

Por un niño sano
en un mundo mejor

Indice

Editoriales

- 4 Caminando juntos.
Oswaldo A. Blanco
- 5 Importancia de la difusión de la información.
Jefferson P. Piva, Gonzalo Giambruno Maroño, Teodoro F. Puga, Manuel Pantoja Ludueña, Pedro Celiny Ramos Garcia, Carlos Toro, Stela Benitez Leite

■ Artículos originales

- 7 Análisis prospectivo de la norma actual de rehidratación intravenosa. "La solución 90 ¿es la solución?".
Oswaldo Bello, Graciela Sehabiague, Javier Prego, Mery Caligaris, Susana Vivas, Francisco Stagno
- 13 Intoxicação pelo chumbo: zinco protoporfirina no sangue de crianças de Santo Amaro da Purificação e de Salvador, BA.
Fernando M. Carvalho, Annibal M. S. Neto, Maria F. T. Peres, Henrique R. Gonçalves, Gustavo Cardoso Guimarães, Cláudio J. B. de Amorim, José A. S. Silva Jr., Tania M. Tavares
- 17 Control prenatal: evaluación de los requisitos básicos recomendados para disminuir el daño perinatal.
Carlos Grandi, Pedro de Sarasqueta
- 22 Edad de cumplimiento de pautas de desarrollo en niños argentinos sanos menores de seis años.
Horacio Lejarraga, Sara Krupitzky, Diana Kelmansky, Elena Martínez, Ana Bianco, María C. Pascucci, Fabián Tibaldi y Noel Cameron
- 33 Óxido nítrico no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido.
José Maria de Andrade Lopes, Manoel de Carvalho, Maria Elizabeth Lopes Moreira, Jofre O. Cabral
- 38 Agentes etiológicos de la Meningitis Bacteriana.
Ricardo Arteaga Bonilla, Héctor Mejía Salas
- 42 Chlamydia trachomatis como agente etiológico de las neumonías en el Paraguay.
C. Portillo, D. Lovera, Antonio Arbo
- 47 Efecto de la anemia ferropriva en el lactante sobre el desarrollo psicológico del escolar.
Francisca Rivera A., Tomás Walter K.
- 53 Duração do efeito broncodilatador do salmeterol inalado (pó seco e aerossol dosificador) em crianças com asma aguda.
Dirceu Solé, Maria Candida V. Rizzo, Isabel Moreira Porto, Irma Douglas Gomez, Flávio Sano, Maria Antônia L. Figueiredo, Charles K. Naspitz
- 57 Validación de un puntaje clínico para la detección del Síndrome de sitio frágil del X.
María del V. Torrado, Lilien Chertkoff, Lic. Jorge Herrera, Liliana Bin, Cristina Barreiro y Silvia Tenembaun

Indice

EDITORIALES

- Caminando juntos.
• Caminhando juntos.
• Walking together.
Oswaldo A. Blanco 4
- Importancia de la difusión de la información.
• A importância da veiculação da informação.
• The importance of spreading information.
*Jefferson P. Piva, Gonzalo Giambruno Maroño, Teodoro F. Puga,
Manuel Pantoja Ludueña, Pedro Celiny Ramos Garcia, Carlos Toro, Stela Benitez Leite* 5

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Análisis prospectivo de la norma actual de rehidratación intravenosa. "La solución 90 ¿es la solución?"
• Prospective analysis of the current WHO rehydration guideline: Is the solution 90 the solution?
Oswaldo Bello, Graciela Sehabiague, Javier Prego, Mery Caligaris, Susana Vivas, Francisco Stagno 7
- Intoxicação pelo chumbo: zinco protoporfirina no sangue de crianças de Santo Amaro da Purificação e de Salvador, BA.
• Lead poisoning: zinc protoporphyrin in blood of children from Santo Amaro da Purificação and Salvador, Bahia, Brazil.
Fernando M. Carvalho, Annibal M. S. Neto, Maria F. T. Peres, Henrique R. Gonçalves, Gustavo Cardoso Guimarães, Cláudio J. B. de Amorim, José A. S. Silva Jr., Tania M. Tavares 13
- Control prenatal: evaluación de los requisitos básicos recomendados para disminuir el daño perinatal.
• Prenatal care: evaluation analysis of basic recommendations to reduce perinatal injury.
Carlos Grandi, Pedro de Sarasqueta 17
- Edad de cumplimiento de pautas de desarrollo en niños argentinos sanos menores de seis años.
• Age of attaining developmental milestones in healthy Argentinian children aged 0-5 years.
Horacio Lejarraga, Sara Krupitzky, Diana Kelmansky, Elena Martínez, Ana Bianco, María C. Pascucci, Fabián Tibaldi y Noel Cameron 22
- Óxido nítrico no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido.
• Nitric oxide in the treatment of neonatal pulmonary hypertension.
José Maria de Andrade Lopes, Manoel de Carvalho, Maria Elizabeth Lopes Moreira, Jofre O. Cabral 33
- Agentes etiológicos de la Meningitis Bacteriana.
• Etiologic agents of bacterial meningitis.
Ricardo Arteaga Bonilla, Héctor Mejía Salas 38
- Chlamydia trachomatis como agente etiológico de las neumonías en el Paraguay.
• Chlamydia trachomatis as the agent of pneumonia in Paraguay.
C. Portillo, D. Lovera, Antonio Arbo 42
- Efecto de la anemia ferropriva en el lactante sobre el desarrollo psicológico del escolar.
• Effects of iron deficiency anemia in infancy on later school performance.
Francisca Rivera A., Tomás Walter K. 47
- Duração do efeito broncodilatador do salmeterol inalado (pó seco e aerosol dosificador) em crianças com asma aguda.
• Duration of bronchodilator effect of inhaled salmeterol (dry powder x metered dose inhaler) in children with acute asthma attack.
Dirceu Solé, Maria Candida V. Rizzo, Isabel Moreira Porto, Irma Douglas Gomez, Flávio Sano, Maria Antônia L. Figueiredo, Charles K. Naspitz 53
- Validación de un puntaje clínico para la detección del Síndrome de sitio frágil del X.
• Pediatric clinical score for fragile X syndrome (Fra-X) diagnosis and its correlation with laboratory studies.
María del V. Torrado, Lilien Chertkoff, Lic. Jorge Herrera, Liliana Bin, Cristina Barreiro y Silvia Tenembaun 57

Editorial

Caminando juntos Caminhando juntos

El convenio de cooperación entre las Sociedades de Pediatría del Cono Sur, que nos liga a las sociedades hermanas de Bolivia, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay, fue gestado y consolidado a lo largo de esta década, sigue firme su marcha y ha sido un ejemplo de anticipación por parte de las sociedades pediátricas al destino de integración de esta región de América.

La integración económica de la región determinada por el Mercosur abre importantes posibilidades de progreso y mutuo enriquecimiento. Demanda asimismo de grandes esfuerzos de adaptación y coordinación de realidades sociales, culturales y económicas muy diversas.

Como todo proceso de transformación, éste tiene también sus riesgos. Los objetivos y valores que lo sustenten son los que determinarán si contribuirá a mejorar la calidad de vida de nuestros pueblos.

Los pediatras tenemos la responsabilidad de cuidar que los marcos regulatorios que surjan de este proceso de integración sean un aporte para mejorar la salud de niños y adolescentes de la región y generar condiciones de ejercicio profesional del equipo de salud pediátrico que contribuyan a lograr ese objetivo.

El conocimiento mutuo y los vínculos de afecto y compromiso generados en el trabajo conjunto, realizado en el marco de este convenio, son recursos fundamentales que nos permiten encarar con optimismo y entusiasmo este desafío.

Tanto la "Declaración de Asunción" reivindicando el rol del pediatra en el primer nivel de atención como la edición de este *Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría* son ejemplos de lo que es posible lograr con la voluntad y el trabajo coordinado de los pediatras a través de sus sociedades científicas.

Dr. Osvaldo A. Blanco

Presidente

Sociedad Argentina de Pediatría

Editorial

Importancia de la difusión de la información A importância da veiculação da informação

En el siglo XX que está próximo a finalizar, han ocurrido probablemente los mayores progresos de la humanidad. En estos últimos cien años, fue posible colocar al hombre en el aire, hacerlo volar y llegar a la luna; se permitió postergar la muerte por la erradicación de enfermedades con la utilización de vacunas, con el descubrimiento de los antibióticos y finalmente con la implementación de la práctica de transplantes de los más variados órganos de forma rutinaria; el desarrollo y utilización de la informática en casi todas las áreas colaboró con la mejora de nuestra calidad de vida. Cada día nuevas barreras y nuevos desafíos son traspasados.

Pero no han sido sólo avances tecnológicos que testimoniamos. Fuimos testigos de un cambio radical en los conceptos. Por mucho tiempo nuestro planeta fue idealizado y concebido teniendo en cuenta las barreras geográficas, los límites territoriales, dentro de los cuales los pueblos mantenían su identidad, su conocimiento, sus secretos estratégicos y sus informaciones. Al final de este siglo, se observa una tendencia inversa, con los países abriendo sus fronteras, asociados o formando bloques de naciones con ideas y objetivos comunes. El conocimiento y la información que otrora era omitida o guardada, pasó a transitar libremente con una velocidad impresionante. Hoy valoramos no sólo el conocimiento y la información sino además la capacidad y las estrategias que tenemos para difundirlas.

Siguendo los actuales conceptos y los nuevos paradigmas, los presidentes de las Sociedades de Pediatría de los países del Cono Sur, conjuntamente con algunos editores de sus revistas pediátricas se reunieron en Porto Alegre (Brasil) en octubre de 1996 y propusieron editar un suplemento anual común para ser difundido en las respectivas revistas pediátricas. Para efectivizar esta tarea se reunieron la pri-

No século XX, que está prestes a terminar, ocorreram provavelmente os maiores progressos da história da humanidade. Nestes últimos 100 anos foi possível colocar o homem no ar, fazê-lo voar e chegar à lua; permitiu-se postergar a morte pela erradicação de doenças com utilização de vacinas, com a descoberta e aprimoramento dos antibióticos e, finalmente, com a implementação da prática de transplantes dos mais variados órgãos de forma rotineira; o desenvolvimento e utilização da informática em quase todas as áreas colaborou pela melhoria de nossa qualidade de vida, e assim por diante. A cada dia, novas barreiras e novos desafios são ultrapassados.

Mas não foram apenas avanços tecnológicos que testemunhamos. Fomos testemunhas de uma mudança radical nos conceitos. Por muito tempo nosso planeta foi idealizado e concebido levando-se em conta as barreiras geográficas, os limites territoriais, dentro dos quais os povos mantinham sua identidade, seu conhecimento, seus segredos estratégicos e suas informações. Ao final deste século, observa-se uma tendência inversa, com os países abrindo suas fronteiras, associando-se e formando blocos de nações com ideais objetivos comuns. O conhecimento e a informação, que outrora era omitida e guardada, passou a transitar livremente com uma velocidade impressionante. Hoje, valorizamos não apenas o conhecimento e a informação, mas a capacidade e as estratégias que temos para difundir-las.

Seguindo estes atuais conceitos e novos paradigmas, os presidentes das Sociedades de Pediatría dos países do Cone Sul, juntamente com alguns dos editores de suas revistas pediátricas, reuniram-se em Porto Alegre (Brasil) em outubro de 1996, quando propuseram-se a editar um suplemento anual comum a ser veiculado nas respectivas revistas pediátricas. Para efetivar esta tarefa, reuniram-se pela primeira

mera vez en la ciudad de Rio de Janeiro en abril de 1997, los editores de las revistas pediátricas de las sociedades de pediatría del Cono Sur; decidieron elegir 25 artículos publicados en estas revistas en el año 1996, de los cuales el grupo de editores debía seleccionar 10 para ser publicados como suplemento del Cono Sur del año 1997. En agosto de 1997 este grupo de editores se reunió nuevamente en Montevideo (Uruguay), donde finalizaron la presente selección y definieron el contenido del presente suplemento.

Cumplida esta tarea inicial, podemos observar que la pediatría de nuestros países tiene mucho en común y por eso mismo mucho que intercambiar. Con esta publicación se amplifica de forma impresionante la capacidad de comunicación de nuestras revistas, el universo de los destinatarios que recibirán este suplemento es de aproximadamente 27.000 pediatras. Estos tendrán el privilegio de recibir las investigaciones científicas seleccionadas, realizadas en cada uno de estos países en el año 1996. Esperamos que esta iniciativa represente el inicio de una larga y productiva jornada de difusión científica, para en un futuro próximo sedimentar definitivamente este intercambio científico, tornándolo más ágil y productivo, así como favorecer un desarrollo sólido y eficaz de la pediatría de esta importante región de nuestro planeta.

vez na cidade do Rio de Janeiro, em abril de 1997, os editores das revistas pediátricas das sociedades de pediatria do cone sul, quando decidiram criar um pool de 25 artigos publicados nestas revistas no ano de 1996, dos quais deveriam selecionar os 10 melhores e mais representativos para serem publicados como suplemento da última revista do ano de 1997. Em agosto de 1997, este grupo de editores reuniu-se novamente na cidade de Montevideo (Uruguay), quando finalizaram a presente seleção e definiram o conteúdo do presente suplemento.

Cumprida esta tarefa inicial, pudemos observar que a pediatría de nossos países tem muito em comum, e por isso mesmo muito a intercambiar. Com esta publicação, amplifica-se de forma impressionante a capacidade de comunicação de nossas revistas, o universo de assinantes que receberão este suplemento chega próximo dos 27.500 pediatras, os quais terão o privilégio de receber as pesquisas científicas mais representativas realizadas em cada um destes países, no ano de 1996. Esperamos que esta iniciativa represente o início de uma longa e produtiva jornada de veiculação científica, para em futuro próximo sedimentar definitivamente este intercâmbio científico, torná-lo mais ágil e produtivo, assim como favorecer um desenvolvimento sólido e eficaz da pediatría desta importante região de nosso planeta.

**Jefferson P. Piva, Gonzalo Giambruno Maroño, Teodoro F. Puga,
Manuel Pantoja Ludueña, Pedro Celiny Ramos Garcia, Carlos Toro, Stela Benitez Leite.**

*Dirección Editorial
del Suplemento de las Revistas de las Sociedades de Pediatría del Cono Sur*

He tenido un sueño.

MARTIN LUTHER KING

Artículo original

Análisis prospectivo de la norma actual de rehidratación intravenosa. "La solución 90 ¿es la solución?"

Dres. OSVALDO BELLO*, GRACIELA SEHABIAGUE**, JAVIER PREGO***,
MERY CALIGARIS****, SUSANA VIVAS****, FRANCISCO STAGNO*****

ARCH ARG PEDIATR 1997/ VOL 95 / SUPLEMENTO 1: 7

RESUMEN

Los objetivos del estudio fueron valorar los disturbios electrolíticos y su corrección mediante la utilización de la norma de hidratación intravenosa (OPS-OMS), aplicada en Uruguay, para el tratamiento de la deshidratación por diarrea. Se estudiaron en forma prospectiva 107 niños portadores de deshidratación por diarrea, que requirieron tratamiento intravenoso (TRIV), desde diciembre de 1995 a marzo de 1996, en el Departamento de Emergencia Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell. En los enfermos deshidratados en quienes fracasó la rehidratación oral y cuando estaba contraindicado dicho tratamiento, se utilizó solución polielectrolítica (solución 90), a razón de 100 cc/kg en 4 horas. Se realizaron controles clínicos e ionogramas al inicio y final del tratamiento.

Se concluye: 1) Se comprobaron un total de 160 disturbios iónicos, sin correlación clínica, lo que justifica la necesidad de ionograma para su detección. 2) Al iniciar la TRIV, el rango de natremias fue muy amplio; se constató hiponatremia en el 43% de los pacientes (pese a haber recibido SRO en el hogar), con una media de 126 mEq/l; predominó levemente la deshidratación isotónica sobre la hipotónica (46% y 43% respectivamente); hubo 11% de hipernatremias. Se comprobó hipokalemia en 36% de los niños e hipocalcemia en 42%. 3) Al finalizar la TRIV, persistieron con hiponatremia 37% e hipokalemia 35% de los pacientes respectivamente. 4) De la correlación de variables, surgió significación estadística entre mejoría del estado de conciencia y finalización del tratamiento intravenoso ($p < 0.000013$) y entre la presencia de hipokalemia en el grupo etario mayor de 12 meses ($p < 0.0003$).

Palabras clave: diarrea, deshidratación, solución 90, disionía, rehidratación intravenosa.

SUMMARY

The objectives of this investigation were: • Evaluation of the application of the intravenous rehydration guideline (PHO-WHO), used in our country for the treatment of the dehydration from diarrhea at the hospital. • Study the alterations in electrolytes in children in which the therapy is not advisable or fails the oral rehydration therapy and require intravenous rehydration and identify alterations in ion balance and evaluate the efficacy of the solution 90 in its correction. 107 children were studied in prospective form who were carrying dehydration due to diarrhea and required

intravenous therapy rehydration (ITR), from December 1995 to April 1996, at de Emergency Department-Pereira Rossell Hospital. In the dehydrated patients who the oral treatment failed or when treatment was not advisable, de WHO-OMS guideline of intravenous rehydration was applied, using a polyelectrolyte solution (solution 90), at a rate of 100 ml/kg in 4 hs. Clinical controls and ionograms were performed at the start and end of the treatment.

From the analysis of the results it is concluded: 1) An elevated number of ion disturbances were found (160), without clinical correlation, what clearly justifies the need of a ionogram prior to the starting of the ITR. 2) At the start the ITR the range of natremia was high; we record 45% of hyponatremia (after received SRO at home), with a mean 126 mEq/l; the isotonic dehydration was predominant vs. hypotonic dehydration (46% and 43% respectively); the record of hypernatremia was 11%, hypokalemia 37% and hypocalcemia 42%. 3) Hyponatremia in 37% and hypokalemia 35% persisted after the ITR guideline was completed. 4) Were statistic significant about consciousness vs. end of ITR and hypokalemia vs. age > 12 months.

Key words: diarrhea, dehydration, ion disturbance, solution 90, intravenous rehydration.

INTRODUCCION

La diarrea aguda infantil constituye la causa más frecuente de deshidratación en la edad pediátrica¹⁻³. Su alta incidencia en los meses cálidos, determina una gran demanda asistencial en las áreas de emergencia pediátrica así como en los centros de primer nivel de asistencia⁴⁻⁵.

En los últimos años han surgido diversos planes de hidratación. Desde los trabajos de Darrow⁶, la terapia de rehidratación oral (TRO) ha cobrado gran desarrollo y extensión sobre todo a nivel de los países del tercer mundo, impulsada por la OPS-OMS^{5,7-9,36,37}.

El tratamiento de la deshidratación por diarrea con SRO ha determinado uno de los mayores impactos en el descenso de la mortalidad infantil por diarrea en los últimos años. Se aplica a la mayoría de los enfermos deshidratados por diarrea agua, con grados leves a moderados.

No todos los pacientes son pasibles de dicha terapéutica. La deshidratación grave o el agravamiento en el curso de la TRO requieren el uso de la vía intravenosa¹⁰⁻¹². El tipo de solución, la cantidad y el ritmo de infusión han sido objeto de discusión, en búsqueda de la solución ideal^{9,12}.

Durante muchos años, en Uruguay, se aplicó el plan de hidratación intravenosa preconizado por Ramon-Guerra y col., utilizando solución 1/3 salina (51 mEq/l de Na) a razón de 200 cc/ kg/día. Cuando se reinstalaba la diuresis, se

* Pediatra Intensivista. Director del Departamento de Emergencia Pediátrica (MSP). Ex-Profesor Adjunto Intensivo Pediátrico (Facultad de Medicina).

** Supervisora del Departamento de Emergencia Pediátrica (MSP). Profesor Adjunto Clínica Pediátrica (Facultad de Medicina).

*** Pediatra del Departamento de Emergencia Pediátrica (MSP). Profesor Adjunto de Clínica Pediátrica (Facultad de Medicina).

**** Pediatra del Departamento de Emergencia Pediátrica (MSP).

***** Residente de Pediatría (MSP).

Ministerio de Salud Pública (MSP). Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR). Departamento de Emergencia Pediátrica (DEP). Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dr. Osvaldo Bello. Hospital Pereira Rossell. Departamento de Emergencia. Bulevar Artigas 1550. Montevideo Uruguay.

agregaba KCl a la solución mencionada¹³⁻¹⁵.

Desde los trabajos de Hirschorn y Pizarro¹⁶ existieron cambios, ya que preconizaron el plan de hidratación rápida, en 4-6 horas, con una solución intravenosa equimolar con el plasma, que asocia un buffer (acetato) y KCl. Esta solución contiene una concentración de 90 mEq/l de Na, por lo que se denomina solución 90.

Desde hace unos 10 años en nuestro medio¹⁷ se está utilizando la solución 90 en la TRIV. Desde que se utiliza la misma en medio hospitalario, sin practicar exámenes de laboratorio previo al inicio de la misma (18), no ha sido evaluada con series numerosas de pacientes.

Hay discordancia en la bibliografía respecto de si esta solución debe ser utilizada en un rango tan variable de situaciones de deshidratación y de trastornos electrolíticos^{1-3,19-23}.

Autores del Primer Mundo, recomiendan para la reposición una solución y ritmo de infusión variables según el paciente, teniendo en cuenta los requerimientos de mantenimiento, la magnitud del déficit y las pérdidas. Determinaciones seriadas de electrolitos son las que guían la reposición de estos y no utilizan soluciones standard^{1-3,20-23}.

En nuestro medio se ha informado recientemente de algunas hipernatremias severas, persistentes y sintomáticas luego de la reposición con Sol. 90, en pacientes en los que no se conocía la natremia previa y en los que se cumplió con la norma de reposición de la deshidratación²⁴.

OBJETIVOS

- Evaluar la pauta de hidratación intravenosa (OPS-OMS) utilizada en nuestro país, para el tratamiento de la deshidratación por diarrea en el medio hospitalario.
- Evaluar los disturbios electrolíticos en los niños que requieren TRIV y la eficacia de la solución 90 en su corrección.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo en el Departamento de Emergencia Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), entre diciembre de 1995 y abril de 1996.

Se incluyeron en el protocolo niños menores de 4 años, de ambos sexos, que presentaban deshidratación por diarrea y que requerían TRIV.

Se elaboró una ficha de recolección de datos, registrándose: edad, sexo, nutrición, duración de la diarrea, número y tipo de deposiciones en últimas 24 horas, vómitos y aportes recibidos en el hogar.

El tratamiento intravenoso de la deshidratación fue realizado en:

1) Fracaso de la TRO por vómitos incoercibles, alta tasa de diarrea o agravación de la deshidratación durante el tratamiento con suero oral;

2) Contraindicación de la TRO, por shock, depresión neurosíquica severa, convulsión reciente o distensión abdominal.

En estas situaciones se utilizó TRIV con solución polieléctrolítica (solución 90), la que contiene por litro: cloruro de sodio 3.5 gr., cloruro de potasio 1.5 gr., acetato de sodio

4 gr., y glucosa 20 gr., a razón de 100 c.c./kg en 4 horas.

Se realizaron ionogramas: previo al inicio del tratamiento, a las 4 y a las 8 horas de iniciada la TRIV. En algunos enfermos, según criterio clínico, se realizó gasometría previo al inicio de la terapia intravenosa.

Se evaluó: grado de deshidratación, peso, conciencia, convulsiones y signos neurológicos (excitabilidad, tono, reflejos osteotendinosos), previo y a las 4 horas de la TRIV.

Se registraron los aportes recibidos de Sol. 90 y de otros fluidos en el plazo previsto. El ionograma fue obtenido por analizador de electrolitos tipo ADL modelo 984 S.

Se consideró hiponatremia valores menores de 135 mEq/l, normonatremia entre 135-150 mEq/l e hipernatremia valores mayores a 150 mEq/l; hipokalemia valores menores de 3.5 mEq/l, normokalemia entre 3.5-5.5 mEq/l e hiperkalemia valores mayores a 5.5 mEq/l; hipocalcemia valores menores de 1.10 mmol/l, normocalcemia entre 1.10-1.35 mmol/l e hipercalcemia valores mayores a 1.35 mmol/l (calcio iónico).

Los valores de sodio inferiores a 120 mEq/l fueron considerados hiponatremias severas y los superiores a 160 mEq/l hipernatremias severas. Los valores de potasio inferiores a 3 mEq/l y superiores a 6 mEq/l fueron considerados hipokalemia e hiperkalemia severas respectivamente. Se consideró acidosis los valores de pH menores a 7.25. Se registró el destino de los enfermos y en los casos de internación en sala de pediatría, su duración.

Se correlacionaron distintas variables. Se procesaron los datos en programa EPINFO 5, y en el análisis estadístico se consideró significativo un valor de $p < 0.05$ y altamente significativo un valor de $p < 0.001$.

RESULTADOS

Se estudiaron 107 niños, con rango de edades de 23 días a 4 años (media 7.5 meses). La *Tabla 1* muestra la distribución de los grupos etarios, predominando el grupo de lactantes.

Predominó el sexo masculino (n:65-60.7%) sobre el femenino (n:42-39.3%).

El estado nutricional evaluado en 103 niños mostró leve predominio de desnutridos (n:58-56.3%) sobre los bien nutridos (n:45-43.7%).

Las pérdidas de origen digestivo, previo al ingreso, se expresan en la *Tabla 2*: duración media de la diarrea superior a 3 días, número de deposiciones (media:6) y deposiciones líquidas en 78% de los casos. Los vómitos existieron en el 75.6% de los pacientes.

En 103 niños se registró el aporte de líquidos recibidos en el hogar durante las últimas 24 horas. Todos recibieron algún tipo de líquido, variable en su composición: leche humana, fórmula, leche de vaca, mucílago de arroz, té. 65 niños recibieron SRO.

En la *Tabla 3* se analizan las causas que motivaron la TRIV: fracaso de la hidratación oral en 72 niños (67%) y diversas contraindicaciones de la misma en el 33% restante.

Las causas de fracaso de la TRO se distribuyeron en tercios: vómitos incoercibles, alta tasa de diarrea y

agravación de la deshidratación. La contraindicación más frecuente de la TRO fue depresión neurosíquica (74%).

En el grupo de niños en que se inició la TRO previo a la TRIV, la media de volumen aportado fue de 57 cc/kg.

Al iniciar la TRIV, el grado de deshidratación se distribuyó en: moderada (n:80-78%) y severa (n:23-22%).

De los controles clínicos al iniciar la TRIV, se destaca: el promedio de peso de la población deshidratada fue de 5.956 gr., la mitad de los niños (n:53) tenían compromiso de la conciencia; sólo 4 pacientes (3.8%) presentaron convulsión reciente y 23 tenían algún signo de hiperexcitabilidad neurológica.

En la *Tabla 4* se analizan los ionogramas realizados al inicio de la TRIV: el rango de natremias fue muy amplio, predominó levemente la deshidratación isotónica (46%) sobre la hipotónica (43%) y hubo un 11% de deshidratación hipernatémica. La suma de todos los disturbios de la natremia fue mayor que el grupo con natremia normal al ingreso. Se destaca que pese a que un número elevado de niños habían recibido SRO en el hogar, presentaron hiponatremia el 43%, con un valor medio de 126 mEq/l. Los desvíos extremos de la natremia correspondieron a 8 casos de hiponatremia severa (7.5%) y 2 casos de hipernatremia severa (1.9%).

Los disturbios de la kalemia fueron registrados en un elevado porcentaje (47%), predominando la hipokalemia; en un porcentaje similar (42%) se confirmó hipocalcemia.

TABLA 1

| Grupos Etarios (n=106) | n | % |
|------------------------|----|------|
| < 3 meses | 30 | 28.3 |
| 3-6 meses | 33 | 31.1 |
| 6-12 meses | 23 | 21.7 |
| > 12 meses | 20 | 18.9 |

TABLA 2

Tiempo de evolución de la diarrea (n=101)

| | |
|-------|--------------------|
| Rango | 1 hora - 720 horas |
| Media | 86 horas |
| P 50 | 48 horas |

Número de deposiciones en últimas 24 horas (n=91)

| | |
|-------|-------------------------|
| Rango | Mínimo: 0 Máximo: 14 |
| Media | 6.6 |
| P 50 | 6 |

Características de las deposiciones (n=106)

| | n | % |
|--------------|----|------|
| Líquidas | 83 | 78.3 |
| Semilíquidas | 17 | 16 |
| Muco-sangre | 6 | 5.7 |

Vómitos en últimas 24 horas (n=82)

| | n | % |
|----|----|------|
| Si | 62 | 75.6 |
| No | 20 | 24.4 |

El total de disturbios iónicos acumulados fue de 160.

En los pacientes en quienes se realizó gasometría previo a la TRIV (n:53), se comprobó acidosis metabólica en 43 (81%).

Los controles clínicos realizados a las 4 horas de iniciar la TRIV evidenciaron: una media de 6.4% de ganancia de peso corporal, en aquella población que contó con dos registros de peso (n:53); el volumen de solución 90 recibido durante la TRIV fue de 110 cc/kg; y fue altamente significativo (p:0.0000013) la mejoría del compromiso inicial de la conciencia al finalizar el tratamiento.

En la *Tabla 5* se analizan los ionogramas a las 4 horas de la TRIV, destacando: persistencia de hiponatremia en 40 pacientes (37%); leve mejoría de la media de natremia; 7 niños culminaron su tratamiento con severos disturbios de la natremia; no se modificó prácticamente el porcentaje de niños con hipokalemia ni con hipocalcemia. Al culminar el tratamiento, los disturbios iónicos acumulados fueron de 132.

