

## ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

PUBLICACION MENSUAL

Organo de la Sociedad Argentina de Pediatría

EditorialUNA NUEVA  
ESPECIALIZACION PEDIATRICA

**E**NTRE los últimos informes técnicos producidos por la organización Mundial de la Salud, existe uno que nos ofrece a los médicos de niños un tema de particular interés. Es el informe del "Grupo de estudio sobre la enseñanza de la pediatría" que se reunió en Estocolmo bajo la presidencia del profesor Robert Debré. No habremos de comentar aquí el total de su contenido. Ello rebasaría los límites de estas páginas editoriales y, además, el tema en su conjunto, ha sido tratado en las últimas jornadas y congresos de la especialidad. Recordemos también que se proyecta realizar en nuestro país, en Córdoba, a mediados de 1958, una reunión sobre el mismo asunto promovida por la Oficina Sanitaria Panamericana bajo la dirección de su secretario general, el doctor Myron Wegman.

Sólo deseamos destacar ahora alguna parte de este informe que, por venir de donde viene, tiene para nosotros ponderable fuerza de orientación y esclarecimiento. En el capítulo B: "Enseñanza de la Pediatría a la terminación de los estudios de medicina", el grupo de expertos autor del informe, considera que el egresado de las escuelas médicas tiene dos caminos en la especialización pediátrica: el del pediatra clínico y el del dedicado a la sanidad de la infancia. Sobre esta última especialidad deseamos hacer un comentario especial, por conceptuarla más novedosa que la relativa al "pediatra clínico" el cual, bien lo sabemos, ha sido y es el "especialista de niños" por antonomasia.

Puede leerse en la parte del informe que se refiere a la especialización en sanidad: "A continuación de los dos años de adiestramiento básico en pediatría se deben cursar, durante un año, cursos académicos en una escuela de Salud Pública y efectuar prácticas admi-

(\*) "Grupo de estudio sobre la Enseñanza de la Pediatría", Informe. Serie de Informes Técnicos, N° 119, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1957.

nistrativas, también uno o más años, en un servicio de Salud Pública o una institución social. Este tipo de adiestramiento prepara al especialista para el desempeño de funciones administrativas en los servicios de Salud Pública”.

Es indudable que esta especialización en Sanidad resulta una consecuencia lógica de ciertas particularidades ofrecidas por la protección de la salud humana en las primeras etapas de la vida, vale decir, por la medicina de niños. La lucha contra la mortalidad infantil, recordémoslo, no se puede ganar con nuestra exclusiva faena dentro de las cuatro paredes del consultorio o de la sala hospitalaria. Es menester completarla con la acción contra los problemas colectivos que sustentan tal mortalidad, la ignorancia, la pobreza, la insalubridad ambiental, las deficiencias alimentarias, la falta de medidas de previsión, la desorganización de la comunidad, los prejuicios culturales, la insuficiencia e incoordinación de los servicios de protección sanitaria, etc. Además, ¿quiénes sino los médicos de niños habremos de comprender mejor la importancia de los exámenes periódicos, de las inmunizaciones, de la educación sanitaria, de la higiene mental y demás fundamentos de la Salud Pública, si somos tan buenos conocedores de la sensibilidad que a los insultos de la ecología físico-cultural tiene esa arcilla blanca en que se plasma el adulto, esa materia tan dúctil que es el objeto de nuestros más sentidos afanes?

Explícate, entonces, que la medicina de niños estimule la inclusión en su equipo, junto al pediatra clínico, al cirujano, al ortopedista, al otorinolaringólogo y demás especialistas, al Asistente Social, a la Visitadora de Higiene, etc.; la inclusión, decimos, del colega dedicado a Sanidad Infantil, o mejor Materno-infantil; el cual resulta, en realidad, un especializado en la Administración Sanitaria de la protección humana en las primeras épocas de la vida, incluidos los períodos embrionario y fetal.

Localízase de tal modo un sector con filiación propia dentro del conjunto de actividades que un enfoque primero y simple puede conformarse con denominar: “Pediatria Social”, o “Medicina Social de la Infancia”. Personalmente creemos que los médicos de niños hemos llegado a una etapa tal, digamos no sólo de crecimiento sino de desarrollo de nuestra especialidad, que no podemos seguir usando el calificativo “social” de manera ambigua y confusa para denominar toda una serie de aspectos diversos, aunque todos fundamentales, de los problemas que nos preocupan.

Razones y exigencias del método científico nos obligan a ir estableciendo dentro de lo “social” sectores de investigación científica lo más concretos posibles, a fin de alcanzar las necesitadas soluciones por el tradicional camino de la estricta metodología. No ha-

cerlo así lleva, las más de las veces, al tono demagógico o declamatorio, cuando no a resultados tendenciosos, vale decir, estériles y desorientadores.

El informe de ese alto tribunal que es la O. M. S. nos ayuda a desglosar y señalar el camino concreto de la organización y administración de la Sanidad infantil o materno-infantil, como especialización que espera el concurso de quienes con suficiente base pediátrica, procuran satisfacer mejor el imperativo de su vocación, colaborando con sus congéneres desde el puesto de Administrador Sanitario. Y tengamos presente que hoy en día, ante el maremágnum que nos ofrece el gobierno y solución de los problemas médicos, tal función tiene carácter de crucial, si no de llave, para transformar en realidad el sueño de muchos pediatras que, absorbidos por su agotadora tarea de atender niños y niñas, no disponen de tiempo para coordinar una acción mutua y obtener la colaboración de este nuevo compañero de trabajo: el especializado en Sanidad Infantil o Materno-infantil.

F. J. MENCHACA

# HIBERNOTERAPIA

## Nuevas experiencias

(Nota previa)

Dres. LEONIDAS TAUBENSLAG,  
ILDA MORENO DE TAUBENSLAG y LUIS ALFREDO BRIGNARDELLO.

**R**EFERIMOS en la presente comunicación previa los primeros resultados obtenidos por nosotros, mediante la hibernoterapia realizada con la llamada mezcla M2 de Huguenard,<sup>1</sup> cuyo componente principal es la hydergina.

Como se sabe, la experiencia nacional y extranjera en hibernoterapia se ha realizado con clorpromazina sola o asociada a los más diversos fármacos integrantes de la mezcla lítica.

Algunas reacciones secundarias y tóxicas atribuidas a la clorpromazina, han impulsado a los autores a buscar una mezcla que no la contenga.

Los inconvenientes mencionados se pueden agrupar en graves y leves; pertenecen al tercer grupo: 1º) la taquicardia, atribuida por algunos a perturbaciones en el funcionamiento miocárdico o a una acción tóxica de la clorpromazina; 2º) ciertas ictericias, siendo las más comunes del tipo obstructivo; 3º) agranulocitosis y depresiones mielopoyéticas; 4º) hipotermias irreversibles.

Integran el segundo grupo: 1º) alteraciones locales: a) induraciones y a veces enrojecimiento localizado de la piel al ser utilizada la vía intramuscular; b) dolor en el trayecto de la vena, irritación de la endovena, aumento de la fragilidad vascular favoreciendo hematomas y trombos, al ser utilizada la vía endovenosa; c) estomatitis al ser utilizada la vía sublingual, tal como fuera divulgado entre nosotros por Cedrato, Armando y Ray<sup>3</sup>; 2º) ciertas dermatopatías de carácter tóxico o alérgico; 3º) paresia vesical y distensión abdominal que puede llegar en ocasiones hasta el íleo paralítico.

Consideramos de suma importancia reconocer que en nuestra ex-

(\*) Hospital Municipal de Vicente López. Servicio de lactantes. Trabajo presentado en la sesión de la S. A. P. del 23 de octubre de 1956.

perencia, hemos observado muy pocas reacciones tóxicas imputables a la cloropromazina. Las hipotermias irreductibles y el daño miocárdico que encontrábamos a veces, pertenecen a la época en que aplicábamos religiosamente las altas dosis recomendadas por otros autores. Desde que en base a la propia observación, iniciamos la disminución de las dosis, hasta llegar a las medianas que comunicamos en las pasadas Jornadas de Río Cuarto,<sup>4</sup> desaparecieron de nuestra casuística, tanto las hipotermias graves como la depresión miocárdica.

Ello se ha vuelto aún más remoto, desde que implantamos la dosis de tanteo, que permite despistar la rara pero posible hipersensibilidad del enfermo al Ampliactil<sup>3</sup>. Algunos trabajos recientes nos sugirieron, sin embargo, la conveniencia de investigar las posibilidades actuales de hibernar sin cloropromazina. De esta numerosísima serie de trabajos, mencionamos solamente aquellos que nos parecieron más interesantes. Citaremos así, la experiencia acumulada por Hugénar,<sup>2</sup> Caithaml<sup>6</sup> y otros en el extranjero y por Crivelli<sup>5</sup> en nuestro país en el pre y postoperatorio; por Campan y Lazorthes<sup>7,8</sup> y Bimar y colaboradores<sup>9</sup> en neurocirugía y shock traumático o toxo-infeccioso; por último se debe recordar el importantísimo trabajo de Miorner y colaboradores<sup>10</sup> en poliomiélitis.

Alentados por los buenos resultados que comunican estos autores, hemos decidido realizar nuestra propia experiencia en algunos cuadros infecciosos del lactante, a pesar de no haber encontrado al respecto, información bibliográfica alguna en la literatura consultada.

A) *Fármacos empleados.* — El hecho de haber intentado reemplazar en la mezcla lítica, la cloropromazina por hydergina, limitará este capítulo a un breve recuerdo farmacológico de la misma.

La Hydergina está constituida por tres derivados dihidrogenados de la ergotoxina, uno de los grupos químicos obtenidos del cornezuelo de centeno.

Estos derivados son: dihidroergocornina, dihidroergocristina y dihidroergocriptina. Se trata de polipéptidos, siendo el verdadero portador de su actividad farmacológica, el ácido lisérgico. De los múltiples aspectos farmacodinámicos de la hydergina, nos ocuparemos aquí solamente de aquellos que tienen relación directa con la hibernoterapia.

#### A) *Acción sobre el Sistema Nervioso Central*

1) Inhibición del reflejo presensible: la corriente de acción se mantiene en las fibras aferentes y desaparece en las eferentes.

2) Acción sobre el centro regulador diencefálico de la frecuencia

cardíaca (bradicardia central, parcialmente neutralizada por la atropina). Neutralización de la taquicardia cloropromazínica.

3) Acción sobre el centro vasomotor, reducción del tono vascular, vasoplejía periférica. (Rothlin).<sup>11</sup>

4) Acción sobre el centro termorregulador determinando hipotermia (en rigor esto es tanto central como periférico: termolisis).

Es interesante para la práctica, recordar con Huguenard, que en clínica, la Hydergina sola no puede determinar hipotermias profundas. Ello se logra solamente, incorporándola a la mezcla lítica y asociando crioterapia.

La hipotermia <sup>7</sup> se insinúa al cabo de una hora en los apiréticos —más tarde aún en los febriles— y dura de tres a ocho horas. La velocidad de la caída térmica depende: de las dosis empleadas, de la intensidad de la refrigeración y de la profundidad del sueño, logrados por los fármacos asociados.

Los efectos de su asociación a la cloropromazina son discutidos. Mientras Cahn y Melon <sup>12</sup> sostienen que entre ambas drogas no hay potencialización recíproca, y que en cambio la hydergina puede acentuar la hipotermia cloropromazínica al inyectarla en la fase eliminación de ésta, Campan y Lazorthes <sup>7</sup> al tratar de hipertermias de traumatizados de cráneo, resistentes al ampliactil, comprueban que el agregado de hydergina contribuye al descenso térmico y facilita la acción hibernante. La acentuación eventual de la hipotensión resultante de esta asociación, podría ser combatida con el agregado de ganglioplégicos (tetraetilamonio).<sup>11</sup> .Nosotros preferimos el calcio suministrado en forma preventiva.

5) Efecto sedante central. Este es más bien pobre, ya que la hydergina es un neurómoderador sin acción sobre la conciencia. El hibernado en estas condiciones no está profundamente dormido (hibernación en vigilia), Campan y Lazorthes <sup>7</sup> a no ser que se hayan agregado barbitúricos durante la inducción. Según Baer <sup>13</sup> refuerza la acción de los barbitúricos, efecto discutido por otros autores.

6) Protección contra la anoxia cerebral. Bajo la acción de la hydergina, se mantiene constante el débito de la arteria vertebral y no se altera la circulación cerebral, a pesar del descenso tensional, en los animales de experimentación <sup>14</sup> como en el ser humano.<sup>15</sup>

Jotten J.<sup>16</sup>, comprueba la mejoría de la circulación cerebral del convulsivo bajo la acción de la hydergina. Nó obstante ello, en anoxia provocada por la oclusión de la cava en perros hibernados, se demuestra que la normalización del electroencefalograma, es más rápida con cloropromazina que con hydergina.<sup>17</sup>

7) Acción anticonvulsiva. Si bien experiencias realizadas en animales <sup>16, 18</sup> parecen muy alentadoras, los resultados obtenidos en el

ser humano, son más discutibles. Así mientras Passouant y colaboradores<sup>19, 20, 21</sup> al tratar un nutrido grupo de epilépticos con hydergina, descubren en el E. E. G. descargas paroxismales hipersincrónicas bilaterales (¿acción sobre las formaciones?) Vizioli<sup>22</sup> afirma que no pudo reproducir estos resultados, que atribuye a la hiperventilación.

b) Acción sobre el Sistema Neurovegetativo.

Esta acción consiste en la disminución de la excitabilidad de los órganos efectores por estímulos simpáticos o adrenalínicos, y se manifiesta después de haberse estimulado la función respectiva por adrenalina o noradrenalina.

La inhibición de la función adrenalínica se manifiesta particularmente: a) sobre la hiperglucemia provocada por adrenalina.

b) Sobre la circulación (inversión del efecto adrenalínico).

c) Sobre las funciones que son frenadas por el sistema adrenérgico.

Rothlin<sup>23</sup> demostró que la dihidroergocristina aumenta en trescientas veces la dosis letal de adrenalina en la rata blanca.

Con respecto al lugar de acción simpaticolítica de la hydergina,<sup>20</sup> Blumstschli y colaboradores<sup>24</sup> creen que se produce en los centros simpáticos, probablemente en el hipotálamo.

La conclusión práctica que se desprende del examen de las propiedades adreno y simpaticolíticas de la hydergina, es la conveniencia de agregar un vagolítico al cocktail, ya que su acción en este sector se diferencia de la clorpromazina, activa solamente sobre la adrenalina y no sobre la noradrenalina.

c) Acción cardiocirculatoria.

Esta acción no tiene vínculo directo con la actividad hibernante de la hydergina. Nos ocupamos de ella, solamente para ilustrar, que en oposición a lo que acontece con la clorpromazina, en los electrocardiogramas obtenidos en hibernados con hydergina no se comprueba disminución de voltaje ni sobrecarga auricular derecha, Huguenard<sup>2</sup>.

El consumo de oxígeno se halla dentro de los límites normales<sup>25</sup>; aparte de ello, es interesante hacer notar que la hydergina parece moderar no solamente las taquicardias experimentales<sup>26</sup> sino también las provocadas por la clorpromazina y dietazina.

Los mismos autores, fijan el tiempo de latencia entre la inyección endovenosa de hydergina y la aparición del efecto bradicardizante, en unos treinta minutos.

Acción sobre la presión arterial: parecería que es nula en los normotensos; cuando existe, la diferencial es mayor y el índice oscilométrico mejor, que en el caso de la clorpromazina.

d) Efectos metabólicos.

La mayor parte de estos efectos se relacionan con la acción adrenolítica y noradrenolítica de la hydergina (inhibición de la hiperglucemia adrenalínica, por ejemplo).

Aumenta la excreción de agua y cloruro de sodio en el perro narcotizado.<sup>27</sup> Vodopivec<sup>28</sup> comprobó en el hombre que 0,02 mgr de hydergina por kilogramo de peso disminuyen la kaliuria. Si se pudiera comprobar un descenso simultáneo de la kaliemia (tal como encuentran Gyermek y Fekete citados en *Analecta* 1955<sup>29</sup> en el caso de la ergotamina y dihidroergotamina), se podría aceptar la posibilidad de una acción repolarizadora de la hydergina en el plano celular.

#### B) *Composición de la mezcla lítica. Dosis*

1) La mezcla base utilizada por nosotros se compone de hydergina y fenergan. A ellos se agregan un vagolítico, por las razones teóricas expuestas al hablar de la acción sobre el sistema neurovegetativo.

Algunas veces se agregó luminal durante la inducción y en casos de administración prolongada, calcio para contrarrestar la posible hipotensión.

2) Dosis utilizadas. No hemos llegado todavía a establecer dosis fijas de hydergina. Por el momento utilizamos 0,3 mg (1 ampolla) en niños pertenecientes al primer semestre, cuyo peso oscilaba entre 4 y 6 kg. La dosis utilizada en el segundo semestre ha llegado a dos ampollas (0,6 mgr) por inyección.

Como en el caso de la hibernoterapia con clorpromazina, es el niño el que da la pauta de las dosis, que no pueden fijarse por anticipado.

Las dosis de Fenergan fueron idénticas a las recomendadas por nosotros en la hibernación clásica (3-4 mgr por kilogramo dosis).

Las cantidades de Luminal que utilizamos son algo mayores. Hemos llegado en ocasiones a 5 mgr por kilogramo dosis al hacer la inducción.

Las de Diparcol fueron bien bajas. No hemos sobrepasado 1 cm<sup>3</sup> (5 centigramos) por inyección.

Bellafolina de acuerdo a las experiencias de Milani y Arsola<sup>30, 31</sup> se puede utilizar 0,06 a 0,12 mgr por inyección subcutánea en los primeros dos años de vida.

#### VIAS, TECNICAS Y RESULTADOS

La vía utilizada ha sido siempre la intramuscular. Hemos empleado hasta ahora dos técnicas distintas.

Técnica N° 1: En un principio, hemos intentado observar cómo

se comportaban los lactantes con procesos infecciosos de gravedad variable, si se los somete a hibernación exclusiva con el coctel de hydergina.

Esta técnica la realizamos inyectando la mezcla de hydergina, fenergán y diparcol o bellafolina, asociándole luminal y crioterapia ya que la rapidez con que se instala la hipotermia se relaciona directamente con la profundidad del sueño y con la frialdad del ambiente.

Si bien en algunos casos se ha llegado a un grado satisfactorio de hipotermia (35,8), en otros, ésta tardó demasiado en instalarse. Esta situación confirma las observaciones recogidas en la literatura según las cuales aún si se la emplea por vía endovenosa, la hydergina no actúa en forma tan espectacular como la cloropromazina en los febriles.

Frente a esta situación, en nuestros últimos casos, hemos utilizado la:

Técnica N° 2: Se inicia la hibernación con el coctel clásico de cloropromazina y fenergán. Obtenida la hipotermia se continúa con la mezcla de hydergina, fenergán y diparcol o bellafolina en las dosis indicadas cada 6 a 12 horas, según el caso. Si se vuelve a insinuar el ascenso térmico o la taquipnea, dosis mínimas y especiadas de cloropromazina (1 a 2 cm, una a dos veces por día) suelen ser suficientes para restablecer la hibernación completa.

Contrariamente a lo afirmado por Cahn y Melon<sup>21</sup> nuestra impresión empírica es que ambas drogas se potencializan recíprocamente. Por ello, en los rarísimos pero posibles casos de hipertermia resistente a la cloropromazina, creemos, con Campan y Lazorthes<sup>7</sup> que la asociación de la hydergina puede ser beneficiosa para acelerar el descenso térmico (Técnica N° 3).

## RESULTADOS

Hemos utilizado la técnica N° 1 en 4 dispepsias con hiperpirexia y en un caso de toxicosis. La técnica N° 2 fué utilizada en 2 casos de toxicosis, 1 caso de neumotórax espontáneo infectado y en 3 casos de dispepsia con hipertermia.

En el momento de presentar el trabajo, tenemos hibernados con la técnica N° 2, tres casos de trastornos nutritivos graves que evolucionan bien, pero que no consignamos por no haber sido dados de alta todavía.

## INDICACIONES

a) Profilácticas: recién nacido anóxico y preoperatorio en todas las edades.

b) Terapéuticas: procesos infecciosos agudos graves acompaña-

dos por el síndrome reaccional de Laborit. Preferimos la técnica descrita con el número 2, inyectando la mezcla de hydergina una vez lograda la hipotermia y la calma, obtenida mediante la inyección previa del coctel de cloropromazina.

La hydergina no está indicada como sintomática en trastornos respiratorios y en vómitos incoercibles. Su utilidad en los cuadros convulsivos es objeto de discusión por parte de los distintos autores.

#### COMENTARIO

Nuestra breve experiencia parece anticipar que la hydergina puede ser de utilidad en la práctica de la hibernoterapia. Los mejores resultados fueron obtenidos con la técnica N° 2, que permite un gran ahorro de cloropromazina, hecho no despreciable porque así se evitan los raros pero reales efectos secundarios de la misma.

El hecho de que ni la hipotermia ni el sueño son profundos, permite aliviar la tarea del personal destinado a vigilar los niños y facilita el manejo y la alimentación, volviendo de esta manera más "cómoda" la hibernación.

La absoluta falta de toxicidad de la hydergina es también un hecho no despreciable.

