, F.B.; Mazuski, J.E.; Chute, E. et al: *Branched chain metabolic support: a prospective randomized double blind trial in surgical stress.* *Ann Surg* 1984; 199: 286-291.
 108. Cerra, F.B.; Hirsch, J.; Muller, K.; Blackburn, G.; Luther, W.: *The effect of stress level, aminoacid formula and nitrogen dose on nitrogen retention in traumatic and septic stress.* *Ann Surg* 1987; 205: 282-287.
 109. Skeie, B.; Kvetan, V.; Gil, K.M. et al: *Branched-chain aminoacids: their metabolism and clinical utility.* *Crit Care Med* 1990; 18: 549-571.
 110. Wilmore, D.W.; Smith, R.J.; O'Dwyer, S.T.; Jacobs, D.O.; Ziegler, T.R.; Wang, X-D.: *The gut: A central organ after surgical stress.* *Surgery* 1988; 104: 917-923.
 111. Souba, W.W.; Smith, R.J.; Wilmore, D.W.: *Glutamine metabolism by the intestinal tract.* *J Parenter Enteral Nutr.* 1985; 9: 608-617.
 112. Alexander, J.W.; Saito, H.; Ogle, C.K.; Trocki, O.: *The importance of lipid type in the diet after burn injury.* *Ann Surg* 1986; 204:1-8.
 113. Billiar, T.R.; Bankey, P.E.; Svingen, B.A. et al: *Fatty acid intake and Kupffer cell function: Fish oil alters eicosanoid and monokine production to endotoxin stimulation.* *Surgery* 1988; 104: 343-349.
 114. Kinsella, J.E.; Lokesh, B.: *Dietary lipids, eicosanoids, and the immune system.* *Crit Care Med* 1990; 18: S94-S113.
 115. Daly, J.M.; Lieberman, M.D.; Goldfine, J. et al: *Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA and omega-3-fatty acids in patients after operation: Immunologic, metabolic, and clinical outcome.* *Surgery* 1992; 112: 56-67.
 116. Cerra, F.B.; Lehman, S.; Konstantinides, N. et al: *Improvement in immune function in ICU patients by enteral nutrition supplemented with arginine, RNA, and Menhaden oil is independent of nitrogen balance.* *Nutrition* 1991; 7: 193-199.
 117. Kudsk, K.A.; Stone, J.M.; Carpenter, G. et al: *Enteral and parenteral feeding influences mortality after hemoglobin E. coli peritonitis in normal rats.* *J Trauma* 1983; 23: 605-609.
 118. Mochizuki, H.; Trocki, O.; Dominioni, L. et al: *Mechanism of prevention of postburn hypermetabolism and catabolism by early enteral feeding.* *Ann Surg* 1984; 200: 297-310.
 119. Deitch, E.A.: *Gut failure: Its role in the multiple organ failure syndrome.* En Deitch EA (ed): *Multiple Organ Failure: Pathophysiology and Basic Concepts of Therapy.* 1990; 40-59. New York, Thieme Medical Publishers.
 120. Alexander, J.W.; MacMillan, J.C.; Stinnet, J.D. et al: *Beneficial effects of aggressive protein feeding in severely burned children.* *Ann Surg* 1980; 192: 505-517.
 121. McDonald, W.S.; Sharp, C.V.; Deitch, E.A.: *Immediate enteral feeding in burn patients is safe and effective.* *Ann Surg* 1991; 213: 117-183.
 122. Ford, E.G.; Jennings, M.; Andrassy, R.J.: *Serum Albumin (Oncotic Pressure) Correlates with enteral feeding tolerance in the pediatric surgical patient.* *J Pediatr Surg* 1987; 22: 597-599.
 123. Brown, R.O.; Bradley, J.E.; Bekemeyer, W.B.; Luther, R.W.: *Effect of albumin supplementation during parenteral nutrition on hospital morbidity.* *Crit Care Med* 1988; 16: 1177-1182.