De la evolución de la población estudiada señalamos que 86 niños (81%) debieron ingresar al hospital, permaneciendo una media de 7 días, la que no supera la media global de internación en nuestro medio.

Se correlacionaron diversas variables: grupo etario vs. nutrición, nutrición vs. disturbios electrolíticos (natremia, kaliemia, calcemia), nutrición vs. disturbios iónicos al inicio y a las 4 horas de la TRIV, no encontrando correlación estadísticamente significativa. Tampoco hubo correlación significativa entre nutrición y corrección de las disonías mediante TRIV, ni en relación al número y tipo de las deposiciones, ni en la presencia de hiperexcitabilidad con disturbios de la natremia y entre depresión neurosíquica e hiponatremia severa.

Si se encontró correlación significativa (p: 0.0003) entre hipokalemia y el grupo etario mayor de 12 meses, y entre la mejoría del estado de conciencia al finalizar la TRIV (p:0.0000013)(*Tabla 6*).

TABLA 3

Motivo de Indicación de TRIV n= 107

| | n | % |
|--|----|------|
| Contraindicación de TRO | 35 | 32.7 |
| Shock | | 5 |
| Convulsión | | 4 |
| DNS severa | | 26 |
| Distensión abdominal | | 4 |
| Total | | 39 |
| (4 pacientes mas de una contraindicación) | | |
| | n | % |
| Fracaso de TRO | 72 | 67.3 |
| Vómitos incoercibles | | 37 |
| Alta tasa de diarrea | | 23 |
| Agravación deshidratación | | 29 |
| Total | | 89 |
| (17 pacientes mas de una contraindicación) | | |

DISCUSION BIBLIOGRAFICA

Con respecto a la necesidad de conocer las alteraciones iónicas previo a la TRIV no hay opiniones unánimes.

En nuestro país, desde que se utiliza la norma de

TABLA 4

Ionograma previo a la TRIV

| | | | n | % | p50 |
|---------------------------------------|-------|----------|----|------|------|
| Natremia n:107 | | | | | |
| Mínima | 106 | <135 | 46 | 43 | 126 |
| Máxima | 164 | 135-150 | 49 | 45,8 | 141 |
| Media | 136.6 | >150 | 12 | 11,2 | 155 |
| Hiponatremia Severa (<120) | | | | | |
| | | | 8 | 7,5 | - |
| Hipernatremia Severa (>160) | | | | | |
| | | | 2 | 1,9 | - |
| Kalemia n:105 | | | | | |
| Mínima | 1.06 | <3.5 | 38 | 36,2 | 2.96 |
| Máxima | 6.70 | 3.5-5.5 | 55 | 52,4 | 4.42 |
| Media | 4.06 | >5.5 | 12 | 11,4 | 5.91 |
| Hipokalemia Severa (<3) | | | | | |
| | | | 15 | 14,3 | - |
| Hiperkalemia Severa (>6) | | | | | |
| | | | 3 | 2,9 | - |
| Calcemia n: 106 | | | | | |
| Mínima | 0.70 | <1.10 | 45 | 42,5 | 0.96 |
| Máxima | 1.64 | 110-1.35 | 54 | 50,9 | 1.21 |
| Media | 1.12 | >1.35 | 7 | 6,6 | 1.44 |

TABLA 5

Ionograma a las 4 hrs. de TRIV

| | | | n | % | p50 |
|---------------------------------------|-------|---------|----|------|-------|
| Natremia n:107 | | | | | |
| Mínimo | 113 | <135 | 40 | 37,5 | 129.3 |
| Máximo | 167 | 135-150 | 60 | 56 | 140.5 |
| Media | 137.6 | >150 | 7 | 6,5 | 159.2 |
| Hiponatremia Severa (<120) | | | | | |
| | | | 4 | 3,7 | - |
| Hipernatremia Severa (>160) | | | | | |
| | | | 3 | 2,8 | - |
| Kalemia n:101 | | | | | |
| Mínimo | 1.89 | <3.5 | 35 | 34,6 | 3.05 |
| Máxima | 6.65 | 3.5-5.5 | 61 | 60,4 | 4.41 |
| Media | 4.01 | >5.5 | 5 | 5 | 6.01 |
| Hipokalemia Severa (<3) | | | | | |
| | | | 10 | 10 | - |
| Hiperkalemia Severa (>6) | | | | | |
| | | | 2 | 2 | - |
| Calcemia n: 104 | | | | | |
| Mínimo | 0.60 | <1.10 | 39 | 37,6 | 0.50 |
| Máximo | 1.43 | 110-135 | 59 | 56,6 | 1.21 |
| Media | 1.12 | >1.35 | 6 | 5,8 | 1.39 |

hidratación OPS-OMS, no se realiza ionograma al iniciar la TRIV. En los pacientes que evolucionan en forma desfavorable, durante o al finalizar la TRIV, se realiza gasometría e ionograma¹⁸.

Cronan y cols.²⁰ señalan que no es necesaria la obtención de ionograma en pacientes con deshidratación leve. Pero los pacientes que tienen deshidratación moderada o severa requieren evaluación de las anomalías electrolíticas y del equilibrio ácido-base.

Blackburn²¹ considera que la evaluación del laboratorio ayuda a determinar el tipo de déficit y la terapia requerida y que las evaluaciones seriadas son de gran importancia.

No obstante, ningún test de laboratorio es específico para deshidratación y el tratamiento debe ser iniciado mientras se esperan los resultados.

Kallen³ considera que todos los niños deshidratados deben ser sistemáticamente evaluados al iniciar la reposición, mediante natremia y kalemia seriada.

Barkin² sostuvo que las pruebas de laboratorio ayudan a catalogar la deshidratación en las formas moderada y severa, pero raramente en las formas leves; no obstante el manejo inicial debe adecuarse a la evolución clínica, evitando las demoras eventuales de los informes.

El propio Pizarro^{7,8} considera que es necesario en algunos casos la evaluación de natremia, kalemia y equilibrio ácido base y su sucesor en la Dirección del Departamento de Emergencia del Hospital de Niños de Costa Rica²⁵ considera que es obvia la realización del ionograma en medio hospitalario una vez que se obtuvo la necesaria vía venosa para iniciar la reposición.

El ionograma permitió a los autores detectar 160 disturbios electrolíticos en 107 niños al inicio de la TRIV y comprobar que una vez culminada la fase de 4 horas todavía se detectan 132 disturbios.

Duffau²⁶ publicó en 1972 50% de disturbios de la

TABLA 6

Kalemia vs. Grupo Etario

| Grupo | n | p50 | |
|-------|----|------|----------|
| 0-3m | 29 | 4.40 | p 0.0003 |
| 3-6m | 33 | 4.25 | |
| 6-12m | 22 | 4.10 | |
| >12m | 20 | 3.00 | |

Kalemia vs. Nutrición por Grupo Etario

| Grupo | n | p50 | |
|-------|----|------|---------|
| 0-3m | 14 | 4.29 | p 0.002 |
| 3-6m | 19 | 4.13 | |
| 6-12m | 8 | 3.75 | |
| >12m | 14 | 2.85 | |

Conciencia Hora 0 y Hora 4

| | H 0 | H 4 | |
|----------|-----|-----|-------------|
| % Normal | 51 | 84 | p 0.0000013 |
| % DNS | 49 | 16 | |

natremia y en 1987 21%.

Portillo²⁷ encontró 53% de deshidrataciones hiponatémicas y 2,1% de deshidrataciones hipernatémicas, lo que arroja un total de disturbios de la natremia del 55,1%, porcentaje que resulta muy similar en el total a nuestros hallazgos (54,2%), pero en diferente proporción, dado que nuestro estudio registró un mayor porcentaje de deshidrataciones hipernatémicas (11,2%).

Bidegain y cols.²⁸, sobre 14 niños, informaron sólo 1 caso con deshidratación hipernatémica y Maggi y cols. sobre 16 niños también solo 1 caso de deshidratación hipernatémica¹⁷.

Otros autores^{4,19}, consignan hasta un 15% de deshidrataciones hipertónicas y lo atribuyen a pacientes deshidratados que reciben aportes de líquidos con elevado contenido de sodio, lo que puede explicar nuestros hallazgos de 11,2% de deshidratación hipertónica.

Macaulay y cols.²⁹ informan que pacientes hipernatémicos con valores mayores de 160 meq/l de Na, que no padecían enfermedades neurológicas previas, desarrollaron en el 16% de los casos déficit neurológico crónico. La mortalidad global de los estados hipernatémicos alcanzan al 10%³⁰.

Emilfork³¹, señala que la hiponatremia se asocia a la deshidratación en el 50% de los casos y debe confirmarse mediante la medición de Na plasmático.

El 7,5% de nuestra casuística tuvo hiponatremia severa (< 120), nivel en el cual puede desarrollarse edema cerebral, que es más intenso cuando la misma es de rápida instalación^{32,33}.

En los EE.UU. el 80% de las deshidrataciones son isotónicas, el 5% hipotónicas y el 15% hipertónicas¹⁹, lo que evidencia una notoria diferencia con nuestros hallazgos.

Casi la mitad de los niños del estudio estaban hipokalémicos al inicio, trastorno que prácticamente no se modificó luego de la TRIV.

Meneghello³¹ señala que el 60% de los niños deshidratados por diarrea aguda tienen kalemia anormal cuando llegan al hospital y que las alteraciones del K son mucho más comunes de lo que la mayoría de los médicos cree.

El 10% de los pacientes de nuestra serie persistió con hipokalemia severa luego de la hidratación, hecho relevante conociendo la repercusión miocárdica que puede determinar esta disionía en la etapa aguda³⁴ y la nefropatía hipokalémica que puede verse a la tercera o cuarta semana²³.

Se conoce que el calcio en materias fecales normales es de 38 meq. por litro²³. En nuestro estudio se constató un alto porcentaje de hipocalcemia (42%) al inicio de la TRIV. Poca trascendencia se le ha dado a esta disionía en la bibliografía consultada.

Es bien conocido que las manifestaciones de hipocalcemia no se encuentran habitualmente al recibir al paciente y de presentarse lo hacen post-tratamiento alcalino vigoroso con bicarbonato³⁵.

El abandono de la pauta de corrección de la acidosis con bicarbonato ha hecho que sea muy infrecuente el

síndrome de hipocalcemia post-acidótica.

La ganancia de peso con la hidratación se invoca habitualmente como un signo clínico favorable. En nuestra serie, la escasa ganancia ponderal lograda, habiendo aportado el volumen establecido, puede atribuirse a que no se hubiesen contemplado en forma adecuada los suplementos necesarios cuando ocurre alta tasa de diarrea. Esto no puede afirmarse por cuanto no fue posible medir con certeza las pérdidas en cada paciente. A esto se agrega una probable sub-evaluación del grado de deshidratación.

El compromiso de la conciencia en los estados de deshidratación puede estar vinculado a las pérdidas hídricas y a los disturbios iónicos, sobretodo del sodio.

Nuestros hallazgos confirman una mejoría altamente significativa de la conciencia al culminar la hidratación, sin haberse constatado cambios notorios en el perfil de las disionías, por lo que inferimos que la mejoría debe atribuirse particularmente a los aportes hídricos.

Continuaron hipotónicos el 37%, hipokalémicos el 34% e hipocalcémicos el 38% de la población estudiada, habiendo recibido un volumen adecuado, lo que evidencia que en un grupo importante de deshidratados el aporte de electrolitos resulta insuficiente y que es preciso conocer la magnitud de la disionía al inicio como lo propone la gran parte de la bibliografía consultada, para adecuar los aportes de iones a cada situación.

Portillo y cols.²⁷ demostraron correlación entre la desnutrición grave y la hiponatremia y no comprobaron correlación entre edad y natremia. En nuestro estudio no fue significativa la relación entre nutrición y disionías, salvo para la hipokalemia en el grupo de pacientes mayores de un año.

Duffau²⁶ comprobó que a menor edad se observa kalemia más elevada, coincidiendo con nuestros hallazgos.

Se conoce que la hipernatremia tiene poca expresividad a nivel hemodinámico dado que se conserva el agua intravascular, pero se destaca que los signos neurológicos de hiperexcitabilidad son de gran importancia y constancia^{1,31}.

No pudimos constatar en nuestro estudio que los pacientes con hiperexcitabilidad tuvieran relación con natremias elevadas, las cuales mostraron un rango muy amplio (entre 106 a 162 con una media de 138).

Los síntomas y signos de hiponatremia están directamente relacionados con el nivel y el ritmo de caída del sodio sérico. Usualmente aparecen cuando la concentración sérica de sodio es menor de 120 meq. por litro, pero se destaca que síntomas y signos específicos pueden no correlacionarse con el nivel sérico de sodio²⁰.

En el presente estudio no se correlacionó en forma significativa el compromiso de la conciencia con la hiponatremia severa (menos de 120 meq.lt.).

CONCLUSIONES

a) Se detectó un número elevado de disionías, correspondiendo 43% a deshidratación hipotónica, 46% a deshidratación isotónica y 11% a deshidratación

hipertónica, con un número importante de disonías severas, que justifica la realización de ionograma previo al inicio de la TRIV.

b) La hiponatremia e hipernatremia severas no tuvieron correlación con el estado de conciencia, lo que no hubiera permitido orientación diagnóstica.

c) Se comprobó elevado porcentaje de hipokalemia y se correlacionó en forma altamente significativa con el grupo etario mayor de 12 meses.

d) Se comprobó un elevado porcentaje de hipocalcemia, disonía que ha sido poco considerada por los autores consultados y no tuvo relación significativa con el número de deposiciones.

e) La persistencia de un número muy elevado de disturbios electrolíticos, que involucra al sodio y al potasio, luego de la TRIV, pone en duda su eficacia en la corrección rápida de los mismos.

f) Atendiendo a que los disturbios severos del Na y del K no tuvieron traducción clínica que permita detectarlos, a que se corrigen en forma insuficiente y a que entrañan riesgos importantes, postulamos que deben conocerse los niveles plasmáticos y utilizarse soluciones de hidratación adecuadas a cada situación. En medio hospitalario, donde es posible obtener el ionograma en forma rápida, la solución 90 no parece ser la fórmula ideal para corregir todas las disonías.

g) La presencia de un porcentaje elevado de hipocalcemia que era dable esperar al utilizar una solución sin calcio, exige tener en cuenta este disturbio en la reposición.

h) La significativa mejoría del estado de conciencia al culminar la hidratación no se correlacionó con corrección de la disonías y sí lo hizo con la recuperación del estado de conciencia. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Finberg L, Kravath R, Hellerstein S. Water and electrolytes in Pediatrics. 2^a ed. WB Saunders Co, 1993.
2. Barkin R. Fluid and electrolyte balance. In: Pediatrics emergency medicine. Concepts and clinical practice. Barkin RM. Mosby Yearbook Inc. USA; 1992.
3. Kallen R. Tratamiento de la deshidratación diarrea en lactantes por medio de líquidos parenterales. Clinicas Pediatr Nort 1990; 2:263-288.
4. Vigna A, Petronco A, Salveraglio G, Sehabiague G, Bello O, Ferrari AM et al. Unidad de Rehidratación oral en un servicio de urgencias. Experiencia en 200 pacientes (no publicado). XVII Jornadas Uruguayas de Pediatría, 1988.
5. OPS, OMS. Manual de Tratamiento de la Diarrea, 1987.
6. Govan C, Darrow D. The use of potassium chloride in the treatment of the dehydration of diarrhea. J Pediatr 1946; 28:541-9.
7. Pizarro D, Posada G. Manejo de la enfermedad diarrea aguda. Rev Med Hosp Nal Niños Costa Rica 1984; 19:69-74.
8. Pizarro D, Castillo B, Posada G et al. Efficacy comparison of oral rehydration solutions containing either 90 or 75 milimoles of sodium per liter. Pediatrics 1987; 79:190-5.
9. Pizarro D. En busca de la solución ideal para la rehidratación por vía oral. Bol Med Hosp In Mexico 1985; 1:3-7.
10. Pizarro D. Normas para la rehidratación en pacientes deshidratados. Fármacos - vol.1, n°2:54-9.
11. Pizarro D. Tratamiento parenteral de la deshidratación en niños con diarrea. Bol Med Hosp Infantil Mexico 1986; 43:515-21.
12. Pizarro D. Tratamiento de la deshidratación secundaria a diarrea con soluciones endovenosas. In: Meneghelo J. Diálogos en Pediatría II. 1990
13. Ramon-Guerra A, Schiaffino A et al. Resultados obtenidos en la sala de deshidratados del Instituto de Clínica Pediátrica y Puericultura "Dr. Luis Morquio". Arch Pediat Uruguay 1961; 32:655-60.
14. Ramon-Guerra A, Muchada A, Bidegain S. Tratamiento de la deshidratación - acidosis del lactante III) Efecto del bicarbonato sobre pH, pCO₂, HCO₃ y la BE en relación con el Síndrome Postacidótico como trastorno de la Homeostasis. Arch Pediatría Uruguay 1994; 45:7-21.
15. Schiaffino A. Infecciones enterales em gram negativos en Pediatría. In: Negro, Gaentile, Galiana. 1995.
16. Hirschhorn N. Acute diarrhea in children. An historical and fisiological perspective. Am J C Nutric 1980; 33:637-73.
17. Maggi R, de Oliveira R, Iraola MA et al. Hidratación paraentérica rápida en el lactante con diarrea grave. Estudio comparativo de dos soluciones. Arch Pediat Uruguay 1988; 59:37-43.
18. Gentile I. Atención Pediátrica. Pautas de diagnóstico, tratamiento y prevención. 10:51-62. Mayo 1992.
19. Grisante K, Jaffe D. Deydration Syndromes, oral rehydration and fluid replacement. Emergency Medicine Clinics of North America 1991; 9:565-85.
20. Cronan T, Norman M. Renal and electrolyte emergencies. Textbook of Pediatrics Emergency Medicine. 3^a ed. USA: Gary-Stephen Ludwig; 1993.
21. Blackburn P. Deydration and fluid replacement. Pediatric Emergency Medicine. Reisdroff EJ, Roberts MR, Wiegstein JG. Saunders Company; 1993.
22. Cheron G et al. Pediatría aux urgencias. Deshidratación aguda del lactante; 1993.
23. Hood V. Alteraciones hidroelectrolíticas en patologías gastrointestinales. In: Kokko J, Tannern R. Líquidos y Electrolitos.
24. Bello O, Prego J, De Leonardi D. Hipernatremia extrema postdehidratación. Pediatría 1995; 22:170.
25. Bidegain S, Schiaffino A, Gajer M et al. Ionograma plasmático en la deshidratación aguda del lactante. Arch Pediat Uruguay 1964; 35:535-45.
26. Duffau G. Clínica del síndrome diarrea aguda en el niño. Diálogos Pediatría II. Julio Meneghelo. 1990.
27. Portillo JM, Maggi R, Santana Alonso R et al. El desequilibrio electrolítico en la deshidratación por diarrea aguda. Arch Pediat Uruguay 1968; 39:114-22.
28. Rodríguez Calzada H. Comunicación personal.
29. Macaulay D, Watson M. Hypernatremia in infants as a cause of brain damage. Arch Dis Child 1967; 42:485-91.
30. Conley S. Hypernatremia. Clinica Pediatr Nort 1990; 2:379-87.
31. Emilfork M. Trastornos electrolíticos en el niño. Diálogos en Pediatría. Julio Meneghelo. Santiago do Chile: Publicaciones Te. Mediterraneo.
32. Carvalho PRA. Emergências do meio interno: hiponatremias graves. Pediatría 1995; 22:125-6.
33. Berry P, Belsha C. Hyponatremia. Clinica Pediatr Nort 1990; 2:363-77.
34. Brem A. Trastornos de la homeostasia del potasio. Clinica Pediatr Nort 1990; 2:441-51.
35. Rapaport S, Dood K, Clark M, Sylln I. Postacidotic state of infantile diarrhea. Symptoms and Chemical Data. Postacidotic hypocalcemia and phosphatase in the plasma. Am J Dis Child 1947.
36. Franky de Borrero M. Manejo de la enfermedad diarrea aguda. Bases fisiológicas de la terapia de rehidratación oral. Diálogos en Pediatría III. Julio Meneghelo, 1990.
37. Castell H, Fiedorec S. Tratamiento de rehidratación oral. Clinica Pediatr Nort 1990; 2:299-317.

Artículo original

Intoxicação pelo chumbo: zinco protoporfirina no sangue de crianças de Santo Amaro da Purificação e de Salvador, BA

FERNANDO M. CARVALHO*, ANNIBAL M. S. NETO*, MARIA F. T. PERES**,
HENRIQUE R. GONÇALVES**, GUSTAVO CARDOSO GUIMARÃES**,
CLÁUDIO J. B. DE AMORIM**, JOSÉ A. S. SILVA JR.***, TANIA M. TAVARES***

ARCH ARG PEDIATR 1997/ VOL 95 / SUPLEMENTO 1: 13

RESUMO

Um estudo epidemiológico de corte transversal avaliou a intoxicação por chumbo em todas as 101 crianças de um a cinco anos de idade, residentes num raio de 500 metros de uma fundição de chumbo, a qual funcionava desde 1960 em Santo Amaro da Purificação (BA). A intoxicação por chumbo foi avaliada através de dosagem da concentração de zinco protoporfirina em sangue total (ZPP). Os resultados foram comparados com aqueles obtidos para 98 crianças da mesma faixa etária, de uma creche de Salvador. Em Santo Amaro, a média geométrica da ZPP foi de 65,5mg/dl (DPG = 1,7), muito acima portanto do limite de normalidade de 30,0mg/dl recomendado pelo CDC-EUA. Uma criança, excluída das análises estatísticas, apresentou resultado de ZPP muito elevado: 789mg/dl. Em Salvador, a média geométrica de ZPP foi de 31,0 mg/dl (DPG = 1,6). Valores de ZPP "extremamente elevados" (acima de 156,0 mg/dl) foram observados em 8% das crianças de Santo Amaro e em nenhuma (0%) das crianças de Salvador, sendo esta diferença estatística altamente significativa. Anemia estava presente em 35,0% das crianças de Santo Amaro e em 25,5% das crianças de Salvador. Crianças de um ano de idade apresentaram níveis mais elevados de ZPP e anemia. Não foi encontrada associação estatística marcante entre os níveis de ZPP e de anemia. A contaminação por chumbo desta população infantil manteve-se em nível permanentemente elevado durante, pelo menos, o período de 1980 a 1992. Em dezembro de 1993 a fundição encerrou definitivamente suas atividades industriais em Santo Amaro da Purificação.

Palavras chave: intoxicação pelo chumbo, zinco, protoporfirina, anemia, deficiência de ferro.

SUMMARY

A cross-sectional epidemiological study has investigated lead poisoning among all the 101 children aged 1 to 5 years, living at less than 500 m from a lead smelter which has been operating since 1960 in Santo Amaro da Purificação, State of Bahia, Brazil. Lead poisoning was evaluated by determining the concentrations of zinc protoporphyrin (ZPP) in whole blood. Results were compared with those obtained from 98 children of the same age range, in a nursery from Salvador, capital of the State of Bahia. In Santo Amaro, ZPP geometric mean was 65.5 mg/dl (geometric S.D. = 1.7), much higher, therefore, than the normal threshold of 30 mg/dl recommended by the CDC - USA. A child was excluded from statistical analyses because of very high ZPP level: 789 mg/dl. In Salvador, ZPP geometric mean was 31.0 mg/dl (geometric SD = 1.6). "Extremely elevated" ZPP levels (above 156 mg/dl) were observed in 8% of the children from Santo Amaro and in none (0%) of the children from Salvador, this statistical

difference being highly significant. Anaemia was present among 35.0% of the children from Santo Amaro and among 25.5% of those from Salvador. One year-old children showed the highest levels of ZPP and anaemia. No marked statistical association was found between ZPP levels and anaemia. Lead contamination of this children population remained in a permanently high level during, at least, the period from 1980 to 1992. In December, 1993 the lead smelter has definitively ceased its industrial activities in Santo Amaro da Purificação.

Key words: lead poisoning, zinc protoporphyrin, anemia, iron deficiency.

INTRODUÇÃO

O chumbo é um metal pesado que não tem, até o momento, qualquer efeito fisiológico conhecido. No entanto, há séculos já se conhecem os efeitos deletérios ao organismo decorrentes da sua exposição ambiental. A presença desse metal no ambiente deve-se principalmente a processos industriais, o que torna a intoxicação por chumbo um problema de saúde ambiental parcialmente passível de prevenção. As crianças são particularmente susceptíveis aos efeitos tóxicos do chumbo¹.

Os métodos para avaliação da exposição ambiental ao chumbo e seus efeitos tóxicos no organismo humano incluem a determinação das concentrações de chumbo (PbS) e da Zinco Protoporfirina (ZPP) no sangue. Na presença de intoxicação pelo chumbo, este inibe a enzima ferroquelatase, fazendo com que no lugar do ferro junte-se o zinco à protoporfirina IX, formando a Zinco Protoporfirina. Outra condição que cursa com aumento nos níveis de ZPP é a deficiência de ferro. ZPP elevado, portanto, é muito sugestivo de sideropenia e/ou intoxicação por chumbo². Estudos da relação dose-resposta mostraram que os níveis de ZPP no sangue total começam a se elevar a níveis de chumbo no sangue de 15-20 µg/dl³.

Desde a década de 70, o conhecimento da intoxicação por chumbo vem aumentando substancialmente, e os efeitos adversos ao organismo humano vêm sendo identificados a níveis de PbS cada vez mais baixos. Inicialmente considerava-se 60 µg/dl como valor máximo tolerado de PbS. Em 1985, este nível caiu para 25 µg/dl; em 1991 estudos epidemiológicos identificaram efeitos nocivos a níveis tão baixos quanto 10 µg/dl⁴. Em decorrência da diminuição do nível de PbS tolerável, a ZPP que inicialmen

* Professor Adjunto. Departamento de Medicina Preventiva da UFBA.

** Estudantes de Medicina da UFBA, bolsistas do CNPq.

*** Professora Adjunto, Departamento de Química Analítica da UFBA. Bahia, Brasil.

te era tida como um método de triagem eficiente para intoxicação por chumbo, passou a ser considerada pouco sensível na detecção de crianças com PbS inferior a 25 µg/dl. Em decorrência disto, o PbS passou a ser recomendado como método de escolha para uma triagem primária. Muitos desses recentes avanços no conhecimento já foram incorporados à legislação e à prática dos serviços de saúde pública e vigilância epidemiológica dos Estados Unidos da América⁴. No entanto, em áreas nas quais a intoxicação por chumbo acha-se presente de forma endêmico-epidêmica, com níveis elevados de PbS, o ZPP ainda se mostra um método de triagem útil, principalmente quando considerada a facilidade de execução do método.

Desde 1960, uma fundição primária de chumbo, produzindo cerca de 12.000 toneladas por ano, causou intensa poluição ambiental na região de Santo Amaro da Purificação, no Recôncavo Baiano. As repercussões da poluição por chumbo e cádmio sobre o ambiente e sobre a saúde das populações residentes ao seu redor foram relatadas em vários estudos epidemiológicos^{5,9}. Em 1980 a indústria foi pressionada pelo órgão estadual de proteção ambiental a adotar uma série de medidas visando o controle da poluição. Um decreto do Governo do Estado da Bahia¹⁰, datado de outubro de 1980, determinou, dentre outras, a adoção imediata pela empresa da seguinte medida: "constituição dos meios indispensáveis à realocação da população situada num raio de 500m da fábrica".

O presente trabalho foi realizado com o objetivo de determinar os níveis de ZPP no sangue de crianças residentes na periferia de uma fundição primária de chumbo, localizada em Santo Amaro da Purificação, em comparação com uma população de crianças de uma creche de Salvador, Bahia.

MATERIAL E MÉTODOS

Em Santo Amaro, realizou-se um estudo de corte transversal, sendo examinadas todas as 101 crianças de um a cinco anos de idade residentes a menos de 500 metros de uma fundição primária de chumbo. Maiores detalhes sobre os procedimentos metodológicos adotados neste estudo e sobre o histórico da intoxicação por chumbo em crianças de Santo Amaro podem ser encontrados em outras publicações^{5,7,9}.

Uma amostra aleatória estratificada de 98 crianças, de idade semelhante às da área exposta, foi tomada da creche Mansão do Caminho, freqüentada pela população carente de Salvador. A coleta de dados em Santo Amaro realizou-se em fevereiro de 1992 e, em Salvador, em agosto de 1993.

Uma amostra de sangue foi retirada de cada criança através de punção digital e coletada em tubos heparinizados. As concentrações de ZPP foram determinadas em sangue fresco, com um hematofluorímetro, modelo 206, produzido pela "AVIV BIOMEDICAL INCORPORATED", seguindo-se as instruções do fabricante. O hematócrito foi determinado em um microcentrifugador marca "IEC DAMON". Anemia foi definida por um

hematócrito $\leq 32\%$.

As distribuições dos valores de ZPP eram bastante assimétricas e justificaram o uso da média geométrica (G) e respectivo desvio padrão (DPG). A análise estatística foi realizada através dos testes estatísticos do qui-quadrado, teste exato de Fisher e testes "t" para amostras independentes¹¹.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra que, adotando-se os critérios recomendados pelo CDC⁴, apenas 3% das crianças de Santo Amaro apresentam valores "normais" ($< 30 \mu\text{g/dl}$) de ZPP enquanto que em Salvador 60,2% da população estudada estava dentro da faixa de normalidade. Essa diferença foi altamente significativa do ponto de vista estatístico ($X^2_1 = 72,67$; $P < 0,000001$). Valores "extremamente elevados" de ZPP estavam presentes em 8% das crianças de Santo Amaro e em 0% (nenhuma) das crianças de Salvador. Esta comparação também revelou diferença estatística altamente significativa ($P = 0,0067$).