#### CONCLUSIONES

- 1º) La acción hipotermizante y simpaticolítica de la hydergina la coloca en el grupo de los fármacos hibernantes.
- 2º) La hipotermia obtenida con hydergina solamente, es demasiado superficial, como para tener valor práctico. Es más notable en cambio, si se la asocia con los demás integrantes de la mezcla lítica (un antihistamínico, un vagolítico, un barbitúrico) y con la crioterapia.
- 3º) En nuestra experiencia, la hydergina se ha mostrado más eficaz para mantener el estado de hibernación obtenido mediante la cloropromazina (técnica N° 2), que para determinar por sí sola.
- 4º) Dentro de sus ventajas, es importante recordar la falta de toxicidad, la depresión menos profunda de la conciencia y la neutralización de la taquicardia determinada por la cloropromazina.
- 5º) Sus indicaciones se superponen a las de la hibernoterapia en general. Hay que recordar, en cambio, su inoperancia en la patología respiratoria y en los vómitos incoercibles y su eficacia dudosa en las convulsiones subintrantes.
- 6º) Las dosis empleadas de hydergina fueron de 1 ampolla (0,3

mgr.) por inyección, en el primer semestre y de 2 ampollas en el segundo, cada seis a doce horas. La vía utilizada fué siempre la intramuscular.

## BIBLIOGRAFIA

1. Huguenard, P.: *Gaz. Méd. Franc.*, 60, 967: 1953.
2. Huguenard, P.: *Anesth. et Anal.* 11, 583: 1954.
3. Cedrato, A.; Armando, E. L. y Ray, A.: *Arch. Arg. de Ped.* 45, 214: 1956.
4. Taubenslag, L.: *Actas de las 7as. Jorn. Arg. de Ped.*, Río IV. 1956 (en prensa).
5. Crivelli, L. A.: *La Sem. Méd.* 108, 117: 1956.
6. Cautnaml, W. y col.: *Langenbecks Arch. Klin. Chir.*, 280, 105: 1954.
7. Campan, L. y Lazorthes, G.: *Anesth. et Anal.* 11, 598: 1954.
8. Lazorthes y Capan, L.: *Acta Neuroveget.* (Wien) 11, 275: 1955.
9. Bimar, J.; Trifaud, A. y Parsemain, S.: *Marseille Chir.* 7, 532: 1955.
10. Mjörner, G.; Haeger, K. y Rydh.: *Lancet*, 268, 409: 1955.
11. Rothlin, E.: *Actual Pharmacol.* VI serie, Masson: 1953.
12. Cann, J.; Méton, J. M. y col.: *Anesth. et Anal.*, 11, 513: 1954.
13. Baer, H.: *Journ. Suisse de Méd.*, 81, 495: 1951.
14. Taeschler, M. y col.: *Helv. Physiol. Acta.* 10, 120: 1952.
15. Hafkenschiel, J. H. y col.: *J. Clin. Invest.*, 29, 408: 1950.
16. Jöten, J.: *Arch. Psych. Neurol.* 187, 153: 1951.
17. Cant, J.s Dubrasquet, M. y Pierre, R.: *Anesth. Analgesie.* 11, 358: 1954.
18. Rothlin, E. y Certetti: *Helv. Physiol. Acta.* 10, 319: 1950.
19. Passouant, P.; Cadillac, J. y Minvielle: *Rev. Neur. Paris*, 91, 473: 1954.
20. Lafon, R.; Passouant, P. y col.: *Sém. des Hop.*, 29, 2581: 1953.
21. Passouant, P. y Minvielle, J.: *Rev. Neur. Paris*, 88, 365: 1953.
22. Vizoli, R.: *Riv. Neur. Nápoles*, 24, 795: 1954.
23. Rothlin, E.: *Bull. Acad. Suisse de Sci. Méd.*, 2, 249: 1947.
24. Bluntschli, H. J. y Goltz, R. H.: *Amer. Heart. Journ.*, 35, 873: 1948.
25. Meriel, P. y col.: *Rev. Path. Gén.*, 55, 921: 1955.
26. Malinkow y col.: *Rev. Arg. de Cardiol.*, 20, 78: 1953.
27. Blake, W. D.: *Fed. Proc.*, 11, 14: 1952.
28. Vodopivec: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 87, 118: 1951.
29. Gyermek, L. y Fekete: *Cit. en Analecta Sandoz*, 1955.
30. Milani, R. y Arsola, R.: *An. del 3er. Cong. Arg. de Anest.* 7951.
31. Wise, Tielman y Crawford: *Missouri Med.*, 51, 914: 1954.

## DISCUSION

● *Dr. Cedrato.* — Felicita al autor del trabajo y le agradece las referencias a los trabajos anteriores. Deja aclarado que en esas reuniones de invernantes o invernólogos, en la que fueron colaborando todo el año pasado, el grupo de gente joven constituido con los doctores Armando y Matera, junto al grupo de eminentes pediatras de gran experiencia como los Dres. Turró, Murtagh, Flaun y Taubenslag, nunca se discutieron paternidades, pues todas las conclusiones se obtuvieron luego de largas discusiones en las cuales coincidieron plenamente.

Con respecto a la Hidargyna, nuestra experiencia es muy limitada, solamente 4 casos en el Hospital de Clínicas, un caso en el Hospital de Niños, conjuntamente con el Dr. Matera. De los cuatro casos del Hospital de Clínicas, que seguimos con los Dres. Spinelli, Gamboa, Cortese y Cohan, hicieron en tres oportunidades la Hidargyna asociada de acuerdo a la técnica N° 2 que expresó el Dr. Taubenslag, y en uno asociada a los otros componentes del coctel. En el caso que se hizo asociada fué por la gravedad del cuadro clínico, una tetralogía de Fallot con una probable trombosis cerebral; una encefalitis muy grave; un recién nacido con hipogammaglobulinemia y un absceso abierto en meninges, que era resistente a la terapéutica de invernación uti-

lizada, usando la Hidargyna para potencializar la acción; el cuarto caso era una encefalitis grave, con trastornos de deglución y respiratorios, después de una neuroplejía, y donde aconsejamos la suspensión del Ampliactil.

Acerca de los dosis estamos en un todo de acuerdo con el Dr. Taubenslag, con quien casi semanalmente cotejamos valores. Hemos empezado con dosis bajas; ya en el trabajo presentado en las Jornadas de Río IV, en forma conjunta, se habían propuesto las dosis de 0,01 a 0,03 mlgrs. por kilogramo de peso, en la actualidad hemos ascendido en las dosis, y así en los casos graves comenzamos a usarla asociándola a la Cloropromazina, a las dosis de 0,03 a 0,06 mlgrs. por kilogramo de peso. Pero cuando se trató de hacer una invernación con Hidargyna, usamos las dosis de 0,1 mlgr. por kilogramo. No podemos hablar todavía de conclusiones ni de experiencia, sólo podemos decir que estamos en el tema y que trabajamos con esos fundamentos.

● *Dr. Blaustein.* — Pregunta si han observado con el uso del Ampliactil, lesiones hemorrágicas.

● *Dr. Taubenslag.* — Agradece la importante colaboración del Dr. Cedrato con quien están en un todo de acuerdo con todos los aspectos de la hibernoterapia. Con respecto a las dosis que menciona, repite que en este momento están en 1 ampolla en el primer semestre y 2 ampollas en el segundo semestre, cada 6 a 12 horas, pero que ello todavía no es definitivo, pues a pesar de la falta de toxicidad temen aumentar las dosis.

Al Dr. Blaustein: no han visto hemorragias imputables a la Cloropromazina en las experiencias realizadas.

## Proteínas y Lipoproteínas en el Suero de los Niños con Nefrosis Lipoidica (\*) (\*\*)

Dres. Prof. JUAN P. GARRAHAN, MAXIMO  
M. PRIETO y RODOLFO E. SENET

(Con la colaboración técnica de los  
Dres. Néstor Pagniez y Samuel Kaplán)

LA divulgación de los métodos de electroforesis ha permitido, en un tiempo relativamente breve, un conocimiento más afinado sobre las alteraciones proteicas y lipoproteicas en los niños nefróticos. Remitimos al lector a las consideraciones detalladas que pueden consultarse en los tratados de Gras (1), Wuhrmann y Wunderly (2) y las comunicaciones de diversos autores, ya sea sobre el proteinograma obtenido mediante electroforesis en papel (3) o por electroforesis libre (4, 5, 6) o bien sobre el lípidograma en las nefrosis (7, 8, 9, 10). En este trabajo expondremos nuestra experiencia y los comentarios que ella nos sugiere.

Hemos estudiado últimamente nueve niños nefróticos, cuyas edades oscilaban entre 22 meses y 11 años en el momento de la internación. En todos ellos se determinaron las proteínas y en cuatro de ellos las lipoproteínas mediante la electroforesis en papel. (Doctor Néstor Pagniez—Aparato L.K.V.; papel Karl Schleicher y Schüll, Nº 2.043 b—1 1/4 miliamp., 100 volt—16-18 hs.—colorante para proteínas: amidoschwarz 10 b para electroforesis; colorante para lipoproteínas: Sudan black (Gurr).

Hemos obtenido los resultados que transcribimos en el siguiente cuadro:

---

(\*) Presentado en la sesión de la S. A. P. del 11 de junio de 1957.

(\*\*) Instituto de Pediatría y Puericultura; Hospital de Clínicas, Sala VI;  
Jefe: Prof. Juan P. Garrahan.

	Prot.	Alb.	Glob.	Alfa 1	Alfa 2	Beta	Gama	Alfa lipopr.	Beta lipopr.	Rel. beta alfa Lpr.
L.G. 6ª . . . . .	5,20	2,47	2,73	0,28	1,04	0,74	0,67	10 %	90 %	9
Porcentaje		47,5		5,5	19,9	14,2	12,9			
H.H. 7ª . . . . .	5,30	2,58	2,72	0,24	0,93	0,79	0,75	16 %	84 %	5,3
Porcentaje		48,5		4,6	17,6	15	14,2			
A.G. 2ª . . . . .	3,80	0,61	3,19	0,04	1,90	0,98	0,27			
Porcentaje		15,5		1	50	25,8	7			
N.M. 5ª . . . . .	3,60	1,05	2,55	0,27	1,35	0,70	0,23			
Porcentaje		29		7	37,5	19,4	6,4			
M.B. 6ª . . . . .	3,10	0,91	2,19	0,13	1,81	0,13	0,10			
Porcentaje		30		4,1	52,3	4,1	3,33			
AMA 3ª . . . . .	4,25	0,56	3,69	0,24	2,15	0,53	0,77			
Porcentaje		13,1		5,7	50,5	12,3	18,1			
C.G. 4ª . . . . .	4,10	0,41	3,69	—	2,80	0,33	0,56	11 %	89 %	8,1
Porcentaje		9,5			69	8,2	13,3			
V.V. 20m. . . . .	3,50	0,71	2,79	0,10	2,15	0,26	0,28	6 %	94 %	15,6
Porcentaje		20,1		2,6	61,5	7,6	8,2			
R.C. 11ª . . . . .	4,10	1,28	2,82	0,19	1,62	0,49	0,52			
Porcentaje		31,2		4,6	39,6	12	12,6			

Podrá observarse la uniformidad de los resultados obtenidos. Efectivamente, se comprobó:

*Proteínas:* Descendidas en todos los casos.

*Albúminas:* Acentuada hipoalbuminemia (hasta 0,41 y 0,56 g %).

*Alfa 1, Glob.:* Normales en un caso; disminuidas en tres casos; aumento de los valores relativos en cinco casos.

*Alfa 2, Glob.:* Aumentadas en todos los casos (hasta 61 y 69 %).

*Beta glob.:* Valores relativos: aumento en cuatro casos, disminución en tres, normales los restantes. Valores absolutos: disminuídos en ocho casos y normal en uno.

*Gamma glob.:* Descenso en todos los casos (hasta 3,3 y 8,2 %).

*Alfa 1, Lipopr.:* Descendidas.

*Beta Lipoprot.:* Aumentadas.

Para valorar estos resultados se los comparó con los siguientes, considerados normales para segunda infancia: proteínas, 6,5-7,5 %; albúminas, 4-4,7 % (60-70 por ciento); globulinas, 2,5-3 g %; alfa 1 glob., 0,25 g % (3,5 %) Alfa 2 glob., 0,60 g % (8 %); beta glob., 0,90 g % (12,5 %); gama glob., 1,05-1,10 g % (16,5 por ciento); alfa 1 lipoprot., 28 %; beta lipoprot., 72 %; rel. beta/alfa lipoprot., 2,5.

A través de lo expuesto se verá la concordancia de nuestras observaciones con las que han publicado casi todos los autores que se ocuparon del tema, y se apreciará el valor de estas determinaciones en el diagnóstico de la enfermedad. En efecto, no puede satisfacer actualmente la simple determinación del índice albumina/globulina en presencia de una hipoproteinemia para caracterizar la disproteinemia

ESTRADA Y LIPOPROTEÍNAS DE LA SANGRE EN CASOS  
 DE DIABETES MELLITUS (Electroforesis en papel).

Prot.		PROT.-4,80g% ALB.-0,61g% (12,6%) GLOB.-4,19g% alfa1-0,20g% (4,2%) alfa2-2,80g% (58,7%) beta.-0,73g% (15%) gama.-0,46g% (9,50%) ALFALIPOPR-8% BETA LIPOPR-22% beta/alfa.-7,5
Lipopr.		
Prot.		PROT.-3,50g% ALB.-0,71g% (20,1%) GLOB.-3,50g% alfa1-0,10g% (2,6%) alfa2-2,15g% (61,5%) beta.-0,26g% (7,6%) gama.-0,28g% (8,2%) ALFALIPOPR-6% BETA LIPOPR-34% beta/alfa.-15,6
Lipopr.		
Prot.		PROT.-4,10g% ALB.-0,41g% (9,5%) GLOB.-3,69g% alfa1- — alfa2-2,80g% (69%) beta.-0,35g% (8,2%) gama.-0,56g% (13,3%) ALFALIPOPR-11% BETA LIPOPR-39% beta/alfa.-3,1
Lipopr.		

yacente en el fondo de la enfermedad. Lo que se observa en la nefrosis es algo más complejo: disminución simultánea de albúmina y gamma globulina y aumento a veces considerable de alfa 2-globulina; las alfa 1-y las beta globulinas pueden estar aumentadas pero ello no es constante. Por lo demás, debe aclararse que existe una divergencia entre los valores absolutos y relativos de estas dos fracciones, como se aprecia en el cuadro anterior. En cuanto a las beta lipoproteínas, varias veces ha sido señalado su aumento, tal como lo hallamos nosotros, coincidiendo con la disminución de las alfa lipoproteínas y el aumento del índice beta/alfa. La ubicación electroforética de las dos fracciones fué para nosotros la siguiente: entre albúmina y alfa 1-globulina para las lipoproteínas y entre alfa 2 y beta globulinas para las beta lipoproteínas. Las variantes registradas para las lipoproteínas constituyen un rasgo típico de la nefrosis, pero debe aclararse que en otros procesos pueden observarse las mismas alteraciones (hepatitis, arterioesclerosis, etcétera).

Queda señalada entonces la importancia del proteinograma en el diagnóstico de la enfermedad. Quizá un estudio ulterior más discriminativo en relación a las particularidades de cada caso contribuya a dar una noción más cabal de las variantes posibles de la enfermedad. Creemos que la investigación que nos ocupa tiene sin embargo un valor mucho mayor en el control de la evolución de estos enfermos, ya que es allí donde la alteración de las fracciones globulínicas y lipoproteicas puede marcar la persistencia del cuadro nefrótico con una exactitud muy superior a la que puede ofrecer el índice albúmina/globulina, especialmente en niños que han seguido un curso aparentemente bueno desde el punto de vista clínico. En cuanto al comportamiento del proteinograma con relación al tratamiento instituido, no hemos observado la corrección completa del trazado en ninguno de los niños tratados con hormonoterapia o con tiosemicarbazona, ni aun en aquellos que respondieron pronta y favorablemente a la terapéutica. En aquellos de evolución prolongada que han seguido un curso que podemos considerar como aceptablemente bueno, hemos apreciado una tendencia a la normalización. No hemos hallado un dato de valor pronóstico en las determinaciones efectuadas.

En el cuadro siguiente se puede apreciar la evolución de cinco niños a través de la determinación electroforética de proteínas y, en alguno, de lipoproteínas.

EVOLUCION DEL PROTEINOGRAMA EN NIÑOS  
CON NEFROSIS LIPOIDICA

	<i>Prot.</i>	<i>Alb.</i>	<i>Glob.</i>	<i>Alfa</i> <i>1</i>	<i>Alfa</i> <i>2</i>	<i>Beta</i>	<i>Gama</i>	<i>Alfa</i> <i>lipopr.</i>	<i>Beta</i> <i>lipopr.</i>	<i>Rel. Beta/</i> <i>Alfa lpr.</i>
1. L. G. 19/VI/56 .....	5,20	2,47	2,73	0,28	1,04	0,74	0,67	10 %	90 %	9
Porcentaje .....		47,5		5,5	19,9	14,2	12,9			
19/IX/56 .....	4,80	2,05	2,74	0,55	0,93	0,54	0,72	21 %	79 %	3,7
Porcentaje .....		43,5		11,5	19	11,2	14,8			
8/IV/57 .....	4,40	1,32	3,08	0,20	1,47	0,55	0,86	23 %	77 %	3,3
Porcentaje .....		30		4,0	33,4	12,5	19,5			
2. H. H., 30/VII/56 .....	5,30	2,58	2,72	0,24	0,93	0,79	0,75	16 %	84 %	5,3
Porcentaje .....		48,5		4,6	17,6	15	14,2			
7/XII/56 .....	3,50	0,83	2,67	0,14	1,47	0,41	0,65			
Porcentaje .....		24,4		3,9	42	11,7	18			
18/III/57 .....	6,70	4,38	2,32	0,21	0,85	0,48	0,78			
Porcentaje .....		65,2		3,1	12,8	7,3	11,6			
3. N. M., 14/XI/56 .....	3,60	1,05	2,55	0,27	1,35	0,70	0,23			
Porcentaje .....		29,7		7	37,5	19,4	6,4			
11/XII/56 .....	6	2,30	3,70	0,10	1,80	1,02	0,78			
Porcentaje .....		39,3		1,6	30	17	13,1			
8/IV/57 .....	4,80	0,61	4,19	0,20	2,80	0,73	0,46	8 %	92 %	7,5
Porcentaje .....		12,6		4,20	58,7	15	9,5			
4. V. V., 18/III/57 .....	3,50	0,71	2,79	0,10	2,15	0,26	0,28	6 %	94 %	15,6
Porcentaje .....		20,1		2,6	61,5	7,6	8,2			
15/IV/57 .....	4,10	1,23	2,87	0,20	1,27	0,82	0,58	41 %	58 %	1,4
Porcentaje .....		30		5	31	20	14			
5. C. G., 18/III/57 .....	4,10	0,41	3,69	—	2,80	0,33	0,56	11 %	89 %	8,1
Porcentaje .....		9,5			69	8,2	13,3			
15/IV/57 .....	3,40	0,41	2,99	0,11	2,10	0,34	0,44	15 %	85 %	5,6
Porcentaje .....		12		4	61	10	13			

En el primero de estos casos, los datos francamente patológicos del proteinograma no coinciden con el curso clínico de la enfermedad, ya que el niño mantiene un estado clínico óptimo desde hace 10 meses. Los casos 2 y 3 acompañan con bastante aproximación los altibajos registrados en la evolución. El N° 4 muestra una leve mejoría de las proteínas y una sorprendente inversión de la relación beta/alfa lipoproteínas en el curso de un mes y luego de haberse beneficiado con el uso de prednisolona. El N° 5 que, como el anterior, es de reciente observación, no arroja modificaciones substanciales luego de un mes de terapéutica con tiosemicarbazona, durante el cual el estado clínico empeoró.

Queremos recalcar, que, luego de la experiencia adquirida especialmente en otra serie de niños cuyos resultados haremos conocer en otra oportunidad, creemos que puede insistirse en el valor que estas determinaciones adquieren para estudiar en forma seriada el curso de la enfermedad, sobre todo en los casos de larga evolución que hayan sostenido varios años de normalidad. Hemos encontrado que algunos de ellos mantienen alteraciones proteicas y lipoproteicas que justifican una observación cuidadosa aunque ya se los hubiera dado por curados.

#### CONCLUSIONES

1. En todos los proteinogramas realizados se observó el descenso conjunto de albúmina y gama globulina y el aumento de alfa 2-globulina, en un cuadro caracterizado por la hipoproteinemia. Pudo observarse un aumento no constante de los valores relativos de las beta globulinas.
2. El lipoproteinograma mostró un aumento de las beta lipoproteínas y un descenso de las alfa lipoproteínas.
3. Las variaciones del proteinograma no siguen forzosamente la marcha clínica de la enfermedad y su determinación seriada tiene valor en el control de la evolución, máxime en los casos prolongados.
4. Consideramos que en el futuro interesará particularmente comprobar la evolución del lipoproteinograma en relación a la terapéutica y a la marcha del proceso, especialmente en aquellos niños aparentemente curados.

#### BIBLIOGRAFIA

1. *Gras, J.* — Proteínas plasmáticas. Ed. Jims, Barcelona, 1956.
2. *Wuhrmann, F., Wunderly, Ch.* — Las proteínas sanguíneas del hombre (trad. de la 2a. ed. alemana). Ed. Científico Médica, Barcelona, 1956.
3. *Hoofst, C., Clara R.* — *Acta Paediat.* 43:136, 1954.
4. *Longsworth, L. G., Mac Innes, D. A.* — *J. Exp. Med.* 71:77, 1944.
5. *Zeldis, L. D., Alling, E. L., MacCoord, A. B., Kulka, J. P.* — *J. Exp. Med.* 82:411, 1945.