 124. Foley, E.F.; Borlase, B.C.; Dzik, W.H.; Bistran, B.R.; Benotti, P.N.: *Albumin supplementation in the critically ill: A prospective, randomized trial.* *Arch Surg* 1990; 125: 739-742.
 125. Wojtysiak, S.L.; Brown, R.O.; Robertson, D.; Powers, D.A.; Kisk, K.A.: *Effect of hypoalbuminemia and parenteral nutrition on free water excretion and electrolyte-free water resorption.* *Crit Care Med* 1992; 20: 164-169.
 126. Emerson, T.E.: *Unique features of albumin: A brief review.* *Crit Care Med* 1989; 17: 690-694.
 127. Berlaug, J.F.; Abrams, J.H.; Gilmour, I.J.; O'Connor, S.R.; Knighton, D.R.; Cera, F.B.: *Preoperative optimization of cardiovascular hemodynamics improves outcome in peripheral vascular surgery.* *Ann Surg* 1991; 214: 289-299.
 128. Seibel, R.; LaDuca, J.; Hassett, J.M. et al: *Blunt multiple trauma (ISS36), femur traction, and the pulmonary failure-septic state.* *Ann Surg* 1985; 202: 283-295.
 129. Bone, L.B.; Johnson, K.D.; Weigelt, J.; Scheinberg, R.: *Early versus delayed stabilization of femoral fractures: A prospective randomized study.* *J Bone Joint Surg* 1989; 71: 336-340.
 130. van Saene, H.K.; Stoutenbeek, C.C.; Stoller, J.K.: *Selective decontamination of the digestive tract in the intensive care unit: Current status and future prospects.* *Crit Care Med* 1992; 20: 691-703.
 131. Kerves, A.J.; Rommes, J.H.; Mevissen-Verhage, E.A. et al: *Prevention of colonization and infection in critically ill patients: a prospective, randomized study.* *Crit Care Med* 1988; 16: 1087-1093.
 132. Cerra, F.B.; Moddaus, M.A.; Dunn, D.L. et al: *Selective gut decontamination reduces nosocomial infections and length of stay, but not mortality or organ failure in SICU patients.* *Arch Surg* 1992; 127: 163-169.
 133. Rocha, L.A.; Martin, M.J.; Pita, S. et al: *Prevention of nosocomial infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract: A randomized, double blind, placebo-controlled study.* *Intensive Care Med* 1992; 18: 398-404.
 134. Gastinne, H.; Wolff, M.; Delatour, F.; Faurisson, F.; Chevret, S. for the French Study Group on Selective Decontamination of the Digestive Tract. *A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics.* *N Engl J Med* 1992; 326: 594-599.
 135. Hammond, J.M.; Potgieter, P.D.; Saunders, G.L.; Forder, A.A.: *A double blind study of selective decontamination of the digestive tract in intensive care.* *Lancet* 1992; 340: 5-9.
 136. Hartenauer, U.; Thuli, B.; Diemer, W. et al: *Effect of selective flora suppression on colonization, infection, and mortality in critically ill patients: A one-year prospective study.* *Crit Care Med* 1991; 19: 463-473.
 137. Wingard, J.R.; Merz, W.G.; Rinaldi, M.G.; Johnson, T.R.; Karp, J.E.; Saral, R.: *Increase in Candida krusei infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole.* *N Engl J Med* 1991; 325: 1274-1277.
 138. Greenman, R.L.; Schein, R.M.; Martin, M.A. et al: *A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis.* *JAMA* 1991; 266: 1097-1102.
 139. Ziegler, E.J.; Fisher, C.J.; Sprung, C.L. et al: *Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin: A randomized double-blind placebo-controlled trial.* *N*