Uma criança de dois anos de idade, residente em Santo Amaro, foi excluída da análise por apresentar um valor anômalo de ZPP (789 µg/dl). Um mês após, esta criança apresentava ZPP = 715 µg/dl, hematócrito = 21%, PbS = 41 µg/dl e ferritina sérica = 4 ng/ml.

A média geométrica de ZPP em crianças de Santo Amaro foi de 65,5 µg/dl (DPG = 1,7) e de 31 µg/dl (DPG = 1,6) em crianças de Salvador ($t_{196} = 10,49$; $P < 0,0005$). A média aritmética e respectivo desvio padrão de ZPP em Santo Amaro foi de $75,3 \pm 44,7$ (mediana = 63 e amplitude de variação = 19 - 275) µg/dl e, em Salvador, foi de $35,5 \pm 22,4$ (mediana = 26 e amplitude de variação = 11 - 132) µg/dl.

A anemia estava presente em 35% das crianças de Santo Amaro e em 25,5% das crianças de Salvador (Tabela

TABELA 1
Níveis de zinco protoporfirina (ZPP) no sangue de crianças de Santo Amaro da Purificação e de Salvador, BA, 1992-1993

| ZPP | Santo Amaro | | Salvador | |
|---|-------------|--------------|-----------|--------------|
| | n | % | n | % |
| Normal* ($< 30 \mu\text{g/dl}$) | 3 | 3,0 | 59 | 60,2 |
| Minimamente elevado (30 - 66 µg/dl) | 53 | 53,0 | 30 | 30,6 |
| Moderadamente elevado (67 - 155 µg/dl) | 36 | 36,0 | 9 | 9,2 |
| Extremamente elevado** ($> 156 \mu\text{g/dl}$) | 8 | 8,0 | 0 | 0,0 |
| Total | 100 | 100,0 | 98 | 100,0 |

* Normal x somatório dos outros três níveis, Santo Amaro versus Salvador: $X^2_1 = 72,67$, $P < 0,000001$.

** Extremamente elevado x somatório dos outros três níveis, Santo Amaro versus Salvador: Teste exato de Fisher, $P = 0,0067$.

2). Entretanto, essa comparação não apresentou diferença estatisticamente significativa ($X^2 = 2,11$; $P > 0,45$). Em Santo Amaro, as 35 crianças anêmicas apresentaram média geométrica de ZPP igual a 72,2 $\mu\text{g/dl}$ ($\text{DPG} = 1,7$). Entre as 65 crianças não anêmicas, essa média foi de 61,2 $\mu\text{g/dl}$ ($\text{DPG} = 1,6$). Em 98 crianças de Salvador, as 25 crianças anêmicas apresentaram média geométrica de ZPP igual a 35,9 $\mu\text{g/dl}$ ($\text{DPG} = 1,8$). Entre as 73 não anêmicas, essa média foi de 29,6 $\mu\text{g/dl}$ ($\text{DPG} = 1,6$).

A Tabela 2 ainda revela que os níveis de ZPP e a prevalência de anemia não apresentam uma relação dose-

resposta clara e consistente, em crianças de Santo Amaro. Entretanto, entre as crianças de Salvador, a prevalência de anemia tendeu a se elevar proporcionalmente ao aumento nos três níveis de ZPP.

A Tabela 3 mostra que, em todos os grupos etários, as médias de ZPP foram mais elevadas em crianças de Santo Amaro do que nas de Salvador. Os níveis de ZPP tenderam a diminuir com a idade em ambos os grupos, sendo este fenômeno mais evidente nas crianças da creche. Crianças de um ano apresentaram as médias mais elevadas de ZPP, bem como as mais elevadas prevalências de anemia. Em Santo Amaro, os níveis médios de ZPP permaneceram elevados mesmo nas faixas etárias de quatro e cinco anos.

DISCUSSÃO

A população de Santo Amaro da Purificação, em especial suas crianças e os trabalhadores da fundição, vem apresentando alto grau de exposição a metais pesados, como chumbo e cádmio. Em dezembro de 1993 a fundição encerrou definitivamente suas atividades industriais em Santo Amaro. Esta empresa deixou um legado que inclui 230 desempregados, vários trabalhadores e outros moradores da cidade intoxicados, e contaminou o ambiente com 500.000 toneladas de escória contendo 2-3% de chumbo e 500 toneladas de cádmio. A contaminação da população infantil, expressa pelas dosagens de ZPP, manteve-se em nível permanentemente elevado durante, pelo menos, o período de 1980 a 1992, em que foi monitorada através de estudos epidemiológicos⁹.

Estudos anteriores, realizados em 1980^{5,14} e em 1985⁷, em crianças de Santo Amaro, também não encontraram evidências de associação estatística marcantes entre os níveis de ZPP e anemia.

Anemia é um achado laboratorial freqüente em crianças com quadro clínico plenamente instalado de intoxicação por chumbo⁴. Entretanto, em estudos de base populacional em áreas poluídas, nem sempre os níveis de hemoglobina/

hematócrito apresentam correlação negativa, estatisticamente significativa, com os níveis de chumbo no sangue. Não se pode assegurar que o excesso de 10 pontos percentuais na prevalência de anemia em crianças de Santo Amaro (35,5%) em relação às de Salvador (25,5%) foi exclusivamente devido à exposição ao chumbo. Faltam informações sobre outras possíveis causas de anemia nessas populações, tais como os níveis de ferro no organismo, estado nutricional, parasitoses

TABELA 2
Prevalência (%) de anemia segundo níveis de zinco protoporfirina (ZPP) no sangue em crianças de Santo Amaro da Purificação e de Salvador, BA, 1992-1993

| ZPP | Santo Amaro | | | Salvador | | |
|--|-------------|-----------|-------------------------|-----------|-----------|-------------------------|
| | N | Anemia | | N | Anemia | |
| | | n | % | | n | % |
| Normal (<30 $\mu\text{g/dl}$) | 3 | 0 | 0,0 | 59 | 12 | 20,3 |
| Minimamente elevado (30 - 66 $\mu\text{g/dl}$) | 53 | 20 | 38,5 | 30 | 8 | 26,7 |
| Moderadamente elevado (67 - 155 $\mu\text{g/dl}$) | 36 | 11 | 30,6 | 9 | 5 | 56,6 |
| Extremamente elevado (>156 $\mu\text{g/dl}$) | 8 | 4 | 50,0 | 0 | 0 | 0,0 |
| Total | 100 | 35 | 35,0^a | 98 | 25 | 25,5^b |

a,b - $X^2 = 2,11$; $P > 0,45$

TABELA 3
Média geométrica (G) e respectivo desvio padrão (DPG) dos níveis de zinco protoporfirina (ZPP, em $\mu\text{g/dl}$) e prevalência (%) de Anemia segundo idade (anos) em crianças de Santo Amaro e de Salvador, BA, 1992-1993

| Idade | Santo Amaro | | | | Salvador | | | | Pa,b |
|--------------|-------------|----------------|------------|-------------|-----------|----------------|------------|-------------|--------------------|
| | ZPP | | | Anemia | ZPP | | | Anemia | |
| | n | G ^a | DPG | | n | G ^b | DPG | | |
| 1 | 18 | 87,4 | 1,7 | 55,6 | 18 | 50,8 | 1,5 | 50,0 | < 0,005 |
| 2 | 18 | 65,8 | 1,6 | 33,3 | 19 | 49,1 | 1,6 | 15,8 | < 0,10 |
| 3 | 14 | 51,5 | 1,6 | 21,4 | 13 | 23,7 | 1,3 | 23,1 | < 0,0005 |
| 4 | 27 | 67,4 | 1,6 | 29,6 | 26 | 23,6 | 1,2 | 26,9 | < 0,0005 |
| 5 | 23 | 58,1 | 1,7 | 34,8 | 22 | 22,8 | 1,3 | 13,6 | < 0,0005 |
| Total | 100 | 65,5 | 1,7 | 35,0 | 98 | 31,0 | 1,6 | 25,5 | < 0,0005 |

intestinais etc.

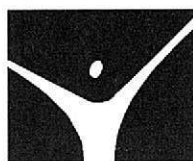
Em países centrais, comumente é assumido que a deficiência de ferro precede a intoxicação pelo chumbo, no tempo. Considerando-se os altos níveis de contaminação ambiental por chumbo em Santo Amaro, é razoável assumir que essas crianças vem sendo expostas a doses maciças de chumbo desde os primeiros dias de vida e, provavelmente, desde a vida intra-uterina. A deficiência de ferro, por sua vez, costuma ocorrer mais tarde na vida, no primeiro ou segundo ano, associada a deficiências nutricionais e às mudanças relacionadas ao crescimento (deficiência "fisiológica"). Se os efeitos tóxicos do chumbo sobre a síntese do heme, em particular a inibição da ferroquelatase, ocorrem antes do estabelecimento da deficiência de ferro, as concentrações de ferro sérico podem aumentar¹⁴. A falta de informação sobre a seqüência no tempo desses diversos eventos (anemia, exposição ao chumbo, deficiência de ferro, ZPP, etc) torna difícil a interpretação da causalidade da anemia e de suas possíveis interações. ■

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alliance to End Lead Poisoning/ Environmental Defense Fund. The global dimensions of lead poisoning. An initial analysis. E.D.F, Washington DC, 1994.
2. NAS (National Academy of Science/ National Research Council). Measuring lead exposure in infants, children and other susceptible populations. Washington DC: National Academy Press, 1993.
3. Hammond, PB, Bornschein RL, Succop P. Dose-effect and dose response relationships of blood lead erythrocytic protoporphyrin in young children. Environ Res 1985;38:187-96.
4. U.S. CDC (Centers for Disease Control) Preventing Lead Poisoning in young Children. Health and Human Services, Atlanta, Georgia, 1991.
5. Carvalho FM, Silvano-Neto AM, Tavares TM et al. Lead poisoning among children from Santo Amaro, Brazil. PAHO Bull 1985; 19:165-75.
6. Carvalho FM, Silvano-Neto AM, Chaves MEC et al. Chumbo e cádmio em cabelos de crianças de Santo Amaro da Purificação, Bahia. Ciência e Cultura 1989; 41:646-51.
7. Silvano-Neto AM, Carvalho FM, Chaves MEC et al. Repeated surveillance of lead poisoning among children. Sci Tot Environ 1989; 78:179-86.
8. Tavares TM, Brandão AM, Chaves MEC et al. Lead in hair of children exposed to gross environmental pollution. Int J Environ Anal Chem 1989; 36:221-30.
9. Silvano-Neto AM, Carvalho FM, Tavares TM et al. Evolução da intoxicação por chumbo em crianças de Santo Amaro, Bahia - 1980, 1985 e 1992. Bol Sanit Panamer 1996; 120:11-22.
10. Bahia, Governo Estadual. Conselho Estadual de Proteção Ambiental - CEPRAM. Decreto nº 27.605. Diário Oficial do Estado da Bahia, 10 de outubro de 1980.
11. Norussis MJ. SPSS/PC+ V2.0 Base manual for the IBM PC/XT/AT and PS/2. 1ª ed. Chicago: 97-121. SPSS Inc., 1988.
12. Tavares TM, Carvalho FM. Avaliação da exposição de populações humanas a metais pesados no ambiente: exemplos do recôncavo baiano. Química Nova 1992; 15:147-54.
13. Carvalho FM, Silvano-Neto AM, Lima MEC et al. Chumbo e cádmio no sangue e estado nutricional de crianças, Bahia, Brasil. Rev Saúde Publ São Paulo 1987; 21:44-50.
14. Carvalho FM, Waldron HA, Tavares TM et al. Multiple causes of anaemia amongst children living near a lead smelter in Brazil. Sci Tot Environ 1984; 35:71-84.



SAP
FILIAL CORDOBA



Sociedad
Argentina
de Pediatría



Por un niño sano
en un mundo mejor

III CONGRESO ARGENTINO DE SALUD INTEGRAL DEL ADOLESCENTE Y ENCUENTRO REGIONAL DE ADOLESCENTES

7, 8, 9 Y 10 DE OCTUBRE DE 1998

VILLA CARLOS PAZ • CORDOBA

"La salud del adolescente, una propuesta participativa"

Temario

- Sexualidad en la Adolescencia.
- Contexto familiar y social del adolescente. Hoy.
- Problemas Psicosociales y Adolescencia.
- Avances en la diferentes especialidades clínicas de la Medicina del adolescente.
- Aspectos Sanitarios de la Atención del adolescente.

**Módulos • Conferencias • Talleres • Paneles
Entrevistas con expertos • Trabajos libres**

Informes e Inscripción:

Sociedad Argentina de Pediatría

Filial Córdoba:

Laprida 750 (5000) Córdoba
Tel/Fax: 54-51 238435

Entidad Matriz:

Coronel Díaz 1971 (1425) Capital Federal
Tel/Fax: 54-1 821-8612 • E-mail: congresos@sap.org.ar

Artículo original

Control prenatal: evaluación de los requisitos básicos recomendados para disminuir el daño perinatal

Dres. CARLOS GRANDI* y PEDRO DE SARASQUETA**

ARCH ARG PEDIATR 1997 / VOL 95 / SUPLEMENTO 1: 17

RESUMEN

Introducción. El control prenatal (CP) debe cumplir, según recomendaciones de organismos oficiales de salud, con los requisitos básicos de ser precoz, (1ª consulta en el 1º trimestre), periódico, completo (mínimo 5 controles) y de cobertura global. El objetivo del estudio fue analizar la relación entre estos requisitos e indicadores de riesgo biológico-social y de daño perinatal, además de sus tendencias históricas, en la Maternidad Sardá de Buenos Aires.

Población. El total de nacimientos registrados en el Sistema Informático Perinatal (SIP) entre 1988 y 1994, controlados para la edad gestacional (EG: 38-41 semanas) (n= 28.346).

Material y métodos. Diseño observacional analítico. Variables independientes: ausencia del control prenatal, edad gestacional a la 1ª consulta y número de consultas prenatales. Factores de riesgo biológico-sociales: diabetes, preeclampsia, hemorragia del tercer trimestre, nivel educacional y número de gestas previas. Factores de daño perinatal: RCIU, mortalidad fetal (MF) y neonatal precoz (MNP).

Resultados. Fue elevada la ausencia del CP (20,8%) y especialmente asociada al RCIU (p=0,01), MF (p=0,001) y MN (p=0,370). La mediana del número de controles prenatales fue baja (5,2-8), siendo menor en los grupos con daño perinatal. La EG a la 1ª consulta fue tardía (24 ± 8 semanas), sin relación con los factores de riesgo o de daño. Las diferencias según nivel educacional no fueron clínicamente relevantes. El comienzo del CP fue más tardío en las multigestas.

Conclusiones. El CP, tal como se realiza actualmente, presenta graves deficiencias a partir de fallas estructurales en la cobertura, precocidad y periodicidad. Se sugiere la revisión y el análisis de estos magros resultados a través del diseño de estudios con participación de las embarazadas y profesionales de la salud, con el objeto de mejorar la salud materno-infantil.

Palabras clave: control prenatal, factores de riesgo, atención primaria, salud materno-infantil.

SUMMARY

Introduction. Following the recommendations of official health organizations, prenatal care (PC) must start early in pregnancy, be regular, thorough and of global coverage. The aim of our study was to analyse the relationship between these requirements, the biological-social risk factors and perinatal outcomes. The secular trends of the absence of PC and of gestational age (GA) at the first antenatal visit were also studied.

Population. All the births registered in the Perinatal Database System at Sardá Maternity Hospital of Buenos Aires, from 1988-1994, were reviewed and only weeks 38-41 of GA were studied to avoid pregnancy length bias (n= 28346).

Material & methods. The study design was observational-analytical. The dependent variables studied were: absence of PC, GA at first prenatal visit and total number of prenatal visits. Biological-social risk factors were: diabetes, preeclampsia, third trimester hem-

orrhage, number of previous gestations and educational background. Perinatal outcome factors were: intrauterine growth retardation (IUGR), fetal mortality (FM) and neonatal mortality (NM).

Results. Absence of PC was elevated (20.8%), and was mainly associated with IUGR (p=0.01), FM (p=0.001) and NM (0.374). The median for prenatal visits was low (5, 2-8), and even lower in cases with poor perinatal outcome. GA on the first prenatal visit was advanced (24 ± 8 weeks), and was not related to risk or poor perinatal outcome factors. Differences in educational backgrounds were not relevant. PC started later in multigravidas.

Conclusions. Current PC shows serious deficiencies due to insufficient coverage, late onset and low frequency. Further revision and analysis of these unsatisfactory results are suggested. Study designs elaborated jointly by health care providers and pregnant women are recommended to improve maternal-infant health.

Key words: prenatal care, risk factors, primary care, maternal-infant health.

INTRODUCCION

Las embarazadas corresponden anualmente al 2-5% de la población y constituyen un grupo fácilmente reconocible y de gran vulnerabilidad.

Los resultados perinatales muestran en nuestro país tasas relativamente elevadas de mortalidad fetal y neonatal que han permanecido sin cambio en la última década.^{1,2} Estos resultados desfavorables son más marcados en la población empobrecida y sin seguridad social que se atiende en los hospitales públicos, así como en las provincias y áreas con mayor índice de pobreza.

Existen evidencias, por estudios realizados en algunas instituciones con elevado número de partos de la Capital Federal y el conurbano,^{3,4} de que una fracción importante de las gestantes (aproximadamente el 25%) nunca controla su gesta antes del parto.

En otro sentido, por la tarea cotidiana en las maternidades, existe la impresión de que el control de las embarazadas, considerado globalmente, no cumple con los requisitos básicos recomendados por diversos organismos oficiales de salud:^{5,6} precoz (1ª visita en el primer trimestre), periódico (mínimo 5 controles para los embarazos de bajo riesgo), completo y cobertura global.

El presente trabajo tiene como objetivo analizar la relación entre la ausencia del control prenatal (CP), número de controles prenatales y edad gestacional (EG) a la 1ª consulta con el retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), mortalidad fetal (MF), mortalidad neonatal precoz (MNP) y número de gestas previas en la Maternidad Ramón Sardá

* Sector Epidemiología Perinatal, Hospital Materno Infantil "Ramón Sardá".

** Área de Terapia Intensiva Neonatal, Hospital "Dr. J.P. Garrahan". Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. C. Grandi. Cabello 3150/1425, Buenos Aires, Argentina.

de Buenos Aires entre 1988 y 1994, a fin de que, a partir de los problemas detectados, puedan diseñarse acciones correctivas que mejoren los desfavorables resultados observados en nuestro país.

También se analizó el nivel de educación y las tendencias históricas de la ausencia del CP y de la EG a la 1ª consulta.

Población

La unidad de análisis fue el total de registros de la madre y su hijo ingresados en el *Sistema Informático Perinatal* (SIP, versión Agustina 5.5; CLAP/OPS/OMS)⁷⁻¹⁰ del H.M.I. R. Sardá entre 1988 y 1994 (7 años; n=41.754). Para evitar el sesgo de la duración de la gesta, se incluyeron solamente aquellos embarazos que alcanzaron las 38 y 41 semanas de edad gestacional, o sea de término; por consiguiente el tamaño muestral definitivo fue de 28.346 registros.

MATERIAL Y METODOS

El diseño fue observacional analítico.

Las variables en estudio fueron la cobertura, la precocidad y la periodicidad del control prenatal a través del porcentaje de madres sin CP, la edad gestacional a la primera consulta y el número de consultas prenatales, respectivamente.

Se estudió la relación existente entre las variables antes descritas del control prenatal con ciertos indicadores de riesgo biológico o social de la gesta como diabetes, preeclampsia, hemorragia del tercer trimestre, el nivel educacional de la gestante al momento del parto y el número de gestas previas, así como la relación con el RCIU (PN < 2.500 g y EG ≥ 37 semanas), mortalidad fetal y mortalidad neonatal precoz (0-7 días).

El registro de las variables del control prenatal incluyó los datos recolectados en el SIP, tanto si el control se había realizado en la Maternidad Sardá como en otra institución.

Elaboración estadística: para la comparación de dos medias independientes se utilizó la prueba de t y para la comparación de medianas la prueba de la mediana (α = 0,05). Para la contrastación de proporciones la prueba de Chi² y el cálculo del Odds Ratio (OR) con su intervalo de confianza y con un nivel de significación del 95%. Debido a que los tamaños muestrales diferían, se practicó la prueba F¹¹ para la igualdad de varianzas antes de realizar la prueba t.

Para la comparación de tres medias o más se utilizó la prueba de ANOVA de 1 vía y para el análisis de tendencias la prueba de Chi² para tendencias lineal, ambas con un α = 0,05.¹²

Para su cálculo se emplearon los programas *EPI-INFO* (versión 5.0, Stone Mountain, GA, USD Inc, 1990) y *Statistica* for Windows (versión 5.1, Tulsa, OK, USA, 1995).

RESULTADOS

1. Ausencia de control prenatal (Tablas 1 y 2).

Se comprobó una elevada frecuencia de ausencia del

control prenatal (20,8%), aunque se observó un descenso significativo entre 1988 y 1994 (p= 0,000001). Hubo una frecuencia notablemente mayor de falta de control del embarazo en los casos de hemorragia del 3^{er} trimestre, RCIU, MF (p= 0,0097; 0,0175 y 0,0011, respectivamente) y MNP (p= 0,374) al compararlos con la población general sin patologías.

La diabetes fue la única entidad nosológica que demostró menor ausencia del CP (16,1%, p=0,00001) mientras que la preeclampsia no mostró diferencias estadísticamente significativas (p= 0,619), probablemente atribuible al sesgo que produce la internación e interrupción electiva de los embarazos.

2. Número de consultas prenatales (Tabla 3).

Pudo observarse que la mediana del número de consultas fue el mínimo recomendado (5; intervalo intercuartil 2-8) y sin relación con la presencia o ausencia de alguna patología. Asimismo se detectó que la hemorragia del 3^{er} trimestre, el RCIU y la mortalidad fetal tuvieron menor número de consultas durante la gesta (p= 0,000), mientras que la MNP no mostró diferencias (p=547).

La diabetes y la preeclampsia mostraron un leve incremento en relación a la población general sin patologías (p=0,000).

3. Edad gestacional a la primera consulta (Tablas 4 y 5).

Se comprobó una tardía edad gestacional a la primera consulta, cuya media (x= 24 ± 8 semanas) se ubicó hacia el final del 2º trimestre y siendo estable en todo el período analizado (F= 0,0732, NS).

No hubo diferencias al analizar la EG a la 1ª consulta según los diferentes factores de riesgo o de daño perinatal.

Aunque se observó una tendencia a una primera consulta más precoz a mejor nivel educacional en la población general (p< 0,0005) y en alguna de las condiciones de riesgo (diabetes p=0,599) y daño (MF p> 0,05), estas diferencias no fueron clínicamente relevantes.

El riesgo de muerte neonatal fue de casi el doble en caso de que el nivel educacional alcanzado fuera ≤ 6 años,

TABLA 1
Tendencias históricas: ausencia de control prenatal (E.G. 38-41 semanas; Sardá 1988-1994)

| Año | Total de madres para cálculo (n) | Nº consultas = 0 | |
|-----------|----------------------------------|------------------|------|
| | | n | % |
| 1988 | 3.542 | 865 | 24,4 |
| 1989 | 3.943 | 1.080 | 27,4 |
| 1990 | 3.696 | 845 | 22,8 |
| 1991 | 4.706 | 742 | 15,7 |
| 1992 | 4.456 | 1.057 | 23,7 |
| 1993 | 3.663 | 547 | 14,9 |
| 1994 | 4.430 | 760 | 17,1 |
| 1988-1994 | 28.346 | 5.896 | 20,8 |

Chi² para tendencia lineal: 171,83 (p= 0,000001)

aunque estadísticamente no significativo (OR 1,95, IC 95% 0,73-5,50).

En la *Tabla 6* se puede observar que el comienzo del control prenatal fue ligeramente más tardío en las multigestas ($F= 11,6$, $p < 0,001$) controlando para la duración de la gestación.

TABLA 2
Ausencia de control prenatal según factores de riesgo e indicadores de daño perinatal (E.G. 38-41 semanas; Sardá 1988-1994)

| Población | n | (%) | Nº consultas = 0 | | Chi ² # (p) |
|----------------------------|--------|--------|------------------|------|---------------------------|
| | | | n | % | |
| General | 28.346 | | 5.896 | 20,8 | 18,55 (0,000165) |
| General sin patologías | 17.531 | (61,8) | 3.611 | 20,5 | |
| Diabetes | 1.637 | (5,8) | 264 | 16,1 | |
| Preeclampsia | 1.131 | (3,9) | 226 | 19,9 | |
| Hemorragia 3er trimestre | 159 | (0,56) | 46 | 28,9 | |
| RCIU* | 757 | (2,7) | 183 | 24,1 | |
| Muerte fetal | 123 | (0,43) | 40 | 32,5 | |
| Mortalidad neonatal precoz | 68 | (0,23) | 17 | 25 | |

Se adoptó como comparación a la población general sin patologías.

* RCIU: retardo del crecimiento intrauterino.

TABLA 3
Número de consultas prenatales según factores de riesgo y de daño perinatales (E.G. 38-41 semanas; Sardá 1988-1994)

| Población | n | Nº consultas prenatales | | Prueba de la mediana # (p) |
|------------------------------|--------|--------------------------------------|-------|-------------------------------|
| | | Mediana (cuartil inf. y superior) | | |
| General | 28.346 | 5 | (2-8) | 391 (0,000) |
| General sin patologías | 22.685 | 5 | (2-8) | |
| General con alguna patología | 5.661 | 5 | (2-8) | |
| Diabetes | 1.602 | 6 | (3-9) | |
| Preeclampsia | 1.100 | 6 | (2-8) | |
| Hemorragia 3er trimestre | 157 | 4 | (0-7) | |
| RCIU* | 700 | 4 | (0-6) | |
| Mortalidad fetal | 121 | 2 | (0-9) | |
| Mortalidad neonatal precoz | 66 | 5 | (0-9) | |

Se adoptó como comparación a la población general sin patologías.

* RCIU: retardo del crecimiento intrauterino.

DISCUSION

El SIP implementado en la Maternidad Sardá de Buenos Aires desde 1988 se ha constituido en un instrumento de gran importancia para el diagnóstico de la situación perinatal, así como para evaluar la calidad de las acciones de salud y la eficiencia.

Este estudio demostró que, tal como se realiza al presente, el control prenatal presenta graves deficiencias. La primera de ellas comprueba que una fracción importante de las embarazadas *nunca controla su gesta* y aunque esta proporción ha descendido en los últimos años, la frecuencia actual de ausencia del control continúa siendo muy elevada.

Asimismo el número de controles es bajo y existe una uniforme tendencia a un inicio tardío del control de la gesta que se ubica hacia el final del segundo trimestre.

Estas tendencias generales del control prenatal inadecuado significan fallas importantes en la precocidad, la periodicidad y la cobertura requeridas para su eficiencia por los organismos de salud nacionales e internacionales. Además, una importante limitación que presentan estos requisitos básicos es que no incluyen los componentes del control prenatal, ya que:¹³

a) Algún CP vs. *sin CP* es una medida muy imprecisa por su gran variabilidad.

b) N° total de visitas prenatales: aunque esta variable provee más información sobre la extensión del cuidado, no informa sobre el momento de las visitas.

c) Mes o trimestre de la 1ª visita prenatal: no informa sobre la continuidad ni sobre la calidad del cuidado recibido.

Además se comprobó que en presencia de daño perinatal el número de controles era menor o igual que el observado en la población general y sin patología.

De los indicadores de daño seleccionados, las diferencias halladas en las MNP no alcanzaron significación estadística por el pequeño tamaño muestral y la inclusión en el análisis de las malformaciones congénitas incompatibles.

En otro sentido, fue sorprendente que a mayor nivel educacional persistiera un comienzo tardío para casi todas las condiciones analizadas.

El presente estudio no fue diseñado para evaluar los componentes intrínsecos de la calidad médica del CP pero puede postularse que, considerados de un modo global, éstos deben presentar fallas en su realización al partir de deficiencias estructurales en la cobertura, la precocidad y la periodicidad.

Desde los resultados observados se hace imperativa la revisión y el análisis de estos malos resultados del proceso de atención perinatal a través de estudios que analicen las causas de esta falla estructural.

En primer lugar deberían diseñarse estudios con participación de las embarazadas como receptoras y demandantes del control prenatal a través de encuestas que analizaran las razones de estas fallas.^{14,15}

Factores tales como la pobreza, la distancia para llegar

a las instituciones, las tareas de la madre, la falta de turnos de atención y la probable despersonalización de la asistencia, entre otros, pueden limitar la *accesibilidad* al control, a una cobertura precoz y a una asistencia periódica de calidad adecuada.^{16,18}

TABLA 4
Tendencias históricas:
1er control en el 1er trimestre y edad gestacional a la primera consulta
(E.G. 38-41 semanas; Sardá 1988-1994)

| Año | Total de madres para cálculo # n | 1er. control primer trimestre % | E.G. 1ª consulta (semanas)* | |
|-----------|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----|
| | | | \bar{X} | DS |
| 1988 | 2.677 | 8,4 | 24,7 | 8 |
| 1989 | 2.863 | 11,6 | 23,4 | 8,3 |
| 1990 | 2.851 | 9,7 | 24,5 | 9 |
| 1991 | 3.964 | 12,9 | 25 | 9 |
| 1992 | 3.399 | 8,4 | 24,6 | 7,8 |
| 1993 | 3.116 | 20,6 | 23,6 | 9,1 |
| 1994 | 3.970 | 16,6 | 23,5 | 8,7 |
| 1988-1994 | 22.540 | 12,8 | 24 | 8 |

Madres con 1 control o más.