6. Routh, J. I., Knapp, E. L., Kobayashi, C. K. — J. Pediat. 33:688, 1948.
7. Eder, H. A. — Lipoprotein physiology. Third annual conference on the nephrotic syndrome, The National Nephrosis Foundation, Inc. New York, 1951.
8. Hooft, C., Vãnderberghen, C., Van Belle, M. — Rev. Belge de Pathol. et Med. Exper. 25:155, 1956.
9. Nikkila, E. — Scandnav. J. Clin. & Lab. Invest. 5, supl. 8, 1953.
10. Swahn, B. — Scandnav. J. Clin. & Lab. Invest. 5, supl. 9, 1953.

## DISCUSION

• *Dr. Quesada, R.* — Coincidimos con el doctor Prieto en que no es solamente una modificaci3n en el metabolismo de las prote3nas sino que interviene indudablemente y en una forma mucho m3s marcada en los casos avanzados las lipoprote3nas; en los mismos casos en que ha mostrado el Dr. Prieto, se puede apreciar que aquellos en que la relaci3n entre la alfa dos y la beta-globulinas es bien evidente, se producen un desplazamiento hacia las beta-lipoprote3nas, hacia la banda de las beta-globulinas; en cambio en los otros el aumento de la beta-lipoprote3na ocupa el lugar de las alfa 2 globulina.

En lo que no coincidimos (y eso posiblemente es debido a las distintas etapas en que se toma el enfermo), es que en algunos casos nosotros hemos encontrado las gamma-globulinas aumentadas incluso para la edad que corresponde. La gamma-globulina sufre una baja que va del 17 % en la sangre del cord3n hasta los 13 a3os en los cuales se encuentra el 13 %. En un enfermo nosotros encontramos un aumento de la gamma-globulina que lleg3 al 22 %; quiz3s porque hubiera un proceso en que se generaron anticuerpos, ya que la gamma-globulina se vincula a ellos. Lo que parece realmente interesante es que las Alfa 2 y las Beta globulinas se mezclaron y la Gamma fuera desapareciendo y se corriera hacia el lugar de las beta-lipoprote3nas. Lo que falta realmente por estudiar son los distintos tipos de lipoprote3nas que podr3an quiz3 darnos no tanto el diagn3stico que est3 un tanto discutido, sino poder seguir la evoluci3n del enfermo y ver si la terap3utica sirve o no, ya que si el proteinograma no se modifica por la acci3n de determinadas hormonas es in3til insistir ya que el enfermo no va a ir a la mejor3a.

• *Prof. Garrahan J. P.* — Yo desear3a agregar algo como comunicante aunque el Dr. Prieto con el esmero que yo predico ha dicho todo. Primero conviene decir, para los que no est3n en el problema, que la electroforesis en el papel es tan interesante, exige un cuidado t3cnico extraordinario y una interpretaci3n m3s cuidadosa todav3a, de manera que nosotros confiamos en este m3todo porque tenemos la casi seguridad de la mayor perfecci3n de que podemos disponer en este momento; y esto es un homenaje al Dr. H. Pagniez. Si no se trabaja en esta forma son peligrosas y discutibles todas las deducciones. A m3 personalmente, despu3s de haber le3do y meditado lo de nefrosis especialmente, me entusiasma lo relativo a prote3nas; indudablemente, como lo ha dicho el Dr. Prieto, la investigaci3n de este diagrama de las prote3nas no significa la exigencia de este elemento para el diagn3stico. Muy lejos de nosotros estar3a que siempre hemos predicado la necesidad de proceder sumariamente y estar en los detalles de todas las investigaciones; no necesitamos en absoluto para diagnosticar nefrosis este procedimiento sino para estudiar la nefrosis, porque cabe pensar que un m3todo m3s afinado de la investigaci3n electrofor3tica junto a la cl3nica nos permita discriminar enfermos, justificar fracasos, o realizar pron3sticos. Esto desde luego es una reflexi3n imaginativa y te3rica que se justifica, dado el trastorno electrofor3tico proteico y uno de los detalles que anteriormente no ten3amos, cobra mucho inter3s en la lipoprote3na y esto es muy nuevo. Yo des-

taqué en el año 1954 en Santa Fe, en la comunicación sobre la etiología de las nefrosis con el Dr. Canevari, que los que han trabajado en esto decían que cuando se ha mejorado el enfermo, se ha normalizado el colesterol, etc., pero los datos de la lipoproteína mantienen irregularidad ante la normalidad del resto y eso se muestra por medio de la electroforesis.

Tres líneas de un relato que motivaron esta investigación muestran que esta misma alteración se encuentra en los arterioescleróticos. Si la investigación en esos nefróticos curados demuestra el mantenimiento de la alteración lipoproteica, lo del buen pronóstico que uno repite sistemáticamente no sé hasta qué punto puede ser cierto en la nefrosis, ya que unos casos de nefrosis curada durante 10 ó 15 años muestran que están realmente sanos, mientras que otros llegan a la insuficiencia renal por el camino de la nefroesclerosis, de manera que a ese grupo del 30 al 50 % de nefróticos curados seguirlos observando con este procedimiento tiene el mayor interés en algunos casos; uno especialmente que se lo considera completamente curado en el año 1945, con 12 años de observación, se encuentra en perfectas condiciones 14 a 15 años de edad, que vamos a volver a tomar para realizar estas investigaciones, que es el más largo que yo tengo en el control de su evolución.

En estos últimos días tenemos la inquietud por otro caso, en el cual el doctor Miatello del Servicio del Prof. Fustinoni, y el Prof. Padilla han estudiado la punción renal y nos han informado que han visto una paciente de 18 años por su insuficiencia renal a la que la biopsia ha mostrado una arterioesclerosis sin otra alteración y que fuera tratada hace 12 años en nuestra sala con una nefrosis que mejoró, se perdió de vista, que no pudimos hallar su historia y que el estudio anatomopatológico no muestra alteración glomerular y que nos afirma en nuestra posición de que la insuficiencia renal del nefrótico no es la misma que la del nefrítico.

El estudio de las lipoproteínas nos parece novedoso y debe realizarse con una cuidadosa técnica. A propósito de algo que le oí decir al Dr. Quesada y esto no es una discusión, a propósito del metabolismo de los lípidos, que hay experiencias que demuestran que parte del trastorno del colesterol y la persistencia del colesterol aumentado se deben a una falta de depuración del colesterol en el tejido y es un argumento en favor del predominio del factor renal en la nefrosis, como hay tendencia a admitirlo en el conjunto de experimentadores que se han ocupado del problema. El argumento de la naturaleza metabólica de la enfermedad está en discusión porque existe una falla de la depuración del colesterol por el riñón.

• *Dr. Prieto, M. M.* — He observado con respecto a lo que dijo el Dr. Quesada del desplazamiento de la beta-lipoproteína es evidente, lo dije en la proyección y coincidimos.

Con respecto a lo que él comunica del aumento de la gamma-globulina en algunos casos hasta de un 22 %, eso está referido en la literatura en la Revista de Clínica Española del año 1954, en que los autores hacen figurar una serie de 8 casos de síndrome nefrótico en el adulto y en casi todos ellos notan aumento de la gamma-globulina. Quisiera agregar que el hecho de que la gamma-globulina esté disminuída en la nefrosis no es una condición sine qua non en el diagnóstico de la misma, ya que las alteraciones de las fracciones proteicas tienen su importancia considerándolas en conjunto, lo que valdría sería considerar el descenso de las albúminas, el aumento de las alfa 2, el aumento de las betas, según dicen algunos autores, y el descenso de la gamma-globulina, que en algunas condiciones referidas en la literatura o en la que nos trae el Dr. Quesada, podrían estar las cifras de gamma-globulina normales o aumentadas. Respecto a lo que él ha dicho

en cuanto al valor de las lipoproteínas en la consideración de la evolución coincidimos plenamente, como lo ha comentado el Dr. Garrahan, es la mejor respuesta que podríamos decirle especialmente en los niños estudiados después de muchos años de evolución muy favorable. El Dr. Quesada añade por otra parte un concepto muy interesante, que no hemos estudiado en lo que se refiere a diferenciar los diversos tipos de lipoproteínas en el suero de los niños nefróticos, que por supuesto estoy muy de acuerdo, y que podríamos ir mucho más allá; yo pensaría que lo que habría que diferenciar tal vez son los distintos tipos de proteínas y todo lo que estuviera vinculado a la molécula proteica, entre ellas muy especialmente las lipoproteínas y todo ello se podría hacer más fácilmente cuando supiéramos qué es una lipoproteína exactamente, ya que hablamos de ella con mucha propiedad, pero que la gente que conoce muy bien estos problemas se refiere con más inseguridad a la constitución de las mismas, de la que no se conoce siquiera el modo de unión a las diferentes fracciones proteicas.

## Sobre cuatro casos de encefalomiелitis por vacuna antirrábica (Tres mortales) \*

PROF. ENRIQUE SUJOY (\*\*), DR. JOSE  
ENRIQUE MOSQUERA (\*\*\*) y DR. LEON  
PALAIS (\*\*\*\*).

PRESENTAMOS en este trabajo cuatro casos de niños vacunados contra la rabia y que hicieron como complicación de dicha vacunación una encefalomiелitis, habiendo fallecido tres de los enfermitos.

En fecha reciente, presentamos a la "Sociedad Argentina de Pediatría", otros dos casos de encefalomiелitis por vacuna antivariólica y de los que falleció uno de los niños enfermos.

Para los que tuvieran la sospecha aún leve, de que nuestra opinión es adversa a la vacunación en general, declaramos desde ya, nuestra absoluta adhesión a las vacunaciones como la antidiftérica, antirrábica, antivariólica, etcétera, que constituyen jalones gloriosos en la historia médica.

Deseamos solamente mostrar algunos de sus excepcionales e infrecuentes peligros, con la intención de que sean recogidos por quienes en el laboratorio puedan hallar con el tiempo las causas de estos fracasos que si bien raros, no dejan de ser dolorosos.

A continuación exponemos suscintamente las historias clínicas de estos cuatro enfermos.

Caso 1.— H.C. 25.008. O.O.B. 5 años. Ingresa el día 19 de setiembre de 1956.  
*Antecedentes hereditarios y personales:* Sin importancia.

*Enfermedad actual:* Es mordido el día 26 de agosto de 1956 en la mejilla izquierda por un perro, cuya observación posterior reveló no hallarse rabioso.

Se comienza la vacunación en la localidad en donde vive, el mismo día en que es mordido con dos vacunas diarias.

---

(\*) Trabajo presentado en la Sesión de la S.A.P. del 25 de junio de 1957.

(\*\*) Profesor adjunto de Clínica Pediátrica y Puericultura de la Facultad de Medicina de Buenos Aires. Jefe del Servicio de la Sala XIII del Hospital de Niños de Buenos Aires.

(\*\*\*) Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Niños de Buenos Aires.

(\*\*\*\*) Médico de la Sala XIII del Hospital de Niños de Buenos Aires.

El día 16 de setiembre se despierta decaído y triste, con 40° de temperatura a la que se agrega luego sacudidas clónicas, opistótonos y algunas alucinaciones.

Al día siguiente aparece sopor y retención urinaria.

El día 18 si bien se halla más lúcido, tiene insomnio, con incontinencia de orina y materias fecales, con dolor en pie izquierdo.

El día 19 tiene sopor, opistótonos, sobresaltos y cervicoplejía.

En el Servicio se constata que el niño se halla somnoliento, estado en el que intercalan períodos de excitación. Se queja frecuentemente y pronuncia frases sin coherencia y con voz apagada.

Tiene movimientos carfológicos de brazos, bostezos y mirada estrábica.

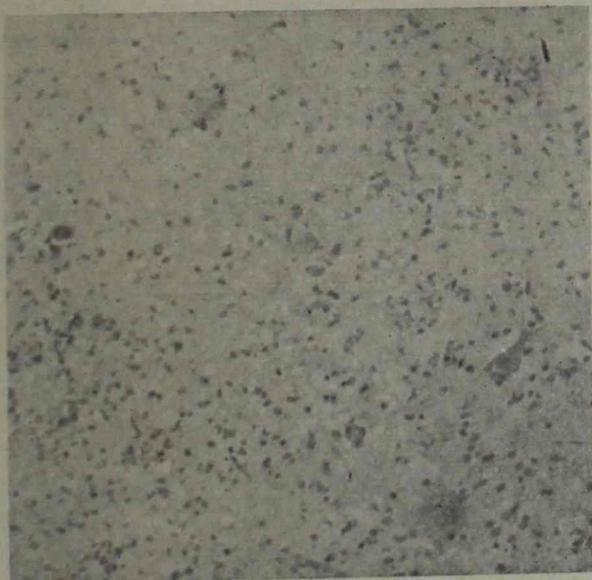


FIG. 1. — Aspecto panorámico de una porción de encéfalo. Se observan cúmulos de elementos gliales y linfocitarios en la sustancia fundamental (1). En (2) células ganglionares con discreta satelosis

A nivel de la mejilla izquierda se ven restos de la mordedura del perro.

*Aparato respiratorio:* Sin mayores particularidades con excepción de una relativa polipnea.

*Aparato circulatorio:* Taquicardia. Resto sin particularidades.

*Aparato digestivo:* Mucosa bucal roja con fauces congestivas. Incontinencia de esfínteres.

*Sistema muscular:* Ligera hipotonía de gemelares y muslo izquierdo.

*Sistema nervioso:* Paresia facial izquierda. Nistagmus vertical. Arreflexia cutáneo-abdominal bilateral y cremasteriana bilateral.

Rigidez raquídea intensa. Signos de Kernig, y Brudzinsky positivos. Reflejos plantares y osteotendinosos, no se obtienen por momentos. Fuerza muscular disminuída en ambos miembros inferiores especialmente el izquierdo. Disartria. Incontinencia urinaria y fecal.

*Evolución:* Día 20. Crisis convulsivas con hipertermia. Aparecen parálisis intercostal y diafragmática que obliga a colocarlo en pulmotor con presión negativa de 20 y positiva de 8.

*Exámenes de laboratorio:* L.C.R. 19 de setiembre de 1956 Pandy - Posit. (+); cloruros, 7,65 grs; Nonne-Appelt. (+); Rose Jones (-); albúmina, 0,22 grs; Citológico: 420 elementos con leve predominio de polimorfonucleares, regular cantidad de mononucleares grandes.

*Exámen de sangre:* Neutrófilos, 93 %; linfocitos, 6 %; mononucleares, 1 %.

*Diagnóstico:* Encefalomiелitis postvaccinal.

*Tratamiento:* Terramicina, 0,050 x 4; Benadryl, 1 cc. x 2; Acth, 25 U. x 3; sueros glucosados y fisiológico, 250 cc. x 2.

*Histología macroscópica:* Marcada congestión renal pasiva bilateral. Atelectasia total del lóbulo pulmonar inferior y superior derecho. Marcado edema de todo el pulmón derecho. Bronquios con exudado mucoso. Pulmón izquierdo insuflado. Valvulitis hemorrágica de la válvula aórtica y de la mitral. Esplenitis aguda. Duodenitis. Úlcera aguda del píloro. (La histología microscópica es expuesta conjuntamente con el caso 3.)

CASO 2. — L.G. 10 años. Ingresa el día 20 de mayo de 1926.

*Antecedentes hereditarios y personales:* Sin importancia.

*Enfermedad actual:* 28 días antes de su ingreso es mordido por un perro al parecer sano. A los 8 días de su mordedura se comienza la vacunación reforzada mañana y tarde, que se suspende recién tres días antes de su internación.

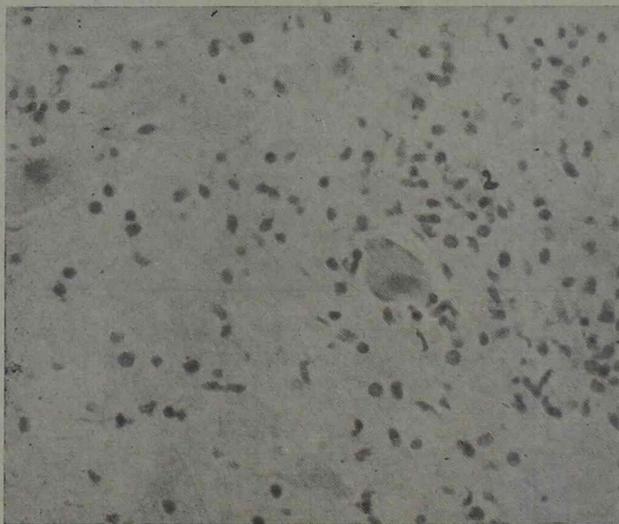


FIG. 2. — Otro elemento ganglionar con franca satelosis y deformación del núcleo (1) En (2) cúmulo de elementos oligoneurogliales y linfocitarios (cuerpos de Babes)

Hace 8 días que se queja de cefaleas y dolores a nivel de los cuatro miembros. Se halla nauseoso y con lesiones de urticaria a nivel de región interna del muslo izquierdo.

Hace tres días es enviado del colegio por hallarse febril, con vómitos biliosos y dolor en hipocondrio derecho.

Los días 19 y 20 o sea hasta su internación, sigue con los mismos síntomas, agregándose durante este último día, obnubilación marcada, Kernig, Brudzinsky, abolición de reflejos cutáneos abdominales y cremasterianos e incontinencia de orina.

En el Servicio se comprueba que si bien el niño se hallaba obnubilado ésta no era total, contestando en ciertos momentos a las preguntas.

Se observa restos de cicatriz de la mordedura del perro a nivel del brazo derecho.

En aparato respiratorio, circulatorio y digestivo nada de particular, con excepción de ligera taquicardia.

En sistema nervioso, se observa: hiperreflexia patelar y aquiliana, del lado derecho. Esbozos de clonus de pie y Babinsky.

Los reflejos cutáneoabdominales y cremasterianos son difíciles de obtener. Kernig y Brudzinsky positivos.

La punción lumbar revela lo siguiente.

L.C.R., 21 de mayo de 1956: Albúmina, 0,34 grs %; Glucosa, 0,74 grs %; Cloruros, 7,12 grs %; N. Appelt neg.; Pandy neg.; Citológico, 48 elem. a predominio polim.

Examen de ojos: Ojo derecho, papilas pálidas; ojo izquierdo, papilas pálidas y borrosas.

Tratamiento: Se le administra: Acth, 20 U. x 3; Benadryl, 1 ampolla x 3; sueros; condicional; antibióticos; terramicina.

Evoluciona favorablemente, desapareciendo su sintomatología patológica en los días subsiguientes.

La radiografía de tórax y las reacciones tuberculínicas fueron negativas, así como el examen de orina.

El examen de sangre reveló una discreta anemia y una eritrosedimentación alta.

Se lo da de alta el día 26 de mayo, casi totalmente curado, con indicaciones a seguir en su domicilio y a volver al Servicio para su ulterior examen.

CASO 3. — D.F. 2 años. Ingresa el día 3 de setiembre de 1956.

Antecedentes hereditarios y personales: Sin importancia, con excepción del padre que ha sufrido una intervención de cerebro y es nervioso. Ignora diagnóstico de su enfermedad.

Enfermedad actual: Hace 20 días fué mordido por un perro a nivel del cuero cabelludo, produciéndole una herida que se sutura.

Dos días después de su mordedura se comienza el tratamiento antirrábico: que se sigue durante seis días y luego se abandona.

El día 2 de setiembre, comienza a tener fiebre, temblor y claudicación a nivel del miembro inferior derecho que le impide mantenerse en pie.

El día de su ingreso aparecen convulsiones y terror de caerse de la cama. Después de 20 días de haber mordido al niño, el perro se halla sano.

Estado actual: Niño semiobnubilado y con 40° de temperatura.

Cráneo: Herida en cuero cabelludo.

Aparato circulatorio: Corazón normal pero taquicárdico (130). Tensión Mx-9 y Mn-7.

Aparatos respiratorio y digestivo: Sin particularidades. Bazo e hígado normales.

Sistema gínitourinario: Normal.

Sistema nervioso y psiquismo: Paraplejía inferior con tono abolido. Reflejos patelares abolidos. Motilidad activa solamente a nivel de los pies. Cutáneoabdominales: difíciles de obtener. Escrotales superficiales y profundos: abolidos.

No hay hidrofobia ni aerofobia, hallándose la deglución conservada.

Ojos: Fotofobia. Motilidad extrínseca conservada.

El L.C.R. es límpido, con 0,20 grs % de albúmina pero con 120 linfocitos por mm<sup>3</sup>.

*Evolución:* Al producirse una gran obstrucción por secreciones, se hace una traqueotomía. Aparecen accesos convulsivos subintrantes, hipertonia de ambos miembros superiores, cianosis con trastornos respiratorios, por lo que se intenta colocarlo en el pulmoter, del que hay que sacarlo por no adaptarse y excitarse intensamente.

Sobreviene un paro respiratorio del que sale pero a la media hora hace un colapso. No orina un tiempo y luego elimina orinas mucosanguinolentas.