- Engl J Med 1991; 324: 429-436.
140. Warren, H.S.; Danner, R.L.; Munford, R.S.: *Antiendotoxin monoclonal antibodies*. N Engl J Med 1992; 326: 1153-1157.
 141. Wenzel, R.; Bone, R.; Fein, A. et al: *Results of a second double-blind, randomized, controlled trial of antiendotoxin antibody E5 in gram-negative sepsis*. Program and Abstract of the 31st. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1991; 1: 294.
 142. Fisher, L.M.: *Investors punish Centocor for more bad news*. New York Times 1993; Jan 19: 1 (col 1 and 5).
 143. Fisher, C.J.; Opal, S.M.; Dhainaut, J.F. et al: *Influence of anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis*. Crit Care Med 1993; 21: 318-327.
 144. Schedel, I.; Dreikhausen, V.; Nuetwig, B. et al: *Treatment of gram negative septic shock with an immunoglobulin preparation: A prospective, randomized clinical trial*. Crit Care Med 1991; 19: 1104-1113.
 145. Stone, R.; Science Scope: *Biotech Industry Reels on Sepsis Drug News*. Science 1993; 259: 1243.
 146. Dinarello, C.A.: *Interleukin-1 and interleukin-1-antagonism*. Blood 1991; 77: 1627-1652.
 147. Meduri, G.U.; Belenchia, J.M.; Estes, R.J.; Wunderink, R.G.; El Torky, M.; Leeper, K.V.: *Fibroproliferative phase of ARDS: Clinical findings and effect of corticosteroids*. Chest 1991; 100: 943-952.
 148. Bone, R.C.; Fischer, C.J.; Clemmer, T.P. et al: *The methylprednisolone severe sepsis study group: A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med 1987; 317: 653-658.
 149. Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group: *Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical of severe sepsis*. N Engl J Med 1987; 317: 659-665.
 150. Haupt, M.T.; Jamstremski, M.S.; Clemmer, T.P.; Metz, C.A.; Goris, G.B. and The Ibuprofen Study Group: *Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study*. Crit Care Med 1991; 19: 1339-1347.
 151. Revhaug, A.; Michie, H.R.; Manson, H.M. et al: *Inhibition of cyclo-oxygenase attenuates the metabolic response to endotoxin in humans*. Arch Surg 1988; 123: 162-170.
 152. Zimmerman, J.J.: *Therapeutic application of oxygen radical scavengers*. Chest 1991 Suppl; 100: 189S-192S.
 153. Rossaint, R.; Falk, K.S.; López, F.; Slama, K.; Pison, U.; Zapol, W.M.: *Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome*. N Engl J Med 1993; 328: 399-405.
 154. Waxman, K.: *Pentoxifyllene in septic shock*. Crit Care Med 1990; 18: 243-244.
 155. Lilly, C.M.; Sandhu, J.S.; Ishizaka, A. et al: *Pentoxifylline prevents tumor necrosis factors-induced lung injury*. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 1361-1365.
 156. Saez-Llorens, X.; Ramilo, O.; Mustafa, M.M. et al: *Pentoxifylline modulates meningeal inflammation in experimental bacterial meningitis*. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 837-43.
 157. Ziegler, T.R.; Young, L.S.; Ferrari-Balivierra, E. et al: *Use of human growth hormone combined with nutritional support in a critical care unit*. J Parenter Enteral Nutr. 1990; 14: 574.
 158. Polk, H.C.; Cheadle, W.G.; Livingston, D.H. et al: *A randomized prospective clinical trial to determine the efficacy of interferon-gamma in severely injured patients*. Am J Surg 1992; 163: 191-196.
 159. Mansberger, A.R.; Doran, J.E.; Treat, R. et al: *The influence of fibronectin administration on the incidence of sepsis and septic mortality in severely injured patients*. Ann Surg 1989; 210: 297-307.
 160. Lundsgaard-Hansen, P.; Doran, J.E.; Rubli, E.; Papp, E.; Morgenthaler, J.J.; Späth, P.: *Purified fibronectin administration to patients with severe abdominal infections. A controlled trial*. Ann Surg 1985; 202: 745-759.
 161. Hesselrick, F.; Brodin, B.; Carlsson, C.; Cedergren, B.; Jorfeldt, L.; Liede, G.: *Cryoprecipitate infusion fails to improve organ function in septic shock*. Crit Care Med 1987; 15: 475-483.
 162. Vary, T.C.; Siegel, J.H.; Zechin, A. et al: *Pharmacological reversal of abnormal glucose regulation, BCAA utilization, and muscle catabolism by dichloroacetate*. J Trauma 1988; 28: 1301-1311.
 163. Livingston, D.H.; Shumate, C.R.; Polk, H.C.; Malangoni, M.A.: *More is better: Antibiotic management after hemorrhagic shock*. Ann Surg 1988; 208: 451-459.
 164. Ericsson, C.D.; Fischer, R.P.; Rowlands, B.J.; Hunt, C.; Miller-Crotchet, P.; Reed, L.: *Prophylactic antibiotics in trauma: the hazards of underdosing*. J Trauma 1989; 29: 1356-1361.
 165. Holaday, J.W.; Faden, A.I.: *Naloxone reversal of endotoxin hypotension suggests role of endorphins in shock*. Nature 1978; 275: 450-451.
 166. Roberts, D.E.; Dobson, K.E.; Hall, K.W.; Light, R.B.: *Effects of prolonged naloxone infusion in septic shock*. Lancet 1988; 2: 699-702.
 167. Torley, L.W.; Pickett, W.C.; Carroll, M.L. et al: *Studies of the effect of a platelet-activating factor antagonist, CL 184.005, in animal models of gram-negative bacterial sepsis*. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 1971-1977.
 168. Arfors, K.E.; Lundberg, C.; Lindbom, L.; Lundberg, K.; Beatty, P.G.; Harlan, J.M.: *A monoclonal antibody to the membrane glycoprotein complex CD 18 inhibits polymorphonuclear leukocyte accumulation in plasma leakage in vivo*. Blood 1987; 69: 338-43.
 169. Saez-Llorens, X.; Jafari, H.S.; Severien, C. et al: *Enhanced attenuation of meningeal inflammation and brain edema by concomitant administration of anti-CD 18 monoclonal antibodies and dexamethasone in experimental Haemophilus meningitis*. J Clin Invest 1991; 88: 2003-2011.
 170. Schein, M.: *Planned reoperations and open management in critical intra-abdominal infections: Prospective experience in 52 cases*. World J Surg 1991; 15: 537-545.
 171. Gy, T.; Hubens, A.; Neels, H. et al: *Prognosis value of gastric intramural pH in surgical intensive care patients*. Crit Care Med 1988; 16: 1222.
 172. Silver, M.R.; Bone, R.C.: *Selective digestive decontamination in critically ill patients*. Crit Care Med 1993; 21: 1418-1420.
 173. Korinek, A.M.; Laisne, M.J.; Nicolas, M.H. et al: *Selective decontamination of the digestive tract in neurosurgical intensive care unit patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Crit Care Med 1993; 21: 1466-1473.
 174. Deitch, D.A.: *Selective decontamination of the digestive tract: Theory or therapy?* Crit Care Med 1993; 21: 1629-1631.