* ANOVA (1 Vía): F=0,0732 (NS)

Es probable, además, que estos estudios desafíen en sus resultados la modalidad actual de organización de la atención de las embarazadas fundada en la *demanda espontánea hospitalaria* y generen la necesidad de organizarla a través de la *atención primaria cerca del domicilio*, con programas de captación que permitan una cobertura universal.

Desde esta base operativa que garantice el acceso universal y la captación precoz de la embarazada probablemente será necesario *construir instrumentos* de control de la gesta que generen acciones diferenciadas según *precisos factores de riesgo biológicos y sociales* con accio-

TABLA 6
Edad gestacional a la primera consulta según nº de gestaciones previas
(E.G. 38-41 semanas; Sardá, 1988-1994)

| Gestas previas | E.G. 1ª consulta (semanas) | | |
|----------------|----------------------------|-----------|-----|
| | n | \bar{X} | DS |
| 0 | 4.724 | 24 | 8,5 |
| 1 - 4 | 9.998 | 24,1 | 8,6 |
| ≥ 5 | 1.547 | 25,1 | 8,2 |

ANOVA (1 vía): F= 11,6 (p< 0,001)

TABLA 5
Edad gestacional a la primera consulta según factores de riesgo e indicadores de daño perinatal a diferente nivel de educación
(E.G. 38-41 semanas; Sardá, 1988-1994)

| Población | E.G. 1ª consulta (semanas) | | | | | |
|------------------------------|----------------------------|-----|--------------------------|--------------------|-------------------------|------|
| | Nivel de educación | | | | | |
| | Total | | Primaria Inc. (≤ 6 años) | | Secund. comp. (12 años) | |
| | \bar{X} | DS | \bar{X} | DS | \bar{X} | DS |
| General | 24 | 8 | 25,1 | 8,3 (p<0,0005) | 23,2 | 8,9 |
| General sin patologías | 23,4 | 8,6 | 24,1 | 7,8 (p= 0,1678) | 22,6 | 8,7 |
| Diabetes | 23 | 8 | 23,6 | 7,4 (p= 0,5998) | 20,9 | 8,1 |
| Preeclampsia | 23,8 | 8,7 | 23,8 | 8,8 (p> 0,05) | 23,2 | 8,3 |
| Hemorragia del 3er trimestre | 22,7 | 9 | 19 | 8,7 (p> 0,05) | 25,7 | 9,3 |
| RCIU | 24,6 | 8,5 | 24,3 | 8,6 (p> 0,05) | 24,7 | 7,6 |
| Muerte fetal (≥ 38) | 24,6 | 9 | 26 | 6,6 (p> 0,05) | 21,6 | 7,8 |
| Mort. neon. precoz | 25 | 9,2 | 24 | 10,0 (p> 0,05) | 15 | 11,7 |

nes y programas específicos para este fin (por ejemplo: embarazadas adolescentes, soporte nutricional).¹⁹⁻²³

Del mismo modo, los agentes que brindan este control pueden tener, según la complejidad de las acciones requeridas, *distintos perfiles profesionales* pudiendo organizarse los programas con participación de obstetras, médicos generales o médicos obstetras de acuerdo a las áreas y el recurso humano existente.

Para el logro de estos fines que contribuirán a mejorar los resultados perinatales, en especial para la población empobrecida y sin seguridad social, se requiere del rol del Estado en su sostén económico y su carácter normativo, con el *objetivo* de mejorar la salud materno-infantil.

CONCLUSIONES

Se observó una elevada frecuencia (20%) de ausencia de control prenatal, con una tendencia decreciente en el período estudiado.

Hubo una mayor frecuencia de falta de CP en presencia de hemorragia del 3^{er} trimestre, RCIU, MF y MNP.

El número de consultas prenatales estuvo en el límite inferior de las recomendaciones,⁵ siendo menor en los casos de RCIU y MF y sin diferencias en los casos de MNP.

La EG a la 1^a consulta se ubicó al final del 2^o trimestre, permaneciendo estable a través de todo el período analizado (7 años) y sin diferencias clínicamente relevantes según factores de riesgo biológicos, sociales y de daño perinatales.

El comienzo del CP fue más tardío en las multigestas.

Se sugiere la revisión crítica del control prenatal a través de estudios que contemplen la participación de mujeres en edad fértil y agentes sanitarios, con acciones diferenciadas según factores de riesgo biológicos y sociales. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Lomuto C. Diagnóstico de situación perinatal de la República Argentina en el principio de la década de los '90. Rev Hosp Mat Inf "Ramón Sardá" 1994; 13: 3-11.
2. Vartabedian R. Mortalidad fetal: Estudio epidemiológico en una maternidad pública. Rev Hosp Mat Inf "Ramón Sardá" 1992; 11: 4-22.
3. Grandi C, DiMarco I, Anido P et al. Prevención de la prematuridad mediante la utilización del enfoque de riesgo. Rev Hosp Mat Inf "Ramón Sardá" 1992; 11: 24-37.
4. Sarasqueta P et al. Impacto sobre la prevención del nacimiento de bajo peso de un Programa de Atención Primaria en embarazadas de bajo nivel socioeconómico (comunicación personal).
5. Min. de Salud y Acción Social. Dirección de Salud Materno-Infantil. Rep Argentina. Propuesta Normativa Perinatal. 1993; tomo 1: 19-31.
6. Boletín de Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (CLAP/OPS/OMS). Montevideo, Uruguay 1990; 3, 10: 121-132.
7. Schwarcz R, Diaz AG, Fescina R et al. Historia clínica perinatal simplificada. Propuesta de un modelo para la atención primaria de baja complejidad. Bol OPS 1983; 95: 163-177.
8. Simini SM, Schwarcz R, Diaz AG et al. Sistema informático perinatal. Manual de uso. 2^a ed. Montevideo: CLAP, 1984.
9. Diaz AG, Schwarcz R, Diaz Rosello JL et al. Sistema informático perinatal. Salud perinatal. Boletín CLAP 1987; 2, 8: 82-92.
10. Asociación Argentina de Perinatología (ASAPER). Primera guía argentina de perinatología: Organización de un centro perinatólogico. Buenos Aires, 1995.
11. Dawson-Saunders B, Trapp R.G. Basic and clinical biostatistics. Connecticut: Appleton & Lange, 1990.
12. Dean AG, Dean JA, Burton AH et al. Epiinfo, version 5.0: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. Stone Mountain, G.A.: USD Inc, 1990.
13. Liberatos P, Kiely J.L. Selected issues in the evaluation of prenatal care. In: Kiely, M., ed. Reproductive and perinatal epidemiology. Boca Raton: CRC Press, 1991: 79-97.
14. Checa S, Cejas G. Uso y gestión de los servicios de salud pública en la atención del embarazo y la regulación de la fecundidad. Investigación sobre salud reproductiva: Controles prenatales durante el embarazo. Universidad de Buenos Aires. Carrera de Sociología. 1995.
15. Grandi C. Disminución de la mortalidad neonatal 1978-1988. Un modelo para identificar sus causas. Arch Arg Pediatr 1991; 89: 111-117.
16. CDC's Public Health Surveillance for women, infant and children. From data to action. Wilcox, L. & Marks, J. ed. US Department of Health & Human Services. Public Health Service. Center for Disease Control and Prevention, 1994: 105-118.
17. Sinclair JC, Torrance GW, Boyle M et al. Evaluation of neonatal intensive-care programs. New Engl J Med 1981; 305-489.
18. Brockerhoff P, Seufert R, Casper F. Quality of pregnancy screening in high risk pregnancies. What can be improved? Abstract 14th European Congress of Perinatal Medicine. Helsinki, Finland, 1994.
19. Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación, República Argentina. Plan Nacional de acción a favor de la madre y el niño (PROMIN), 1993.
20. Banco Mundial. Informe sobre el desarrollo mundial 1993. Invertir en salud. Oxford University Press, ed. Washington DC, USA, 1993.
21. Martínez J, Andina E, Pomata J et al. Programa asistencial para la madre adolescente (PROAMA). Rev Hosp Mat Inf "Ramón Sardá" 1992; 11: 7-23.
22. Tercera reunión del grupo asesor para la reducción de la mortalidad materna en las Américas (GACT). OPS/OMS. Atlanta, USA, 1995.
23. XXIII Conferencia Sanitaria Panamericana. XLII Reunión del comité regional. Plan de acción regional para la reducción de la mortalidad materna en las Américas. OPS/OMS. Washington DC, USA. CSP23/10. 1990.

Artículo original

Edad de cumplimiento de pautas de desarrollo en niños argentinos sanos menores de seis años

Dres. HORACIO LEJARRAGA*, SARA KRUPITZKY*, DIANA KELMANSKY**, ELENA MARTINEZ**, ANA BIANCO**, MARIA C. PASCUCCI*, FABIAN TIBALDI** y NOEL CAMERON***

ARCH ARG PEDIATR 1997/ VOL 95 / SUPLEMENTO 1: 22

RESUMEN

En la Argentina no hay información sobre la media y la variación individual de la edad en que los niños sanos de nuestro país alcanzan determinadas pautas del desarrollo. Sobre estas bases se llevó a cabo el Programa Colaborativo Nacional de Evaluación del Desarrollo en Niños Menores de Seis Años. En el marco de este estudio transversal, se obtuvo una muestra nacional y geográficamente proporcional de 3.573 niñas y niños sanos menores de seis años. Los niños fueron evaluados por 129 pediatras previamente entrenados y de acuerdo a un instructivo normatizado.

Sobre esta muestra, y con el método de regresión logística, se estimaron los centiles 25°, 50°, 75° y 90° y sus respectivos intervalos de confianza, de la edad de cumplimiento de 78 pautas de desarrollo, agrupadas por las siguientes áreas: 18, 19, 18 y 23 en las áreas personal-social, motriz fina, lenguaje y motriz gruesa respectivamente. Se comparó el centilo 50° de nuestros resultados en cada pauta, con el centilo 50° descrito por las pruebas de Denver, Denver II, Bayley y Rodríguez. Solamente se compararon aquellas pautas que fueron tomadas en nuestro trabajo en forma similar a las de las pruebas mencionadas. No se encontraron diferencias significativas en los centiles locales en relación a los usados para comparación.

El grupo de pautas estudiadas representa: 1) una contribución al bagaje instrumental del pediatra en su tarea cotidiana de vigilancia de desarrollo del niño, en un área de la pediatría poco investigada y enseñada y 2) una información de base, inédita hasta el presente, de utilidad en estudios epidemiológicos.

Palabras clave: Desarrollo psicomotor, pesquisa, regresión logística, centilos.

SUMMARY

In Argentina there is no information on age of attainment of developmental milestones. The National Collaborating Program on development of children aged 0-6 years was carried out with the help of 129 pediatricians. On a final sample of 3.573 healthy, normal children, logistic regression was applied in order to estimate selected centiles (25th, 50th, 75th, and 90th), together with their respective intervals, of the age of attainment of 78 developmental item. The item belonged to the following areas: personal-social (18 item), fine motor (19), language (18), and gross motor (23).

* Servicio de Crecimiento y Desarrollo del Hospital Garrahan. Centro Colaborativo de la OMS. Universidad de Buenos Aires.

** Instituto de Cálculo. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

*** Human Growth Research Program, Dep. of Anatomical Sciences, University of Witwatersrand Medical School, Johannesburg, South Africa.

Este trabajo fue realizado con apoyo de la Fundación Hospital de Pediatría, de la Oficina Sanitaria Panamericana (OPS/OMS), de Nestlé Argentina de Productos Alimenticios S.A., de la Embajada de Sudáfrica, y con el auspicio de SAP y UNICEF.

Correspondencia: Dr. Horacio Lejarraga. Servicio de Crecimiento y Desarrollo Hospital "Prof. Dr. J.P. Garrahan". Combate de los Pozos 1881. (1245) Buenos Aires. Argentina. E.mail: postmaster@nacped.sld.guti.ar.

The obtained 50th centile for each of the 43 comparable item was compared to those obtained in previously standardized tests: DDST, Denver II, Bayley, and Chilean scale. Neither significant nor systematic differences were found between our results and those described in the tests used for comparison.

The information is useful for helping the pediatricians in their daily practice for surveillance of development, and as a baseline information for epidemiological studies on development in our country.

Key words: Development, logistic regression, psychomotor development, centiles.

INTRODUCCION

La evaluación del desarrollo psicomotor del niño en los primeros años de vida forma parte esencial del seguimiento pediátrico en atención primaria. Esta evaluación puede hacerse de diversas maneras, ya sea con pruebas diagnósticas, como la de Bayley¹ o la de Gessell,² con pruebas de pesquisa como la de Denver³ o, simplemente, con la búsqueda del cumplimiento de ciertas pautas de desarrollo insertadas dentro del examen pediátrico del control en salud. Estas dos últimas alternativas son la más usadas en la clínica pediátrica. Sin embargo, en Argentina no disponemos de información sobre la edad en que se cumplen esas pautas de desarrollo en la población local. Los pediatras que habitualmente evalúan el desarrollo del niño menor de seis años deben hacerlo con valores de referencia de origen extranjero.

En el país contamos con trabajos pioneros, de carácter docente, sobre los cuales se iniciaron muchos pediatras⁴ y, en lo que se refiere a trabajos realizados en muestras de una población determinada, hemos encontrado varios estudios sobre desarrollo. En uno de ellos, realizado en 1972, se evaluó el cociente intelectual (Prueba de Terman-Merrill) en niños de 4 a 12 años en una muestra representativa de la ciudad de La Plata.⁵ En otro estudio, realizado en 319 niños asistentes a tres hospitales públicos del área metropolitana, se evaluó el porcentaje de individuos que fracasaban en el cumplimiento de la escala de origen chileno.⁶ En 1983 y, recientemente, en 1995, se llevaron a cabo dos estudios dirigidos también a evaluar la proporción de niños que fracasaban o aprobaban la prueba de Denver⁷ o la escala de origen chileno,⁸ pero en ninguno de los estudios mencionados se describe la edad de cumplimiento de pautas de desarrollo.

Sobre estas bases, entre 1988 y 1995, el Servicio de

Crecimiento y Desarrollo del Hospital Garrahan llevó a cabo un Programa Colaborativo Nacional de Evaluación del Desarrollo en una muestra nacional de 3.573 niños sanos menores de seis años. En una publicación previa⁹ se detalla la organización general del programa, las respuestas de los pediatras al entrenamiento y las características y representatividad de la muestra sobre la cual se trabajó.

En el presente artículo se describen: 1) los métodos usados para la estimación de las edades en que los niños sanos de nuestro país cumplen una serie de pautas de desarrollo; 2) los centilos seleccionados de esas edades, que son de utilidad en la evaluación pediátrica y 3) la comparación de los resultados obtenidos con aquéllos descriptos en las pruebas usadas más comúnmente en nuestro medio.

MATERIAL Y METODOS

Organización del trabajo

La organización general del estudio, así como el grado de participación de los pediatras y el impacto del taller de entrenamiento sobre la toma de las pruebas para explorar el cumplimiento de las pautas de desarrollo se detallan en una publicación previa.⁹

El programa incluyó la preparación de manuales instructivos, la realización de un estudio piloto y talleres de adiestramiento y normatización para los 129 pediatras de todo el país que evaluaron a 3.573 niños de 0 a 5,99 años en sus consultorios públicos o privados. Se trató de un estudio transversal, evaluándose en cada niño una sola vez el cumplimiento de las pautas correspondientes a su grupo etario, dentro de las 229 seleccionadas y elaboradas por un grupo de expertos. En cada niño se evaluó un promedio de 34 pautas de desarrollo. Los resultados posibles de cada prueba fueron: "pasa la prueba", "no pasa" o "el niño no colabora".

La información fue recogida en forma estandarizada. Para lograr esta estandarización se recurrió a tres medios: 1) selección de los pediatras en base a sus antecedentes profesionales e interés en el tema; 2) entrenamiento de los pediatras en un taller de 10 horas de duración, dirigido por expertos en desarrollo y en educación médica; 3) toma de las pautas de desarrollo de acuerdo a un manual instructivo especialmente confeccionado para ese fin. A los pediatras se les proveyó un equipo con el instrumental necesario para la toma de las pruebas. El manual instructivo contenía indicaciones precisas sobre la forma de tomar cada ítem, que fueron uniformes para los pediatras que participaron del trabajo.

Muestra de estudio

La muestra fue seleccionada al azar, en los controles de salud en los consultorios de los pediatras. Se excluyeron todos los niños con enfermedad crónica, peso de nacimiento menor de 2.500 g, desnutrición y malformaciones. La muestra está compuesta por 3.573 niños sanos, con una distribución geográfica y relación niños/niñas y peso y estatura promedio similar a la de la población nacional del mismo rango etario.¹⁰ El 35%, 27% y 38% de la muestra

estaba compuesto por niños cuyas consultas habían sido pagadas por los sectores público, privado y de obra social respectivamente.

Pautas de desarrollo

Las pautas de desarrollo fueron seleccionadas y elaboradas en base a los siguientes criterios: su presencia en la literatura de pediatría del desarrollo y en las pruebas más usadas,⁹ su accesibilidad al uso por pediatras y personal de salud no especializado y su significado clínico. En el momento en que se seleccionaron los ítem (1988), aún no se había publicado la prueba de Denver II.¹¹ Algunas de las pruebas o preguntas a los padres no eran estrictamente indicadores de desarrollo (por ejemplo, si el padre jugaba con el niño).

Estimación de los centilos

La estimación de los centilos fue realizada solamente en las pautas de "carácter madurativo". Consideramos que una pauta es de "carácter madurativo" cuando el porcentaje de niños que la cumplen aumenta a medida que aumenta su edad. Por ejemplo, si el 35% de niños en el subgrupo etario de 9 a 12 meses cumple la pauta "camina solo" esa pauta es madurativa si hay un porcentaje mayor de niños que "camina solo" en el subgrupo de 12 a 15 meses y un porcentaje mayor aún en el subgrupo de 15 a 18 meses y así sucesivamente. También hemos considerado de "carácter madurativo" a las pautas en las cuales el porcentaje es decreciente con la edad, tal como ocurre, por ejemplo, con el reflejo de Moro.

Tratándose de un estudio transversal y, dado que se desea estudiar la relación entre la edad y una variable cualitativa (el cumplimiento o no cumplimiento de una pauta madurativa determinada), la estimación de los centilos de la edad de cumplimiento de cada pauta fue obtenida a partir del ajuste de un modelo de regresión logística,¹² método que ha sido usado también por otros autores.¹³ El modelo de regresión logística se aplicó empleando como única variable explicativa la edad decimal del niño. Este modelo supone que un niño de edad x puede cumplir una pauta determinada con una probabilidad $p(x)$ dada por:

$$p(x) = \frac{1}{1 + e^{(-a-bx)}} \quad (a)$$

donde a y b son parámetros desconocidos a estimar.

El modelo logístico dado en la ecuación (a) es equivalente a

$$\text{logit}(p(x)) = \ln \frac{p(x)}{1-p(x)} = a + bx \quad (b)$$

Se llama mediana de la edad de cumplimiento a la edad a la cual el 50% de los niños cumple el ítem, es igual a: $-a/b$. La pendiente b representa la variación del logit cuando la edad cambia en una unidad de tiempo.

Los coeficientes del modelo (a) fueron ajustados por el Método de Máxima Verosimilitud. Una vez ajustado el modelo se puede estimar la edad a la cual una determinada proporción (p) de niños ya cumplen la pauta en consideración, mediante la ecuación:

$$x = \frac{\ln \frac{p}{1-p} - a}{b} \quad (c)$$

donde los coeficientes a y b son reemplazados por sus valores estimados.

El p -ésimo centilo (centilo p), es decir, la edad en la cual el $p\%$ de los niños ya cumple la pauta se obtiene con la ecuación (c).

Con el objetivo de mejorar el ajuste, y así disminuir los errores de estimación, en algunas pautas se recurrió a la transformación de la edad mediante una función monótona, como por ejemplo \log (edad).

El modelo estimado para una pauta puede no ser válido fuera del rango de edades observadas. Por ejemplo, si el mayor porcentaje de cumplimiento de una pauta es del 80%, no es posible estimar el centilo 90°; hacerlo significaría extrapolar los resultados. Teniendo en cuenta que se *decidió no hacer ninguna extrapolación, en el caso en que no fue posible estimar los centilos seleccionados (25°, 50°, 75° y 90°)*, se recurrió a la estimación del centilo más próximo.

Cada curva estimada fue sometida a pruebas de bondad de ajuste para determinar si había un ajuste suficientemente bueno de los datos. En la mayoría de los casos se empleó la prueba de Hosmer-Lemeshow y cuando ésta no pudo ser computada, se recurrió a la prueba de la deviance. Estas pruebas miden la discrepancia entre los valores observados y los predichos a partir del modelo estimado. Cuando en base a estas pruebas hubo un ajuste adecuado, se realizó además una prueba condicional para evaluar si la variable edad explica el fenómeno en estudio. Esta prueba¹⁴ compara la función de verosimilitud del modelo completo con la función de verosimilitud del modelo con $b=0$ en la ecuación (a). Cuando $b=0$, la edad no explica el fenómeno en observación.

Dado que se cuenta con un tamaño muestral grande, se determinó la significación asintótica (valor p) a partir de una distribución Chi-cuadrado con grados de libertad adecuados.

En el caso de las pruebas de bondad de ajuste, un valor p grande indica que la curva estimada provee un ajuste suficientemente bueno.

En este trabajo se consideraron aceptables los valores p mayores de 0,10. En el caso de la prueba condicional, si el valor p asociado con el estadístico Chi-cuadrado es pequeño ($p < 0,05$), esto indica que el parámetro b (pendiente) es estadísticamente significativo, es decir, que la edad explica el fenómeno analizado.

Las pautas en las que no se logró un buen ajuste de los datos o en las que la edad no explica los resultados fueron eliminadas del trabajo, a excepción del "cócleo-palpebral", en que la edad que figura en la *Tabla 1* no es realmente un centilo estimado, sino la edad "cruda" en que el 83% de los niños cumplieron la pauta.

Además de los centilos, se estimaron también los intervalos de confianza (IC) del 95%. El IC es una medida del error con que se estima el centilo. Cuanto menor es la amplitud del IC, más precisa es la estimación del centilo. Hay dos

pautas en que el límite inferior del intervalo de confianza del centilo 25 es negativo, pero esto es sólo el resultado de un efecto matemático en dos pautas que están presentes desde el nacimiento.

Como estimación del rango de edades de cumplimiento de una pauta madurativa, se propone utilizar el intervalo etario comprendido entre los centilos 25° y 90°.

RESULTADOS

Del total de 229 pautas evaluadas por los pediatras, se estimaron los centilos seleccionados (25°, 50°, 75° y 90°) de las edades de cumplimiento de 78 pautas de desarrollo. No se estimaron los centilos del resto de las pautas debido a alguna de las siguientes razones: 1) la pauta no era una de "carácter madurativo" (ver *Material y métodos*); 2) el rango etario en el que las pautas habían sido tomadas era insuficiente para estimar los centilos seleccionados; 3) no se encontró un buen ajuste en la prueba de Hosmer-Lemeshow; 4) no se encontró una regresión significativa con la edad.

La *Tabla 1* muestra los centilos de la edad de cumplimiento de las 78 pautas, agrupadas por áreas, con sus respectivos intervalos de confianza. El instructivo para tomar las pruebas, así como el carácter de prueba o pregunta, está detallado en una publicación aparte.¹⁵

El número total de pautas es de 78. La prueba de pesquisa de desarrollo de Denver tiene 105 pautas,¹³ la Denver II, 125,^{3,16} la prueba de Bayley, 244,¹ la colombiana, 120,¹⁷ la de origen chileno, 75,¹⁸ y la preparada por el CLAP (extraída de otras pruebas) tiene 65 pautas.^{19,20} Debe recordarse que la prueba de Bayley y la chilena abarcan edades entre 0-2,5 y 0-2,0 años respectivamente, mientras que las otras mencionadas incluyen el rango completo de 0-5 años.

Clasificando las pautas por áreas del desarrollo, la *Tabla 1* contiene 18, 19, 18 y 23 pautas para las áreas personal-social, motricidad fina, lenguaje y motricidad gruesa respectivamente.

El número de pruebas y prueba-preguntas (o preguntas) es 62 (79,5%) y 16 respectivamente. Llamamos pruebas a aquellas pautas que deben ser realizadas por el niño en el momento del examen. Las preguntas, en cambio, se dan por aprobadas por el mero relato de los padres. Las prueba-preguntas son aprobadas por cualquiera de las dos alternativas. Nuestro grupo de pautas contiene un 12 % más de pruebas que el Denver II.

En la *Tabla 1* debe notarse que hay una gran variación en amplitud de los intervalos de confianza de los centilos. Obsérvese por ejemplo, que la pauta ("acude al llamado del observador"), cuyo centilo 90 es 2,35 años, tiene un intervalo de confianza entre 2,12 y 2,76 años, mientras que la pauta "se agacha y se levanta sin sostén", cuyo centilo 90 es 1,30 años, tiene un intervalo de confianza mucho menor, entre 1,23 a 1,41 años.

Resulta importante saber cuál es la relación entre los centilos estimados de las pautas seleccionadas y los centilos referidos por otras pruebas y estimados en otras comunidades. A estos efectos, se comparó el centilo 50 de nuestros

TABLA 1
Centilos de la edad (en años) de cumplimiento de pautas de desarrollo*

| AREA | CENTILOS | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|
| | 25 | 50 | 75 | 90 |
| Personal-social | | | | |
| 1. Comunicación con el observador | 0,04 (0,03-0,05) | 0,06 (0,05-0,08) | 0,12 (0,10-0,15) | 0,27 (0,21-0,40) |
| 2. Sonrisa social | 0,06 (0,05-0,07) | 0,09 (0,07-0,10) | 0,12 (0,10-0,14) | 0,16 (0,14-0,21) |
| 3. Actitud frente al espejo | - | 0,28 (0,19-0,31) | 0,39 (0,36-0,44) | 0,50 (0,44-0,65) |
| 4. Se resiste a que le quiten un juguete | 0,27 (0,22-0,31) | 0,39 (0,35-0,42) | 0,55 (0,51-0,62) | (85) 0,68 (0,61-0,81) |
| 5. Juego a las escondidas | 0,29 (0,24-0,33) | 0,42 (0,39-0,45) | 0,55 (0,52-0,59) | 0,68 (0,63-0,75) |
| 6. Busca objeto | (30) 0,51 (0,43-0,56) | 0,62 (0,57-0,66) | 0,76 (0,72-0,81) | 0,90 (0,85-1,00) |
| 7. Da un objeto | - | (55) 0,76 (0,59-0,86) | 1,08 (1,00-1,17) | 1,46 (1,33-1,74) |
| 8. Juego simbólico | - | 1,01 (0,98-1,05) | 1,16 (1,10-1,21) | 1,52 (1,41-1,66) |
| 9. Come solo | - | (55) 1,03 (0,57-1,14) | 1,34 (1,23-1,68) | (80) 1,44 (1,31-1,99) |
| 10. Ayuda en tareas del hogar | - | 1,05 (0,98-1,11) | 1,25 (1,20-1,30) | 1,49 (1,42-1,59) |
| 11. Acude al llamado del observador | - | 1,06 (0,92-1,16) | 1,58 (1,48-1,69) | 2,35 (2,12-2,76) |
| 12. Imita tareas del hogar | - | 1,07 (1,01-1,12) | 1,29 (1,24-1,35) | 1,61 (1,51-1,76) |
| 13. Se quita ropa o zapatos | - | 1,73 (1,56-1,86) | 2,42 (2,31-2,57) | (85) 2,81 (2,65-3,06) |
| 14. Se pone ropa o zapatos | (35) 1,61 (1,43-1,74) | 1,98 (1,87-2,07) | 2,63 (2,51-2,79) | (85) 3,01 (2,84-3,26) |
| 15. Control de esfínteres diurno | 1,85- (1,79-1,91) | 2,10 (2,05-2,15) | 2,39 (2,33-2,45) | 2,71 (2,62-2,82) |
| 16. Arma rompecabezas | (35) 2,06 (1,92-2,16) | 2,30 (2,20-2,38) | 2,74 (2,67-2,81) | 3,17 (3,07-3,30) |
| 17. Aparea colores | 2,21 (2,02-2,34) | 2,91 (2,82-3,00) | 3,62 (3,49-3,78) | (80) 3,80 (3,65-4,00) |
| 18. Junta dibujos semejantes | - | (55) 4,05 (3,85-4,20) | 4,74 (4,63-4,86) | 5,74 (5,52-6,09) |
| Motricidad fina | | | | |
| 19. Seguimiento visual hasta la línea media | 0,05 (0,03-0,06) | 0,09 (0,07-0,11) | 0,18 (0,14-0,25) | (80) 0,21 (0,16-0,32) |
| 20. Manos semiabiertas | 0,03 (0,00-0,06) | 0,10 (0,08-0,12) | 0,17 (0,15-0,19) | 0,24 (0,21-0,27) |
| 21. Mira su mano | 0,15 (0,13-0,17) | 0,20 (0,18-0,22) | 0,26 (0,24-0,28) | 0,33 (0,31-0,38) |

* Los números entre paréntesis *debajo* de los centilos representan los intervalos de confianza del 95%. Los números entre paréntesis que figuran *al lado* de algunas edades representan el centilo alternativo más próximo al centilo de la columna respectiva. Por ejemplo, en la pauta N° 6 (busca objeto), en lugar del centilo 25 se estimó el centilo 30: 0,51 años.