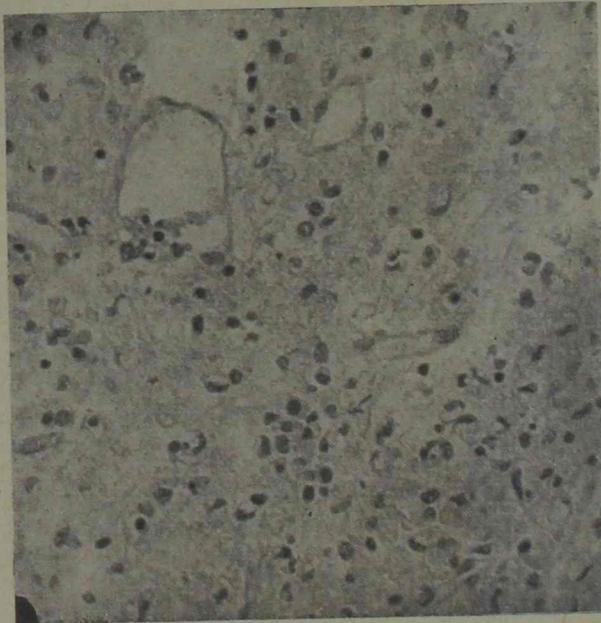


FIG. 3.— En este corte se puede observar otro cúmulo de elementos linfocitarios y gliales

Se hace hibernación completa con Ampliactil, Fenegan y Dipareol, mejorando algo pero hace otro paro respiratorio por lo que se vuelve a colocar en pulmoter donde hace un paro cardíaco del que sale con tratamiento adecuado.

Un nuevo paro cardíaco imposible de yugular termina con la vida del enfermo.

*Tratamiento instituido:* Benadryl, 1 cc. x 4; Darrow, 200 cc.; sueros fisiológico y glucosado, 250 cc.; solución 6<sup>o</sup> Molar, 250 cc.; Terramicina, 100 mgs x 3; vitamina C, Apliactil, Dipareol, Fenegan, 1 amp. c/u. disuelto en 500 cc. de solución Dextrosa al 5 %.

El ionograma reveló lo siguiente:

			<i>Normal</i>
Sodio plasmático .....	120	mq.	142 mq.
Potasio .....	2,9	mq.	5 mq.
Cloro .....	88	mq.	103 mq.
Bicarbonato .....	27,20	mq.	27 mq.
Hematócrito .....	36	%	45 %

*Examen anatómopatológico (macroscópico):* Atelectasia del lóbulo inferior izquierdo. Congestión del resto de los lóbulos pulmonres. Edema del miocardio. Herida de traqueotomía con traqueítis. Hepatomegalia discreta con congestión y edema. Esplenitis subaguda. Congestión bilateral del tipo activo.

CASO 4. — J.S. 8 años. Ingresa el 27 de setiembre de 1955.

*Antecedentes hereditarios y personales:* Sin importancia.

*Enfermedad actual:* Es mordido por un perro en región tenar derecha el 20 de agosto de 1955, cuatro días después comienza el tratamiento antirrábico, que se realiza totalmente, no observándose durante el mismo ninguna clase de trastornos.

Quince días después de finalizado, comienza con fiebre (24 de setiembre de 1955). El 25 aparece claudicación de ambos miembros inferiores y comienza a tener alucinaciones visuales mientras que la fiebre sigue alta.

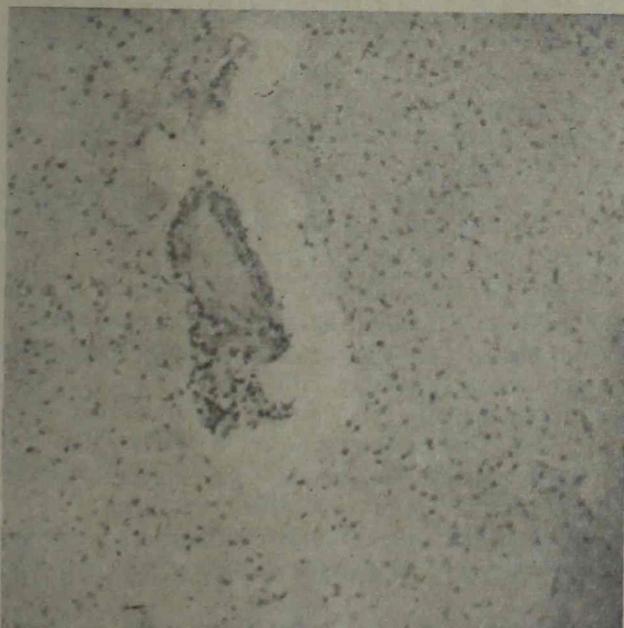


FIG. 4. — Arteriola que muestra en su porción adventicia un marcado infiltrado linfocitario

El día 27 es internado en nuestro Servicio en donde se comprueba que el niño se halla estuporoso.

En aparato respiratorio y digestivo nada de particular con excepción de una discreta hepatomegalia. En aparato circulatorio, taquicardia (120).

*Sistema nervioso:* Paraplejía flácida de miembros inferiores. En miembros superiores, tonismo ligeramente aumentado con reflejos bicipitales y tricipitales conservados. Sensibilidad dolorosa y térmica ligeramente disminuída. Cutáneo-abdominales y cremasterianos abolidos.

*Psiquismo:* Ligera obnubilación intelectual. Esta aumenta en los días subsiguientes sin que aparezca en ningún momento ni hidrofobia ni aerofobia.

Se produce una paresia progresiva de los músculos intercostales con dificultad de la respiración.

Aparece anuria, con falta de evacuación intestinal. La paresia se hace parálisis, que toma diafragma, falleciendo el niño por paro cardíaco.

El L.C.R. reveló lo siguiente:

Pandy; N. Appelt deb. pos.; Albúmina, 0,30 grs.; células, 328 por mm<sup>3</sup>.

*Tratamiento:* Acth, 25 U. x 2; Ampliactil, 0,004 mgs x kg de peso; sueros; sincortyl; tóxicos cardíacos.

*Examen histológico* (microscópico) de los casos 1 y 2: Siendo similares los datos obtenidos en el examen histológico de los casos 1 y 2 se exponen en conjunto.

### ENCEFALÓ

La observación panorámica muestra en el caso 3, dilatación de las arteriolas y capilares, algunos de los cuales muestran dilatación de los espacios Virchow-Robin. Este infiltrado es mayor en el caso 1 y está constituido por elementos linfocitarios, algunos plasmocitos predominando los monocitarios.

Aparte de este infiltrado adventicial, se observan pequeños y numerosos focos de elementos neurogliales (oligodendroglia) redondeados o deformados, aislados, predominando en la sustancia gris; estos islotes en algunos sectores, comprometen a elementos celulares ganglionares de distintos tamaños. Este proceso adquiere mayor intensidad en el caso 1.

Examinados a gran aumento muestran algunas células ganglionares de aspecto normal, otras en su mayoría muestran estado homogéneo de citoplasma, con conservación de estructura nuclear y nucleonar.

Hay otros focos y son bastantes numerosos y le dan el sello de afección con cierto carácter de especificidad el estado vacuolado del citoplasma, con leves alteraciones nucleares, que en otras muestra mayor compromiso, colocados excéntricamente en uno de los polos y sobre el borde celular.

En algunas células se observan algunas vesículas sobre el borde celular y en otras la alteración ocupa el citoplasma sin núcleo visible.

Restos de células ganglionares con adiposis y algunas "gitter cells" se descubren en estos focos.

Se observa también satelosis, caracterizada por la presencia de varios elementos oligodendrogliales que en número de tres o más elementos se disponen a su alrededor.

En la sustancia blanca, en la vecindad de los vasos con distinta intensidad de infiltración, se observan alteraciones de tipo necrosante o degenerativo.

Focos de alteración mielínica.

Las meninges muestran espesamiento anormal de los espacios subaracnoideos con vasos dilatados, hiperhémicos. Escaso infiltrado difuso, leucocitario.

Tanto en uno como en otro caso, la infiltración y los caracteres descriptos se encuentran en todos los sectores del encéfalo.

En el bulbo el infiltrado compromete seriamente, en forma de grupos, distintos sectores de las células ganglionares.

Especial interés despertó la investigación de los cuerpos de Negri, para ello además de las coloraciones de rutina con hemalumbre, eritrosina, se realizaron preparaciones con Lentz y Seller, no encontrándose después de una observación exhaustiva, ninguna masa citoplasmática coloreable por la eosina (especificidad de afinidad tintoreal).

En el asta de Hamon la investigación que mereció la mayor atención resultó negativa, observándose en esta zona solamente un discreto infiltrado sin compromiso de las estructuras.

## MEDULA

Tanto en uno como en otro caso se observó intensa infiltración de toda la sustancia gris. Este infiltrado predominantemente glial era difuso e interesaba por igual a la porción anterior y posterior de las astas cuyas raíces infiltraba notablemente.

Los cúmulos de elementos gliales y células ganglionares, cuyas alteraciones eran similares a las descritas en el cerebro presentaban las unidades mencionadas por Babes, consideradas específicas.

Los ganglios nerviosos no mostraron lesiones importantes (algún defecto de colorabilidad); tampoco mostraron alteraciones los cilindroejes.

En la médula la infiltración era generalizada a todos los sectores metaméricos observados y la infiltración de los espacios perivasculares era intensa, ya que en el surco anterior del caso 1 se observó el máximo de infiltración.

Sólo se observaron algunos pequeños focos hemorrágicos extravasculares en la zona de la sustancia gris.

## RESUMEN

Se observaron pues graves lesiones encefalomiélicas, no observándose en el resto de los órganos como es habitual lesiones específicas, observándose solamente una miocarditis en el caso 3.

## COMENTARIO

Trabajos recientes han aclarado en parte la razón del peligro ante la vacunación antirrábica, pero antes de exponer los resultados de dichos trabajos, de laboratorio, deseamos citar las más modernas opiniones sobre la real frecuencia de esta complicación, ya que ante tres casos de muerte de cuatro enfermos que fueron tratados (creemos nosotros correctamente), siguiendo las directivas terapéuticas más modernas, nos preguntamos si el remedio no sería peor que el mal, es decir si el niño a quien se somete a la vacunación, no corre un riesgo mayor que el mordido a quien no se trata en absoluto.

Veremos por la experiencia de los autores que más se han ocupado de esta desgraciada complicación, que no es así; es decir que la vacunación antirrábica disminuye enormemente la mortalidad por rabia de los niños mordidos.

Uno de los trabajos quizá más completos sobre dicho tema, es el Apelbaum-Greemberg y Nelson del año 1953, sobre las complicaciones de la vacuna antirrábica.

Estos autores dicen, que registraron en la ciudad de New York 44 casos de encefalomiélica por vacunación antirrábica entre los años 1948 - 51.

La vacuna empleada fué la Semple y los 44 casos fueron seguidos por los autores.

Tratan de hallar la causa de la aparición de la encefalomiélica por la vacunación antirrábica y citan los trabajos de Rivers-Sprunt

y Bery, quienes pudieron reproducir esta complicación con la inyección de tejido cerebral ("Observations on attempts to produce acute disseminated encephalomyelitis in monkey", J. exp. Méd. 58:39-1 33).

En años posteriores otros autores pudieron corroborar las experiencias efectuadas por los autores arriba citados (quienes lo hicieron en monos) en otros animales como el perro, con inyecciones de virus inactivado por fenol en cerebro de caballo.

Lewis (citado por Appelbaum y colab.) encontró anticuerpos anticerebro en animales de laboratorio, inyectando sustancia cerebral (J. Immunol, 24:193-19333) y Kirk y Ecker, descubrieron que los anticuerpos hacia tejido cerebral son también producidos en el ser humano que recibió vacuna antirrábica (Proc. Exper. Biol. and Med. 70:734-1949).

En el año 1950 Kopronsky y Le Bell, publicaron en el "Am. J. Hyg. (51:292-1950), los resultados obtenidos en 50 personas que recibieron la vacuna Semple. Hallaron anticuerpos fijación del complemento hacia el tejido cerebral en el 50 % de 34 personas que recibieron tratamiento durante 14 días, mientras que 16 que solamente recibieron 7 días de tratamiento no tenían dichos anticuerpos.

Hallaron igualmente que dos de tres personas que hicieron encefalomiélitis, tenían títulos altos contra el tejido cerebral. Igual hallazgo hicieron Kirk y Ecker en un niño que hizo una encefalomiélitis.

Van Rooyen y Rhodes (Virus Diseases of man, 1948, pág. 876) se adhieren a las ideas sostenidas por Kopronsky y Le Bell.

Kabat-Wolf y Bezer (citados por Blatt y Lepper (Am. J. of Dis. of Child, V. 86, N° 4, oct. 1953, ág. 395) inocularon a un grupo de monos jóvenes y sanos (*Macacus Rhesus*) emulsiones fenolizadas de cerebro de conejos adultos y a otro grupo de los mismos animales con agregado de la mezcla de Freund (aceite de parafina con bacilos tuberculosos triturados).

Se dieron 3 inyecciones intramusculares con una semana de intervalo.

Al cabo de tres a cuatro semanas aparecieron en los animales de experiencia, ataxia, monoplejía, parálisis ocular y temblor.

Toda esta sintomatología podía evitarse, cuando se inyectaba tejido pulmonar de conejo o cerebro fetal de conejo, libre de mielina, más la mezcla de parafina y bacilos tuberculosos.

Según Wakisman y Morrison (citados por Blat y Leper), el mecanismo de acción del constituyente normal del tejido nervioso homólogo, es una sensibilidad del tipo tuberculínico, dirigido hacia uno o más elementos del tejido nervioso del conejo.

Demostraron estos mismos autores en la encefalitis isoalérgica

experimental que los tests intracutáneos con médula espinal homóloga, suspendida en sal, dan reacciones con gruesas características histológicas de la respuesta tuberculínica. Esta reacción cutánea no puede ser transferida pasivamente con grandes cantidades de suero.

El desarrollo de la reacción cutánea de piel se halla correlacionada con el desarrollo de la encefalomiелitis experimental, ambos en grado y en tiempo.

Y siguiendo estos estudios de un interés enorme para aclarar el problema, Olitzky y Tal (citados por Blat y Leper) hallaron que los protolípidos A B de Folch y Lees (constituyentes normales del tejido cerebral bovino) más el agregado de la mezcla de Freund, serían capaces de dar en el ratón, encefalomiелitis aguda diseminada, imposible de distinguir de la que produce la inyección de tejido cerebral total.

Llegan estos últimos autores a la conclusión de que estos proteolípidos A y B de Folch y Lees contendrían prácticamente todos los agentes encefalíticogénicos que se hallan en el cerebro.

El estudio de la correlación entre la sensibilidad cutánea y la reacción a la vacuna demostró que siete enfermos que mostraron una reacción frente a la vacuna tuvieron igualmente una reacción cutánea positiva.

Cuarenta y cinco personas que se hallaban entre el 10º y 14º día del tratamiento con la vacuna antirrábica, sin haber presentado ninguna reacción clínica, presentaron una reacción cutánea en el 60 % de los mismos, mientras que dicha reacción fué totalmente negativa en 39 personas que no habían recibido tratamiento antirrábico.

En 17 años, según Appelbaum y colab. fueron inyectados con vacuna antirrábica en la ciudad de Nueva York, 42.525 personas, que recibieron un total de 358.027 inyecciones de vacuna Semple.

Se considera que una de cada 2.025 personas tratadas, hicieron una complicación nerviosa por la vacuna.

En cambio Greenwood, del Instituto Pasteur de París, halló un caso por cada 9.073 vacunados.

Sellers de Georgia registra un caso por cada 7.200 personas.

Port y Pearson comunican un caso por 600 tratados.

Como se ve las estadísticas no pueden ser más dispares.

De que existe una relación estrecha entre el número de inyecciones colocadas y la frecuencia en la aparición de la encefalomiелitis, no cabe ninguna duda y es así que Appelbaum y colab. comunican 9 casos de encefalomiелitis en 6.365 personas que recibieron la serie completa de inyecciones o sea una por cada 454 personas; en cambio se produjo solamente un caso por cada 2.190 personas tratadas, cuando los mismos recibieron solamente 7 o menos inyecciones.

La prueba evidente de la eficacia de la vacuna, a pesar de lo ingrato de sus complicaciones, la dan las siguientes cifras.

De 698.605 personas vacunadas en el Instituto Pasteur de París (Grenwood), hubo 2.764 muertes o sea el 0,4 %.

Entre las 707 personas mordidas entre los años 1935 y 48 en la ciudad de New York, hubo seis casos de rabia (de los que sólo 2 recibieron tratamiento), todos mortales (sólo 8 de las personas mordidas no recibieron tratamiento).

Si se considera que la rabia se presenta entre el 5 y 15 % de las personas mordidas se llega a la conclusión de que en estas 699 personas (707-8 no vacunados) debían haberse presentado entre 35 y 106 casos de rabia. Se tiene pues que la vacunación logró salvar entre 33 y 104 personas.

Y para que no quede duda de la real eficacia de la vacunación antirrábica citamos la estadística de Coonor del Instituto Pasteur del Sur de la India, quien usando la vacuna Semple obtiene los siguientes resultados:

Total de casos observados .....	987
Tratados .....	898
Muertes entre los tratados .....	8 (0,9 %)
No tratados o incompletamente tratados ..	89
Muertes entre estos enfermos .....	28 (31,4 %)

Pero aún más demostrativa es esta otra estadística.

Se refiere a casos en los que la enfermedad rábica del animal, fué comprobada sin discusión, ya sea por la aparición de rabia entre las personas mordidas o en el propio animal.

Número de personas mordidas .....	146
Número de personas completamente tratadas	84
Muerte por rabia entre las personas completamente tratadas .....	8 (9,5 %)
Número de los no tratados, incompletamente tratados, o que mueren durante el tratamiento antirrábico .....	62
Muerte por rabia en este último grupo .....	28 (45 %)

Reproducimos estas cifras para que no quede en el espíritu del lector, la idea de que el temor a la meningoencefalomielitis deba hacer desechar la vacunación antirrábica del niño mordido por un animal supuesto enfermo de rabia.

¿Cuáles son las lesiones histopatológicas que se hallan en los enfermos que fallecen por la encefalomielitis postvaccinal?

Appelbaum y colab. (2) aseguran que se halla una infiltración

perivasculolinfocitaria, con proliferación de microglia y desmielinización parcial, con relativo respeto de la célula nerviosa. Excepcionalmente se produce una polirradiculoneuritis.

Hemos descrito detalladamente más arriba las lesiones histopatológicas halladas en dos de nuestros enfermos fallecidos.

Las microfotografías que acompañamos darán una idea más clara de las lesiones halladas en nuestros enfermos.

En cuanto a las formas clínicas bajo las que es dable observar la complicación que nos ocupa, serían varias; pero antes veamos el tiempo que suele transcurrir entre la primera inyección de la vacuna y la aparición de los síntomas.

En los 44 casos citados por Appelbaum y colab. fué el siguiente:

6 días en .....	1 caso
7 días en .....	1 caso
8 a 14 días .....	20 casos
15 a 21 días .....	19 casos
Más de 21 días .....	3 casos
Total .....	44 casos

En nuestros cuatro enfermos, dicho lapso fué el siguiente:

12 días en .....	1 caso
13 días en .....	1 caso
20 días en .....	1 caso
30 días en .....	1 caso
Total .....	4 casos

Se ha descrito que la complicación, aparece en forma brusca, con fiebre, sudores, cefalalgias, vómitos, cambios en el estado mental, trastornos sensoriales, debilidad en las extremidades y retención urinaria.

Muy raramente se observan convulsiones al comienzo de la enfermedad.

En nuestros cuatro enfermos el comienzo de la complicación, se caracteriza por fiebre, claudicación de los miembros, cefalalgias, decaimiento, náuseas, vómitos, sacudidas clónicas con opistótonos, alucinaciones visuales y temblores.

Tres cuadros clínicos fueron descritos como característicos de la complicación que nos ocupa.

Un *primer grupo*: Un cuadro o tipo *encefalítico*.

Se caracteriza por cefalalgias, fiebre, dolores en el cuerpo y miembros, cambios en el estado mental, rigidez de nuca, Kernig y Brudzinsky, con cambios en los reflejos cutaneos y tendinosos, disturbios hemisensoriales, hemiparesias y algunas veces Babinsky.

En algunos enfermos de este grupo, si bien los menos, se presentan trastornos de la visión, disartría, parálisis de varios grupos musculares (especialmente de los músculos de los miembros inferiores) y trastornos vesicales.

*Un segundo grupo; o tipo de mielitis dorsolumbar.*

Forma clínica mucho menos frecuente que la anterior, se caracteriza por presentar un comienzo más gradual, con dolores de espalda, que duran desde horas a días, a los que siguen parálisis de miembros inferiores, especialmente las piernas, anestesia parcial o completa y pérdida de control de esfínteros.

En escasísimos enfermos, puede observarse parálisis flácidas, con abolición de reflejos, parálisis espásticas y parestesias.

Finalmente presenta *un tercer grupo la forma neurítica.*

Este tipo de enfermo, el menos frecuente, se caracteriza por presentar trastornos de los nervios periféricos, algunas veces trastornos sensoriales en sus extremidades sin debilidad y sin fiebre.

Nosotros creemos completamente insuficiente esta clasificación, ya que debe incluirse en las formas clínicas, la forma ascendente de Landry, que nosotros observamos y que fuera igualmente observada por otros autores; forma clínica que si nos guiáramos por nuestros casos, no es rara, ya que tres de nuestros cuatro enfermos y que fallecieron presentaron dicha forma clínica, con parálisis de intercostales y diafragma.

Todos nuestros enfermos, entraron en la primera forma encefalítica, pero tres de ellos con forma terminal ascendente de Landry.

Los síntomas más frecuentes observados en nuestros enfermos, fueron la fiebre (en todos los enfermos), alucinaciones (en 3 de los enfermos), obnubilación intelectual (en todos los enfermos), retención e incontinencia de orina (en los 4 enfermos). Igualmente se pudo observar los reflejos cutáneos, tendinosos y cremasterianos abolidos o ligeramente positivos en los cuatro enfermos.

En 2 de los niños se observaron convulsiones y en otros dos, Kernig, Babinsky y Brudzinsky.