Comentario

Rol social de la pediatría

Dr. NESTOR M. ARAGON*

ARCH ARG PEDIATR / 1995 / VOL. 93: 285

Habiendo observado a través de publicaciones recientes de la revista de nuestra Sociedad Argentina de Pediatría, específicamente en los números 2 y 5 del volumen 92, que existe una gran preocupación por los cambios sociales operados en los últimos años –al menos en algunos de nuestros más conspicuos representantes– y la advertida necesidad de la redefinición del rol a cumplir en esta conflictiva época, es mi deseo expresar algunas opiniones al respecto.

Desde la óptica puramente institucional, correspondería reflexionar acerca de un nuevo posicionamiento destinado a aclarar, debatir, exponer y declarar lo que socialmente sucede, aún más allá de nuestra responsabilidad, tanto en favor como en detrimento de la salud infantil.

Otro de los principales problemas a resolver consiste en comenzar una severa autocrítica de nuestra práctica, ya que, a pesar de los múltiples cambios ocurridos, poco los ha acompañado. Es probable que una de las múltiples causas de este hecho sea la falta de observación de otras áreas conexas del conocimiento científico –como la sociología– de los avances operados en el campo de la comunicación humana y en la salud pública, por mencionar algunas. El hecho de que una actividad transdisciplinaria requiera, tanto de un estudio como de una investigación compleja, lo cual demanda una ardua tarea, no parece ser motivo suficiente para evitar su abordaje, sino, por el contrario, todo un desafío cuyas implicancias se encuentran en otros campos científicos en plena fase de desarrollo.