TABLA 1 (CONTINUACIÓN)

| AREA | CENTILOS | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|
| | 25 | 50 | 75 | 90 |
| Motricidad fina (Cont.) | | | | |
| 22. Junta manos | 0,17 (0,14-0,19) | 0,25 (0,23-0,27) | 0,34 (0,32-0,37) | 0,42 (0,39-0,47) |
| 23. Pasa un cubo de mano mirándolo | 0,27 (0,23-0,29) | 0,33 (0,31-0,35) | 0,39 (0,37-0,41) | 0,45 (0,42-0,50) |
| 24. Presión cúbito palmar | 0,39 (0,36-0,41) | 0,45 (0,43-0,47) | 0,51 (0,49-0,54) | 0,58 (0,55-0,62) |
| 25. Presión pinza superior | - | 0,76 (0,65-0,80) | 0,87 (0,84-0,93) | 0,99 (0,93-1,16) |
| 26. Vierte/pasa de botella | - | 0,94 (0,86-1,00) | 1,27 (1,22-1,34) | 1,61 (1,53-1,71) |
| 27. Introduce/pasa en botella | 0,87 (0,82-0,91) | 1,02 (0,98-1,05) | 1,21 (1,15-1,29) | 1,46 (1,35-1,65) |
| 28. Garabatea | 0,91 (0,87-0,94) | 1,05 (1,01-1,08) | 1,26 (1,22-1,31) | 1,60 (1,51-1,73) |
| 29. Torre de 4 cubos | 1,23 (1,18-1,27) | 1,42 (1,38-1,46) | 1,66 (1,61-1,72) | 1,98 (1,89-2,09) |
| 30. Torre de 8 cubos | 1,82 (1,74-1,88) | 2,18 (2,12-2,23) | 2,61 (2,54-2,68) | 3,12 (3,01-3,26) |
| 31. Corrige torre | 1,60 (1,50-1,69) | 2,24 (2,16-2,33) | 3,14 (3,00-3,32) | (85) 3,82 (3,59-4,12) |
| 32. Imita puente | 2,16 (2,05-2,25) | 2,58 (2,50-2,64) | 3,07 (2,99-3,17) | 3,66 (3,51-3,87) |
| 33. Dibuja persona 3 partes | 2,93 (2,83-3,02) | 3,45 (3,38-3,53) | 4,07 (3,98-4,18) | 4,80 (4,64-5,00) |
| 34. Copia cruz | 3,24 (3,12-3,33) | 3,67 (3,58-3,75) | 4,22 (4,13-4,34) | 4,93 (4,73-5,20) |
| 35. Dobla un papel en diagonal | (30) 3,14 (2,93-3,29) | 3,72 (3,61-3,82) | 4,48 (4,37-4,63) | (85) 4,92 (4,76-5,14) |
| 36. Dibuja personas 6 partes | 3,59 (3,48-3,69) | 4,20 (4,12-4,27) | 4,90 (4,81-5,01) | 5,72 (5,56-5,93) |
| 37. Copia un triángulo | - | (55) 5,09 (4,90-5,20) | 5,53 (5,44-5,66) | (85) 5,87 (5,73-6,14) |
| Lenguaje | | | | |
| 38. Cloqueo palmar | - | - | - | (83,3) 0,04 |
| 39. Busca con la mirada a la madre | 0,30 (0,26-0,33) | 0,39 (0,36-0,42) | 0,47 (0,44-0,54) | (80) 0,49 (0,45-0,57) |
| 40. Respuesta al no | - | (55) 0,50 (0,45-0,54) | 0,59 (0,54-0,63) | 0,82 (0,73-1,06) |
| 41. Silabeo da-da-da ta-ta-ta | - | 0,51 (0,44-0,55) | 0,60 (0,57-0,64) | 0,70 (0,66-0,80) |
| 42. Silabeo pa-pa ma-ma, no específico | (30) 0,49 (0,43-0,53) | 0,58 (0,54-0,61) | 0,69 (0,66-0,72) | 0,80 (0,76-0,85) |
| 43. Palabra frase | (35) 1,01 (0,97-1,05) | 1,09 (1,04-1,14) | 1,41 (1,33-1,51) | (85) 1,89 (1,70-2,25) |
| 44. Señala 2 figuras | (30) 1,03 (0,89-1,14) | 1,37 (1,28-1,45) | 1,81 (1,74-1,90) | 2,25 (2,13-2,42) |

TABLA 1 (CONTINUACIÓN)

| ÁREA Lenguaje (cont.) | CENTILOS | | | |
|--|--------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| | 25 | 50 | 75 | 90 |
| 45. Tararea en presencia de terceros | - | 1,51 (1,06-1,74) | 2,56 (2,38-2,88) | (80) 2,84 (2,60-3,30) |
| 46. Nombra 2 figuras | 1,27 (1,13-1,38) | 1,77 (1,69-1,85) | 2,26 (2,14-2,41) | (80) 2,39 (2,25-2,57) |
| 47. Frase (sustantivo y verbo) | 1,64 (1,59-1,69) | 1,90 (1,86-1,94) | 2,16 (2,11-2,21) | 2,41 (2,35-2,49) |
| 48. Dice su nombre completo | - | 2,19 (2,05-2,30) | 2,81 (2,71-2,93) | 3,61 (3,41-3,92) |
| 49. Frases completos | 2,01 (1,95-2,06) | 2,27 (2,22-2,32) | 2,63 (2,57-2,70) | 3,13 (3,02-3,26) |
| 50. Comprende preposiciones | 2,02 (1,88-2,14) | 2,64 (2,53-2,73) | 3,44 (3,34-3,56) | 4,49 (4,28-4,76) |
| 51. Cumple 2 indicaciones consecutivas | (35) 2,12 (1,90-2,29) | 2,66 (2,51-2,79) | 3,64 (3,52-3,76) | 4,61 (4,42-4,85) |
| 52. Analogías opuestas | (35) 2,53 (2,36-2,66) | 2,91 (2,79-3,02) | 3,60 (3,51-3,69) | 4,28 (4,17-4,41) |
| 53. Uso de 2 objetos | (35) 2,57 (2,42-2,70) | 2,96 (2,84-3,08) | 3,81 (3,71-3,92) | 4,91 (4,72-5,14) |
| 54. Reconoce 3 colores | - | 3,31 (3,05-3,48) | 4,41 (4,26-4,61) | (80) 4,70 (4,51-4,97) |
| 55. Sabe por qué es de día o de noche | (35) 3,14 (2,96-3,29) | 3,63 (3,49-3,75) | 4,69 (4,56-4,84) | (85) 5,44 (5,23-5,70) |
| Motricidad gruesa | 25 | 50 | 75 | 90 |
| 56. Sostén cefálico | 0,05 (0,04-0,07) | 0,09 (0,07-0,10) | 0,13 (0,12-0,16) | 0,21 (0,18-0,26) |
| 57. Levanta cabeza 45° | 0,04 (0,00-0,08) | 0,12 (0,08-0,15) | 0,20 (0,16-0,26) | (85) 0,24 (0,20-0,34) |
| 58. Posición en línea media | 0,12 (0,09-0,14) | 0,16 (0,13-0,18) | 0,21 (0,19-0,24) | 0,29 (0,25-0,35) |
| 59. Moro completo simétrico | 0,13 (0,11-0,14) | 0,17 (0,15-0,18) | 0,22 (0,19-0,26) | (80) 0,23 (0,21-0,28) |
| 60. Palanca | 0,27 (0,25-0,29) | 0,29 (0,27-0,32) | 0,35 (0,31-0,40) | (85) 0,41 (0,35-0,61) |
| 61. Trípode | 0,32 (0,30-0,34) | 0,37 (0,35-0,39) | 0,43 (0,41-0,45) | 0,49 (0,46-0,54) |
| 62. Pasa de posición dorsal a lateral | 0,32 (0,29-0,34) | 0,39 (0,37-0,42) | 0,46 (0,43-0,51) | (80) 0,48 (0,45-0,54) |
| 63. Sentado alcanza objeto | - | 0,52 (0,47-0,55) | 0,62 (0,59-0,65) | 0,75 (0,71-0,82) |
| 64. Sentado sin sostén | 0,48 (0,46-0,50) | 0,54 (0,52-0,55) | 0,59 (0,58-0,62) | 0,65 (0,63-0,69) |
| 65. Logra pararse | 0,66 (0,62-0,69) | 0,77 (0,75-0,80) | 0,89 (0,86-0,93) | (85) 0,95 (0,91-1,01) |
| 66. Camina sujeto a muebles | 0,67 (0,64-0,70) | 0,78 (0,75-0,80) | 0,88 (0,85-0,92) | 0,98 (0,94-1,05) |

TABLA 1 (CONTINUACIÓN)

| AREA | CENTILOS | | | |
|---|--------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| | 25 | 50 | 75 | 90 |
| 67. Camina de la mano | (30) 0,76 (0,72-0,80) | 0,84 (0,81-0,87) | 0,94 (0,92-0,97) | 1,04 (1,01-1,09) |
| 68. Camina solo | 0,95 (0,92-0,97) | 1,03 (1,01-1,05) | 1,13 (1,10-1,16) | 1,25 (1,20-1,31) |
| 69. Se agacha y se levanta sin sostén | 1,02 (1,01-1,03) | 1,05 (1,04-1,07) | 1,12 (1,09-1,16) | 1,30 (1,23-1,41) |
| 70. Patea pelota | 1,05 (1,03-1,07) | 1,11 (1,08-1,14) | 1,28 (1,23-1,34) | 1,78 (1,62-2,08) |
| 71. Sube a una silla o sillón sin ayuda | 1,00 (0,94-1,05) | 1,16 (1,11-1,20) | 1,35 (1,31-1,40) | 1,56 (1,50-1,66) |
| 72. Lanza pelota al examinador | 1,21 (1,14-1,26) | 1,47 (1,41-1,52) | 1,85 (1,78-1,93) | 2,42 (2,27-2,62) |
| 73. Salta con ambos pies | 1,58 (1,46-1,68) | 1,98 (1,90-2,06) | 2,48 (2,38-2,62) | (85) 2,83 (2,67-3,06) |
| 74. Se para en un pie 5" | - | 2,36 (2,20-2,49) | 3,08 (2,97-3,21) | 3,80 (3,61-4,08) |
| 75. Salto amplio | 2,14 (2,05-2,23) | 2,51 (2,43-2,58) | 3,03 (2,94-3,16) | 3,81 (3,59-4,15) |
| 76. Salta en un pie | (35) 3,03 (2,88-3,15) | 3,33 (3,21-3,44) | 3,95 (3,86-4,04) | 4,69 (4,56-4,84) |
| 77. Camina talón punta | (30) 3,03 (2,83-3,19) | 3,61 (3,48-3,72) | 4,36 (4,26-4,47) | 5,11 (4,97-5,30) |
| 78. Retrocede talón punta | (30) 4,10 (3,88-4,27) | 4,62 (4,48-4,73) | 5,28 (5,18-5,39) | 5,95 (5,78-6,16) |

TABLA 2

Número de pautas de desarrollo cuyo centilo 50 está adelantado (A), retrasado (R) o es similar (=) al de otras pruebas de desarrollo*

| Areas | Nc/Nt | DDST | | | | Denver II | | | | BSID | | | | EEDP | | | |
|-------------------|--------------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|----------|-----------|
| | | Nc | A | R | = | Nc | A | R | = | Nc | A | R | = | Nc | A | R | = |
| Personal Social | 5/18 | 4 | 2 | 1 | 1 | 3 | 0 | 1 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| Motricidad fina | 14/19 | 11 | 7 | 3 | 1 | 11 | 6 | 4 | 1 | 4 | 3 | 0 | 1 | 6 | 4 | 0 | 2 |
| Lenguaje | 7/18 | 5 | 2 | 2 | 1 | 4 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| Motricidad Gruesa | 17/23 | 10 | 5 | 1 | 4 | 10 | 5 | 3 | 2 | 3 | 0 | 2 | 1 | 4 | 0 | 2 | 2 |
| Total | 43/78 | 30 | 16 | 7 | 7 | 28 | 12 | 9 | 7 | 11 | 7 | 2 | 2 | 14 | 8 | 2 | 4 |
| | % | 100 | 53 | 23 | 23 | 100 | 43 | 32 | 25 | 100 | 64 | 18 | 18 | 100 | 57 | 1 | 29 |

* DDST¹³, Denver II^{3,15}, BSID¹, EEDP¹⁷

Nc: número de ítem que pudieron ser comparados con cada una de las pruebas, divididos por área.

Nt: número de ítem del presente trabajo, divididos por área.

%; porcentaje total de pautas de desarrollo adelantadas, retrasadas o similares.

resultados con el de las pruebas de Denver (DDST),¹³ Denver II,^{3,16} Escalas Bayley de Desarrollo Infantil (BSID)¹ y Escala de Evaluación del Desarrollo Psicomotor (EEDP),¹⁸ calculándose luego el número de pautas (por área) cuyos centilos son similares a los de las pruebas de comparación (dentro del intervalo de confianza del 95%), los que son adelantados y los que son retrasados.

Se considera pauta similar a aquélla en la cual el centilo 50 de la prueba considerada se halla dentro del intervalo de confianza del centilo 50 de nuestro trabajo. Se considera pauta adelantada (o retrasada) a aquélla en la cual el centilo 50 de la prueba considerada se encuentra por encima (o por debajo) del límite superior (o inferior) del intervalo de confianza del centilo 50 de nuestro trabajo, es decir que la pauta se cumple a edades más tempranas (o más tardías) que en la prueba comparada.

Solamente se seleccionaron para comparación aquellas pautas que fueron evaluadas usando el mismo criterio de aprobación que el empleado en la prueba comparada. Por ejemplo, la pauta "salta en un pie", en nuestro trabajo, se aprueba si el niño salta tres veces consecutivas, mientras que en el Denver II se aprueba si salta dos veces. En este caso, ambas pautas no fueron comparadas. En los casos en que en nuestro trabajo (o en la prueba de comparación) no se disponía exactamente del centilo 50° (sino del 55° o el 45°), el centilo usado para comparación fue el 75°.

En la *Tabla 2* se muestra el número de pautas cuyo centilo 50° es similar, retrasado o adelantado respecto a los centilos de las pruebas usadas para comparación.

Pudieron ser comparadas 43 pautas, sobre un total disponible de 78. Desafortunadamente, en algunas áreas pudieron compararse escaso número de pautas, tales como en el área personal-social y lenguaje. Tomando en cuenta los resultados globales agrupando todas las áreas, no se observa una tendencia evidente o sistemática de adelanto o retraso de nuestros resultados, con respecto a las pruebas de comparación.

En relación a la prueba de Denver II, sobre un total de 28 pautas comparadas, hay un 42,9% de pautas adelantadas, un 32,1% de pautas retrasadas y un 25% de coincidencias. El mayor número de pautas retrasadas lo hemos encontrado en relación a esta prueba.

Con respecto al área personal-social, los resultados difieren de acuerdo a la prueba empleada en la comparación; por ejemplo, la pauta "sonrisa social" se cumple a edad similar al DDST y Denver II, mientras que se encuentra adelantada con respecto a las escalas de Bayley y a la chilena.

En el área motricidad fina, las pautas retrasadas correspondieron a aquéllas cumplidas preferentemente en los primeros meses de vida y en relación al Denver II y al DDST ("se mira la mano", "junta manos" y "seguimiento visual hasta la línea media"), mientras que las pautas que se encontraron adelantadas corresponden a aquéllas que se cumplen a edades posteriores a los 6 meses de vida (como "presión cúbito-palmar", "garabatea", "torre de cuatro cubos", "dibuja una persona", etc.).

Del análisis de las pautas de lenguaje, observamos que

en algunas de ellas que se cumplen antes del año (como "silabeo da, da, da..." y "pa-pá, ma-má no específico") los resultados son similares al Denver II y adelantados a las escalas chilena y de Bayley respectivamente. Las pautas que se cumplen a edades posteriores al año no demuestran una tendencia uniforme, ya que algunas se cumplen más tempranamente (como "comprende preposiciones", "analogías opuestas") y otras se cumplen en nuestro estudio a edades más tardías (como "frase [sustantivo-verbo]" y "reconoce tres colores").

El área de motricidad gruesa presenta el mayor número de pautas que pudieran ser comparadas (17 de un total de 23 pautas disponibles). Analizando dentro de esta área, algunas pautas que resultan retrasadas (como "levanta la cabeza 45°", "sentado sin sostén", "logra pararse") corresponden a los primeros meses de vida, mientras que en aquellas pautas que se cumplen más tardíamente (como "camina sujeto a muebles", "camina de la mano" y "camina solo") no se observan diferencias sustanciales. En esta área, disponemos de un número apreciable de pautas adelantadas; algunas se cumplen en los primeros meses de vida (como "sostén cefálico" y "trípode") y la mayoría son correspondientes a edades posteriores al año de vida (como "patea pelota", "lanza pelota", "se para en un pie", "salto amplio" y "camina talón-punta").

DISCUSION

Los centilos estimados en el presente trabajo se refieren a una muestra de carácter nacional, de niños sanos, que concurren a consultorios públicos o privados de nuestro país. Desde el punto de vista social, descrito en detalle en un trabajo previo,⁹ la muestra está sesgada hacia niveles educacionales maternos medios y altos con respecto a la población nacional. No contamos con estudios previos sobre las tendencias centrales y la variación individual de la edad de cumplimiento de pautas de desarrollo en niños de nuestro país, pero los datos obtenidos pueden ser comparados con los resultados descritos en otros estudios de origen extranjero.

Con respecto a los estudios previos realizados en Argentina, no nos fue posible realizar comparaciones, dado que en ellos se describen los resultados de la aprobación o fracaso de toda la prueba de origen chileno o del DDST, aplicados a muestras de niños asistentes a hospitales metropolitanos,^{6,8} pero no se calcularon edades de cumplimiento de cada pauta. No obstante, es importante saber que en uno de estos estudios⁶ hubo un 16% de niños locales que se encontraron por debajo de 1 DE de esa norma y un 2% debajo de 2 DE, que son porcentajes semejantes a lo teóricamente esperado: 15,9% y 2,3%, respectivamente. En un estudio realizado en el Hospital "Dr. R. Gutiérrez",⁷ que no fue publicado, se aplicó la prueba de Denver sobre 500 niños de 0 a 6 años, entre 1980 y 1983, hallándose luego de la primera prueba, 44 niños sospechosos (8,8%).

Las diferencias encontradas entre el centilo 50 de nuestro trabajo y las pruebas usadas para comparación no son sistemáticas. Algunos ítem se cumplen antes en la muestra de estudio que lo referido en la prueba de Denver, en la de

Bayley o en la escala chilena; y hay otros ítem que se cumplen a edades más tardías. En general, observamos un porcentaje importante de pautas adelantadas respecto a otras pruebas pero estos adelantos no fueron estadísticamente significativos. Es importante establecer que en las comparaciones realizadas no se pretendió comparar nuestros resultados como si constituyeran otra prueba más, sino comparar algunas pautas individualmente. Hubiera sido deseable que contáramos con mayor número de ítems de lenguaje, de acuerdo a las tendencias actuales.²¹⁻²³ En la encuesta original,⁹ se tomó un número mayor de ítems de lenguaje (como "responde al sonido", "mamá papá específico") pero, por razones de ajuste matemático o por rango de edad insuficiente, los centilos de esas pautas no pudieron ser estimados.

El agrupamiento realizado en este trabajo por áreas del desarrollo (personal-social, etc.) difiere en algunos casos del agrupamiento hecho por el DDST,¹³ y éste, a su vez, difiere del agrupamiento hecho por el Denver II,^{3,16} la prueba colombiana¹⁷ o la chilena.¹⁸ Es evidente que, si bien el agrupamiento por áreas resulta conveniente por razones operativas, hay discrepancias entre diferentes autores sobre en qué área particular debe estar una pauta determinada. No hay duda de que para el cumplimiento de la mayoría de las pautas de desarrollo (si no de todas) es necesaria la participación de una constelación de funciones del sistema nervioso y psicosociales. Algunas pautas reflejan predominantemente un área, y por razones operativas se las clasifica en esa área, pero existen otras pautas de desarrollo en que dos alternativas pueden ser igualmente válidas. Por ejemplo, la pauta "mira su mano" puede ubicarse en el área personal-social, como de hecho está ubicada en algunas pruebas,³ pero también en el área de motricidad fina, donde la hemos ubicado nosotros. Frankenburg¹³ y Stott²⁴ han comentado que ciertos grupos de pautas que a priori parecían no tener mucho en común, finalmente observaban semejanzas y viceversa, sugiriendo ser muy cauteloso en la identificación de perturbaciones en un área específica, tal como "retraso del área del lenguaje" o "del área personal-social" etc. El agrupamiento de las pautas por áreas es, hasta cierto punto, convencional y en este trabajo se han respetado estas convenciones pero haciendo las excepciones que consideramos adecuadas.

En aquellos casos en que no fue posible estimar los centilos 25°, 50°, 75° y 90° por no contarse con información suficiente en el rango de edad correspondiente, se estimaron los centilos más cercanos (por ejemplo, el 85° en lugar del 90°, o el 55° en lugar del 50°). Debe mencionarse que lo mismo ocurre en las otras pruebas usadas como comparación (Denver, chilena), en que en algunos ítem se dan centilos vecinos al 50° o al 90°, seguramente por las mismas razones que las nuestras.

La estimación de los centilos se hizo en el presente trabajo incluyendo el cálculo de los intervalos de confianza, lo que nos parece de mucha importancia para poder evaluar su precisión, si bien no hemos encontrado la inclusión de estos intervalos en las pruebas más conocidas por nosotros^{1,13,18} y en otros estudios relacionados donde se publica-

ron centilos de edades de cumplimiento de pautas de desarrollo.²⁵⁻²⁷ Solamente hemos encontrado el trabajo de Dick²⁸ quien calculó los intervalos de confianza del 99% (usualmente se calcula el IC para el 95%) para tres pautas de desarrollo de la estandarización del Denver,¹³ que son semejantes a los nuestros. Consideramos que en el cálculo de centilos de edad de cumplimiento de pautas de desarrollo, la presentación de los intervalos de confianza es una parte fundamental del trabajo. La precisión de los puntos de corte usados en cualquier prueba depende en gran medida de estos intervalos, por lo que no deben omitirse.

Los centilos estimados en el presente trabajo tampoco difieren en forma sistemática de los descriptos en otras comunidades, como Cardiff,²⁵ Rennes,²⁹ Israel,²⁶ Tokyo²⁷ y China,³⁰ si bien en todas las comparaciones que se realizaron observamos un porcentaje superior al 50% de pautas locales adelantadas respecto a esas comunidades. Nuestra muestra está sesgada hacia niveles sociales medios y altos y ésta puede ser una de las causas de esas diferencias.

El adelanto o retraso de estas pautas se debe seguramente a una multiplicidad de causas, desde aquéllas que se vinculan a factores metodológicos, tales como diferencia en matices sobre las formas de administrar las pruebas y en aplicar los criterios de aprobación, hasta factores de orden cultural, hábitos de crianza, nivel socioeconómico, lenguaje, etc.

No está en el campo de este trabajo analizar la crucial importancia de la cultura sobre la edad de cumplimiento de pautas de desarrollo. A modo de ilustración, vale la pena citar el estudio realizado en Kenya, en el que se observó que las pautas de motricidad que los niños cumplían tempranamente, tales como sentarse o caminar, eran aquéllas que específicamente se valoraban y estimulaban en esa comunidad.³¹ Hay otros ejemplos importantes de esta interacción en la literatura.³²⁻³⁴

La asociación entre estado socioeconómico elevado y adelanto en pautas de desarrollo en niños de 3 a 5 años ha sido bien probada;^{13,22,25,35-37} sin embargo, en lo que respecta a la influencia del nivel socioeconómico sobre la edad de cumplimiento de pautas de desarrollo en niños menores de dos años, los estudios no son concluyentes; algunos muestran un adelanto de pautas de desarrollo en niños de bajo nivel socioeconómico^{36,38} pero en otros estudios estas diferencias no fueron observadas.^{13,37,39-41}

Es evidente que la influencia de estos factores medioambientales sobre el desarrollo es más compleja que la que se observa en el crecimiento físico⁴² e importantes documentos pueden encontrarse en la bibliografía, ya sea cuando se trata de analizar la influencia del nivel socioeconómico,^{5,13,35,36,38-43} de la educación materna,^{5,22,37,44} del orden de nacimiento,^{25,37,38,40} del sexo^{13,22,25,26,29,37-40,45} o de la etnia.^{25,31,36,37} Por último, otro factor que puede influir en las diferencias encontradas entre comunidades es el que se refiere a la tendencia secular observada en la edad de cumplimiento de pautas de desarrollo. Muchas pautas de la prueba de Denver II, estandarizada entre 1988 y 1989, se cumplen a edades notoriamente más tempranas que las mismas pautas publicadas en el DDST, estandarizado en

1966. Hay otros estudios que también han encontrado esta tendencia secular. Por ejemplo, los niños en quienes fue aplicada la prueba de Griffiths en 1980 mostraron edades de cumplimiento de pautas que fueron más adelantadas que los niños en quienes se aplicó la misma prueba en 1970.⁴⁵ La información del presente trabajo fue recogida entre 1990 y 1991; en este sentido el único estudio que puede decirse que es contemporáneo al nuestro es el Denver II ya que fue estandarizado entre 1988 y 1989, a diferencia del DDST, que se estandarizó en 1966, del Bayley que data de 1960 y de la escala chilena, que fue publicada en 1974. Los adelantos observados en nuestros resultados, con respecto al DDST, Bayley y chileno, pueden deberse en parte a esta tendencia secular.

Debemos enfatizar que no ha sido objetivo de este trabajo construir una prueba. Para transformar nuestros datos en una prueba formal de pesquisa, muchos pasos deberán ser dados previamente: 1) el uso generalizado por parte de los pediatras, y su opinión respecto a la precisión con que están hechos los instructivos de toma de pruebas y preguntas, 2) la practicidad y confiabilidad de las mismas, 3) la evaluación del conjunto de pautas en relación al mismo grupo de estandarización, 4) la evaluación del conjunto de pautas en otras muestras, 5) la evaluación sistematizada de su sensibilidad, especificidad y valor predictivo, 6) el estudio de los tipos de perturbaciones del desarrollo que eventualmente puede detectar con mayor eficacia y 7) su capacidad predictiva con respecto al futuro rendimiento escolar de los niños identificados por la eventual prueba.

Ciertamente, este conjunto de pautas de desarrollo puede, en cambio, representar una contribución al bagaje instrumental del pediatra y de otros agentes de salud en la tarea cotidiana de vigilancia del desarrollo del niño y de detección de individuos en riesgo en un área de la pediatría poco investigada y enseñada, con las siguientes aplicaciones: 1) como una guía de pesquisa de niños con riesgo de presentar problemas de desarrollo por parte de miembros del equipo de salud (pediatras, enfermeros, visitantes sociales), 2) en clínica pediátrica, en la adquisición por parte de pediatras de hábitos de vigilancia y evaluación del desarrollo, 3) como una información de base, inédita hasta el presente, de utilidad en estudios epidemiológicos y de comparación con otras comunidades.

Agradecimientos

Agradecemos la participación y el compromiso de las siguientes personas:

1) *A los pediatras investigadores*, sin quienes este trabajo y el de la referencia bibliográfica N° 9, no se hubieran podido realizar: Alazard Carlos M.; Alvarez Isabel T.; Alvarez Silvia; Andia Juan C.; Anigstein Carlos; Antonuccio María E.; Antúnez Sergio; Aquino Morinigo Javier; Aramburu Lanari Jorge; Armada Ariel; Arrarás Antonio J.; Aymo Osvaldo; Azar Rosa A.; Azcona María Inés de A.; Bandin Gloria; Barceló José A.; Basso María C.; Benítez Luis; Bentatti Ricardo A.; Beñatena Ricardo; Bertero Omar; Blanco Nélica; Blugherman de Glinka A.S.; Blugherman de Slovayen M.A.; Boras Libertad; Brommer María G.C. de; Buljubasich José; Cabrera Rodolfo; Cáceres Rodolfo; Candiz Eduardo; Caprara José M.; Carignano Juan C.; Casalis M.