Parálisis de intercostales y diafragma en 3 de los niños, cervicoplejía en uno de los enfermos. Paraplejía flácida en 3 niños y movimientos carfológicos en un enfermo.

En cuanto al L.C.R. las reacciones globulínicas fueron positivas débiles en todos los niños; la albúmina osciló entre 0,20 y 0,34 grs.‰, los cloruros entre 7,12 grs.‰ y 7,65 grs.‰. La glucosa entre 0,70 y 0,74 grs.‰ y los elementos celulares entre 48 y 420 x mm<sup>3</sup> a predominio linfocitario.

Un hecho llamativo es lo dispar de las opiniones en cuanto a su frecuencia y mortalidad.

Así como Appelbaum y colaboradores no observan ningún caso de muerte en 44 casos, Greenwood comunica una mortalidad del 25 % en 77 casos observados.

Sellers 4 muertes de 7 casos y Pait y Pearson 1 fallecido en 9 casos.

Nuestra estadística es escasa ya que no hemos observado más que 4 casos, pero la mortalidad ha sido del 75 %, debida probablemente a la forma clínica, ya que los tres fallecidos presentaron una forma ascendente de Landry.

El tratamiento efectuado en todos nuestros enfermos, como veremos más adelante, fué el más completo hasta la fecha, pero el resultado fué casi nulo.

Cuando el enfermo salva su vida, tiene muchas probabilidades de quedar completamente bien, ya que las estadísticas Americanas indican que un 64 % quedaron sin secuelas (Appelbaum y colab.).

El 36 % restantes queda con debilidad de uno o más miembros, parálisis facial residual, dificultades en el control vesical, nistagmus, y trastornos sensoriales.

Los autores más arriba citados, pudieron seguir a 26 de sus enfermos, durante un lapso de tiempo que osciló entre uno y diez años.

Nuestro único caso que curó es de fecha relativamente reciente, por lo que no podríamos hablar aún de curación completa y definitiva, teniendo en cuenta que las secuelas de algunos de estos enfermos, especialmente las disrritmias y convulsiones, se ponen en evidencia algunas veces muchos meses después de haber sido dados de alta del Servicio Hospitalario en donde pasaron su faz aguda.

El tratamiento de esta grave complicación, tiene mayor o menor eficacia según la forma clínica.

Cuando se trata de una forma ascendente de Landry, poco cabe esperar de la totalidad de los medios que disponemos hasta la fecha. Esto ha pasado en 3 de nuestros enfermos; en cambio las otras formas clínicas se han visto beneficiados últimamente con modernas drogas, como la hormonoterapia suprarrenal e hipofisiaria y los antihistamínicos.

Miller, en un artículo publicado en el año 1953 en el "British Medical Journal" sobre la encefalitis diseminada, tratada con Acth, asegura que ya en el año 1951 sospechó sobre ciertas analogías entre la enfermedad del suero, la poliartritis nudosa y la encefalomiélitis aguda diseminada.

Sospechó que en esta última complicación, había una vascularitis, una especie de urticaria del sistema nervioso central, por lo que propuso el uso del Acth y la Cortisona en esta última enfermedad.

Ya en el año 1950, Mayer y colab. comprobaron que dosis ade-

cuada de Acth, protegía contra las manifestaciones clínicas de la encefalomiélitis experimental alérgica, producida en cobayos por repetidas inyecciones de emulsión heteróloga cerebral (conejo) hallándose mínimas manifestaciones patológicas en el cerebro de los animales protegidos.

Esta protección, se debería a la formación de anticuerpos o a una reacción vascular en el lugar de la lesión (inhibición del fenómeno de Schwartzman).

En el año 1952, Kabat y colaboradores, demostraron que el efecto inhibitorio de la Cortisona en el desarrollo de la encefalomiélitis experimental del mono (producida por inyección de tejido cerebral homólogo y heterólogo) se debería a la supresión de la respuesta granulomatosa hacia la emulsión cerebral antigénica en el sitio de la inyección.

Supone este autor que esta reacción granulomatosa local sea responsable de la producción de anticuerpos.

La supresión de la enfermedad neurológica (de aceptarse la opinión de estos autores puede ser interpretada como un efecto paralelo de la Cortisona en la reacción de hipersensibilidad, más que una resultante secundaria de la supresión del granuloma.

La explicación definitiva sobre el modo de actuar del Acth y la Cortisona sobre la encefalomiélitis no se halla aclarada completamente, ya que es aún confusa la evidencia de la acción de estas sustancias en la hipersensibilidad anafiláctica en general.

Kabat y colab. aseguran que el Acth y la Cortisona actuarían inhibiendo el fenómeno de Schwartzman del que depende la producción activa de anticuerpos.

Ya Kopronski y colab. habían demostrado que la mostaza nitrogenada y los salicilatos, protegían contra la aparición de la encefalomiélitis experimental bloqueando las reacciones antígeno-anticuerpos.

Igual reacción profiláctica (y ninguna curativa) demostraron tener las drogas antihistamínicas.

En 1949, Picker y Kramer, habían comunicado una rápida mejoría en un caso de encefalomiélitis por vacuna antirrábica con la administración de hidrocloreto de difenilhidramina.

Garrison en el año 1952, comunica sobre el efecto benéfico de la Cortisona en un caso de encefalomiélitis por vacuna antirrábica.

Kabat y colab. publican 7 casos de encefalomiélitis de diversas etiologías curadas completamente por el tratamiento hormonal y citan el hecho interesante de que entre los años 1930 y 1940 en que aún no se conocían estos medicamentos en el "Royal Victory Infirmary", la mortalidad fué del 27 %.

Nuestros casos 1, 2 y 4 fueron tratados con Acth.

Quizá el caso 2 se haya beneficiado con dicha terapéutica, pero tenemos la impresión de que la forma clínica es la que impone el éxito o el fracaso de la medicación y de que en la forma ascendente de Landry, dicha medicación así como los demás medios que disponemos hasta la fecha, fracasan en su totalidad.

Quizá el futuro aporte una mayor experiencia con estas drogas o el agregado de otras medicaciones y la precocidad de su aplicación mejoren el pronóstico, pero en este momento, el mismo sigue siendo aún muy grave.

Debe sin embargo aplicarse el Acth y la Cortisona en la encefalomiélitis postvaccinal por vacuna antirrábica, ya que al parecer en las formas no ascendentes, se han demostrado de mucha utilidad.

La semihibernación y las medidas higiénico-dietéticas propias de todo enfermo grave, así como el tratamiento de las secuelas y un estudio más profundo de su etiopatogenia, mejorarán notablemente el porvenir de estos niños, condenados en tiempos no lejanos a una muerte casi segura.

---

Hemos tratado de dar una síntesis del estado actual del conocimiento de la encefalomiélitis por vacunación antirrábica, pero nuestra intención no ha sido solamente el mejor conocimiento de esta complicación.

De los cuatro perros que mordieron a los cuatro niños objeto de este trabajo, tres estaban sanos.

El enfermo 1 comenzó su tratamiento el mismo día de ser mordido; el 3 a los dos días, el 4 a los 4 días y el 2 a los 8 días.

El caso 2 comenzó su tratamiento a los 8 días de ser mordido a pesar de hallarse el perro sano.

La gravedad de estos hechos, que se observan desgraciadamente con harta frecuencia, hacen a nuestro parecer de imperiosa necesidad, una unificación de conceptos, especialmente entre los pediatras, para pedir y aconsejar a los poderes públicos una rígida instrucción de los centros antirrábicos en cuanto a la época y modo exacto de aplicación de la vacunación antirrábica, cuya eficacia de ningún modo negamos, pero que no está exenta de peligros; como lo han expresado todos los autores que se han ocupado de este tópico.

Si doloroso es para el médico y el pediatra especialmente, el fracaso de una medicación, imperdonable es el de que sea el mismo médico el artífice de dicho fracaso, que en nuestros casos costó la vida a tres niños y que como dijimos no creemos sean los únicos a pesar de la pobreza bibliográfica en este sentido en nuestro medio.

Dado el número de niños que son vacunados anualmente y el riesgo que corren muchos de ellos (como hemos visto por los casos

que presentamos), bien vale la pena que nuestra Sociedad de Pediatría se interese por este problema, que creemos sumamente delicado en su solución.

Es completamente necesario y urgente que los que se hallan encargados de dicha vacunación conozcan estos riesgos que el niño corre.

No se concibe la vacunación indiscriminada de todo niño mordido por un perro cuya enfermedad se halla en estudio.

Ya hemos visto por los casos que presentamos, que mientras que el niño había muerto como consecuencia de dicha vacunación efectuada ante el peligro problemático de una rabia, el perro resultaba completamente sano.

¿Es posible que permanezcamos como observadores indiferentes ante estas muertes inconcebibles de niños que se hallaban completamente sanos?

#### RESUMEN

Los autores presentan cuatro casos de niños mordidos por perros supuestos enfermos de rabia y/o que se les administró la vacuna antirrábica durante diferentes períodos.

Los 4 niños enfermaron de encefalomiелitis, falleciendo tres de ellos con síndrome de Landry.

De los 4 perros, siguen viviendo tres de ellos.

Hacen una revisión completa de la etiopatogenia de la encefalomiелitis por vacuna antirrábica y llaman la atención sobre la necesidad absoluta de un mejor conocimiento de dicha vacunación por el personal encargado de la misma, para evitar en el futuro la repetición de estas muertes ilógicas.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Blatt, H. Norman and Lepper, M. H. — Reactions following antirabies prophylaxis. *Am. J. of Dis. of Child.*, 86, 4, 395, oct. 1956.
2. Appelbaum, E.; Greember, M. and Nelson, J. — Neurological complications following antirabies vaccinations. *J. Amer. Med. Ass.*, 151, 188, 1953.
3. Miller, H. J. — Acute disseminated encephalomyelitis treated with ACTH. *British Med. J.*, 1, 177, 1953.
4. Garrison. — Encephalomyelitis complicating antirabies vaccination treated with Cortisone. *Am. J. Med.*, 12, 135, 1952.
5. Sujoy, Enrique. — Consideraciones sobre el tratamiento de la rabia en el niño. Comunicado a la Primera reunión anual de la S.A.P.I.E. (28 de julio de 1955) y a la Soc. Arg. de Ped. en su sesión del 11 de oct. de 1955.
6. Sujoy, Enrique; Almeida, J. A. y Riopedre, R. N. — Encefalomiелitis post-vaccinal en dos hermanos. *Soc. Arg. de Ped.* en su Ses. del 26 de oct. de 1954 y public. en los *Arch. Arg. de Ped.*, año XXVI, t. XLIII, N° 1 y 2 de enero y febrero de 1955, p. 20.
7. Maggi, R. y Vázquez, H. J. — Las complicaciones neurológicas de las enfermedades infecciosas de la infancia. IV Congreso Pan-Americano de Pediatría. San Pablo, 1° al 7 de agosto de 1954.
8. Vázquez, H. J. — Encefalitis post-vaccinal. *Arch. Arg. de Ped.*, 24, 13, 1945.

9. *Lehrmitte, F.* — Les leuco-encephalites. Ed. Med. Flammarion, Paris, 1950.  
10. *Ford, F. R.* — Diseases of the nervous system in childhood. Sec. Edit. 1953 (traducción castellana).

## DISCUSION

• *Dr. Riopedre*: Tuve oportunidad de asistir en el Servicio del Prof. F. Escardó dos casos vinculados a rabia. Uno de ellos en el que pudo demostrarse la presencia de rabia mediante el estudio anatomopatológico efectuado por el Dr. Mosquera, demostrando los corpúsculos de Negri, cuerpos de Babes y las alteraciones neurohistológicas propias de la afección; este niño fué tratado por la Dra. Lustig conmigo, quien se referirá a algunos problemas del tratamiento que son de interés. Tenía la característica de haber sido mordido por un perro que no mostró rabia, habiendo sido seguido el animal con la colaboración de los Inst. Pasteur y Malbrán y sin haber muerto como sucede en los animales afectados por la misma enfermedad que es siempre mortal para ellos.

El niño mediante el tratamiento instituido que fué la hibernoterapia sobrevivió 11 a 12 días, y falleció por lo que pareció ser una complicación intercurrente, pero que el estudio anatomopatológico demostró la presencia de rabia.

El otro niño tiene también un interés especial, habiendo sido mordido por un perro que no pudo recogerse; se le hizo el tratamiento completo con vacuna antirrábica del Inst. Pasteur y pese a ello el niño ingresó al Servicio con un cuadro que clínicamente merecía el diagnóstico de rabia, falleciendo después de habersele instituido el mismo tratamiento, debiendo pasar al Servicio de poliomielititis para poder seguir mejor al enfermo en las últimas etapas de la enfermedad. El estudio anatomopatológico del mismo aún no ha sido concluido, por lo que no podemos concluir si se trata de rabia o de una de las reacciones de tipo sérico que la vacuna puede producir. Esto lleva al estudio de un problema que el doctor P.rovsky, director del Inst. Malbrán, quería analizar, ya que se han presentado en estos últimos tiempos numerosos problemas con referencia a la vacunación antirrábica, que en un país como el nuestro que dentro de las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud, está considerado como infectado (ya que habiendo existido en los últimos 2 años un caso de rabia merece tal denominación) deben esmerarse los cuidados en lo que respecta a la vacuna, y la misma Organización señala la frecuencia de la aparición de reacciones a la misma. Con técnicas modernas de vacunación en embrión de pollo y seroterapia los resultados son mucho más exitosos y sería de desear que nuestro país pudiera contar con tales elementos.

• *Dra. Lustig*: Yo quisiera agregar a raíz de la exposición del Dr. Riopedre las observaciones por mí recogidas en el niño a que se refirió en primer término. Se trataba de un niño de 10 años de edad que había sido mordido por un cachorro aparentemente sano, 40 días antes de que se presentara el cuadro clínico, el cual fué muy frondoso, pero mereció el diagnóstico de rabia por el primer facultativo llamado en consulta. Llegó a nuestra consulta después de 4 días de instalado el cuadro; con un criterio ni muy desesperado ni pesimista, queriendo nosotros especular con la posibilidad de que se tratara de un cuadro de una pan-encefalitis pseudorrábica para lo que el niño presentaba ciertos elementos de juicio.

Procedimos a la sedación del enfermo mediante la hibernoterapia, vigilando el cuadro electrolítico del mismo. Ya que la excitabilidad no disminuía a pesar de la hibernación profunda a que había sido llevado, y a sugerencia del Dr. Zador se le efectúa terapéutica anticonvulsivante. En ese momento no aceptábamos la posibilidad de que el perro fuera un animal sano y de que el diagnóstico de rabia

fuese correcto, como lo corroboró más tarde el examen anatemopatológico. La única duda que quiero señalar es la de que tratándose de un perro sano que fué sometido a observación en el Instituto Malbrán (el animal continúa sano y bajo observación), cuál debe ser nuestra actitud en el futuro y si cabe la posibilidad de que el perro fuera un portador sano que siga difundiendo la enfermedad mordisqueando a los seres que lo rodean. Consultado el Dr. Lépine sobre este tema sugirió sacrificar ante la duda al animal e investigar anatomopatológicamente la presencia de rabia sin manifestaciones clínicas. Debo agregar que la inoculación al cobayo de la saliva, del L.C.R. y materias fecales del niño habían resultado positivas.

• *Dr. Rivarola* (presidente): Dado lo avanzado de la hora sugiero que los comunicantes contesten lo hasta ahora expresado prosiguiendo en la próxima reunión la discusión de este importante trabajo.

• *Dr. Sujoy, E.*: Cuando nos encontramos con esos 4 casos de encefalomiелitis por vacuna antirrábica nos sentimos un poco cohibidos por la escasez de publicaciones al respecto; pero los casos se sucedieron y al visitar el centro antirrábico de Avellaneda, el director del Centro nos mostró 10 casos que se habían producido en ese mismo año. En el Hospital de Niños el Prof. Maggi nos contó haber seguido también 2 casos, lo que significa que esa complicación no es rara, sino frecuente en relación a la cantidad de vacunaciones antirrábicas que hemos tenido que realizar en los últimos años. Debido a la frecuencia de los casos de rabia que tuvimos en nuestro país, creemos que es un problema que debe discutirse y somos los médicos de niños los que debemos requerir las normas más adecuadas para la profilaxis de esta enfermedad.

• *Dr. Mosquera, J. E.*: En la próxima reunión he de traer los slides de las preparaciones a que se ha hecho referencia con el fin de documentar la contradicción aparente entre un perro aparentemente sano que provoca en un niño la muerte por rabia demostrada anatomopatológicamente, ya que creemos que los corpúsculos de Negri que hemos descripto son auténticos.

#### CONTINUACION DE LA DISCUSION en la Sesión del 23 de julio de 1957

• *Dr. Mosquera, J. E.*: Los corpúsculos de Negri hallados en el caso en que el perro seguía vivo, quiero mostrarlos en esta proyección. Estos corpúsculos son inclusiones protoplasmáticas muy ávidas de la leoncina, se presentan con una coloración rosada, que puede lograrse mediante la eosina común; otras veces se usan los métodos de Lentz o Seller.

Con el Dr. Prado en el Inst. Malbrán hacíamos cortes por congelación y los coloreábamos en un cubilete de 10 cm<sup>3</sup> de agua 20 gotas de tinta común para estilográficas y lográbamos visualizar los corpúsculos de Negri. En la proyección a grandes aumentos con objetivos de inmersión no hemos obtenido un buen diapositivo por déficit de iluminación. Aquí mostramos células alteradas con su núcleo y nucléolo en picnosis. Aquí, vecino al núcleo, podemos distinguir una mancha de coloración rosada que es la que nosotros describimos como corpúsculo de Negri. Aquí, en estas otras proyecciones, se ve exactamente la misma inclusión y todas muestran un núcleo excéntrico y un nucléolo en cariorisis. Es esto lo que nos permitió hacer el diagnóstico de rabia en este niño, y el que tenga interés puede observar los preparados en el Servicio del Hosp. de Niños. El hecho de que el perro viva está por encima de mis alcances poderlo explicar; pero la Dra. Lustig,

me manifestó que el material tomado en la autopsia del niño había dado inoculación positiva a la rabia.

El otro caso que presentó el Dr. Riopedre en la reunión pasada sospechamos que también sea una rabia sin poderlo afirmar categóricamente ya que no está terminado el estudio habiendo sido inoculado con una serie completa de vacunas.

• *Dr. Banzas, T. A.:* Me ha parecido muy interesante y pleno de sugerencias el trabajo que presentó el Dr. Sujoy, ya que podría existir el caso de una persona que fallezca de rabia y no tenga corpúsculos de Negri, y en esos casos el producto obtenido del cerebro y la saliva inyectado a animales sensibles da resultados positivos en un 15 al 20 %. Lo que no es concebible que un niño muera de rabia vacunado estando el perro sano, planteándose una serie de argumentos. El perro puede no haber sido el que inoculó la rabia al niño, pero en conversaciones sostenidas con el Prof. de Patología de animales pequeños de la Fac. de Veterinaria me afirma que si el perro observado durante 10 a 15 días no puede transmitir rabia si está sano, ya que éste no es portador sano de rabia, salvo los 2 ó 3 primeros días previos a la iniciación de la sintomatología. En ese sentido la observación anterior confirma la enfermedad y es necesario proceder al tratamiento del niño. El niño que ha fallecido de rabia al no haber sido mordido por otro perro sólo cabe la posibilidad de que le haya sido inoculado por la vacunación. El animal portador de rabia es el vampiro que es el reservorio de la rabia selvática que tanto hay que temer. Y todo individuo mordido por el mismo debe ser vacunado. De acuerdo a lo que expresa la Organización Mundial de la Salud yo creo que si los niños han sido mordidos por perros sanos están mal vacunados, y me voy a permitir, si el Dr. Sujoy está de acuerdo, proyectar este cuadro. No tengo noticias de que en la ciudad de Buenos Aires estemos empleando suero inmune y me he de referir a que de 17 individuos mordidos en un trabajo hecho por los expertos en rabia de la OMS entre los que se halla Koprovsky, mordidos por un perro rabioso 5 reciben vacunación de los que 3 fallecen, otros 5 reciben vacunación y una dosis de suero hiperinmune de los que sólo fallece 1, y del resto que recibe vacunación y suero hiperinmune no fallece ninguno; es evidente la importancia del suero, que en Buenos Aires no se usa, y que prepara el profesor Schang en la cátedra de Veterinaria de Buenos Aires y nosotros tenemos la obligación de ponernos en campaña para el uso de ese producto y aquí he traído un frasquito de suero antirrábico con un líquido de 1 en 20.000.

• *Prof. Sujoy, E.:* Me complace el interés que ha despertado nuestra presentación que dada la importancia del tema es merecida. Es que el problema es muy grave por la frecuencia con que se producen encefalomiELITIS post-vacinales y el desconocimiento que existen en ciertos centros antirrábicos sobre la vacunación correcta. No hemos podido investigar la frecuencia de esa complicación en la totalidad de los Servicios de clínica pediátrica, pero hemos podido reunir cerca de 30 casos: 10 en Avellaneda, 4 en nuestra sala, 4 que me comunicara el profesor Vázquez, 3 el Prof. Maggi, 1 en la sala III del Hosp. de Niños, otro en la sala IV e ignoramos los que se podrían haber producido en las otras salas del Hosp. de Niños. La mortalidad total ha sido de más de 60 %, esta cifra debe hacer que los pediatras encaren decididamente el problema.