El nivel de análisis de la discusión es un pro-

blema adicional. Observamos que hay quienes centran su análisis sobre si nuestro rol debe o no abarcar la Atención Primaria de Salud, llevando implícito el vasto nivel social de nuestra actividad. Al respecto, es imprescindible como tarea previa la discusión y la difusión de los diferentes paradigmas y bases epistemológicas en que se sustentan sus variadas vertientes, como asimismo la inclusión de nuestros propios basamentos y diferencias en la praxis actual. Su finalidad corresponde al planteo de estrategias válidas para sus destinatarios finales, quienes justifican nuestro accionar.

Quienes abordan la posibilidad de la subdivisión del rol en pediatría ambulatoria, pediatría ampliada, internista, etc. lo realizan en un nivel menor, institucional, pero advirtiéndolo que indefectiblemente requiere de la observación de todos los niveles para su esclarecimiento. Otras veces se han alzado sobre la línea divisoria entre la medicina científica y las llamadas medicinas alternativas, haciendo hincapié, así, sobre otro aspecto del mismo nivel de análisis anterior.

De tal forma podríamos continuar enumerando múltiples ejemplos de lo que en esencia es la misma búsqueda: la redefinición del rol social de la medicina pediátrica. Ahora bien, ¿cuáles serían los elementos indispensables para el intento? Desde la impresión puramente personal (por ello totalmente discutible), planteamos una breve lista inicial como necesario paso previo.

1. *Epistemología de la práctica pediátrica.* Ello concierne a la inclusión de los aspectos sociológicos, filosóficos y éticos tendientes a una posible unificación del discurso o, por lo menos, al esclarecimiento de diferentes posturas o visiones en la praxis cotidiana. Para resumir, trata acerca de los paradigmas científicos sobre los cuales estaremos sustentados.

2. *Estudio e incorporación de las nuevas con-*

* Médico pediatra, neonatólogo. C. Maestría en Salud Pública.

Correspondencia: Colón 1316. (3560) Reconquista, Santa Fe.

cepciones en salud. Implica la introducción de conceptos claves como el proceso de salud-enfermedad, entendido no como entidades separadas y antagónicas, sino como un continuum oscilante, cuyo entendimiento evitaría la dicotomía entre la atención de la salud y la atención médica curativa. Incluye también otros conceptos, tales como la teoría general de sistemas, la cibernética aplicada a este campo y la pragmática en la comunicación humana. Orientados éstos a una nueva modalidad de pensamiento no lineal, causal, de la fenomenología clásica, de enfoque monádico, sino a un pensamiento circular, multicausal, con énfasis sobre la interacción como elemento clave para la comprensión de la ocurrencia de muchos problemas de salud infantil, cuyos estudios y resultados son de alguna manera observables, pero desde otros campos del conocimiento, con la parcialidad que ello implica. No desconocemos la utilidad del pensamiento lineal ni tampoco el gran esfuerzo que conlleva realizar un giro en el modo de pensar, sobre todo para los que llevamos muchos años con el pensar monádico, pero lo creemos necesario para su entendimiento y aplicación. Al respecto, mencionamos algunos pioneros de este nuevo quehacer metodológico: Gregory Bateson, L. Von Bertalanfy, en la actualidad Paul Watslawick, del Mental Research Institute, Ylya Prygogine y en nuestro país, por mencionar algunos, Rolando García en sociología, Martín Wainstein y Marcos Bernstein, en psicología y psiquiatría, respectivamente. El porqué de la dificultad de su introducción está ya

citado, pero su comprensión facilitará el análisis y el entendimiento de algunas intervenciones en salud, practicadas incluso sin sustento teórico en algunas de las llamadas medicinas alternativas, y de conocida difusión en el campo de la psicología.