Claudia; Casares Eduardo; Cecchini Raúl; Chorny Marta; Codazzi Daniel; Colaiácovo Diana G.; Comas Jorge; Cornejo Margarita; Cortés C.L. Bravo de; Cuarterolo Miriam; Chiriboca Klein Sylvia; Dalamon Ricardo S.; D'Astolfo Miguel; Delgado Mario; Destefano Celia; Dido Natalia; Di Jacovo Leandro; Dragone Enrique; Drajlín Fernando; Duchowny Clara; Exeni Ramón A.; Falú de Díaz Andan A.; Fabio S. de Pujol; Farías Rubén A.; Fernández Ruiz Ana María; Fernández Javier A.; Feu M.C. de Méndez; Fontana Oscar; Franco Jorge D.; Freijo M Gloria M.; Fumagalli Graciela M.; Gaidolfi Rogelio; Galetto Mario L.; Galindo Ana; Gallardo de Macías M. del R.; Gallo De Rico Silvia; García Azarini Luis; Gelsomino Guillermo; Gimenez Cristina; Girard Gustavo; Goldenberg Enrique; Gómez Manuel; Gómez Guchea Antenor (h); Gómez Guchea Hugo F.; González Camilo; González Norma A.; Gorriti Leticia; Herrera Marcos R.; Herrera Victorina; Iglesias Marta A. de; Inzaurraga Jorge; Jacobacci J. Mario; Jaliil Moisés; Jaureguichar Diana S. de; Kestelman Narciso; Kobayashi Tomás; Kremenchutzky J. Rolando; Krimer Jorge M.; Lamuedra Lindor J.; Lavarello Santiago A.; Lofredo Efraín; Longo del R. Quiroga de; Lozano Carlos; Lucini Ernesto; Martín Norberto; Martino Susana A.; Martí Peña Juan J.; Mateos Roberto; Mazziotti Teresa; Meana Julio; Mlnik Gerardo; Millano Rafael; Moglia Fernando; Moltedo Jorge R.; Mohr Francisco A.; Nasta Carlos; Nespereira María M.; Nicolini Jorge; Nicolini José L.; Orani Luis N.; Orizzonte Liliana M.; Palá Mariano; Palavecino Amador B.; Payo Santiago; Paz Raúl; Pedicone José R.; Peñalva Mabel E.; Pettinato Eduardo; Pianelli Patricia S.; Piñero Julia H.; Plaza Angel; Podestá María C.; Quiroga Daniel A.; Ranea Roberto; Rebec Beatriz; Rico Angel; Rivero Nicolasa del V.; Rodríguez Arauco Julio A.; Rodríguez Genes Gregoria; Rotman Telma S. de; Roy Enriqueta C.; Rozen Miguel; Rudi Jorge; Saez Gabriela; Salort María R.; Sánchez Fernando; Sánchez Gregorio; Santoro Roberto; Sarro Susana; Sársfield Marcelo; Sasson Liliana; Sbrocco Eduardo P.; Schwartz Jaime E.; Sclavo Liliana; Segal Luisa T.; Senoff Lázaro A.; Serrato de Parisi Beatriz del C.; Sica María I.; Sprang Mónica; Straface Ricardo T.; Tabacco Omar; Teixidor Roque; Tejada Héctor L.; Tejada Rodolfo; Tessi Víctor; Tiozzo Alberto; Traina Enrique; Vallone Fernando D.; Vilar María C.; Villa Beatriz; Villafañe Liliana; Zissu Raúl; Zurita Luis A.; Zurueta Néstor.

2) *A los expertos*: Lic. Brul Ana María; Lic. Caruso Liliana; Dr. Fejerman Natalio; Dr. Kunin Silvio; Lic. Mazzautis Alicia; Dra. Pérez Aurora; Lic. Radrizzani Goñi Ana; Lic. Reznik de Diamant Nora.

3) *A los pediatras del equipo de coordinación*: Armada Ariel, Fernández Ruiz Ana María, Giménez Cristina.

4) *A los pediatras asesores*: Buraschi Jorge A.; Damato Alicia; Fernández Ruiz Ana M.; Laurencena Eduardo; Mohr Francisco; Nespereira María M.; Olcese Juan M.; Ruiz Jorge; Señaris Rosa; Sibbald Andrés; Tripodi María R.

5) *A los pediatras investigadores y coordinadores de talleres*: Armada Ariel; Bello Ana María; Buraschi Jorge A.; Colombo Enrique; Convertini Gladys; D'Amato Alicia; Fernández María I.; Fernández Ruiz Ana M.; Giménez Cristina; Kiman Ruth; Laurencena Eduardo; Lukin Alicia; Montaos Gabriel; Ruiz Jorge; Señaris Rosa; Sperperato María Cristina; Tripodi María R.; Vitali Inés R.; Vojkovik María C.

6) *A las siguientes personas*: Dra. Elsa Moreno; Dra. María Luisa Ageitos; Dr. Alberto Manterola; Dr. Horacio Repetto; Dr. Andrés Sibbald; Licenciado Alfredo P. Castellanos; Dra. María Cecilia Pascucci; Ingeniero Ricardo Lapidus; Sras. Clara Krupitzky y Luisa Sayago; Srta. Maricel Enriquez.

7) *A las siguientes instituciones*: Fundación Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"; Oficina Sanitaria Panamericana; Nestlé Argentina SA de Productos Alimenticios;

Comités Organizadores del XXIX y XXX Congreso Argentino de Pediatría; Compañía Papelera Sarandí; Cromotecnia Industria Química; Dulcito; Hotel Los Pinos (Stgo. del Estero), Marta Katz; Kodak Argentina; Sabino Publicidad; Serono Argentina.

8) A los niños que concurren al Jardín "Arco Iris" del Hospital Nacional "Prof. A. Posadas", a sus familiares, a la Directora Sra. Liliana Pintado y sus colaboradoras, gracias a quienes fue posible obtener fotografías instructivas para la toma de las pruebas. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Bayley N. BSID, Escalas Bayley de desarrollo infantil. Manual. N.Y. U.S.A., Madrid: The Psychological corporation, 1977.
2. Gessel A, Amatruda CS. Developmental diagnosis. The evaluation and management of normal and abnormal neuropsychological development in infancy and early childhood. In: Knoblock H, Pasamanick B. eds 3rd New York: Hasper and Row Publishers, 1974.
3. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Bresnick B, Maschka P, Edelman N, Shapiro H. Denver II: Training manual. Denver Developmental Materials: Denver, 1992.
4. Coriat LF. Maduración psicomotriz en el primer año del niño. Hemisur: Buenos Aires, 1974.
5. Profiri H, Spotti M, Petriz G, Lejarraga H, Medina N, Cusminsky M. Effect of age, socioeconomic level, maternal education and paternal occupation on intellectual quotient of a representative sample of 900 children aged 4-12 years. *J Pediatr* 1976; 89: 326.
6. Roy E, Cortigiani MR, Acosta L, Shapira I. Evaluación del desarrollo psicomotor de 319 niños de 1 a 24 meses de la consulta ambulatoria de los hospitales Ramon Sardá, Pedro de Elizalde y Luisa de Gandulfo. *Arch Arg Pediatr* 1988; 86: 204-212.
7. Kunin SI, Hoffman E y Manterola A. Test de Denver: experiencia argentina como método de detección temprana de trastornos de desarrollo. Actas las Sociedad Latino-americana de Investigación Pediátrica. XXI Reunión Anual, Uruguay, Montevideo, 1983.
8. Bermúdez E, Carbajal N. Evaluación del desarrollo psicomotriz en niños de 0 a 24 meses. *Arch Arg Pediatr* 1995; 93: 354-361.
9. Lejarraga H, Krupitzky S, Kelmansky D, Diamant N, Giménez E, Tibaldi F, Cameron N. Organización de un estudio nacional colaborativo sobre desarrollo infantil en niños menores de seis años en Argentina. *Arch Arg Pediatr* 1996; 94: 5.
10. INDEC. Censo Nacional de Población y Vivienda. Buenos Aires: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 1991.
11. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro M, Bresnick B. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics* 1992; 89: 91-97.
12. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: John Wiley, 1989.
13. Frankenburg WK, Dodds JB. The Denver Developmental Screening Test, DDST *J Pediatr* 1967; 71: 181-191.
14. Cox C. Feller's theorem, the likelihood and the delta method. 1990: *Biometrics* 1990; 46: 709-718.
15. Lejarraga H, Krupitzky S y col. Guías para la evaluación de desarrollo infantil. Ediciones Nestlé Argentina. Buenos Aires, 1996.
16. Frankenburg WK, Dodds JB. Spanish translation of Denver II item. Denver Developmental Materials: Denver, 1992.
17. Ministerio de Salud, República de Colombia. Escala abreviada de desarrollo EAD I. Manual de Instrucciones. Bogotá: Guadalupe, 1991.
18. Rodríguez S, Arancibia V, Urdurraga C. Escala de evaluación del desarrollo psicomotor de 0 a 24 meses. Santiago de Chile: Galdoc, 1974.
19. Martell M, Pinaluba A, Martínez G, Ruggia R, López de Cayaffa C, Belitzky R. Evaluación primaria del desarrollo hasta los 5 años de vida. CLAP, OPS/OMS, (Pub. Cient. CLAP 148). Montevideo, 1988.
20. Martell M, Martínez G, Díaz Rosello JL, López de Cayaffa C, Ruggia R. Evaluación primaria del crecimiento y desarrollo biopsico-motor. CLAP, OPS/OMS, (Pub. Cient. CLAP 1062). Montevideo, 1985.
21. Borowitz KC, Glascoe FP. Sensitivity of the Denver Developmental Screening Test in speech and language screening. *Pediatrics*. 1986; 78: 1075-1078.
22. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Bresnick B, Maschka P, Edelman N, Shapiro H. Denver II: Technical Manual. Published by Denver Developmental Materials. Denver.
23. Glascoe FP, Byrne KE, Ashford LG, Johnson KL, Changg B, Strickland B. Accuracy of the Denver II in Developmental Screening. *Pediatrics* 1992; 89: 1221-1225.
24. Stott LH, Ball PS. Infant and pre-school mental test: review and evaluation. Monograph of the Society for Research in Child development. Chicago: University of Chicago Press, 1995: 30, 3.
25. Bryant GM, Davies KJ, Newcombe RG. Standardization of the Denver Developmental Screening Test for Cardiff children. *Develop Med Child Neurol* 1979; 21: 353-364.
26. Shapira Y, Harel S. Standardization of the Denver Developmental Screening Test for Israeli children. *Isr J Med Sci* 1983; 19: 246-251.
27. Reiko U. Standardization of the Denver developmental screening test on Tokio children. *Dev Med Child Neurol* 1978; 20: 647-656.
28. Dick NP. "Denver developmental screening test". *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1973; 15: 849-850.
29. Sénécal J, Bouchard C, Roussey M, Defawe G. "Une méthode simple de surveillance du développement moteur et psychologique de l'enfant de trois à six ans: le DDST". *Annales de Pédiatrie*. 1982; 29: 403-410.
30. The collaborative study group of child developmental test: "Restandardization of DDST from six cities in North China". *Chin Med J* 1986; 99, 2: 166-172.
31. Super CM. Environmental effects on motor developmental: the case of african infant precocity. *Dev Med Child Neurol* 1976; 18: 561-567.
32. Miller V, Onotera R, DDST. Cultural variation in southeast Asia children. *J Pediatr* 1984; 104: 481-482.
33. Fung KP, Lau SP. Denver developmental screening test, cultural variables. *J Pediatr* 1985; 106: 343.
34. Lim HC, Chan T, Yoong T. Standardization and adaptation of the DDST and Denver II for use in Singapore children. *Singapore Med J* 1994; 35: 156-160.
35. Caldwell BM, Richmond JB. Social class level and stimulation potential of the home. Exceptional infant-the normal infant. Seattle: Special Child Publications, 1967.
36. Frankenburg WK, Nathan P, Dick MS, Carland J. Development of preschool aged children of different social and ethnic groups: implications for developmental screening. *J Pediatr* 1975; 87: 125-132.
37. Bayley N. Comparison of mental and motor test scores for ages 1-15 months by sex, birth order, race, geographical location, and education of parents. *Child Dev* 1965; 36: 379-411.
38. Neligan G, Prudham D. Norms for four standard developmental milestones by sex, social class and place in family. *Dev. Med Child Neurol* 1969; 11: 413-422.
39. Bryant GM, Davies KJ, Newcombe RG. The Denver developmental screening test. Achievement of test item in the first year of life by Denver and Cardiff infants. *Dev Med Child Neurol* 1974; 16: 474-484.
40. Bryant GM, Davies KJ. The effect of sex, social class and parity on achievement of DDST item in the first year of life. *Dev Med Child Neurol* 1974; 16: 485-493.
41. Hindley CB. Growing up in five countries: a comparison of data on weaning, elimination training, age of walking and IQ in relation to social class from european longitudinal studies. *Dev Med Child Neurol* 1968; 10: 715-724.
42. Lejarraga H. El crecimiento físico como indicador de salud y bienestar socio-económico de la población. En INDEC. Infancia y condiciones de vida. Buenos Aires: INDEC, 1995; 101-126.
43. Yagoob M, Ferngren H, Jalil F, Nazir R, Karlberg J. Early child health in Lahore, Pakistan: XII milestones. *Acta Paediatr Scan* 1993; Suppl. 390: 151-157.
44. Cusminsky M, Lozano GA, Castro EP, Lejarraga H, Spotti M, Porfiri N, Sosa Córdoba G, Petriz G. Investigación del desarrollo del niño normal de 4 a 12 años. Estudio transversal. Comisión de Investigaciones Científicas, Ministerio de Bienestar Social Pcia. de Bs. As. La Plata, Argentina: 1974. Actas del XIV Congreso Internacional de Pediatría, La Plata, Argentina, 1974; Vol 5: 52-61.
45. Nordberg L, Per-anders R, Zetterström R. Psychomotor and mental development from birth to age of four years, sex differences and their relation to home environment. *Acta Paediatr Scan* 1991; Supl 378: 1-25.

Artículo original

Óxido nítrico no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido

Dres. JOSÉ MARIA DE ANDRADE LOPES*, MANOEL DE CARVALHO,
MARIA ELIZABETH LOPES MOREIRA***, JOFRE O. CABRAL******

ARCH ARG PEDIATR 1997/ VOL 95 / SUPLEMENTO 1: 33

RESUMO

Este trabalho descreve os efeitos do óxido nítrico em recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente. Estudamos 9 recém-nascidos com insuficiência respiratória grave caracterizada por hipoxemia acentuada e hipertensão pulmonar. Em todos os recém-nascidos havia indicação de utilização de oxigenação de membrana com circulação extra-corpórea (ECMO) e o índice de oxigenação (OI) era superior a 25. O peso médio dos pacientes foi de 2648 ± 661 g e a idade gestacional $36,4 \pm 2,6$ semanas. O óxido nítrico foi administrado em circuito em Y na linha inspiratória do circuito do respirador, de um tanque com 1000 ppm. As concentrações de NO e NO₂ foram aferidas com monitores eletroquímicos (PACI e PACII-Draeger) na linha expiratória dos pacientes. O diagnóstico de hipertensão pulmonar foi feito com base nos sinais clínicos e ecocardiográficos. A pressão da artéria pulmonar foi estimada através de ecardiografia e o *shunt* pelo canal arterial e/ou forâmen oval confirmado por doppler colorido.

Todos os pacientes mostraram uma melhora significativa na oxigenação arterial após a administração do óxido nítrico. A concentração inicialmente utilizada foi de 20 ppm. Trinta minutos após o início da administração do óxido nítrico, o índice de oxigenação médio, que era 48,5, caiu para 17,7, e com 6 h e 12 h de óxido nítrico, o índice de oxigenação era de 14,1 e 10,5 respectivamente. O óxido nítrico levou a uma redução importante da resistência vascular pulmonar, traduzida por queda significativa na pressão da artéria pulmonar e inversão do *shunt* direito esquerdo através do canal ou forâmen oval. Não observamos alteração na pressão arterial sistêmica com o uso do óxido nítrico e os níveis plasmáticos de metahemoglobina permaneceram abaixo de 1,5%.

Dos 9 pacientes estudados, apenas 1 foi a óbito, após ter revertido o quadro de hipertensão pulmonar, em consequência de complicações de asfixia perinatal.

Palavras chave: *óxido nítrico, recém-nascido, insuficiência respiratória.*

SUMMARY

This study describes the effects of nitric oxide in newborns with persistent pulmonary hypertension. We studied 9 infants with severe respiratory failure characterized by hypoxemia and pulmonary hypertension. All infants met ECMO criteria and the oxygenation index (OI) was greater than 25. Mean birth weight was 2698 ± 661 g and gestational age was 36.4 ± 2.6 weeks. Nitric oxide was administered in a Y circuit in the inspiratory line of the mechanical ventilator. Nitric oxide and NO₂ concentrations were monitored

with electrochemical analyzers (PACI and PACII-Draeger). Pulmonary hypertension was diagnosed with clinical and echocardiographic criteria, with detection of right to left shunt with color doppler.

All patients showed a dramatic improvement in oxygenation after nitric oxide administration. The drug reduced the mean OI, which was 48.5 before its administration, to 17.7 after 30', 14.1 after 6 hours, and 10.5 after 12 hours. We observed in all patients a reduction in pulmonary vascular resistance, reversal of the right to left shunt without any effects on systemic arterial pressure. Metahemoglobin levels did not reach 1.5% in any patient. Only one out of the 9 patients died, after reversal of the pulmonary hypertension, from other complications of perinatal asphyxia.

Our data show that nitric oxide is a promising drug in the treatment of neonatal pulmonary hypertension and that it may reduce the need of ECMO in severe respiratory failure.

Key words: nitric oxide, newborn, respiratory failure, pulmonary hypertension.

INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPP) é uma das principais causas de morbi-mortalidade no período neonatal. É uma síndrome caracterizada por aumento de pressão na artéria pulmonar a níveis supra-sistêmicos levando a *shunt* direito esquerdo pelo canal arterial e forâmen oval, resultando em hipoxemia grave. Essa síndrome freqüentemente ocorre em recém-nascidos a termo com história prévia de asfixia, filhos de mãe diabética, pacientes com *sepsis* grave e em recém-nascidos com hérnia diafragmática. Sua fisiopatologia e tratamento ainda são temas de discussão e controvérsia na literatura¹.

Apesar das inúmeras modalidades terapêuticas e estratégias de tratamento publicadas nos últimos anos, a mortalidade em recém-nascidos com HPP ainda permanece elevada. A partir da década de 80, nos países desenvolvidos, surgiu uma terapia para a HPP com insuficiência respiratória intratável, que é a oxigenação de membrana através de circulação extra-corpórea (ECMO). Essa terapia consiste na derivação externa do sangue venoso do paciente e sua circulação através de um oxigenador de membrana, semelhante ao usado em cirurgias cardíacas com circulação extra-corpórea. O sangue então oxigenado retorna à circulação sistêmica através da carótida. O ECMO tem sido o último recurso nos casos graves de hipertensão pulmonar persistente com insuficiência respiratória intratável, mas infelizmente ainda

* Departamento de Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira. Diretor da Clínica Perinatal Laranjeiras.

** Chefe da UTI Neonatal do Instituto Fernandes Figueira. Diretor da Clínica Perinatal Laranjeiras.

*** Chefe do Departamento de Neonatologia do Inst. Fernandes Figueira.

**** Diretor Clínico da UTI Neonatal da Clínica Perinatal Laranjeiras. Rio de Janeiro, Brasil.

não está disponível em nosso meio².

Em 1989 foi possível identificar o "EDRF" (*Endothelium Derived Factor*), uma substância que atua na parede dos vasos sanguíneos, causando dilatação. Esse fator foi identificado como sendo o gás Óxido Nítrico (NO)^{3,4}. Essa descoberta permitiu um enorme avanço nas pesquisas da hipertensão pulmonar persistente do RN. Sabemos hoje que esse gás, quando administrado por inalação, vai aos pulmões, chega ao endotélio vascular, onde exerce seu efeito vasodilatador, e ganha a corrente sangüínea. Ao chegar à circulação, o NO é captado pela hemoglobina, sendo rapidamente inativado com a formação de meta-hemoglobina. Essa particularidade do metabolismo faz com que seu efeito seja restrito somente à circulação pulmonar, sem afetar a rede vascular sistêmica. Esse dado é extremamente útil no tratamento da HPP do RN, uma vez que o NO produz uma queda seletiva na resistência vascular pulmonar, sem causar hipotensão sistêmica^{5,6}.

Estudos clínicos com o NO na HPP têm sido bastante promissores. Abman e cols. descreveram o efeito do NO em 12 recém-nascidos com HPP grave com resultados satisfatórios, reduzindo significativamente a necessidade de ECMO⁷. Em 1994, um grupo francês descreveu a experiência de 64 casos de HPP grave de diversas etiologias, comprovando sua eficácia clínica na maioria dos casos⁸. Atualmente, diversos estudos multicêntricos estão sendo conduzidos no Canadá e EUA para melhor caracterizar os efeitos desse gás.

O presente artigo se propõe a descrever a experiência da Clínica Perinatal Laranjeiras e do Instituto Fernandes Figueira com o uso do Óxido Nítrico em recém-nascidos portadores de hipertensão pulmonar grave e insuficiência respiratória intratável, que tinham indicação de circulação extra-corpórea, de acordo com os critérios clássicos da literatura.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado na UTI Neonatal da Clínica Perinatal Laranjeiras e no Instituto Fernandes Figueiras na cidade do Rio de Janeiro. A partir de setembro de 1994, todos os recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente que preencheram os critérios abaixo foram admitidos no estudo.

1) Recém-nascido com hipertensão pulmonar persistente de qualquer etiologia com índice de oxigenação (OI) acima de 25 (OI = $\text{MAP} \times \text{FiO}_2 / \text{paO}_2 \times 100$).

2) Recém-nascidos com idade gestacional superior a 32 semanas de gestação e/ou peso acima de 1500 g.

3) Diagnóstico de HPP clínico e ecocardiográfico, com doppler colorido mostrando *shunt* da direita para esquerda via canal arterial e/ou forâmen oval.

4) Medida estimada de pressão de artéria pulmonar através de regurgitação tricúspide mostrando níveis supra-sistêmicos.

Os recém-nascidos foram assistidos na UTI, recebendo todos os cuidados de rotina, hidratação venosa,

aquecimento em incubadora e/ou berço aquecido e antibioticoterapia de acordo com a recomendação do intensivista atendente. A ventilação mecânica foi realizada com respirador de fluxo contínuo, com válvula expiratória assistida (*Bear-Cub* ou *Inter 3*), e todos os esforços eram feitos para atingir bons níveis de oxigenação e gasometria arterial antes da indicação do NO. Todos os recém-nascidos realizavam RX de tórax diariamente, foram monitorizados com frequência cardíaca, saturação arterial de hemoglobina, pré e pós-ductal, e pressão arterial contínua através de cateter inserido na artéria umbilical.

O NO foi administrado em circuito especialmente montado e consistiu de:

1) Tanque de óxido nítrico com 1000 ppm (partes por milhão).

2) Manômetro regulador de duas saídas de aço inoxidável.

3) Fluxômetro de precisão de escala milimetrada com calibração especial para NO.

4) Tubo de teflon transparente para conexão do fluxômetro ao circuito do paciente.

5) Medidor de NO - Draeger.

6) Medidor de NO₂ - Draeger.

7) Reservatório coletor tipo "barraca" para o circuito de exalação.

Após a indicação de NO, fazíamos uma aferição basal dos seguintes parâmetros:

1. Gasometria arterial.

2. Pressão arterial e frequência cardíaca.

3. Ecocardiograma com estimativa da pressão arterial pulmonar e *shunt*.

4. Saturação arterial pré e pós ductal através de oxímetro de pulso.

5. Parâmetros do respirador, com FiO₂, Frequência, T. Ins., PIP/PEEP e MAP.

A dose inicial de NO foi de 20 ppm em fluxo contínuo com o gás conectado no circuito inspiratório do respirador através de tubo Y. A dose de 20 ppm foi resultante da combinação do fluxo de NO aferido no fluxômetro especial somado ao fluxo do respirador.

Após 30 minutos de instalação do NO, repetimos a avaliação clínica e laboratorial dos pacientes, com medidas subseqüentes a cada 6 horas no primeiro dia, e a cada 24 horas nos dias subseqüentes. A dose inicial de 20 ppm foi mantida, de uma maneira geral, nas primeiras 24 horas. A concentração podia ser aumentada, caso o paciente não apresentasse resposta, até um máximo de 80 ppm, conforme recomendado na literatura. As tentativas de desmame na concentração do NO inspirado eram feitas a cada 12 ou 24 horas, dependendo da resposta clínica do paciente. Após cada tentativa de desmame, determinávamos os gases arteriais e a saturação arterial.

Durante a administração do gás, aferíamos continuamente a concentração de NO e NO₂ no circuito expiratório do paciente com monitores eletroquímicos (Draeger). Medimos também o nível de metaemoglobina no sangue uma vez por dia, durante a administração do NO.

O desmame do NO era feito, gradativamente, até 10 ppm, quando então diminuíamos para 5ppm, 3ppm e posterior retirada do gás.

RESULTADOS

Admitimos no estudo um total de 9 recém-nascidos. As características gerais da população estudada estão descritas na Tabela 1.

A maioria dos pacientes era constituída de recém-nascidos graves, requerendo ventilação mecânica com pressões inspiratórias acima de 30 cmH₂O. O índice de oxigenação médio do grupo foi de $48,5 \pm 34$, variando de 25,7 a 138.

Os dados referentes a saturação arterial, parâmetros do respirador e índice de oxigenação dos pacientes estudados, antes do início do NO, são mostrados na Tabela 2.

O efeito da administração de NO na oxigenação arterial foi praticamente imediato. Observamos uma melhoria significativa na oxigenação arterial de todos os pacientes após o início do NO. O tempo médio de resposta foi de 16 ± 7 minutos (5 a 20 minutos). A Figura 1 mostra o índice de oxigenação de cada paciente antes e após 30 minutos da administração de NO, o índice de oxigenação médio, que era 48,5 caiu para 17,7, e com 6h e 12h de NO, o índice de oxigenação era de 14,1 e 10,5, respectivamente. O tempo médio de uso de NO foi de $57 \pm 24,6$ h. Os dados de cada paciente estão na Tabela 3.

Observamos uma diminuição da pressão de artéria pulmonar com reversão ou diminuição considerável do *shunt* direito esquerdo após o início do NO, sendo que em 8 dos 10 pacientes essa resposta foi observada com menos de 30 minutos após o início do gás.

O tempo médio de ventilação mecânica no grupo foi $8,4 \pm 4,5$ dias. Os valores de cada paciente estão na Tabela 3.

Na Figura 2, mostramos a evolução do OI de um paciente que iniciou o NO após uma piora desencadeada por um pneumotórax, mostrando importante melhora na oxigenação após o uso da droga.

Nas dosagens administradas neste estudo, não observamos complicações nos recém-nascidos. A pressão arterial sistêmica não se alterou com o uso do NO, não detectamos níveis elevados de NO₂ (> 2,5 ppm), e em todos os pacientes a metaemoglobina foi inferior a 1,5 mg%. Em 3 dos 9 pacientes observamos retenção urinária, e em 1 paciente, aumento no tempo de coagulação. Entretanto, como eram pacientes graves, usando múltiplas drogas e com diagnósticos diversos, é difícil atribuir somente ao NO essas intercorrências.