El cuadro que proyectó el Dr. Banzas es el resumen de las conclusiones a que ha llegado la comisión especial designada al efecto por el Ministerio de S. Pública de EE.UU. que sería conveniente difundirlo en todos los Centros y Servicios de lucha contra la rabia; además propiciar la fabricación de una vacuna que disminuya los riesgos de la reacción de tipo alérgico debido a la base

de la sustancia cerebral nerviosa, la mielina en especial, que al desaparecer del producto elimina la posibilidad de las reacciones.

En el Inst. Malbrán existe suero antirrábico; desgraciadamente en escasa cantidad, por esa causa no se ha podido administrar en la medida que debería hacerse, pero existe el propósito de aumentar la producción y poderlo administrar convenientemente.

OFICINA SANITARIA PANAMERICANA  
Oficina Regional de la  
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD  
Washington, D. C.

Tomado del III Informe del Comité de Expertos en Rabia, de la O.M.S.

5. Recomendaciones para el Tratamiento de Seres Humanos Expuestos a la Infección.

5,2 Guía para el Tratamiento Específico Después de la Exposición al Riesgo.

Naturaleza de la exposición al riesgo	Condición del animal mordedor		Tratam. recomendado Se debe administrar tratamiento local*	
	En el momento de la exposición	Durante el período de observación de diez días		
I Sin lesión; sólo contacto indir.	Rabioso.	—	Ninguno*.	
	II Lamidos o contacto estrecho con la saliva del animal.	Rabioso.	—	Ninguno*.
		1) Sin abrasión de la piel.	Sano.	Ninguno*.
		2) Abrasión de la piel; rasguños y mucosas con o sin abrasión.	Signos clínicos de rabia o rabia comprobada (laboratorio).	Comenzar la vacunación en cuanto se observen los primeros signos de rabia del animal*.
III Mordeduras. 1) Exposición leve.	a) Sano.	Sano.	Comenzar la vacunación inmediatamente. Suspender el tratam. si el animal sigue normal al 5º día de la exposic.*.	
	b) Sano.	Signos clínicos de rabia o rabia comprobada (laboratorio).	Comenzar la vacunac. inmediatamente*.	
	c) Signos indicativos de rabia.	Sano.	Ninguno*.	
	d) Rabioso, exterminado, escapado o desconocido.	—	Comenzar la vacunac. inmediatamente*.	
	a) Sano.	Sano.	Ninguno*.	
	b) Sano.	Signos clínicos de rabia o rabia comprobada (laboratorio).	Comenzar la vacunac. a los primeros signos de rabia en el animal*.	
	c) Signos indicativos de rabia.	Sano.	Comenzar la vacunación inmediatamente. Suspender el tratam. si el animal sigue normal al 5º día de la exposic.*.	

	d) Rabioso, escapado, exterminado o desconocido; o cualquier mordedura de lobo, chacal, zorro, murciélago u otro animal silvestre.	—	Comenzar la vacunac. inmediatamente*.
2) Exposición grave; mordeduras múltiples o de la cara, cabeza o cuello.	a) Sano.	Sano.	Suero inmediatam.; no vacunar mientras el animal esté normal.
	b) Sano.	Signos clínicos de rabia o rabia comprobada (laboratorio).	Suero inmediatamente; comenzar la vacunación al primer signo de rabia en el animal.
	c) Signos indicativos de rabia.	Sano.	Suero inmediatamente, seguido de vacuna; se puede suspender la vacuna si el animal sigue normal al 5º día de la exposición.
	d) Rabioso, escapado, exterminado o desconocido. Cualquier mordedura de un anim. silvestre.	—	Suero inmediatamente, seguido de vacuna.

\* Véanse las notas explicativas al pie.

\*\* Who Tech. Rep. Ser., publicación y distribución autorizadas por el Consejo Ejecutivo, el 16 de enero de 1957.

Nota: Este plan es aplicable aunque el animal mordedor haya sido vacunado previamente.

#### NOTAS EXPLICATIVAS DE LA GUIA

Se pone de relieve la gran importancia del tratamiento local, que, en su forma ideal, comprende la infiltración con suero antirrábico, a la vez que una perfecta limpieza de la herida y la aplicación de ácido nítrico siempre que sea posible. La dosis de suero empleada en la infiltración local dependerá, principalmente, del lugar de la mordedura. Sin embargo, siempre que sea posible se deben emplear por lo menos 5 ml.

Esta guía se basa en el principio general de que, en los casos de exposición leve, es suficiente la aplicación de un curso de vacunas después del tratamiento local ya recomendado, mientras en las exposiciones graves se debe emplear la dosificación sistemática completa, de suero antirrábico, junto con la vacuna. En el empleo sistemático del suero, si bien se reconoce la conveniencia de iniciar el tratamiento lo antes posible, no existe límite de tiempo, tras la exposición, para aplicar esta recomendación. Por las razones expuestas en la sección 2.3 del Informe, el suero se debe administrar en una sola dosis (0,5 ml por Kg. de peso), al comenzar el tratamiento, seguida de una serie no inferior a 14 dosis de vacunas administradas diariamente.

Se debe comprobar la sensibilidad del suero antes de iniciar su aplicación.

En ciertas situaciones, la existencia de circunstancias especiales puede aconsejar modificaciones en esta guía. Así ocurre, especialmente, en los casos de exposición en niños de corta edad o cuando no se puede obtener una historia fide-

digna, y, sobre todo, en las regiones donde se sabe que la rabia es endémica, aunque el animal, en el momento de la exposición, esté considerado como sano. Esos casos pueden justificar el tratamiento inmediato en forma modificada. Una posible modificación consiste en que, tras el tratamiento local de la herida, descrito anteriormente, se administran dos o tres dosis de vacuna, a intervalos diarios, y se prescinda de nuevas dosis si el animal se mantiene sano durante 10 días después de la exposición.

Conviene insistir en que este cuadro es meramente una guía y que ciertas circunstancias pueden justificar su modificación.

## Pseudohermafroditismo Femenino con Insuficiencia Suprarrenal por Hiperplasia Suprarrenal Congénita

DRES CARLOS ABEL RAY <sup>(1)</sup>,  
HUGO CORTESE <sup>(2)</sup> y CELIA  
ALCIRA ROCA <sup>(3)</sup>

Motiva este trabajo la presentación de un caso de pseudohermafroditismo femenino con manifestaciones de insuficiencia suprarrenal por hiperplasia suprarrenal congénita. Primeramente transcribiremos la historia clínica de la enfermita y sus análisis de laboratorio, deteniéndonos especialmente en la anatomía patológica, por los importantes hallazgos que comunicamos. Nos referiremos luego a los diagnósticos diferenciales que se plantearon y citaremos los discorticismos suprarrenales que pueden presentarse en el recién nacido. Finalmente, estudiaremos el tratamiento de esta afección.

### HISTORIA CLINICA

*Antecedentes familiares:* Hija única de madre de 32 años, sana, y padre de 27 años, sano. La madre refiere un aborto espontáneo de 40 días.

*Antecedentes personales:* Parto normal a término. Durante los últimos meses del embarazo la madre sufrió crisis de angustia, cefaleas, vómitos y epistaxis, pero no consultó al médico. Pero al nacer: 2.800 g. Se prendió al pecho a las 24 horas, succionando sin dificultad.

Se le atribuyó sexo masculino diagnosticándose hipospadias. No tuvo cianosis ni ictericia. El peso descendió hasta 2,500 g recuperando el peso inicial al sexto día. La caída del ombligo fué al tercer día. No recibió vacunación con B.C.G. Se le dió alimentación materna exclusiva hasta el mes de edad.

En esa fecha, episodio febril con vómitos y diarrea de numerosas deposiciones semilíquidas. Fué medicado con cortisona, cloramfenicol y antiespasmódico. El peso que había descendido a 2,400 g aumentó luego a 2,707 g, persistiendo la diarrea durante algún tiempo más. Continuó con alimentación materna mejorando el estado general. Al finalizar el segundo mes de edad, se indican biberones complementarios de babeurre. La madre atribuye a este cambio en la alimentación el episodio siguiente, que fué diagnosticado como deshidratación aguda. El peso

(1) Médico de la Sala VI del Hospital de Clínicas.

(2) Médico de la Sala VI del Hospital de Clínicas.

(3) Médica del Instituto de Anatomía Patológica de la Facultad de Ciencias Médicas.

descendió bruscamente a 2,260 g siendo internado en el Hospital de Niños donde fué medicado con cortisona y cloramfenicol. Durante los 20 días que duró la internación presentó diarrea con frecuentes deposiciones mucolíquidas y fiebre de 39°; el peso se mantenía estacionario, con tendencia a disminuir. Como no mejoraba y persistía el mismo cuadro, los padres solicitaron internación en la Sala VI del Hospital de Clínicas, donde se levantó el siguiente estado actual.

*Estado actual:* Niña en decúbito activo indiferente, mal estado de nutrición; sensorio normal; reacciona con llanto enérgico a los estímulos externos; edad: 2 ½ meses; talla: 49 cm; peso: 2,400 g; temperatura rectal: 38°.

Piel seca de turgencia disminuída, coloración normal, no se aprecian pigmentaciones anormales. Dermatitis amoniacal. Tejido celular subcutáneo muy disminuído: nalgas "en bolsa de tabaco". Bola de Bichat conservada. Pliegue fácil y persistente.

Mucosas: rosadas y secas.

Cráneo: Fontanela anterior 5 cm por 4 cm deprimida; fontanela posterior puntiforme. No se palpa craneotabes.

Cara: Movimientos oculares extrínsecos e intrínsecos normales. Fosas nasales permeables. Istmo de las fauces libres. Pilares y pared posterior de la faringe congestivos. Oídos: sin particularidades.

Cuello: cilíndrico, sin adenopatías.

Tórax: 1) Aparato respiratorio: campos pulmonares normalmente sonoros a la percusión. Murmullo vesicular conservado. No se auscultan ruidos agregados. 2) Aparato circulatorio: Ambos tonos con características normales en los cuatro focos. Silenciosos libres.

Abdomen: Simétrico, blando, depresible. Se palpa polo esplénico en inspiración profunda. Hígado: se palpa el borde anterior un través de dedo por debajo del reborde costal.

Aparato génito-urinario: Órgano peniforme, de 3 cm de longitud totalmente adherido por su cara ventral al perineo. En el glándulo —que se halla desprovisto de prepucio— se aprecia en el lugar normalmente correspondiente al meato urinario, un orificio puntiforme terminado en fondo de saco de 1 mm de profundidad, hallándose el verdadero orificio uretral en el ángulo diedro formado entre el glándulo y el perineo. Por delante de la raíz del órgano medio descrito se originan dos repliegues fibroadiposos que se extienden hacia atrás afectando en conjunto una disposición que recuerda a los grandes labios o a rudimentos de la bolsa escrotal. No se ven ni se palpan gonadas.

*Exámenes de laboratorio:* Reacción de Kleiue, negativa; glóbulos rojos, 4.010.000 por mm<sup>3</sup>; hemoglobina, 12,8 g, 72 %; glóbulos blancos, 9.900 por mm<sup>3</sup>. Fórmula leucocitaria: Neutrófilos: en callado, 1; segmentados, 22. Eosinófilos, 2; basófilos, 0; linfocitos, 70; monocitos, 5. Eritrosedimentación: 1ª hora, 93, mm; 2ª hora, 120 mm. Proteínas, 8,2 g %. Reacción de Hanger, dudosa.

*Evolución:* Luego del tratamiento inicial de la deshidratación, se comenzó la realimentación progresiva con babeurre en polvo. Se administró primeramente tetraciclina que luego fué reemplazada por penicilina y estreptomícina. A los cinco días de estar internado, tuvo un proceso febril de 39° con faringitis, coriza y tráqueobronquitis acompañado de vómitos y diarreas. Se indicó entonces cloramfenicol y sulfadiazina, no consiguiéndose la desaparición de la sintomatología.

Mientras se esperaba que pasase su episodio febril para efectuar un estudio electrolítico completo y un dosaje de 17-cetoesteroides urinarios tuvo un episodio hiperagudo de colapso circulatorio profundo con coloración cenicienta de la piel, cianosis de las extremidades, marcada atonía capilar, sequedad de piel y mucosas. El pulso era imperceptible y los tonos cardíacos débiles con taquicardia incontable. Vómitos abundantes. Respiración superficial y acelerada. Fué medicado con: cortisona (Cortone), 100 mg intramuscular; noradrenalina (Levofed), 1/5 ampolla en 50 cm<sup>3</sup> de solución fisiológica endovenosa; desoxicorticoesterona (DOCA), 2,5 miligramos intramuscular; extractos suprarrenales (Cortigen), 3 ampollas.

El estado de la enfermita mejoró, pero 2 horas más tarde se repitió el mismo cuadro falleciendo al intentarse la punción del seno longitudinal, para continuar con la medicación instituída.

Debemos hacer notar que el día anterior a este episodio final se le hizo un estudio electrolítico, que dió estos datos: natremia, 129 m Eq/L.; cloro globular, 60 m Eq/L.; cloro plasmático, 110 m Eq/L.; potasemia, 7,3 m Eq/L.

Ello nos hizo pensar en una insuficiencia suprarrenal (de aldosterona), pero el laboratorista quiso repetir los análisis para confirmarlos y en el ínterin suce-

dió su crisis terminal. También en dos oportunidades, quisimos dosar los 17-ceto-esteroides urinarios tratando de juntar orina, por medio de una sonda permanente, aunque infructuosamente, pues se salía de la uretra.

## ANATOMIA PATOLOGICA

(Protocolo N° 15767)

### a) *Macroscopía:*

*Adrenales:* Agrandadas en forma difusa. Miden 3,5 cm de largo por 2,5 de ancho y 2,5 cm de espesor. Peso: derecha, 6,5; izquierda, 6 g.

Al corte la medular se encuentra reducida en relación con la cortical. Cortical de color amarillo oscuro, describe una serie de ondulaciones o circunvoluciones, lo que se ha descrito como hiperplasia cerebriforme.

*Riñones:* Normales en su forma y tamaño. Miden 5 por 3 por 2 cm.

*Lengua, faringe y esófago:* Normales.

*Tráquea y gruesos bronquios:* Sin particularidad.

*Ganglio I.T.B.:* Sin particularidad.

*Aorta y V.C.I.:* Normales.

*Pulmones:* Semierguidos. Crepitación algo disminuída. Superficie de corte húmeda, rosada. Docimacia hidrostática: flota a nivel.

*Corazón:* Sin particularidad.

*Higado:* Congestivo. Bazo, ídem.

*Páncreas y tubo digestivo:* Sin particularidad.

*Genitales:* Utero bien conformado. Ovarios de longitud normal, engrosados y de superficie abollonada por la presencia de formaciones quísticas. Trompas normales. Vagina rudimentaria termina en forma de saco.

*Vejiga:* Normal y continuándose por una uretra que tiene porción cavernosa que termina en la parte inferior del glande.

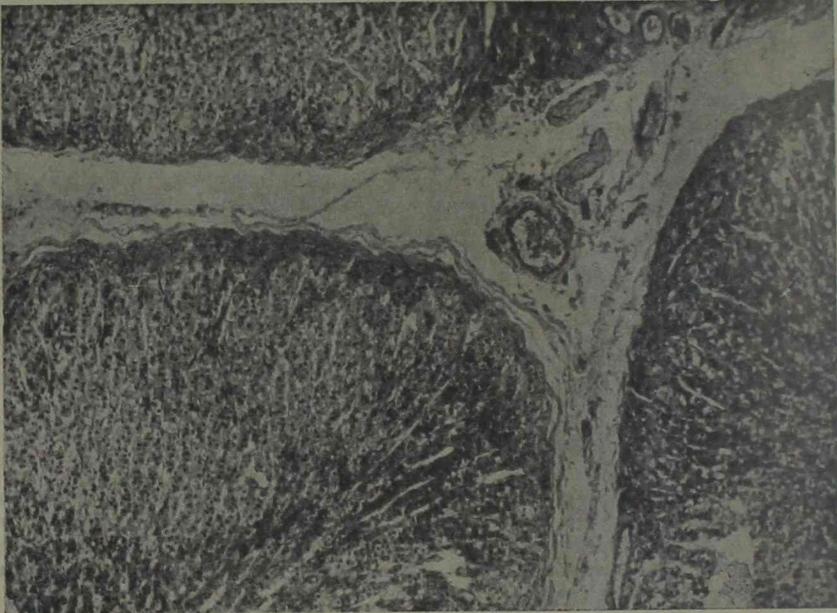
### b) *Histología:*

*Adrenal:* Hemat-eosina. Medular reducida. En la cortical hiperplasia difusa (Microfotografía 1). La disposición celular permite distinguir una zona glomerular constituída por células más o menos cúbicas de núcleos redondeados, bien coloreados; otra zona fascicular de células poliédricas, vacuoladas y la zona re-



Microfotografía 1. — Hiperplasia difusa de la cortical de la glándula suprarrenal

ticular de células más oscuras, granulosas. La zona fascicular comprende casi toda la cortical, en la mayoría de los sectores; en otros, la reticular está bien desarrollada e invade la medular. En general, no hay un límite neto entre fas-



*Microfotografía 2.* — A mayor aumento se comprueba mejor la gran hiperplasia de la zona fascicular de la cortical



*Microfotografía 3.* — Hipófisis. Se aprecia un discreto predominio de células eosinófilas en algunos sectores

ciculada y reticular (Microfotografía 2). Técnicas especiales para grasas, lipoides (Sudán 3, sulfato de azul de Nilo, en cortes de congelación y en material fijado en bicromato de potasio), muestran una cantidad y distribución normal de los mismos.

Las técnicas argénticas: reticulina, nucleoplasmáticas: no revelan nada de particular.

*Hipófisis:* Hem-eosina y Mallory. Se puede apreciar un discreto predominio de células eosinófilas en algunos sectores (microfotografía 3).

*Ovarios:* Se observan numerosos folículos primordiales y en distinto grado de desarrollo, folículos quísticos (microfotografía 4).

c) *En resumen:*

Encontramos una hiperplasia suprarrenal difusa bien evidente. Sabemos que el peso de la suprarrenal en un recién nacido normal a término es de 4 a 5 g término medio, y que el peso de la suprarrenal aumenta en relación directa con el peso corporal.

Este niño pesaba al nacer 2.800 g. podíamos suponer que el peso de la suprarrenal no sería mayor de 4 g. Además, como después del nacimiento la suprarrenal



Microfotografía 4.—Ovario. Se observan numerosos folículos primordiales y quísticos en distintos grados de desarrollo

sufre un proceso de involución, a los 2 ó 3 meses de edad (edad que tenía esta niña) el peso de la suprarrenal debería haberse reducido a la mitad. Sin embargo, pesaba más de 12 g. Por otra parte, la relación suprarrenal-riñón es de 1 a 3 en el recién nacido y en este caso no era ni de 1 a 2.

En cuanto al examen microscópico, queremos hacer notar que encontramos un predominio de la zona fascicular y no la persistencia de la zona fetal o zona X descrita por algunos autores. Consideramos muy importante hacer resaltar esto último.

#### DIAGNOSTICO

Para realizar correctamente el diagnóstico del caso estudiado es necesario considerar los tres síndromes que presentó. En efecto, nos referiremos a:

- a) distrofia;
- b) indiferencia sexual externa;
- c) episodio agudo responsable del fallecimiento.

a) *Distrofia*: Se comprobó clínicamente al observar a la niña, que era flaca y larga, y se la objetivó al medirla y pesarla; pues mientras su altura era de 49 cm pesaba sólo 2300 gr. Comprobada la presencia de distrofia fué necesario establecer si se trataba de una forma carencial simple o de una distrofia secundaria a alguna enfermedad coexistente. Respecto a la alimentación diremos que se comprobaron algunos defectos tanto en cantidad como en calidad, debido especialmente a su anorexia y a trastornos dispépticos; pero esta carencia alimenticia, fué agravada por el otro proceso que tenía la niña, y que pasamos a considerar:

b) *El aparato genital externo de la enfermita era indiferenciado*: es decir que con la sola inspección y palpación no se podía asegurar cuál era su sexo; la descripción anatómica ya la hemos efectuado al hablar del estado actual de la paciente. Nos ocuparemos a continuación de los posibles diagnósticos que se consideraron: el niño podría ser un hermafrodita verdadero, un varón feminizado o una mujer virilizada.

Se denominan *hermafroditas verdaderos* a los individuos que poseen simultáneamente órganos genitales primarios masculinos y femeninos, es decir testículos y ovarios (por lo general un testículo y un ovario, o dos ovotestes). El hermafroditismo es muy raro y sólo se diagnostica si en la laparatomía se encuentran ambas formaciones glandulares, comprobándose con biopsia la estructura histológica. (Ver cuadro N° 1).

Se llaman *pseudohermafroditas* a aquellos niños que presentan un desarrollo insuficientemente diferenciado de su aparato genital externo, pero cuyos órganos genitales primarios corresponden a un solo sexo. Se denominan pseudohermafroditas masculinos a los que poseen testículos y femeninos a los que tienen ovarios, es decir que se los llama fundamentalmente de acuerdo a su gónada y no a las apariencias externas.

Los casos leves de pseudohermafroditismo en los que se encuentran pene hipospádico y testículos situados en el canal inguinal en los varones, o clitoris hipertrofiado y labios mayores escrotalizados en las mujeres, pueden ser fácilmente diagnosticados; pero la mayoría de las veces, la intersexualidad hace necesario recurrir a análisis complementarios para decidir sobre el sexo real del lactante. Es importante llamar la atención, sobre que aún en esos casos en que parece muy fácil diagnosticar el sexo hay que tener mucho

cuidado, pues precisamente puede tratarse de una forma acentuadísima de masculinización o de feminización respectivamente.