3. *La práctica de la clínica pediátrica orientada a la solución de problemas de salud infantil.* Es decir, sin dejar de lado la etiología, fundamental basamento de la medicina interna, es probable que se requiera de una medicina clínica orientada a la solución práctica de los problemas de la infancia. No somos inocentes en cuanto a que este planteo originará un amplio debate de nuestra praxis, con los aspectos ideológicos, filosóficos y por ello, paradigmáticos, pero es innegable que deberíamos realizarlo, no por nuestro bien sino por el significado de nuestra vocación de servicio, entendiéndolo al niño como sujeto-persona y no como objeto de estudio. Los niños, socialmente los más débiles, no requieren de nuestra autojustificación para su supervivencia, requieren de nuestro compromiso efectivo y no declamativo.

Convencido de que este pequeño aporte sirve como elemento para la búsqueda que se observa desde hace algún tiempo, espero que sea útil para todos los interesados en la necesidad de una nueva inserción social de la pediatría, entendiéndola no sólo como especialidad dedicada a la medicina infantil, sino como agente efectivo de cambio que contribuya eficazmente a mejorar la calidad de vida de nuestros destinatarios, quienes no pueden esperar y ejerciéndola con equidad y justicia. ■

FE DE ERRATAS

En el Artículo original "Telarca precoz: una revisión", de la Dra. Anahí Rubinstein y colaboradores, publicado en el Volumen 93, Número 3, 1995 de *Archivos Argentinos de Pediatría*, en la página 164, primer párrafo de la Introducción donde dice:

...8 días de edad

debe decir:

...8 años de edad



Pregunte a los expertos

□ ¿Qué efectos sobre la tiroides del recién nacido puede tener la utilización de desinfectantes yodados?

La utilización de yodopovidona o alcohol yodado en las maternidades y salas de cuidados intensivos de recién nacidos es una práctica que ha tenido amplia difusión entre los neonatólogos y pediatras por el amplio espectro germicida del producto.

El uso frecuente del desinfectante, ya sea por el médico o por la madre que amamanta o realiza la higiene del cordón umbilical con estas sustancias altamente yodadas, provoca alteraciones tiroideas transitorias en niños por lo demás sanos.

Mucho más raro es el antecedente de utilización prenatal de sustancias yodadas para realizar estudios contrastados (por ej.: amniografías).

En los adultos, una sobrecarga de yodo que supera el umbral crítico de yodo intratiroideo provoca un bloqueo en la captación, síntesis y liberación de hormonas tiroideas y luego de las 48 hs se produce un fenómeno de escape que normaliza la función (fenómeno de Wolff-Chaikoff).

El neonato tiene una particular sensibilidad a la exposición al yodo. El mecanismo de escape al bloqueo que ocasiona esta sustancia no está completamente maduro. Asimismo, a esta edad es muy variable la tasa de absorción y eliminación renal del yodo, y el pico de TSH que ocurre inmediatamente después del nacimiento favorece el atrapamiento del yodo por la tiroides de una manera mayor y más prolongada que en el niño de más edad.

Existen casos publicados de hipotiroidismo transitorio en niños cuyas madres utilizaban en su higiene personal sustancias yodadas una o dos veces por día y los amamantaban, mientras que otros con iguales indicaciones no padecían ningún trastorno. Es decir, que ciertos recién nacidos con sobrecarga de yodo después del nacimiento desarrollan hipotiroidismo.

Los prematuros en particular son especialmente susceptibles al exceso de yodo y, por lo tanto, tienen un riesgo aumentado de padecer hipotiroidismo.

Seguramente la aplicación directa sobre la

piel sana o enferma del neonato lo expone en forma importante a grandes cantidades de yodo. Esto es frecuente en las salas de cuidados intensivos, especialmente en aquellos niños prematuros de muy bajo peso y en los que son sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores o menores que requieren asepsia adecuada del lecho quirúrgico y de las vías de canalización.

El hipotiroidismo transitorio que estos niños pueden presentar incluye desde hallazgos físicos aislados hasta el hipotiroidismo franco con bocio, de acuerdo al grado de bloqueo glandular.