DISCUSSÃO

Nossos dados demonstram que o óxido nítrico é uma droga eficaz no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido e confirmam observações publicadas na literatura sobre seus efeitos na oxigenação arterial e nível de *shunt* intra-cardíaco^{7,9-12}. A base fisiológica para a queda na resistência vascular pulmonar observada com o uso do NO reside no fato que o NO é um gás produzido no endotélio vascular através da conversão da arginina para a citrulina por uma enzima chamada NO sintetase³. O NO formado se difunde pela musculatura lisa do endotélio vascular, aumentando o nível intracelular de

FIGURA 1
Índice de oxigenação (OI)
de cada paciente antes e após 30'
da administração de óxido nítrico

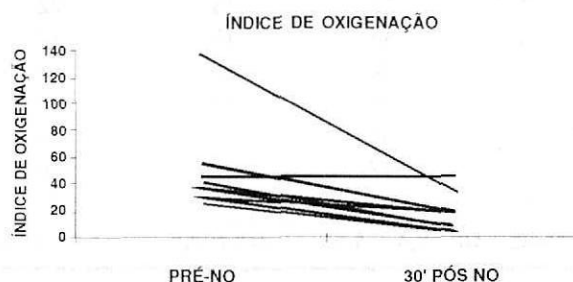


TABELA 1
Características dos recém-nascidos (RNs) estudados

| RN | Peso (g) | I. Gesta (s) | Diagnóstico | Início (h) | Resultado |
|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------|--------------------|-----------------------|
| #1 | 2150 | 32,6 | DMHPNTX | 30 h | vivo |
| #2 | 2500 | 35,5 | SAM/PNM | 11 h | vivo |
| #3 | 3650 | 40,0 | SAM/PNM | 120 h | vivo |
| #4 | 2575 | 38,3 | DMH/PNM | 48 h | vivo |
| #5 | 2470 | 36,6 | DMH | 63 h | vivo |
| #6 | 3560 | 38,2 | DMH | 72 h | vivo |
| #7 | 1670 | 33,3 | DMH | 36 h | vivo |
| #8 | 2445 | 34,4 | DMH | 7 h | vivo |
| #9 | 3270 | 39,2 | ASFIXIA/S.DOWN | 4 h | óbito |
| Média ± Desvio padrão | 2698 ± 661 | 36,4 ± 2,6 | | 43,4 ± 37,5 | (mediana 36 h) |

TABELA 2
Parâmetros ventilatórios e gasometria arterial de cada recém-nascido (RN)
antes da administração do óxido nítrico

| RN | Plmax | Peep | MAP | FIO ₂ | SO ₂ | PH | PCO ₂ | PO ₂ | OI |
|----|-------|------|-----|------------------|-----------------|------|------------------|-----------------|-------|
| #1 | 35 | 4 | 16 | 1,0 | 54 | 7,15 | 56,0 | 11,5 | 138,0 |
| #2 | 40 | 0 | 16 | 1,0 | 82 | 7,34 | 32,8 | 43,7 | 36,6 |
| #3 | 21 | 4 | 9 | 1,0 | 77 | 7,20 | 61,0 | 35,0 | 25,7 |
| #4 | 34 | 4 | 14 | 1,0 | 50 | 7,29 | 45,4 | 30,3 | 46,2 |
| #5 | 30 | 3 | 12 | 1,0 | 85 | 7,37 | 36,1 | 41,1 | 29,0 |
| #6 | 35 | 4 | 14 | 1,0 | 72 | 7,30 | 28,7 | 48,2 | 36,6 |
| #7 | 30 | 4 | 15 | 1,0 | 60 | 7,16 | 58,0 | 22,0 | 54,5 |
| #8 | 38 | 4 | 12 | 1,0 | 88 | 7,20 | 45,9 | 51,5 | 29,1 |
| #9 | 35 | 4 | 15 | 1,0 | 90 | 7,0 | 24,0 | 36,5 | 41,0 |

Medidas ± DP 33,1 ± 5,6 3,4 ± 1,3 13 ± 2,3 1,0 73,1 ± 15 7,23 ± 0,11 4,5 ± 13,4 35,5 ± 12,7 48,5 ± 34

MÉDIA Plmax - pressão inspiratória máxima
FIO₂ - Concentração de oxigênio

Peep - pressão expiratória final
SO₂ - Saturação arterial

MAP - Pressão média de vias aéreas
OI - Índice de oxigenação

TABELA 3
Dados da ventilação mecânica e do uso
do óxido nítrico de cada paciente

| Paciente | Tempo de VMI (dias) | Tempo de Resposta (min) | Tempo de uso de NO (horas) |
|-------------------|---------------------|-------------------------|----------------------------|
| 1 | 8 | 10 | 57 |
| 2 | 1 | 20 | 12 |
| 3 | 12 | 15 | 72 |
| 4 | 11 | 15 | 72 |
| 5 | 6 | 20 | 48 |
| 6 | 15 | 20 | 48 |
| 7 | 8 | 15 | 36 |
| 8 | 12 | 15 | 96 |
| 9 | 3 | 20 | 72 |
| Média ± DP | 8,4 ± 4,6 | 16,6 ± 3,5 | 57 ± 24,6 |

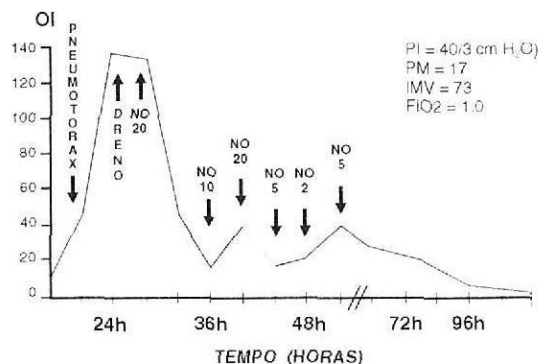
VMI - Ventilação Mecânica Intermitente

GMP (-guanidina mono-fosfato) e promovendo dilatação da musculatura endotelial^{3,4}. O NO livre cai na circulação e se combina com a hemoglobina, formando a metaemoglobina. Como a afinidade da hemoglobina pelo óxido nítrico é muito elevada, a formação da metaemoglobina ocorre em segundos, o que restringe o efeito vasodilatador do NO ao local de sua produção. Dessa forma, administrado por via inalatória, o efeito vasodilatador do NO limita-se à circulação pulmonar, sem repercussões na circulação sistêmica.

O presente estudo não foi randomizado e controlado, não sendo, dessa forma, possível afirmar que os efeitos na oxigenação arterial foram provenientes unicamente do uso do NO. Entretanto, antes de se iniciar a administração de NO, diversas alternativas já haviam sido tentadas sem sucesso nestes pacientes, o que sugere que o NO teve um

FIGURA 2
Evolução do índice de oxigenação (OI)
em um recém-nascido antes e após
a administração de óxido nítrico (NO)

ADMINISTRAÇÃO DE NO EM RECÉM-NASCIDO
COM HIPERTENSÃO PULMONAR GRAVE



papel importante para sua melhoria clínica. O paciente mostrado na Figura 2 revela de forma dramática o efeito do NO. Neste paciente, após a drenagem do pneumotórax e tentativas de mudanças no respirador, a saturação arterial era de 65%. Quinze minutos após a instalação do NO, a saturação subiu para 95%. O OI era de 138 e desceu para 36 neste espaço de tempo. Essas melhoras aconteceram sem que nenhuma outra mudança tenha sido realizada além da administração do gás.

É preciso enfatizar que a reversão da HPP não "cura" o paciente, mas sim contribui de forma bastante significativa para a melhoria da oxigenação arterial, provavelmente em função da diminuição de resistência vascular pulmonar, e permite minimizar a assistência ventilatória. Em todos os nossos casos, o desmame do NO e da ventilação mecânica

não foi imediato, refletindo não só uma situação funcional mas também a existência de doença parenquimatosa pulmonar. O grande benefício desta terapia foi agir especificamente no problema crítico do doente, isto é, na hipertensão pulmonar, manipulando essa circulação diretamente com o NO. A maioria das estratégias para diminuir a hipertensão pulmonar utilizadas convencionalmente requer hiperventilar o paciente agressivamente, baixar a PCO_2 arterial e/ou alcalinizar o recém-nascido¹. A hiperventilação com frequência causa barotrauma, distende excessivamente o pulmão, comprometendo ainda mais a perfusão pulmonar já prejudicada pela vasoconstrição. A alcalinização pode levar a maior produção de CO_2 , requerendo aumento de ventilação para manter o paciente sem hipercapnia.

A inexistência de efeitos na resistência vascular sistêmica do NO inalatório é, na prática, outra grande vantagem do NO frente aos vasodilatadores convencionalmente utilizados até o momento. A tolazolina, que era até recentemente o vasodilatador de eleição, causa hipotensão arterial na maioria dos pacientes, requerendo terapia com drogas pressoras e infusão de volume considerável, o que, em muitos casos, é fator limitante para o prosseguimento da terapia¹².

Não observamos hipotensão em nossos recém-nascidos com o uso do NO. A pressão arterial não se alterou com o uso do NO, provavelmente em função da particularidade de seu metabolismo no organismo, que envolve a captação do NO na circulação e sua ligação à hemoglobina, formando metaemoglobina. Repetidas dosagens de metaemoglobina revelaram concentrações inferiores aos níveis tóxicos de 2mg% descritos na literatura¹³.

A experiência clínica com o uso do NO em recém-nascidos ainda é pequena. Numa revisão da literatura realizada através da base de dados do *index medicus*, até dezembro de 1995, detectamos 53 artigos, sendo que apenas 5 relatam experiência clínica em recém-nascidos. Finer e cols. descreveram a experiência com NO em 23 recém-nascidos com insuficiência respiratória grave, pós-surfactante bovino, com indicação clínica e laboratorial de ECMO e cujo índice de oxigenação era superior a 20. A resposta ao NO foi significativa em 11 de 13 recém-nascidos com diagnóstico ecocardiográfico de hipertensão pulmonar, e em 4 de 7 recém-nascidos com hérnia diafragmática, sugerindo que esta terapia provavelmente diminuirá o uso do ECMO em situações de extrema gravidade¹⁰.

Em nosso estudo, 3 de 9 pacientes eram prematuros. O uso do NO e sua eficácia em recém-nascidos prematuros ainda são objeto de discussão na literatura. Abman e cols., em 1993, relataram talvez o primeiro caso de um recém-nascido de 28 semanas, pesando 1180 g, com sepsis por *Streptococcus* do grupo B e hipertensão pulmonar grave, que evoluía com hipoxemia e acidose⁹. Nesse recém-nascido o uso do NO melhorou rapidamente a oxigenação arterial e diminuiu a resistência vascular pulmonar, evidenciada pela reversão do *shunt* direito esquerdo através do canal

arterial. Esses resultados são semelhantes aos obtidos em nosso estudo.

Existem ainda muitas perguntas a serem respondidas em relação ao NO, quanto a suas indicações, efeitos terapêuticos, efeitos colaterais e impacto na mortalidade. Em muitos de nossos pacientes, a indicação para seu uso foi a insuficiência respiratória intratável. Esses pacientes certamente seriam submetidos a ECMO em centros onde existe esta tecnologia. Nesses centros, mesmo com o ECMO, a mortalidade pode chegar a 40%. Em nosso estudo, dos 9 recém-nascidos que receberam NO, apenas 1 foi a óbito, por causa não relacionada a insuficiência respiratória. Esse paciente faleceu no 5º dia de vida, por falência de múltiplos órgãos decorrente de asfíxia perinatal grave.

Os efeitos significativos do NO na redução da resistência vascular pulmonar observados em nossa casuística, aliados aos achados da literatura internacional, sugerem que esse gás terá um papel de extrema importância na terapia da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. Sua relativa simplicidade de administração e menor custo, quando comparados a ECMO, sugerem que seu impacto possa ser especialmente relevante nos países em desenvolvimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gersony W M. Neonatal pulmonary hypertension: pathophysiology, classification, and etiology. *Clin Perinatol* 1984; 11:517-24.
2. Andrews AF, Rolof DW, Bartlett RH. Use of extra-corporeal membrane oxygenators in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Clin Perinatol* 1984; 11: 729-35.
3. Ignaro LJ, Buga GM, Wood KS et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein with nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:9265-9.
4. Ignaro LJ. Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Circ Res* 1989; 65:1-21.
5. Roberts JD, Chen TY, Kawai N et al. Inhaled nitric oxide reverses pulmonary vasoconstriction in the hypoxic and acidotic newborn lamb. *Circ Res* 1993; 72:246-54.
6. Zayek M, Cheveland D, Morin FCIII. Treatment of persistent pulmonary hypertension in the newborn lamb by inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 1993; 122:743-50.
7. Abman SH, Griebel JL, Parker DN et al. Acute effects of inhaled nitric oxide in children with severe hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 1994; 124:881-8.
8. Storne L, Françoise M, Tahiri C et al. Inhaled nitric oxide (NO) in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Preliminary results of the french open study. *Ped Res* 1994; 35: 60A.
9. Kinsella JP, Abman SH. Inhalation nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1993; 91:997-8.
10. Peliowski A, Finer NN, Etches PC et al. Inhaled nitric oxide for premature infants after prolonged rupture of the membranes. *J Pediatr* 1995; 126:450-3.
11. Roberts JD, Polaner DM, Lang P et al. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992; 340:818-9.
12. Walsh-Sukys MC. Persistent Pulmonary hypertension in the newborn. The black box revisited. *Clin Perinatol* 1993; 20:127-43.
13. National Institute for Occupational Safety and Health Standards. *WR* 1988; 37:21.

Artículo original

Agentes etiológicos de la Meningitis Bacteriana

Dres. RICARDO ARTEAGA BONILLA*, HÉCTOR MEJÍA SALAS*

ARCH ARG PEDIATR 1997/ VOL 95 / SUPLEMENTO 1: 38

RESUMEN

Objetivo: Identificar los agentes bacterianos, complicaciones, secuelas y mortalidad por meningitis en el Hospital del Niño de la ciudad de La Paz.

Diseño: Se trata de un estudio descriptivo (serie de casos) prospectivo.

Lugar: Hospital pediátrico institucional de tercer nivel.

Pacientes: 28 niños admitidos con diagnóstico de meningitis bacteriana al Servicio de Infectología del Hospital del Niño entre enero y octubre de 1992.

Método de muestreo: Consecutivo no probabilístico.

Mediciones de los resultados principales: En todos los pacientes admitidos se llenó un formulario con datos generales, antecedentes de infección respiratoria previa, clínica al ingreso. Para confirmar el diagnóstico se practicó punción lumbar y las muestras de líquido cefalorraquídeo fueron procesadas para tinción Gram, cultivo y exámen citoquímico. Durante la internación y de acuerdo a las características clínicas de cada enfermo se solicitó ecografía transfontanelar y tomografía. En el seguimiento post externación se realizaron potenciales evocados auditivos y visuales en todos los pacientes.

Resultados: El rango de edad fue de 2 a 28 meses con un promedio de 6.6 meses. El estudio bacteriológico fue positivo en 67.9%, siendo *H. influenzae* el agente más frecuente (42.9%) seguido de *S. pneumoniae* (21.4%). Las crisis convulsivas constituyeron la complicación más frecuente. El 22.2% de los pacientes con meningitis por *H. Influenzae* presentó hipoacusia. La letalidad fue del 25%.

Palabras clave: Meningitis bacteriana, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

SUMMARY

This prospective study was done at the Hospital del Niño "Ovidio Aliaga Uriá" La Paz, Bolivia, from January through October 1992. We studied 28 children between 2-28 months of age, 67.9% were males. The purpose was done to determine etiologic agents, complications and the effect of some variables in the mortality by this disease.

The cell count of the spinal fluid showed increased number of cells in 100% of cases and cultures were positive in 67.9%; 42.9% were *H. influenzae* and 21.4% were *S. pneumoniae*.

The most frequent complications were convulsions. 22.2% of patients with meningitis secondary to *H. influenzae* developed deafness and nine of the *S. pneumoniae* group. The total mortality was 25%.

Key words: Meningitis, bacterial, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

INTRODUCCION

No obstante la disponibilidad de nuevos agentes antimicrobianos la meningitis bacteriana (MB) continúa siendo una entidad altamente letal. El pronóstico de la enfermedad parece mejorar con el diagnóstico oportuno y

la aplicación de antibióticos efectivos, junto a medidas de soporte adecuadas y terapia antiinflamatoria temprana¹⁻¹¹.

Para implementar una terapia antimicrobiana racional es imprescindible conocer la prevalencia de los agentes etiológicos, los cuales difieren según la edad del niño y el medio donde se presente la enfermedad; a su vez es útil tener en cuenta los efectos secundarios de los antimicrobianos, mismos que han sido relacionados con ciertos riesgos para la salud de los pacientes³⁻¹².

Salvo un estudio¹³, en nuestro medio carecemos de información suficiente acerca de los agentes bacterianos que con mayor frecuencia causan MB; este hecho motivo el interés de establecer cuales son las bacterias responsables de las infecciones del sistema nervioso central, conocer las complicaciones, mortalidad y secuelas más importantes.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de una serie de casos prospectiva realizada en el Hospital del Niño "Ovidio Aliaga Uriá" de la ciudad de La Paz, Bolivia, entre los meses de enero y octubre de 1992; fueron admitidos 28 niños con diagnóstico de MB. Los criterios de inclusión se basaron en las manifestaciones clínicas, estudio citoquímico, tinción Gram y cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) compatible con el diagnóstico de neuroinfección.

A todos los pacientes se les practicó punción lumbar al ingreso para tinción Gram, examen citoquímico y cultivo; junto a estos estudios se procesaron glicemia, hemograma y electrolitemia. Durante la internación y de acuerdo a las características clínicas de cada enfermo, estos fueron sometidos a ecografía transfontanelar y a tomografía axial computarizada.

El esquema antimicrobiano a germen desconocido instaurado al ingreso en los pacientes menores de un año fue ampicilina 300 a 400 mg/kg/día y cloranfenicol 75 a 100 mg/kg/día dividido en cuatro dosis por vía endovenosa, y penicilina 400.000 UI/kg/día junto a cloranfenicol en los mayores de esa edad; la duración del tratamiento en ambos grupos fue de 14 días. Veinte a treinta minutos antes de iniciar la terapia antibiótica se administró dexametasona 0.6 mg/kg/día endovenoso dividido cada seis horas por espacio de cuatro días. Una vez concluido el tratamiento los pacientes fueron citados a la consulta externa del Hospital, donde debían acudir mensualmente; a la totalidad de los niños se les practicó potenciales evocados auditivos y visuales en el Departamento de

* Médico Pediatra Hospital del Niño. La Paz, Bolivia.

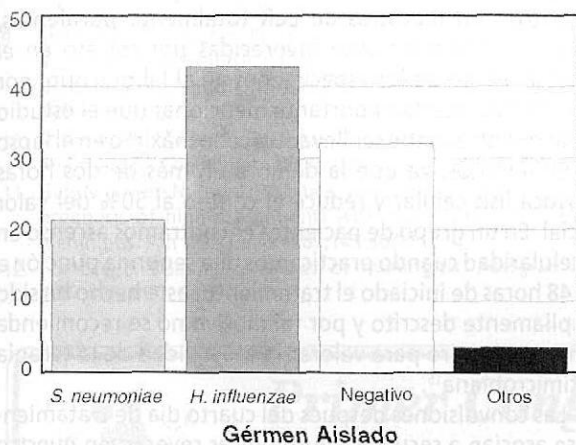
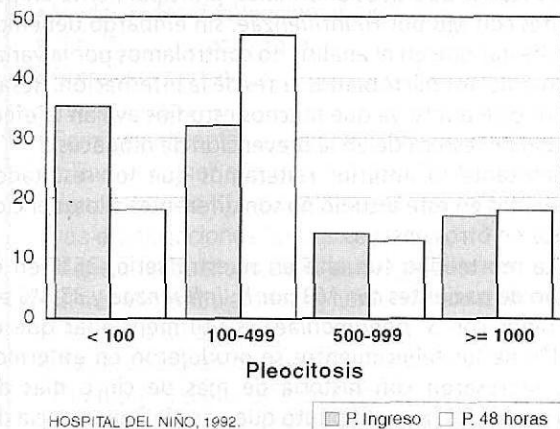


GRÁFICO 1
Meningitis Bacteriana.
Germen aislado en cultivo de LCR



HOSPITAL DEL NIÑO, 1992.

■ P. Ingreso □ P. 48 horas

GRÁFICO 2
Meningitis Bacteriana.
Pleocitosis al ingreso y a las 48 horas

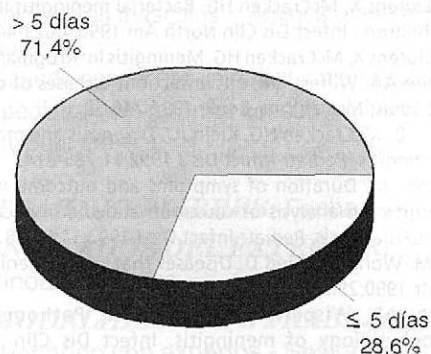


GRÁFICO 3
Meningitis Bacteriana.
Evolución preinternación en fallecidos

Neurofisiología entre el primero y segundo mes después del egreso.

RESULTADOS

Se incluyeron al estudio 28 niños, de estos 19 fueron hombres (67,9%) y 9 mujeres (32,1%) cuyas edades comprendían de 2 a 18 meses, con un promedio de 6.6 meses. El 85,7% contó con antecedente de infección respiratoria previa. La signosintomatología y hallazgos clínicos se detallan en el Cuadro 1.

El cultivo de LCR fue positivo en el 67,9% de casos, siendo *Haemophilus influenzae* el germen más frecuentemente aislado (42,9%) seguido de *Streptococcus pneumoniae* (21,4%). Al practicar el análisis de los datos informados en el antibiograma el 16,7% de *H. influenzae* fueron resistentes a cloranfenicol y 33,3% a ampicilina; la sensibilidad a cefotaxima alcanzó 100%. En relación a *S. pneumoniae* este fue sensible a penicilina en el 100% de los casos (Gráfico 1).

El recuento celular en LCR fluctuó entre 10 y 10.000 por mm³; cuando se practicó una segunda punción lumbar a las 48 horas, en algunos casos observamos un incremento en la celularidad, de hecho poco significativo (Gráfico 2). La hipoglucorraquia estuvo presente en 78% de los pacientes (Cuadro 2).

Las complicaciones más frecuentes durante la internación fueron: convulsiones 67,9%, edema cerebral 46,4%, choque séptico 25%, acidosis metabólica 17,1% e

CUADRO 1
Antecedentes de enfermedad actual y examen físico de ingreso

| Signo-Sintoma | Total % de Casos | Vivos % de Casos | Fallecidos % de Casos |
|-----------------------|------------------|------------------|-----------------------|
| Convulsiones | 75 | 71.4 | 85.7 |
| Fiebre | 100 | 100 | 100 |
| Vómitos | 57.1 | 57.1 | 57.1 |
| Font. Abombada | 28.6 | 28.6 | 28.6 |
| Kernig (+) | 57.1 | 52.4 | 71.4 |
| Brudzinsky (+) | 32.1 | 19 | 71.4 |
| Alteración conciencia | 50 | 47.6 | 57.1 |

CUADRO 2
Glucorraquia al ingreso y a las 48 horas de tratamiento

| Glucorraquia Mg/dl | Glucorraquia de Ingreso % Casos | Glucorraquia Control 48h % Casos |
|--------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 0 - 10 | 50.6 | 4.6 |
| 11 - 20 | 16.4 | 13.6 |
| 21 - 30 | 11.0 | 27.3 |
| 31 - 40 | 11.0 | 27.3 |
| 41 - 50 | 0.00 | 13.6 |
| > 50 | 11.0 | 13.6 |

infección extrameningea 10,7%. En relación a las secuelas observadas durante el seguimiento de los pacientes con meningitis por *H. influenzae*, las crisis convulsivas se presentaron en 88,9%, hipoacusia y alteraciones motoras en 22,2% e hidrocefalia en 11,1%. Cuando se analizaron las secuelas en los pacientes con meningitis por *S. pneumoniae* el 50% presentaron convulsiones y lesiones motoras, no se encontró hipoacusia e hidrocefalia.

Fallecieron 7 enfermos (25%) y el 71,4% de las defunciones se desencadenaron en pacientes cuyo padecimiento fué de más de 5 días de evolución previo a su internación. El promedio de estancia hospitalaria en los fallecidos fue de 3,4 días (Gráfico 3).

DISCUSION

La MB es un padecimiento que a la fecha continúa generando alta mortalidad y secuelas neurológica de grado variable en los sobrevivientes. Se trata de una enfermedad que puede ser prevenida sobre todo en aquellas producidas por *H. influenzae*¹²; a la fecha se sabe que las formas invasivas provocadas por este microorganismo han sido reducidas en más del 95%. En Bolivia aunque se cuenta con la vacuna, esta aún no forma parte del programa ampliado de inmunizaciones y es por esta razón que las infecciones por esta bacteria son altamente prevalentes.

La MB afecta principalmente a menores de dos años, estando en alto riesgo el grupo de seis a once meses^{1,12}; en nuestro estudio el 89,3% de los pacientes fue menor de doce meses y en gran parte provenientes de zonas socioeconómicas deprimidas.

El 42,9% de los pacientes contó con el antecedente de haber recibido antimicrobianos antes de su internación y en el 50% de estos el cultivo de LCR fue negativo, no así el estudio citoquímico el cual presentó características sépticas en todos los casos. Al respecto se sabe que los antimicrobianos administrados por vía oral son capaces ingresar al espacio subaracnoideo y de esta manera disminuir la posibilidad de aislamiento bacteriano¹⁴.

Los estudios microbiológicos revelaron datos interesantes respecto a la sensibilidad antimicrobiana; la resistencia de *H. influenzae* frente a cloranfenicol y ampicilina fue de 16,7 y 33,3% respectivamente. En relación a ampicilina nuestros hallazgos son concordantes con lo reportado en la literatura mundial, sin embargo estamos sorprendidos por la elevada resistencia encontrada a cloranfenicol, observación que podría deberse al azar por el tamaño muestral reducido. En contra de lo expuesto, conviene mencionar lo publicado por Kaplan SL quien encontró sólo 1 de 1025 cepas de *H. influenzae* resistente a cloranfenicol¹⁷. Afortunadamente en nuestro centro los betalactámicos (ampicilina y penicilina) aún constituyen antimicrobianos de primera línea frente a *S. pneumoniae*; en el estudio encontramos 100% de sensibilidad, situación que comparan las cefalosporinas de tercera generación tanto para este agente como *H. influenzae*.

El rango de celularidad en el estudio citoquímico fué

de 10 a 10.000 mm³ y nos llamó la atención la escasa pleocitosis en muestras de LCR totalmente purulentas, situación probablemente favorecidas por retraso en el procesamiento de los especímenes en el laboratorio; por este motivo resulta importante mencionar que el estudio de las muestras debe ser llevado a cabo máximo en el lapso de 90 minutos, ya que la demora en más de dos horas provoca lisis celular y reduce el conteo al 50% del valor inicial. En un grupo de pacientes encontramos ascenso en la celularidad cuando practicamos una segunda punción a las 48 horas de iniciado el tratamiento; este hecho ha sido ampliamente descrito y por tal motivo no se recomienda como parámetro para valorar la efectividad de la terapia antimicrobiana¹⁵.

Las convulsiones después del cuarto día de tratamiento se asocian a secuelas neurológicas severas; en nuestro estudio el 50% de los pacientes presentó crisis convulsivas durante este período, sin embargo el impacto de esta complicación no pudimos asociarlo a secuelas neurológicas.

Pese al empleo adecuado de dexametasona encontramos 22,2% de hipoacusia demostrada mediante potenciales evocados auditivos anormales, principalmente en pacientes con MB por *H. influenzae*, sin embargo debemos manifestar que en el análisis no controlamos por la variable uso de antimicrobianos antes de la internación. Resaltamos este punto ya que muchos estudios avalan la efectividad del esteroide en la prevención de hipoacusia^{1,6,8,16}, no obstante lo anterior reiteramos que los resultados obtenidos en este estudio no son diferentes a los mencionados en otros ensayos.

La mortalidad fue alta en nuestra serie, 25% en el grupo de pacientes con MB por *H. influenzae* y 33,3% en los niños con *S. pneumoniae*. Es útil mencionar que el 74,1% de los fallecimientos se produjeron en enfermos que ingresaron con historia de más de cinco días de evolución y es por este punto que se hace la importancia de establecer tempranamente el diagnóstico, para reducir en alguna medida la mortalidad y evitar las secuelas a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Saez Llorens X, McCracken HG. Bacterial meningitis in neonates and children. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4:623-44.
2. Saez Llorens X, McCracken HG. Meningitis. In: Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM, eds. *Infectious diseases of children*. 9^a ed. St Louis: Mosby Year Book; 1992:246-59.
3. Feigin RD, McCracken HG, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:785-814.
4. Radetsky M. Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: an analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:694-8.
5. Levy M, Wong M, Fried D. Diseases that mimic meningitis. *Clin Pediatr* 1990;29:254-61.
6. Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld W. Pathogenesis and pathophysiology of meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4:555-79.
7. McCracken GH. Current management of bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989;12:919-20.
8. Committee on Infectious Diseases. American Academy of

- Pediatrics. Dexametasone therapy for bacterial meningitis in infants and children. *Pediatrics* 1990;86:130-32.
9. Snedeker JD, Kaplan SL, Dodge PR, Holmes SJ, Feigin RD. Subdural effusion and its relationship with neurologic sequelae of bacterial meningitis in infancy: A prospective study. *Pediatrics* 1990;86:163-5.
 10. Stutman HR, Marks MI. Bacterial meningitis in children diagnosis and therapy. *Clin Pediatr* 1987;26:431-39.
 11. Gary N, Powers N, Todel JK. Clinical identification and comparative prognosis of high-risk patients with *Haemophilus influenzae* meningitis. *Am J Dis Child* 1989;143:307-11.
 12. Francke E. The many causes of meningitis. *Postgrad Med* 1987;82(2):175-86.
 13. Alvarado R, Mazzi E. Meningitis bacteriana. *Rev Soc Bol Ped* 1991;30:100-4
 14. Kaplan SL, Smith E, Wills C, Feigin R. Association between preadmission oral antibiotic therapy and cerebrospinal fluid findings and sequelae caused by *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1986;5:626-32.
 15. Bonadio W. The cerebrospinal fluid physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:423-32.
 16. Fortnum HM. Hearing impairment in bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 1992;67:114-15.
 17. Kaplan SL. New aspects of prevention and therapy of meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1992;6:197-214.



Primer Congreso Argentino de Pediatria General Ambulatoria

Buenos Aires, 15 al 18 de noviembre de 1998



Por un niño sano
en un mundo mejor

PROGRAMA CIENTIFICO PRELIMINAR

- Modalidades de atención en pediatría ambulatoria.
- Crecimiento y desarrollo.
- Entrevista pediátrica.
- Inmunizaciones.
- Familia: concepto general, crecimiento y desarrollo familiar, el primer año de vida, el camino a la independencia, el niño y la escuela, trastornos familiares, nuevas organizaciones familiares.
- Manejo ambulatorio de la patología prevalente.
- El manejo ambulatorio del niño severamente enfermo.
- Uso racional de ATB.
- Diagnóstico por imágenes.
- Cuánto y qué nos dice un hemograma.
- Detección temprana de síntomas psiquiátricos.
¿Cómo identificarlos? ¿Qué hacer?
- Síntomas físicos de origen psicosocial.
- El niño que no madura adecuadamente.
- Screening clínico y de laboratorio.
- Exantemas.
- El niño y sus mascotas: ¿Amigos o enemigos?
- Enuresis.
- ¿Cuándo sospechar un déficit inmunológico?
- El pediatra general en su consultorio frente al niño con patología crónica.
- Informática y su aplicación.
- El pediatra general ambulatorio y las especialidades pediátricas.
- Adolescencia: entrevista con el adolescente, motivos de consulta más frecuentes, patologías prevalentes, nutrición, prevención de accidentes, adicciones, ETS, inmunizaciones.
- ¿Qué debe conocer el pediatra general ambulatorio frente al recién nacido normal y de riesgo (prematurez, malformaciones, infecciones, etc.)?
- Cuando el medio ambiente es adverso (parasitosis, accidentes, maltrato, intoxicaciones, abuso).
- La realidad: un desafío en el ejercicio de la pediatría.
- La remuneración y las condiciones laborales de los pediatras.
- El niño y sus derechos.
- Rol y función del pediatra.
- Relación médico-paciente en tiempos de cambio.
- La consulta. Un momento activo e inquietante.
- El pediatra y las instituciones oficiales y no oficiales.
- Pediatría, sociedad y violencia.
- Las familias difíciles.
- Pediatría y ética.
- La pediatría, los cambios y el futuro.