En los *pseudohermafroditas masculinos* la causa de la indiferenciación sexual es que la glándula suprarrenal del feto macho produce escasos andrógenos permitiendo así que los potentes estrógenos de la madre orienten el desarrollo de los genitales externos del feto hacia el lado femenino, aunque desde luego, no lo consiguen totalmente resultando así la intersexualidad. En estos pseudohermafroditas masculinos la búsqueda de los 17-cetoesteroides urinarios, metabolitos terminales de los andrógenos, es infructuosa (normalmente se encuentran vestigios, o menos de 0,5 mg diariamente (cuadro 1).

CUADRO 1

Dosaje de 17-cetoester. urinarios	Dosaje de pregnanetr. urinario	El recién nacido es:	Debido a:
Aumentado (más de 0,5 miligramo)	Aumentado	1) Pseudohermafrodita femenino.	Hiperplasia suprarrenal congénita.
		2) Pseudohermafrodita femenino.	a) Idem ya normalizada. b) Arrenoblastoma madre.
Normal o no dosable (menos de 0,5 mg)	Normal (Se deberá hacer biops.)	3) Pseudohermafrodita masculino.	Excesiva influencia estrógenos maternos.
		4) Hermafrodita verdadero.	Tiene ovarios y testículos u ovotestes.
		5) Indiadgnost.cable.	No se encuentran gonadas.

El aumento de los 17-cetoesteroides (o del pregnanetriol) nos permite clasificar a los indiferenciados sexuales en dos grandes grupos; existiendo diferente terapéutica para cada uno.

Al hablar de biopsia nos referimos a la biopsia de células (sanguíneas o de piel, o de sedimento urinario, etc.) o de gonadas por laparotomía.

En los *pseudohermafroditas femeninos*: la indiferenciación sexual se produce por influencia de andrógenos que actúan sobre los genitales externos, dándole características masculinas, pero como en el caso anterior sin conseguirlo totalmente. Los andrógenos que actúan virilizando a un feto hembra pueden provenir de (ver cuadro 1):

a) De un arrenoblastoma que tenga la madre y que actúe sobre el feto, como se ha visto en raras ocasiones (17-cetoesteroides urinarios normales).

b) De una hiperplasia suprarrenal que haya sido hiperfuncionante mientras el feto tenía pocos meses de vida y que ya ha normalizado su función, habiendo persistido, por ser irreversibles, las anomalías que originó en el aparato genital (17-cetoesteroides urinarios normales).

c) De una hiperplasia suprarrenal congénita.

Esto es lo que sucede en casi todos los casos de pseudohermafroditismo femenino, pues las dos causas anteriores son raras. En estos casos, la exagerada producción de andrógenos, directamente responsable de las anomalías genitales, se pone de manifiesto dosando en la orina los metabolitos terminales, 17-cetoesteroides, los cuales se hallan aumentados. (Normal entre 6 meses y 2 años, menos de 0,5 mg en 24 horas).

Cuando las cifras sean dudosas (entre 0,5 y 2 mg diarios) corresponde dosar el pregnanetriol urinario, el cual se encuentra muy aumentado en los casos de hiperplasia. Este cuerpo proviene de una falla existente en el proceso de formación de los 17-hidroxicorticoides; en efecto, el colesterol se transforma en pregnanelona, ésta en progesterona, ésta en hidroxiprogesterona y ésta, normalmente, en hidroxicorticoesterona; pues bien, en las suprarrenales hiperplásicas falla el último paso y la hidroxiprogesterona origina el pregnanetriol en vez de los hidroxicorticoides (hidrocortisona).

Debemos destacar, por ser muy importante, que también se puede hacer con bastante aproximación el *diagnóstico de sexo por medio de biopsias de células de la piel o de otros tejidos*. En efecto, Moore, Graham y Barr, colorean las células de las capas más profundas de la piel empleando dos métodos distintos; el de la hematoxilina de Hanis o el del hematomoleno. Ambos procedimientos tintoriales se caracterizan porque apenas colorean al protoplasma celular, mientras que tiñen intensamente al núcleo y a sus elementos constituyentes: nucleolo, cromatina, etc. En ocasiones, y esto es lo que interesa, se visualiza dentro del núcleo, pegado a la membrana celular un corpúsculo que está vinculado al sexo del individuo, tal vez al cromosoma XX. Este corpúsculo está compuesto principalmente por ácido desoxirribonucleico a diferencia del nucléolo el cual se halla integrado sobre todo por ácido ribonucleico. La diferencia en la estructura química permite que sea fácil diferenciarlos por medio de la reacción de Fuelgen, pues ella es positiva sobre el corpúsculo en cuestión y negativa sobre el nucléolo.

Los autores citados (Moore y colaboradores) encontraron que dicho corpúsculo vecino a la membrana nuclear se hallaba presente (reacción de Fuelgen positiva) en las mujeres, del 52 al 85 % de las veces (promedio 69 %); mientras que en los varones sólo se lo

encontraba en el 1 al 14 % (promedio 5 %). Si bien por lo tanto, no es un método seguro y definitivo, es muy digno de tenerse en cuenta por lo sencillo y porque arroja datos orientadores de importancia. En los estudios realizados por los creadores del método en pseudohermafroditas, encontraron siempre coincidencia entre el sexo real (genética) y el resultado de las coloraciones en la piel.

Actualmente se sigue estudiando sobre estos puntos y se están haciendo observaciones en leucocitos polinucleados, en células provenientes de raspados de la mucosa bucal y también en las células que se encuentran en el sedimento urinario; investigaciones en las que se halla trabajando el doctor Arturo Arrighi, que fué quien nos ha suministrado estas informaciones.

Estos estudios celulares son de gran utilidad en especial para los casos de indiferencia sexual en que no hay aumento de 17-cetoesteroides o de pregnanetriol urinarios; y deben realizarse previamente a la biopsia de gonadas por laparotomía exploradora.

#### PATOGENIA

La *patogenia de la hiperplasia suprarrenal congénita* se puede deducir de los siguientes hallazgos de laboratorio:

- a) Hay un bajo nivel plasmático de 17-hidroxycorticoides que no aumenta con la administración de A C T H.;
- b) En la sangre los niveles de A C T H son elevados;
- c) Hay un aumento de la excreción urinaria (con o sin aumento simultáneo de los 17-cetoesteroides) de pregnanetriol.

A raíz de estos tres hallazgos, Wilkins formula la hipótesis de que hay un defecto genético de las enzimas suprarrenales que forman 17-hidroxycorticoides, a partir de la 17-hidroxiprogesterona, lo cual produce un estancamiento en la mitad de dicho proceso, dando así origen a la aumentada excreción urinaria de pregnanetriol, a la que recién nos referimos.

Al no producirse 17-hidroxycorticoides, éstos no frenan la secreción de ACTH, la que por lo tanto aumenta mucho en sangre y estimula en exceso a la corteza suprarrenal: En el feto y en el recién nacido, solamente está bien desarrollada la zona reticular fetal, la cual se creía que por lo tanto sería estimulada por el ACTH y así se originaría la superproducción androgénica, directamente responsable de esas anormalidades genitales, pero como dijimos al hablar de anatomía patológica, eso no es así y nuestros estudios demostraron que la zona hiperplásica no es la reticular, sino la fascicular, lo que

significa que la producción de andrógenos no es función privativa de aquella.

No se conoce exactamente el mecanismo normal de la diferenciación sexual. Algunos dicen que ella se produce por acción exclusiva de los genes cromosómicos (teoría cromosómica), otros que por influencia de las hormonas (teoría hormonal). *Patológicamente*, los trastornos en la diferenciación sexual, también se pueden producir por influencias genéticas (por ejemplo los hermafroditas verdaderos) u hormonales (los pseudohermafroditas).

En el caso estudiado por nosotros se ha tratado de una indiferenciación sexual de origen hormonal, pues la glándula suprarrenal hipertrofiada en su zona fascicular, produciendo andrógenos en exceso ha virilizado al feto mujer; determinándole luego trastornos hidroelectrolíticos que fueron responsables de la muerte.

#### FORMAS CLINICAS

Hay tres *formas clínicas de hiperplasia suprarrenal congénita* o síndrome adrenogenital:

1) La hiperplasia suprarrenal congénita simple en la cual sólo se encuentra indiferenciación genital.

2) La hiperplasia suprarrenal congénita con indiferenciación genital asociada a hipertensión arterial y

3) La hiperplasia suprarrenal congénita con indiferenciación genital asociada a disturbios electrolíticos; esta última forma clínica es la que tenía la enfermita que presentamos.

En el cuadro 2 hemos resumido los discorticismos del recién nacido y del lactante para que se puedan comparar y relacionar los diferentes síndromes que origina la hiper o hipofunción de las distintas zonas de la cortical. Hacemos resaltar la ubicación que damos al síndrome adrenogenital como originado por la hiperfunción de la zona fascicular, cosa que no hemos encontrado descripta aún.

c) *Episodio agudo que determinó el fallecimiento* Al referirnos a evolución (ver historia clínica) dijimos que el episodio agudo final que sufrió la enfermita comenzó bruscamente con vómitos, deshidratación y shock. La intensa terapéutica administrada la hizo reaccionar bien, recuperándose a las cinco horas, pero una recaída dos horas más tarde, ocasionó su muerte. Este episodio fué una insuficiencia suprarrenal aguda, culminación de su insuficiencia suprarrenal crónica. Retrospectivamente es fácil realizar este diagnóstico, que si bien se sospechó, no se hizo correctamente en vida, por varias circunstancias, entre ellas, la más importante la falta de tiempo, pues falleció mientras se la estaba estudiando. Había un análisis que indicaba hiposodemia (129 m/Eq), pero a raíz de un inconveniente técni-

Zona	Hiperfunc.	Hipofunción	Síntomas	Formas clínicas
<i>Glomerular</i> (aldosterona)	Hiperaldosteronismo	—	Hipernatremia, hiperclorremia e hipokalemia.	Latente. Leve. Grave.
	—	Hipoaldosteronismo	a) <i>Con vómitos</i> : Síndrome de Pirie o pseudoestenosis hipertrófica del píloro. b) <i>Sin vómitos</i> .	Latente { 1) Simple o síndrome de Jaudón. Leve .. { genital. { a) Hipoglucemia. Grave { 2) Combinada ..... { b) Síndrome adrenogenital.
<i>Fascicular</i> (hidrocortisona)	—	Hipoglucemia suprarrenal		Latente { 1) Simple. { a) Hipoaldosteron. Leve ... { 2) Combinada ..... { b) Síndrome adrenogenital. Grave {
	Síndrome de Cushing.	—		Latente. Leve. Grave.
<i>Reticular</i> (andrógen.)	Síndrome adrenogenit.		<i>Mujer</i> : Pseudohermafroditismo femenino. <i>Hombre</i> : Macrogenitosomía precoz.	1) Simple. { a) Hipoglucemia. 2) Combinada { b) Hipoaldosteronismo. c) Hipertensión. d) Mixtas.

CUADRO 2

DISCORTICISMOS EN EL LACTANTE

Generalmente no hay formas puras. Destacamos que de acuerdo a nuestros hallazgos anatomopatológicos, consideramos al síndrome adrenogenital como originado por hiperplasia de la zona fascicular de la cortical suprarrenal.

*Diagnóstico de nuestro caso*: Síndrome adrenogenital combinado con hipoaldosteronismo.

co, el laboratorista dudó de los resultados y quiso nuevas muestras de sangre, sin que se le comenzase el tratamiento hormonal justamente el día que falleció de su episodio agudo. No se le hizo electrocardiogramas.

El mismo día del fallecimiento se estaba también, tratando de juntar orina de 24 horas para dosar los 17-cetoesteroides, cosa que ya se había empezado a hacer anteriormente pero que había fracasado por imposibilidad de mantener la sonda permanente colocada en la uretra.

La vinculación existente entre la insuficiencia suprarrenal y la indiferenciación genital se puede comprobar fácilmente en el cuadro 2 en que resumimos las discorticismos del recién nacido y del lactante. Esta combinación de dos síndromes tiene mucha sinonimia: "hiperplasia suprarrenal congénita con defectos en la regulación electrolítica"; "disadrenocorticismo"; "hipomineralocorticoidismo", "enfermedad corticoadrenal compleja", "síndrome de Debré-Fibiger", "intoxicación interrenal", "seudoestenosis pilórica", "discorticismo", "síndrome de Pirie", etc.

La insuficiencia suprarrenal aguda en los casos de hiperplasia suprarrenal congénita, se produce más frecuentemente en los fetos machos (en los que además puede originar macrogenitosomía precoz) que en los fetos hembras (en las, que como en nuestra niña produce también un pseudohermafroditismo). La crisis puede aparecer en las primeras semanas o meses, en caso de infección. La *patogenia* del hipodiscorticismo, la explicaba Wilkins anteriormente como:

- a) Invasión reticular de la pequeña zona fasciculoglomerular y
- b) excesiva producción de andrógenos que hace disminuir la producción de las otras hormonas.

Actualmente el mismo Wilkins reconoce que la explicación no es tan sencilla, pues las hormonas mineralo y glucocorticoideas no están disminuídas (sus metabolitos terminales urinarios, no sólo no están bajos sino que están aumentados) y sostienen que la causa de la exagerada eliminación de sal es el exceso de otras hormonas, como ya hemos comentado anteriormente al hablar de patogenia de la hiperplasia suprarrenal congénita. Por su lado, Warkany y Di George, creen que puedan formarse antagonistas de la aldosterona, las cuales serían responsables de las pérdidas salinas. El estudio microscópico de la cortical suprarrenal de nuestra enfermita, al mostrar la hiperplasia fascicular sin hipertrofia de la reticular, permite descartar la primitiva teoría de que existe una invasión reticular de la zona glomérulofascicular.

## TRATAMIENTO

Nos referimos primeramente al tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita (o síndrome adrenogenital) y luego al de la insuficiencia corticoadrenal electrolítica (o hipoaldosteronismo).

a) Para tratar la *hiperplasia suprarrenal congénita* debe emplearse la cortisona en dosis pequeñas y mantenidas. Se reducirá así la producción de 17-cetoesteroides urinarios (Wilkins y colaboradores) y se conseguirá: 1) evitar la acción virilizante de un exceso de andrógenos; 2) frenar el exagerado anabolismo proteico y 3) retardar el crecimiento y la prematura fusión epifisaria. La dosis debe ser de 25 mg de cortisona intramuscular al comienzo y luego 5 mg en inyección diaria o sino 10 a 25 mg bucales, en 3 dosis diarias. Las dosis de mantenimiento deben darse cada 2, 3, ó 4 días, de modo de mantener normal la excreción urinaria de 17-cetoesteroides. No hay inconvenientes, y sí ventajas, en usar dosis equivalentes de hidrocortisona o de las hormonas sintéticas prednisona o prednisolona. Los tratamientos quirúrgicos (hemiadrenalectomías) y médicos (estrógenos o andrógenos no virilizantes) han fracasado.

b) Para tratar la *insuficiencia suprarrenal crónica*, y prevenir la aguda, deben darse cantidades suplementarias de cloruro de sodio (2 a 3 gramos diarios) en los lactantes, y además alrededor de 1 mg diario de desoxicorticoesterona en los recién nacidos. Se deben controlar los electrolitos sanguíneos para saber cuál es el efecto de la medicación.

La *desoxicorticoesterona* que se puede emplear es:

*Vía intramuscular:* DOCA (Organon) ampollas de 2 y 10 mg. Percorten (Ciba) ampollas de 2, 5 y 10 mg. Cortexon (Schering) ampollas de 2, 5 y 10 mg. Cortenil (Bayer) ampollas de 5 mg (1 cm<sup>3</sup> oleoso) ó 10 mg acuoso. Syncortil (Lutetia) ampollas de 2, 5 y 10 mg y en frascos ampollas de DOCA (Organon) 1 mg c/cm<sup>3</sup> (en 5 cm<sup>3</sup>). Cortenil (Bayer) 5 y 10 mg c/cm<sup>3</sup> (en 10 cm<sup>3</sup>).

*Vía sublingual:* Tabletas de 1 mg de Percorten (Ciba).

*Pellets subcutáneos:* DOCA (Organon) de 25,50 y 100 mg c/u. Percorten (Ciba) de 100 mg c/u. Syncortil (Lutetia) de 100 mg c/u.

Estos últimos se absorben a razón de 0,3 mg diariamente; el número de pellets que se debe implantar depende de la dosis total que se necesita, la cual debe calcularse en un 70 % de la indispensable por vía intramuscular.

c) Para tratar la *insuficiencia suprarrenal aguda*, se debe emplear la perfusión endovenosa continua de soluciones electrolíticas (fisiológica y glucosada) con noradrenalina para combatir el shock y la inyección de extractos totales de glándula suprarrenal de bovino

por vías endovenosa e intramuscular simultáneas. Además Vitamina C en altas dosis y oxigenoterapia.

El contenido de hormonas suprarrenales de los extractos totales en solución acuosa es el siguiente (nos basamos en el Eschatin "Parke Davis" de 50 U. perro  $c/cm^3$ ):  $5\text{ cm}^3$ , es decir 250 U. perro tiene la actividad equivalente a 0,1 mg de hidrocortisona y a 0,3 mg de cada una de estas hormonas: desoxicorticoestróna, corticoesteróna, dehidrocorticoesteróna y cortisona.

Los extractos totales se consiguen en soluciones acuosas, alcohólicas y oleosas. Las equivalencias, en lo que a retención de sodio se refiere son las siguientes:

1 mg. de desoxicorticoesteróna:  $5\text{ cm}^3$  de extractos totales oleosos repartidos en 3 dosis diarias:  $20\text{ cm}^3$  de extractos totales acuosos repartidos en 3 dosis diarias:  $20\text{ cm}^3$  de extractos totales acuosos repartidos en 4 dosis diarias. Debido a que los extractos totales tienen otras fundamentales hormonas, nunca deberá prescindirse de ellos en las crisis, ni ser reemplazados por la desoxicorticoesteróna aisladamente.

Según Rosemberg, la dosis de extractos suprarrenales que hay que dar a los lactantes con un insuficiencia suprarrenal aguda es de (datos calculados en base a los extractos que tienen 50 U. perro en cada  $\text{cm}^3$ , por ejemplo Eschatin "Parke Davis"):  $1\text{ cm}^3$  endovenoso por Kg de peso como dosis inicial, el que se repetirá a la  $\frac{1}{2}$  hora si no hay mejoría;; complementado con  $5\text{ cm}^3$  por vía intramuscular cada 3 horas.

Los extractos totales más usados que se consiguen en el comercio son:

Preparación	Nombre	Laboratorio	Dosis $C/cm^3$
En frasco-ampolla de $10\text{ cm}^3$ (soluc. acuosa) .....	Eschatin	Parke Davis	50 U. perro.
Ampollas $1\text{ cm}^3$ ..	Cortigen	Gador	15 g = 25 u. perro amp. $1\text{ cm}^3$ ,
	Cortihormon	Domínguez	100 U. perro ( $1\text{ cm}^3$ sol. ac.).
	Totacortex	Millet	20 g ( $1\text{ cm}^3$ sol. ac.).
	Totacortex fuerte	Millet	100 g. Amp. $1\text{ cm}^3$ sol. ac.

Las equivalencias son las siguientes: 1 g glándula: 1,7 unidades perro. Y lo inverso es: 1 U. perro: 0,6 g de glándula.

Según el doctor Enrique Del Castillo los extractos suprarrenales son prácticamente ineficaces y para los episodios agudos se debe emplear hidrocortisona y aldosterona que son las verdaderas hormonas suprarrenales, complementadas con la adecuada perfusión endovenosa de soluciones glucosada y electrolíticas reforzadas con noradrenalina.

## CONDUCTA PRACTICA FRENTE A UNO DE ESTOS ENFERMITOS

Aunque no es frecuente, puede presentarse al pediatra un caso de intersexo, el cual le puede plantear una serie de problemas que deberá resolver, muchos de ellos con urgencia. 1) El primer problema, se le puede plantear si le toca atender a un recién nacido con esta afección, ¿qué sexo se diagnostica? 2) ¿Cómo debe encararse el estudio diagnóstico y la terapéutica? 3) ¿Qué hacer si uno de estos indiferentes sexuales tiene un cuadro de deshidratación aunque sea leve?

1) ¿Qué se le dice a la madre y a los familiares, en contestación a la lógica e inmediata pregunta sobre cuál es el sexo del recién nacido? En los casos leves en los que sólo hay una pequeña alteración, debe diagnosticarse el sexo que corresponde, aunque para mayor seguridad y exactitud deberá confirmarse al día siguiente, dosando los 17-cetoesteroides urinarios. En los casos de indiferentismo acentuado, nos parece que debemos decir a la madre y familiares que el niño es una mujer, pues tendremos así más posibilidades de acertar, ya que es mayor la proporción de mujeres que de varones con estas anomalías sexuales. Desde luego, al padre o algún familiar íntimo es necesario plantearle la duda y prometerle rápida respuesta definitiva. A los pocos días se ratificará o rectificará el diagnóstico original, por medio del dosaje de 17-cetoesteroides o del pregnanetriol urinarios, del estudio de la cromatina nuclear o de la laparotomía con biopsia. No obstante, como recomienda Cyllensward de Estocolmo (Fanconi-Wallgreen) es preferible insinuar que le pongan un nombre neutro como María José, René, Ivón, etc. A pesar de nuestra afirmación de que hay predominio de este síndrome en mujeres (es decir de pseudo hermafroditas femeninos), queremos citar la opinión de Rubin (Textbook of Pediatrics; Nelson) quien dice que el indiferentismo sexual es más frecuente (75 %) en los varones; las estadísticas que hemos revisado no confirman esta opinión.