A veces, cuando la pesquisa neonatal de hipotiroidismo fue realizada antes de la exposición al fármaco, los valores de TSH pueden ser normales pero esto no invalida que el niño presente un hipotiroidismo franco o solapado cuando el efecto adverso se instale. Por lo tanto estaríamos hablando de un hipotiroidismo adquirido iatrogénico. El trastorno tiroideo es transitorio y la función se normaliza cuando se suspende la exposición.

En los casos publicados la yoduria disminuye hasta valores normales a los 7 días de la suspensión pero las hormonas tiroideas tardan más tiempo en normalizarse. Esto tiene importancia pues el hipotiroidismo de cualquier causa que afecte al niño en el período crítico de desarrollo intelectual dejará secuelas si no es tratado adecuadamente. Los autores recomiendan no prolongar la conducta expectante más allá de los 14 días y, de persistir el patrón bioquímico de hipotiroidismo (TSH elevado con T4 baja), iniciar el tratamiento y continuarlo por dos o tres meses.

En resumen, una práctica común y aparentemente inocua, con beneficios desde el punto de vista infectológico, puede producir un trastorno hormonal severo y un potencial daño neurológico.

Sugerimos entonces precaución en la administración de sustancias yodadas a las madres embarazadas y a los neonatos, especialmente aquellos sometidos a repetidos procedimientos quirúrgicos y a los prematuros y, de utilizarlos, asegurar un seguimiento adecuado de su función tiroidea.

Dras. Laura G. de Papendieck y Ana Chiesa

BIBLIOGRAFIA

1. L'Allemand, D.; Gruters, A. et al: *Iodine-induced alterations of thyroid function in newborn infants after perinatal exposure to povidone iodine*. *Pediatr* 1983; 102: 935-940.
2. L'Allemand, D.; Gruters, A. et al: *Iodine in contrast agents and skin disinfectants is the major cause for hypothyroidism in premature infants during intensive care*. *Horm Res* 1987; 28: 42.
3. Harada, S. et al: *Influence of iodide excess due to iodine containing antiseptics on neonatal screening for congenital hypothyroidism in Japan*. *Screening* 3, 1994; 115-123.
4. Castagne, H.; Fournet, F.; Leger, A. et al: *Thyroïde du nouveau n  et surcharge en iode après la naissance*. *Arch Franc Pediatr*. 1979; 36: 356-368.
5. Pyati, S.; Ramamurthy, R. et al: *Absorption of iodine in the neonate following topical use of povidone iodine*. *Pediatr* 1977; 91: 4, 825-828.
6. Kenneth, L.: *Transient thyroid suppression associated with topically applied povidone iodine*. *Am J Dis Child*. 1982; 136: 369.
7. Chabrolle, J.; Rossier, A.: *Goiter and hypothyroidism in the newborn after cutaneous absorption of iodine*. *Arch Dis Child*. 1978; 53: 495-498.

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

TERCERAS JORNADAS INTERNACIONALES

HOSPITAL MUNICIPAL DEL NIÑO (SAN JUSTO)

28-29-30 de noviembre 1995

Anfiteatro Asociación Cultural Armenia
Armenia 1366 • Capital Federal

Temas centrales:

El riñón y el recién nacido.

Manejo de líquidos y electrolitos en Neonatología

Hipertensión arterial en Pediatría

Invitados nacionales:

Dres. *José María Ceriani Cernadas*
Norma Delgado
Luis Prudent
Nestor Vain

Horacio Repetto
Beatriz Grunfeld
Stella Morales
Irene Grimoldi

Invitados del exterior:

Dres. *Anita Apería.* Instituto Karolinska. Estocolmo, Suecia
Cristina Verocay. Montevideo, Uruguay
Ariel Gómez. Universidad de Virginia, U.S.A.

Informes e inscripción:

Tel.: 799-4302/1488

Hospital de Niños de San Justo. Tel.: 651-2027/5555

Servicio de Nefrología de los Hospitales Garrahan, Elizalde y Gutiérrez.