Procediendo como hemos explicado, con decisión y seguridad, evitaremos los estados de duda y amargura, en los que ni los padres ni los familiares, saben el sexo que tiene el recién nacido. Si hubiese que rectificarse posteriormente debido al resultado de los análisis, se puede decir que el parto produjo una gran hinchazón en las nalgas periné y genitales, que dificultó en un primer momento, la exacta individualización del sexo.

2) Si el pediatra es consultado por un niño ya mayor, el problema no es tan urgente pero debe encararse también con celeridad y proceder a efectuar el diagnóstico de sexo con exactitud. No olvide-

mos que la cirugía plástica puede hacer las correcciones necesarias que adapten el aparato genital externo al sexo genético del individuo. Se realizan con éxito reconstrucciones de pene, y con mayor efectividad aún, se hacen actualmente plásticas de vagina donde ni siquiera hay orificio vulvar y aunque no exista mucosa.

3) Por último y como punto muy importante queremos destacar que cuando atendamos a un niño con alguna malformación genital (sea indiferentismo o sea macrogenitosomía) debemos tener muy presente la posibilidad de que coexista una insuficiencia suprarrenal de aldosterona y por lo tanto es necesario ir en su búsqueda. Si el enfermito tuviese un cuadro de vómitos o diarrea (y mucho más todavía si tiene una toxicosis) es necesario pensar en la posibilidad de una insuficiencia suprarrenal aguda, y como tal hay que tratarla.

#### RESUMEN Y CONCLUSIONES

Presentan los autores un caso de pseudohermafroditismo femenino con insuficiencia suprarrenal de aldosterona debido a hiperplasia suprarrenal congénita. De la descripción detallada del caso y de los comentarios podemos extractar las siguientes conclusiones a modo de resumen:

1. Los estudios histológicos de la cápsula suprarrenal indicaron que existía hiperplasia de la zona fascicular y no de la zona reticular. Esto es de fundamental importancia pues demuestra que dicha zona tiene también funciones androgénicas.

2. Debido al indiferentismo sexual se le atribuyó al nacer, erróneamente, sexo masculino. Los autores insisten, en que en estos casos es necesario realizar el dosaje de los 17-cetoesteroides o del pregnanetriol urinarios del niño. Si están aumentados, el diagnóstico es de pseudohermafroditismo femenino por influencia hormonal de una hiperplasia suprarrenal congénita.

3. Si dichos metabolitos de excreción no están aumentados se descarta el diagnóstico anterior y deben entonces hacerse estudios de la cromatina celular: leucocitos, células profundas de la piel obtenidas por biopsia, células del sedimento urinario, etc.

Si de esa manera no se puede diagnosticar el sexo, deberá realizarse una laparotomía con biopsia de las gonadas.

4. En todo caso de indiferentismo sexual debe buscarse si coexistentemente hay o no una insuficiencia suprarrenal de aldosterona. o si el enfermo presentó un cuadro de deshidratación, vómitos o diarrea. Esta precaución tiene aún mayor importancia si hay antecedentes de diarrea.

5. Indica cual es el tratamiento a seguir en el síndrome adreno-

genital y en la insuficiencia suprarrenal tanto en su forma crónica como en la aguda.

## BIBLIOGRAFÍA

1. *Albores, J. M. y Ray, C. A.* — Exploración del sistema hipófisosuprarrenal en el recién nacido. *Jorn. Méd.*, 375:10, 1954
2. *Bernheim, M.; Francois, R.; Perrin, A.; Loaec, Y. and Genevet, L.* — Syndrome de Debré-Fibriger observé a sa phase terminale. *Pediatrie*, 9:361, 1954.
3. *Bongiovanni, A. M. and others.* — *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 14:409, 1954.
4. *Bongiovanni, A. M. and Eberlein, W.* — Clinical and metabolic variations in the adrenogenital syndrome. *Pediatrics*, 16:628, 1955.
5. *Cyllensward, C.* — Discorticismo en el recién nacido. En *Franconi-Wallgren (333)*. Tratado de pediatría. Ed. Morata, Madrid, 1953.
6. *Gardner, L. I. and others.* — Follow up studies in a boy with adrenal cortical disease. *Pediatrics*, 5:808, 1950.
7. *Gardner, L. I.* — Adrenocortical metabolism of the fetus, infant and child. *Pediatrics*, 17:897, 1956.
8. *Geppert, L.; Spencer, W. and Richmond, A.* — Adrenal insufficiency in infancy. *J. of Pediat.*, 37:1, 1956.
9. *González, R. F. and Gardner, L. I.* — *Pediatrics*, XVII, 524, 1956.
10. *González, R. F. and Gardner, L. I.* — Congenital adrenal hiperplasia with associated episodes resembling histamine poisoning. *Pediatrics*, XVII, 524, 1956.
11. *Grumbach, M. M. and Wilkins, L.* — The pathogenesis and treatment of virilizing adrenal hiperplasia. *Pediatrics*, 17:418, 1956.
12. *Iversen, T.* — *Pediatrics*, XVI, 875, 1955.
13. *Iversen, T.* — Congenital adrenocortical hiperplasia with disturbed electrolyte regulation. "Disadrenocorticisim". *Pediatrics*, XVI, 875, 1955.
14. *Jaudon, J. C.* — Hypofunction of the adrenals in early life. *J. Pediat.*, 29: 696, 1946.
15. *Jaudon, J. C.* — Further observations concerning hypofunction of the adrenals during early life. "Salt and water" hormone deficit. *J. Pediat.*, 32:641, 1948.
16. *Klein, R.* — Endocrine function test in pediatric practice. *Pediatrics Clinics*, feb. 1955 (219).
17. *Moore, F. P. and Cermak, E. G.* — Adrenal cystis and adrenal insufficiency in as infant with fatal termination. *J. Pediat.*, 36:91, 1950.
18. *Moore, Graham y Barr.* — The detection of chromosomal sex in hermaphrodite from a skin biopsy. *S. G. O.*, 96:641, 1953.
19. *Morea, G. J.* — Estenosis pilórica hipertrófica asociada con insuficiencia suprarrenal. *J. of Pediat.*, 42:359, 1953.
20. *Rosemberg, Ph.* — Insuficiencia adrenal temporaria asociada a la estenosis pilórica. *J. of Pediat.*, 48:63, 1956.
21. *Shepard, T. H. and Clausen, S. W.* — Case of adrenogenital syndrome with hipertension treated with cortisone. *Pediatrics*, 8:805, 1951.
22. *Warkany, J. and Di George, A. M.* — Testbook of *Pediatrics*, de Nelson-Saunders & Co., 1954.
23. *Whitte, F. P. and Steitton, L. A.* — Adrenogenital syndrome with associated episodes of hipoglycemia. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 11:1395, 1951.
24. *Wilkins, L. and others.* — Further studies on the treatment of congenital adrenal hiperplasia with cortisone. I. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 12:257, 1952. II, *Ibid.*, 12:277, 1952. III. *Ibid.*, 12:1015, 1952.
25. *Wilkins, L.* — The diagnosis of the adrenogenital syndrome and its treatment with cortisone. *J. Pediat.*, 41:860, 1952.
26. *Wilkins, L. and others.* — Cortisone therapy in congenital adrenal hiperplasia. *J. Clin. Endocrinol.*, 11:1, 1951.
27. *Wilkins, L. and others.* — Hermaphroditism: clasification, diagnosis, selection of sex and treatment. *Pediatrics*, 16:287, 1955.
28. *Wilkins, L.; Crigler, J. F.; Silverman, S. H. and Gardner, L. I.* — Tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita con cortisona. Control de la hipertensión. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 12:277, 1952.

## EL NIÑO ALERGICO

En el número anterior fueron publicadas las respuestas del Profesor Florencio Escardó y de los Dres. Caupolicán Castilla y Arnaldo Rascovsky. Ofrecemos en la presente entrega la opinión de los Dres. Guido Ruiz Moreno, Alberto Chattás y Alfredo Largaía.

Se transcribe previamente el cuestionario:

1. *¿Qué valor práctico tiene para el tratamiento del niño asmático, la investigación de alérgenos por test cutáneos?*
2. *¿Qué es lo que Ud. considera fundamental en el tratamiento del niño alérgico?*
3. *¿Qué opina Ud. de la alergia alimentaria?*
4. *¿Cuál es el valor real que en la conducción y guía del niño alérgico tienen los factores psíquicos?*
5. *¿Cuál es el papel de los factores telúricos y ambientales?*
6. *La asistencia del niño asmático, ¿debe ser conducida por el pediatra o el alergista?*
7. *¿Qué relación hay entre asma y alergia?*

### CONTESTA EL PROFESOR GUIDO RUIZ MORENO

1. A la primera pregunta puedo contestar diciendo que la investigación de alérgenos por tests cutáneos tiene un extraordinario valor práctico y de los que no se puede prescindir en el momento actual para el diagnóstico presuntivo y el de certidumbre de alergia. El test cutáneo es una etapa del diagnóstico que deberá ser completada con las pruebas clínicas de eliminación y exposición de los alérgenos cuya sospecha se obtuvo por el estudio en la piel.
2. Con referencia a la segunda pregunta puedo decir que lo fundamental en el tratamiento del niño alérgico es individualizar el alérgeno causal principal y los secundarios, y hacer la eliminación de los mismos. En el caso de que esto último no sea posible convendrá tratamiento de hipertolerancia específica.
3. Con referencia al punto tres, opino que la alergia alimenticia es de extraordinaria importancia en la infancia. Las estadísticas existentes sobre frecuencia de los distintos alérgenos, teniendo en cuenta: los alimenticios, los microbianos, inhalantes, drogas, etc., permiten establecer que los dos primeros son los más importantes sin que pueda darse una conclusión definitiva sobre prioridad de uno sobre otro. Razones geográficas de tipo de alimentación, de frecuencia, de hábitos y de otra índole, condicionan que algunos alimentos sean más frecuentemente responsables de alergias, que otros. Tal es el caso de la harina de trigo, leche de vaca, huevo de gallina, papa, naranja, etc.
4. En lo que respecta al punto cuatro, puedo decir que los factores psíquicos no pueden ser causas desencadenantes de cuadros clínicos alérgicos, porque

no son alérgenos. Pueden solamente agravar un síndrome alérgico causado por una sustancia alérgica. En caso de asma, o de urticaria o eczema por ejemplo, que son la consecuencia de una etiología psicógena el diagnóstico deberá ser de asma, urticaria o eczema *psicógena*, pero no alérgica.

5. Con referencia al punto cinco, diré que el papel de los factores telúricos y ambientales es de condicionar un ambiente con mayores o menores sustancias alérgicas, pero que no hay factores físicos que puedan ser considerados alérgenos por sí mismos. Lo físico como lo psíquico empeora o mejora lo alérgico y puede desencadenar situaciones clínicas semejantes a las alérgicas, pero no idénticas. El clima influye en el síndrome alérgico en forma no bien precisada todavía; en forma inespecífica.
6. Con respecto al punto seis, considero que la asistencia del niño asmático debe ser conducida por el alergista y el pediatra cuando se trata de lactantes y primera infancia; pero que el alergista, que debe ser un buen clínico, puede y debe preferentemente ser quien asista al niño asmático de segunda infancia. El pediatra con experiencia en alergia y con la colaboración de un alergista, puede eficazmente conducir la asistencia del niño asmático de cualquier edad.
7. Finalmente, en lo que respecta al punto siete, debo decir que no toda reacción asmática es alérgica, pero que es excepcional que una persona que tenga reacciones asmáticas no haya sido afectada previamente por asma alérgico. Un previo acceso de asma alérgico condicionaría la posibilidad de sufrir asma psicógena, por ejemplo. Lo inverso, no está demostrado.

#### CONTESTA EL PROF. ALBERTO CHATTAS

1. La investigación de los alérgenos por tests cutáneos en el niño alérgico, debe ser el complemento de rigor de una investigación clínico-pediátrica completa. No debe olvidarse que el niño tiene más lábil su sistema neurovegetativo y responde con reacciones hiperérgicas más intensas, razón por la cual aconsejamos limitar el número de intradermorreacciones a aquellos alérgenos inhalantes que más frecuentemente producen asma, o que sean sospechosos por el interrogatorio de los padres.
2. Es importante un diagnóstico lo más certero posible para el tratamiento y la profilaxis. Un diagnóstico causal es necesario para evitar cuando sea posible el contacto con el alérgeno y cuando esto no es realizable, hacer el tratamiento hiposensibilizante específico.
3. Es uno de los problemas más difíciles y frecuentes que plantea la alergia en el niño. La dificultad de determinar el alérgeno, es debido a lo falaz que resultan las pruebas cutáneas, a la dificultad de llevar bien las dietas de alimentación, etc.
4. Hoy no puede ya discutirse la influencia de los factores psicoemocionales en la determinación o agravación de un cuadro asmático. En consecuencia, los tratamientos deben acompañarse de una psicoterapia apropiada del enfermo y de los familiares. En todo estudio del enfermo el pediatra tiene que integrarlo con una información de las relaciones del paciente con el ambiente donde vive, estudia o actúa, para proceder en consecuencia. La colaboración del psicoterapeuta es importante.
5. Los factores telúricos y ambientales habitualmente no son condicionantes, pero es importante su valoración para la conducta terapéutica a seguir.
6. Indiscutiblemente la asistencia del niño asmático, debe ser la resultante de

la colaboración estrecha entre el pediatra y el alergista. En cada caso en particular surgirá la necesidad o indicación de quién de los dos debe conducir el tratamiento.

7. Si bien es cierto que el síndrome asma puede estar condicionado por distintos mecanismos (reflejos físicos, mecanismos alérgicos, trastornos hormonales, infección, estímulo psíquico), sea que actúen uno de ellos o la combinación de dos o más de estas causas, la práctica nos dice que el mecanismo de la alergia es el más importante. Es necesario hacer siempre el estudio integral del enfermo, para evaluar la acción etiopatogénica de ellos.

#### CONTESTA EL DOCTOR ALFREDO LARGUIA

1. Por sí solas tienen escaso valor diagnóstico y sólo se aconsejan para aclarar situaciones tales como confirmar el papel desempeñado por un alérgeno sospechado por la clínica o para discriminar cuál es el responsable entre varios dudosos. No son métodos de rutina porque además de ser molestos para el niño encierran siempre el riesgo de reacciones de tipo anafiláctico. Dentro de los medios de examen tienen la jerarquía de las investigaciones auxiliares de laboratorio y como todas ellas los resultados obtenidos deben ser correctamente interpretados en su verdadero valor clínico.
2. Por la misma naturaleza de las enfermedades alérgicas, donde la influencia de agentes etiológicos diferentes imprime alteraciones de la capacidad reactiva del organismo, condicionada a su vez por factores constitucionales y hereditarios, en el tratamiento del niño alérgico es fundamental el enfoque integral, a través de los siguientes puntos:
  - a) Investigación y examen clínico previo con el objeto de conocer el terreno constitucional y tratar las alteraciones nutritivas, deficiencias orgánicas, enfermedades sobreagregadas, sobre todo infecciosas, etc., que pudieran existir.
  - b) Investigación y tratamiento de la enfermedad alérgica.
  - c) Comprensión y conocimiento de los problemas emocionales y psicológicos del niño alérgico, de los padres y del medio ambiente familiar. Por consiguiente el planteo terapéutico debe enfocarse en primer término al "niño alérgico" y luego la "alergia" propiamente dicha.
3. Está generalmente aceptado que cualquier motivo que perturba al niño o lo hace infeliz, puede actuar —en un terreno propicio— como factor psicogénico desencadenante de una crisis asmática, sobre todo en los procesos crónicos, donde adquieren máxima tensión los problemas psicológicos y ambientales. Es deber y privilegio del médico descubrir a través de un enfoque psicológico el grado de ansiedad y preocupación existente, tanto en los padres como en el niño alérgico y es fundamental calmar esa tensión emocional aun antes de iniciar cualquier tratamiento etiológico. Los padres deben ser informados de la naturaleza de la enfermedad de su hijo y recibir una adecuada instrucción acerca de cuál debe ser su actitud y colaboración durante el tratamiento. A su vez el niño debe encontrar a través de la conducta médica, soluciones realistas y saludables a sus problemas. La consideración y tratamiento —cuando existen— de los factores psíquicos es imprescindible mientras se realizan las indicaciones terapéuticas tendientes a mejorar y eliminar los factores físicos.
4. De frecuencia mayor que en las demás edades, su caracterización diagnóstica ofrece dificultades y a menudo se emplea para denominar procesos de

etiología indeterminada. Por esta causa para aceptar la existencia de una alergia alimentaria debe exigirse: síndrome clínico de tipo alérgico (conjuntivitis primaveral, rinitis vasomotora, asma bronquial, vómitos o diarrea, urticaria, edema, jaqueca, etc.); síntomas humorales de tipo alérgico; mejoría clínica con la eliminación del alérgeno alimentario; reaparación de los síntomas cuando se lo reintroduce en la dieta; desensibilización específica.

5. Si bien es cierto que existen climas propicios donde las funciones orgánicas son mejor estimuladas o la estabilidad del clima evita reacciones perjudiciales en niños más sensibles al frío, humedad, etc., tiene mayor valor la eliminación de alérgenos y el alivio de las tensiones emocionales y psíquicas. Es sobre todo en el asma irreductible donde se obtienen los mejores éxitos modificando el medio ambiente, aislando al niño de la constelación familiar y de la ansiedad y sobreprotección de los padres o permitiéndole expresar sus sentimientos y emociones sin restricciones inhibitorias.
6. Existen numerosas razones para afirmar que la asistencia debe ser conducida por el médico pediatra. Fundamentalmente nuestra posición se basa en la convicción de que la condición de clínico del pediatra, amplía su campo de acción y le permite encarar en forma integral el tratamiento del "niño asmático", frente a la posición más limitada que la categoría de especialista le impone al alergista para quien la "alergia" constituye su principal preocupación. Este punto de vista concuerda con la tendencia actual en algunos países de reconocer a la alergia como una subespecialidad —pediatría alérgica— dentro de la pediatría. Es lógico que así sea porque numerosos problemas de las enfermedades alérgicas se encuentran vinculadas con la alimentación, problemas del crecimiento y desarrollo, adaptación al medio ambiente, profilaxis, etc., que deben ser vigilados desde la primera infancia, para evitar su fijación y persistencia en edad adulta.
7. La localización de la reacción alérgica en el árbol broncopulmonar se exterioriza por el síndrome asmático que tiene el valor de una entidad clínica bien definida, desencadenada por agentes etiológicos muy variados, entre los cuales se incluyen sustancias llamadas alérgenos, agentes físicos y los factores psicogenéticos.

Dentro de estos conceptos el asma sería una enfermedad alérgica esencialmente caracterizada por el mecanismo inmunobiológico del choque o reacción antígeno-anticuerpo, resultado de una sensibilización específica. La imposibilidad de demostrar siempre dicha sensibilidad específica, la introducción de nuevos mecanismos patogénicos metabólicos, disrítmicos y neuromusculares o la respuesta a medicaciones inespecíficas, ha motivado una ampliación de los conceptos patogénicos sobre la alergia, que se encuentran en vías de estudio y desarrollo. En el terreno de la clínica estas inquietudes podrían resumirse expresando que el asma —y las demás enfermedades alérgicas— exteriorizan una diferente manera de reaccionar, de origen constitucional y adquirido, que se manifiesta por diferentes mecanismos patogénicos, de los cuales el conflicto antígeno-anticuerpo es el más conocido como mecanismo de descarga y es el que ofrece mayores posibilidades para comprender la intimidad de la alteración de la capacidad reactiva de los tejidos vivos.

## Bibliografía

### SEMIOLOGIA INFANTIL

*César Pernetta*

1 vol. 306 p. Edit. Gráfica Laemmert Ltda.  
Río de Janeiro 1957

El profesor Pernetta, que nos tiene acostumbrados a una copiosa publicación sobre los más variados temas pediátricos, acaba de publicar en portugués, un libro que llena una sentida necesidad.

Según las modalidades universitarias que se sigue en Latino América, el estudiante de medicina se encuentra en el último año de sus estudios "enfrentando al niño" que jamás conoció antes en ninguna materia de su carrera. Cuando estudia obstetricia, "ve" al recién nacido, verdadera tierra de nadie. Nunca antes, en las distintas disciplinas de su formación, se le dedicó al niño o adolescente, ni una clase ni una experiencia práctica.

Hoy el aprendizaje moderno de la pediatría exige, en los distintos años del estudio, una integración de los conocimientos del niño, paralela a la información que del adulto se hace en todas las disciplinas médicas.

El estudiante debe conocer la anatomía y fisiología del niño, la fisicoquímica y la realidad de los cambios hidroelectrolíticos. La semiología del niño, en muchos aspectos, es interpretativamente distinta a la del adulto y nada mejor para afirmar ésto que la neurosemiología del recién nacido, sus cambios endocrínicos, los caracteres del aparato locomotor o de los aparatos circulatorio, respiratorio o del sistema adenolinfático.

La fragilidad del lactante frente a los cambios meteorológicos estivales, la importancia fundamental del agua en el metabolismo del lactante, que representa después del oxígeno, el elemento fundamental para la conservación de su vida, son algunos de los ejemplos para definir bien la validez de una semiología infantil y en ese sentido el libro de PERNETTA, prestará una gran utilidad al estudiante y al pediatra joven.

Este manual está sistematizado en 16 capítulos que van desde la anamnesis y orientación del examen objetivo general, al estudio detallado de los distintos órganos y sistemas.

132 gráficos y un índice alfabético al final, completan el contenido de este libro que el colega carioca nos acaba de presentar.

*A. Chattas*