* **TRABAJOS LIBRES:** Fecha límite de presentación de resúmenes: 31 de julio de 1998

* **INVITADOS DEL EXTERIOR:** Dr. Robert Haggerty - Dr. Manuel Katz - Dr. Daniel Korín - Invitados Latinoamericanos

* **MODALIDADES DE TRABAJO:** Cursos Precongreso - Conferencias - Mesas Redondas - Talleres - Charlando con expertos - Sesiones de video debate - Sesiones de temas libres - Sesiones de posters

* **INFORMES E INSCRIPCIÓN:** Sociedad Argentina de Pediatría

Coronel Díaz 1971 (1425) Capital Federal • Tel/Fax: (54-1) 821-8612 • E-mail: congresos@sap.org.ar

Artículo original

Chlamydia trachomatis como agente etiológico de las neumonías en el Paraguay

Dres. C. PORTILLO*, D. LOVERA*, ANTONIO ARBO*

ARCH ARG PEDIATR 1997/ VOL 95 / SUPLEMENTO 1: 42

RESUMEN

Con el objetivo de determinar la prevalencia de *Chlamydia trachomatis* en los casos de neumonías intersticiales en niños menores de un año, se realizó el presente estudio en el cual se incluyeron 85 lactantes menores con una edad comprendida entre 12 días a 15 meses, ingresados en el Servicio de Pediatría del Instituto de Medicina Tropical desde marzo de 1992 a agosto de 1996 con el cuadro de dificultad respiratoria aguda. En cada caso se tomaron muestras de aspirados nasofaríngeos, las que fueron analizadas por inmunofluorescencia directa para detección rápida de antígeno de *Chlamydia*. Al mismo tiempo fueron analizadas las fichas de ingreso con los datos clínicos, evolución y tratamiento de los pacientes.

Resultaron positivos 22 casos (25%) de los cuales 18 pacientes (82%) fueron menores de 3 meses y 4 pacientes (28%) mayores de 3 meses, resultando 15 pacientes del primer grupo menores de 8 semanas.

En estos menores fueron significativas la presencia afebril (64%), la presencia de infiltrados intersticiales en la Rx de tórax (73%), la hipoxia (82%), la taquipnea moderada (64%) y la cianosis (36%). La presencia de virocitos en el hemograma fue de 64%.

Todos los casos positivos de neumonías por *Chlamydia trachomatis* fueron tratados con Eritromicina por 14 días con buena evolución y no se observó ningún caso fatal.

El presente estudio sugiere que *Chlamydia trachomatis* constituye un patógeno de alta prevalencia en neumonías intersticiales en lactantes menores de un año y su frecuencia sería similar a la observada en otros países.

Palabras clave: *Chlamydia trachomatis*, neumonías.

SUMMARY

This study was made with the objective of determining the prevalence of *Chlamydia trachomatis* in the cases of interstitial pneumonia in children less than one year old. The study included 85 breast-feeding children between 12 days and 15 months of age hospitalized in the Pediatric Ward of the Institute of Tropical Medicine between March 1992 and August 1996 with acute respiratory difficulty. In each case nasally aspirated samples were taken and were analyzed by direct immunofluorescence to rapidly detect the antigen of *Chlamydia*. At the same time the entrance charts with the clinical data, evolution and treatment of the patients were analyzed.

Twenty-two cases were found positive (25%) of which 18 patients (82%) were less than three months old and four patients (28%) were older than three months. Of the positive twenty-two cases, fifteen patients were less than eight weeks old.

The following were found significant in the above cases: no fever (64%), the presence of interstitial infiltrates in the x-ray of the thorax (73%), hypoxia (82%), moderate tachypnea (64%) and cyanosis (36%). The presence of virocites in the bloodcount was 64%.

All of the positive cases of *Chlamydia trachomatis* pneumonia were treated with Eritromicin for 14 days with good results and no fatalities.

The present study suggests that *Chlamydia trachomatis* constitutes a pathogen of high prevalence in interstitial pneumonia in breast feeding children less than.

Key Words: *Chlamydia trachomatis*, pneumonia.

INTRODUCCION

Las infecciones respiratorias agudas representan una causa principal de morbilidad y mortalidad en niños. En nuestro país, las mismas representaron la principal causa de mortalidad en niños menores de cinco años en los últimos cinco años¹.

El abordaje correcto de las infecciones respiratorias depende de un adecuado conocimiento de los agentes etiológicos responsables². Existe considerable variación en la etiología en diferentes áreas geográficas. En este sentido, esfuerzos considerables se están realizando en diferentes centros hospitalarios de nuestro país para conocer la prevalencia de los diferentes microorganismos. Así, en el caso de las neumonías complicadas, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo b y *Staph.aureus* fueron los principales agentes etiológicos de las neumonías complicadas con empiema pleural en nuestra institución³. Sin embargo, al momento actual no se disponen en el Paraguay de datos sobre el espectro etiológico de las neumonitis en lactantes y, en forma particular, sobre la participación de *Chlamydia trachomatis* en esta patología frecuente en los primeros meses de la vida.

El presente estudio se realizó con el objetivo de determinar la prevalencia de *Chlamydia trachomatis* en niños menores de 2 años hospitalizados con el diagnóstico de neumonitis y definir las características clínicas y laboratoriales de los casos considerados positivos.

MATERIALES Y METODOS

Selección de pacientes

El estudio se realizó entre marzo de 1992 y agosto de 1996. Se incluyeron niños menores de 2 años hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Instituto de Medicina Tropical, de Asunción, Paraguay. Fueron incluidos aquellos pacientes que llenaron los siguientes criterios para neumonitis: tos, taquipnea, retracción de característica progresiva, y

* Departamento de Investigación del Laboratorio Central de Salud Pública y Servicio de Pediatría del Instituto de Medicina Tropical. Asunción, Paraguay.

Correspondencia: Dr. Antonio Arbo, Herrera 1459, Asunción, Paraguay.

evidencia radiográfica de infiltrado pulmonar bilateral difuso con atrapamiento de aire. Aquellos pacientes con otras causas de síntomas respiratorios (ejemplo: neumonía lobar, empiema pleural, aspiración, displasia broncopulmonar o enfermedad cardíaca) fueron excluidos.

Toma de materiales y procesamiento de muestras

De cada paciente se tomó aspirado nasofaríngeo con catéter estéril de polietileno, los cuales fueron remitidos al laboratorio para su procesamiento. Las muestras no procesadas en el día se mantuvieron a 70°C. La detección de *Chlamydia trachomatis* se realizó por inmunofluorescencia directa, procedimiento que detecta la presencia de antígeno. Para este efecto, las muestras se fijaron con metanol y posteriormente se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos con anticuerpos monoclonales específicos dirigidos a la proteína principal de los cuerpos elementales (Patho. Dx, Los Angeles, California). Se consideraron positivas aquellas muestras con 10 o más cuerpos clamidiales fluorescentes. En todos los ensayos se incluyeron controles positivos y negativos proporcionados por el laboratorio de referencia. La sensibilidad y especificidad de este ensayo son superiores al 90%.

Evaluación clínica y laboratorio

Todos los pacientes fueron examinados diariamente por uno de los autores. Se evaluó el grado de dificultad respiratoria, incluyendo la presencia o no de cianosis. Las madres fueron entrevistadas acerca del control prenatal y si se realizaron estudios de secreción vaginal en el embarazo para la detección de *Chlamydia trachomatis*.

En todos los pacientes se realizó recuento sanguíneo de glóbulos blancos, recuento absoluto de eosinófilos y diferencial leucocitario. Se obtuvo radiografía de tórax al ingreso y posteriormente según necesidad.

RESULTADOS

En el período de estudio se incluyeron 85 pacientes que llenaron los criterios de inclusión. En 22 casos (25%) la inmunofluorescencia directa resultó positiva para *Chlamydia trachomatis*. En la *Tabla 1* se resumen las características demográficas de los casos positivos. De los 22 pacientes con neumonía por *Chlamydia*, 18 casos (82%) fueron menores de 3 meses y los restantes 4 pacientes (18%), mayores de 12 semanas. Dentro de la faja etaria de los 3 meses, la mayoría fueron a su vez menores de 8 semanas (15 casos, 70% del total). Por otra parte, sólo un paciente en la presente serie fue mayor de un año (4.5%).

En cuanto al sexo, hubo un ligero predominio del sexo masculino sobre el femenino: 15 y 7 casos respectivamente (relación 2.1 a 1). La gran mayoría de los pacientes, 16 de 22 (73%), fueron de procedencia urbana y sólo 6 casos provinieron del área rural. Por otra parte, en cuanto a la condición socioeconómica de las familias de los pacientes, el nivel fue bajo en 19 casos (86%) y mediano en 3 casos (14%).

La condición nutricional fue analizada en cada caso. La

mayoría de los pacientes, 17 de 22 (77%), fueron eutróficos y sólo 5 pacientes presentaron algún grado de desnutrición. No hubo una considerable variación del número de casos con respecto a las estaciones del año. En este sentido, hubo una similar distribución durante las estaciones de otoño, invierno y primavera (7 casos cada uno) y una llamativa disminución durante el verano (1 sólo caso).

Características clínicas de los casos positivos

En la *Tabla 2* se señalan las características clínicas de los niños que reunieron los criterios clínicos de neumonitis y que presentaron positivo la inmunofluorescencia directa en aspirado nasofaríngeo para *Chlamydia trachomatis*. La mayoría de los niños, 14 de 22 (64%), permanecieron afebriles durante su hospitalización y fiebre solo se constató en 8 casos (36%).

En cuanto a la presencia de conjuntivitis sólo se comprobó en un caso (4.5%). La presencia de congestión timpánica es un hallazgo frecuentemente mencionado en los casos de neumonía por *Chlamydia*. Sin embargo, en nuestra serie no lo hemos podido constatar en ningún caso.

La presencia de taquipnea (frecuencia respiratoria > 60/minuto) fue un hallazgo frecuente en los pacientes y se constató en el 64% de los casos; sin embargo, en el 36% de los pacientes la frecuencia respiratoria se consideró normal o ligeramente aumentada. Un dato llamativo de los casos fue la elevada frecuencia de hipoxemia, que se

TABLA 1
Características epidemiológicas de los casos positivos

| | n | (%) |
|-----------------------------|--------------|------|
| Edad | | |
| < 3 meses | 18 | 82,0 |
| > 3 meses | 4 | 18,0 |
| Sexo | | |
| Mas/Fem | 15/7 (2.1:1) | |
| Estado nutricional | | |
| Eutróficos | 17 | 77,0 |
| Desnutridos | 5 | 23,0 |
| Procedencia | | |
| Urbana | 16 | 73,0 |
| Rural | 6 | 27,0 |
| Nivel Socioeconómico | | |
| Bajo | 19 | 86,0 |
| Bueno | 3 | 14,0 |
| Estaciones del año | | |
| Otoño | 7 | 31,8 |
| Invierno | 7 | 31,8 |
| Primavera | 7 | 31,8 |
| Verano | 1 | 4,5 |

constató en el 82% de los casos y se tradujo en cianosis en el 36% de los pacientes.

Radiografía de tórax de los casos positivos

La radiografía de tórax en los casos positivos habitualmente mostró presencia de infiltrado intersticial bilateral, junto con hiperinsuflación. Ambas características se constataron en el 73% de los casos. En algunos casos se constató además áreas densas compatibles con atelectasia.

Hallazgos laboratoriales

No se observó ningún patrón hematológico característico en los casos estudiados (Tabla 3). El recuento periférico de leucocitos fue menor de 10000/mm³ en el 59% de los pacientes mientras que 9 casos presentaron un recuento mayor de 10000/mm³ (41%).

En cuanto al diferencial, se observó desviación a la izquierda en sólo 6 casos (27%). No hemos podido constatar en la presente serie, la clásica eosinofilia mencionada en otras casuísticas. En este aspecto, sólo 3 pacientes (14%) presentaron un recuento de eosinófilos mayor de 300. Llamativamente, más de la mitad de los casos presentaron presencia de linfocitos atípicos en sangre periférica, hallazgo que se observó en 14 pacientes (64%).

TABLA 2
Características clínicas de los casos positivos

| | n | (%) |
|--------------------------------|----|-----|
| Fiebre | | |
| < 37° | 14 | 64. |
| > 37° | 8 | 36. |
| Conjuntivitis | 1 | 4.5 |
| Otitis | | 0 |
| Cianosis | 8 | 36. |
| Hipoxia | 18 | 82. |
| Frecuencia Respiratoria | | |
| < 60 | 14 | 64. |
| > 60 | 8 | 36. |

TABLA 3
Características laboratoriales de los casos positivos

| | n | (%) |
|---------------------------------|----|-----|
| Hemograma | | |
| G.B. < 10.000 x mm ³ | 9 | 41 |
| > 10.000 x mm ³ | 13 | 59 |
| D.I. | 6 | 27 |
| Eosinofilia > 300 cel x ml | 3 | 14 |
| Virocitos | 14 | 64 |

Antecedentes perinatales

En la mitad de los casos, el embarazo no fue controlado y en aquellos que siguieron control prenatal no se realizó escrutinio de *Chlamydia trachomatis* en ningún momento de la gestación. El nacimiento de los pacientes en su mayoría, 21 de 22 casos (95%), fue por vía vaginal y un sólo caso por cesárea. El parto fue domiciliario en 8 casos (36%) y en 4 madres se obtuvo el antecedente de leucorrea persistente al momento de la hospitalización de los casos. En ellas se determinó la presencia de *Chlamydia* en secreción vaginal, resultando positiva en los cuatro casos. Sólo 2 pacientes presentaron el antecedente de prematuridad (9%).

Tratamiento y evolución de los pacientes

Una vez conocido el resultado, en todos los casos positivos se adicionó eritromicina a los pacientes. La eritromicina se administró por vía oral por falta de disponibilidad de la formulación parenteral de la droga en nuestra institución. La evolución de todos los casos positivos fue satisfactoria y no se observó ningún fallecimiento en la presente serie.

DISCUSION

Chlamydia trachomatis representa uno de los agentes de transmisión sexual más frecuente y constituye una de las principales causas de infecciones perinatales adquiridas^{5,16}.

Aunque la colonización del recién nacido puede ocurrir sin manifestación clínica, las dos mayores consecuencias de esta adquisición perinatal son la conjuntivitis dentro de las tres primeras semanas de vida, que se desarrolla en el 20% a 60% de los colonizados, y la neumonía, en el 3-18% de los casos, habitualmente manifestada entre las dos semanas y los 4 meses de edad^{4,5,16,22}.

En los primeros meses de la vida, las infecciones del tracto respiratorio inferior constituyen una causa importante de hospitalización, morbilidad y mortalidad. Dentro del marco de las afecciones respiratorias de la infancia, las neumonías representan un grupo del espectro con una presentación clínica similar (curso relativamente afebril, tos, taquipnea y radiografía de tórax caracterizada por infiltrado intersticial bilateral con atrapamiento de aire)⁵. Estudios del Primer Mundo indican que *Chlamydia trachomatis* representa uno de los más frecuentes agentes etiológicos de este cuadro, siendo responsable del 25% al 36% de los casos⁶. En Latinoamérica, la información disponible es más escasa^{4,7,8}. En estudios realizados en la Argentina, G. Carballal y col^{4,8} reportaron que el 20% de los casos de neumonía de niños entre 1 y 18 meses tenían evidencia serológica de infección reciente por *Chlamydia trachomatis*, sugiriendo por tanto asociación etiológica. En el Brasil, B. Ejzenberg y col⁷ igualmente enfocaron este aspecto en 58 niños de 1 a 6 meses, y encontraron que *Chlamydia trachomatis* constituyó el 36,2% de los agentes etiológicos.

El conocimiento de la etiología de las neumonías en este grupo etario de niños menores de dos años es aún muy limitado en los países en vías de desarrollo^{18,19,21}, no

contándose información al respecto en nuestro país. Nuestro estudio demuestra una alta prevalencia de *Chlamydia trachomatis* (25%) en niños menores de 2 años con neumonitis. La demostración de la presencia de *Chlamydia trachomatis* se realizó por inmunofluorescencia directa²⁰, método que demuestra la presencia de antígeno específico. Sin embargo, al no realizar la determinación de la respuesta serológica de tipo IgM a *Chlamydia*, que reflejaría infección reciente (respuesta que sería negativa o en títulos bajos en los portadores orofaríngeos de *Chlamydia*),⁹ no podemos desconocer la posibilidad de que la prueba positiva de inmunofluorescencia esté expresando colonización más que infección^{10,11,17}.

La neumonía por *Chlamydia trachomatis* es una enfermedad de los primeros meses de vida. La mayoría de los casos positivos (82%) en la presente serie se observaron en niños menores de 3 meses y principalmente en el subgrupo de niños menores de 8 semanas. En la medida que la edad de los pacientes fue incrementándose, decreció la prevalencia de *Chlamydia*; en este sentido, sólo el 28% de los casos se observaron en niños mayores de 3 meses y un solo caso en el grupo etario mayor de un año. Este hallazgo coincide con lo reportado en otras series; así, en el estudio de Tipple y col¹², de los 41 casos de neumonías por *Chlamydia* en niños menores de 6 meses, todos menos uno, se observaron dentro de las primeras 12 semanas de vida. Igualmente, Carballal y col⁴, estudiando niños menores de 18 meses con infección del tracto respiratorio inferior, encontraron la más alta prevalencia en los niños menores de un mes y 46 de 49 casos positivos (90%) fueron en menores de 1 año.

Desde el punto de vista clínico, la presentación de los casos fue muy similar a lo descrito en la literatura, con algunas particularidades. La ausencia de fiebre en las infecciones respiratorias por *Chlamydia* es un dato extraordinariamente orientador, reportándose una temperatura normal entre el 77% y 100% de los casos. En nuestra serie, el 66% de los niños con neumonías por *Chlamydia* permanecieron afebriles durante toda su hospitalización. Sin embargo, a diferencia de lo reportado en la literatura, la presencia de conjuntivitis (hasta en el 25% de los pacientes) y de otitis (más del 50% de los casos de la serie de Tipple)¹², lo constatamos excepcionalmente (1 sólo caso de conjuntivitis y ningún caso con otitis).

La dificultad respiratoria fue una característica de los pacientes con neumonía por *Chlamydia*. La taquipnea estuvo presente en el 64% de los casos y la mayoría presentó hipoxemia durante la hospitalización. La dificultad respiratoria fue marcada en algunos pacientes, manifestada por la presencia de cianosis (8%). Esta conjunción de síntomas y signos indica que aunque la mayoría de los pacientes con neumonía por *Chlamydia* están moderadamente enfermos, algunos se presentan con síntomas de severo distress respiratorio.

La eosinofilia ha sido reportada como hallazgo frecuente en pacientes anglosajones con neumonía por *Chlamydia*, constatándose en más del 50% de los casos^{13,14}.

Sin embargo, en nuestra serie, sólo el 14% presentaron un recuento periférico $> 300/\text{mm}^3$, lo que coincide con otros reportes latinoamericanos. Así, en la casuística de niños argentinos sólo el 17% de los pacientes con neumonía por *Chlamydia* tenía una eosinofilia mayor de $300/\text{mm}^3$ ⁴. No hemos determinado sistemáticamente niveles séricos de inmunoglobulinas en nuestros pacientes, aunque la elevación de los niveles IgG, IgM o IgA se ha observado frecuentemente asociado a infecciones por *Chlamydia*.

Un hallazgo llamativo en nuestros pacientes ha sido la presencia de linfocitos atípicos, la cual lo hemos constatado en el 64% de los casos. El posible rol de la coinfección por agentes virales no debe pasar desapercibido y en esta asociación no es infrecuente. Así en la serie de Tipple y col¹², en el 32% de los casos de neumonía por *Chlamydia* se aisló además un agente viral. Aún cuando nosotros no hemos realizado estudios sistemáticos de identificación de agentes virales en estos pacientes, la presencia de linfocitos atípicos sugiere que en nuestra población tal asociación sería frecuente. *Chlamydia trachomatis*, es probablemente el patógeno más común de transmisión sexual en el hemisferio occidental¹⁶. Datos serológicos de detección de *Chlamydia* o estudios en secreción endocervical en mujeres en edad de procrear o en embarazadas o de prevalencia de infección clamidial en el Paraguay no se disponen. Sin embargo, el hecho que la mayoría de los casos hayan nacido por vía vaginal, lo que inevitablemente expone al producto a la flora cervical, aunado a que en los 4 casos en que se pudo examinar la presencia de *Chlamydia* en secreción cervical de las madres resultó positivo en todos ellos, indica que en nuestra población la forma de adquisición de la infección sería igualmente por transmisión vertical. Esto sitúa a la infección clamidial como una enfermedad prevenible, lo que indica que deben hacerse suficientes esfuerzos educativos para que en el cuidado prenatal de la mujer embarazada se incluya de rutina la detección de *Chlamydia* y el tratamiento de aquellos portadores. Esta aproximación no solamente es una medida de salud pública, sino que se ha demostrado que es altamente costo-efectiva²². Sin embargo, estas recomendaciones pasan por el tamiz inicial de asegurar mayor educación sanitaria de la comunidad, ya que en nuestra serie en el 50% de los casos los embarazos no fueron controlados.

En resumen, la neumonía por *Chlamydia trachomatis* constituye una enfermedad no infrecuente en nuestro país, en el cual el pediatra general debe pensar frente a aquel niño menor de 3 meses que se presenta con un cuadro de dificultad respiratoria preferentemente afebril, con una radiografía de tórax con imagen intersticial y atrapamiento de aire y datos laboratoriales no sugerentes de infección bacteriana.

BIBLIOGRAFIA

1. Hacia las Metas del Plan Nacional de Acción por la Infancia. Dirección General de Estadística, Encuesta y Censos. Secretaría Técnica de Planificación y Unicef. 1996; 17.

2. Organización Mundial de la Salud. Infecciones respiratorias agudas en las Américas. Magnitud, tendencia y avance en el control. Paltex for health program workers series (25): 3-28, 1992.
3. Lovera D, Moreira V, Arbo A. Pneumonia complicated with empyema pleural effusion in children. Clin Infect Dis 1996; 23: 924.
4. Carballal G, Mahony J, Videla C, Cerqueiro C, Chernesky M. Chlamydial antibodies in children with lower respiratory disease. Pediat Infect Dis J 1992; 11:68-71.
5. Gotman L. Oculogenital Chlamydial Infections. In: Feigin RN, Cherry J, eds. Textbook of Pediatric Infections Diseases. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995; 1838-1846.
6. Numazaki K, Chiba S, Umetsu M. Detection of IgM antibodies of *Chlamydia trachomatis*, pneumonia and psitaci from japanese infant children with acquired respiratory infection. Depart. of Pediatrics, Sapporo Medical College, Japan. In Vivo 1992; 6 (6): 601-4.
7. Eizenberg G, Melles E, Carmo Melles R, Baldacci ER, Okay Y. Aerobic bacteria, *Chlamydia trachomatis*, *Pneumocystis carinii* and cytomegalovirus as agent of severe pneumonia in small infants. Revista Instituto de Medicina Tropical (de Sao Paulo) 1996; 38:9-14.
8. Videla C, Carballal G, Cerqueiro C, Hermida L, Juarez C, Murtag P. Infecciones respiratorias agudas bajas en la población pediátrica: detección de *Chlamydia trachomatis* antígeno. Infectologia microb. clin. J Infect Dis 1982; 146: 530-535.
9. Schachter J, Grossman M, Parvin H Azimi. Serology of *Chlamydia trachomatis* in infants. The journal of infectious diseases 1982; 146(4).
10. Beem MO, Saxon EM. Respiratory tract colonization and distinctive pneumonia syndrome in infants infected with *Chlamydia trachomatis*. New Engl J Med 1987; 296: 306-310.
11. Evaluación de técnicas para el diagnóstico de *Chlamydia trachomatis*. 1988, 22:2.
12. Tipple MA, Beem MO, Saxon EM. Clinical characteristics of afebrile pneumonia associated with *Chlamydia trachomatis*. Pediatrics 1979; 63: 192-197.
13. Harrison HR, English MG, Lee CK, Alexander ER. *Chlamydia trachomatis* in infant pneumonitis. Comparison with matched controls and other infant pneumonitis. N Engl J Med 1978; 298: 702-708.
14. Stagno S, Brasfield DM, Brown MB et al. Infant pneumonitis associated with Cytomegalovirus, *Chlamydia trachomatis*, *Pneumocystis carinii* and *Ureaplasma*: a prospective study. Pediatrics 1981;68:322-329.
15. Weissenbacher M, Carballal G, Avila M, Salomón H, Harisiadi J, et al. Etiology and clinical evaluation of acute lower respiratory infectious in young argentinian children: an overview. Rev Infect Dis 1990; 12.
16. Schacter J. Chlamydial infections. N Engl J Med 1978; 298: 428-435, 490-495, 540-549.
17. Thurcen PJ, Moreland S, Rodden DJ, Merenstein GB, Levin M, Rosenberg A. Failure of tracheal aspirate culture to define the cause of respiratory deteriorations in neonates. Pediat Infect Dis 1993; 560-4.
18. Lagos Zuccone R, Goldenberg E, Maldona A, Vildsola C, Méndez B. Investigación de *Chlamydia trachomatis* mediante inmunofluorescencia directa en lactantes menores de 4 meses. Pediatría (Santiago de Chile) 1987; 30:241.
19. Furuya Ma E, Solorzano F, Rendon E, Zúñiga G, Guerra F, Aranda A. Neumonitis por *Chlamydia trachomatis* en lactantes. Bol Med Hospital Infantil de México 1996; 51:597-600.
20. Hammerschlag MR, Roblin PM, Gelling M, Worku M. Comparison of two enzyme immunoassays to culture for the diagnosis of chlamydial conjunctivitis and respiratory infections in infants. J Clin Microb 1990; 28:1725-7.
21. Saikku P, Ruutu P, Leinonen M, Kleemola M, Paladin F, Tupasi T. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia trachomatis* in acute lower respiratory infections in Filipino children. Am J Trop Med Hyg 1993; 49:88-92.
22. Schachter J, Grossman M. Chlamydia. In: Remington JS, Klein O, eds. Infections Diseases of the fetus & Newborn Infant. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995: 657-667.

Por un niño sano
en un mundo mejor



Sociedad Argentina de Pediatría

JORNADAS REGIONALES

Región Pampeana: 16-18 Abril de 1998. Santa Rosa. La Pampa.

Fecha límite de presentación de trabajos: 1º/IV/98.

Informes: **Filial La Pampa.** San Martín 655 (6300) Santa Rosa, La Pampa. Telefax: (0954) 56203

Región Centro-Cuyo: 17-19 de Setiembre 1998. San Juan.

Informes: **Filial San Juan.** Patricias Sanjuaninas 397, San Juan. Telefax: (064) 275322.
E-mail: saps@interredes.com.ar

Región Litoral: 25-27 de Setiembre 1998. Paraná. Entre Ríos.

Informes: **Filial Río Paraná.** Casilla correo 44, Paraná, Entre Ríos. Telefax: (043) 234910

Artículo original

Efecto de la anemia ferropriva en el lactante sobre el desarrollo psicológico del escolar

Lic. FRANCISCA RIVERA A.*, Dr. TOMÁS WALTER K. **

ARCH ARG PEDIATR 1997/ VOL 95 / SUPLEMENTO 1: 47

RESUMEN

La anemia por deficiencia de hierro es el trastorno nutricional de mayor prevalencia en el mundo y puede afectar el desarrollo psicomotor y la conducta del niño. No hay certeza de la reversibilidad de sus efectos en el largo plazo. Se realizó un estudio transversal a la edad de 10 años de edad, en una cohorte de 64 escolares de condición socioeconómica baja, 34 de los cuales había sufrido anemia por deficiencia de hierro alrededor de la edad de un año y 30 sin dicho antecedente. La evaluación psicológica no mostró las diferencias detectadas previamente, a los 5 años de edad, en habilidades cognitivas y motoras globales. Sin embargo, se encontraron diferencias significativas a favor de los niños libres de anemia al año de edad en aprovechamiento escolar (lenguaje escrito y destrezas específicas: $p < 0,05$); rendimiento escolar (promedio general de notas y educación física: $p < 0,05$); y en el comportamiento en el ámbito escolar (menor dependencia del profesor: $p < 0,01$; y menor frecuencia de solicitud de ayuda en trabajos escolares: $p < 0,05$). Los efectos negativos sobre el desarrollo, asociados a anemia ferropriva a la edad de un año, pueden persistir a los diez años de edad y expresarse en el ámbito escolar.

Palabras clave: anemia ferropénica del lactante, rendimiento escolar.

SUMMARY

Iron deficiency anemia is the most prevalent nutritional disorder in the world. Its effects are associated with delayed psychomotor development and behavior changes on whose long term persistence there still remains uncertainty. Two studies in children aged 5 years have shown continuing lower performances in those with former anemia. To evaluate the long term effects at age 10 years in the same cohort previously examined at age 5 years, we evaluated 64 children, 34 with former anemia and 30 without it. A complete psychological assessment didn't show the differences observed at 5 years in intellectual (IQ) and total motor proficiency, but significant differences were observed in favour of those without antecedent of anemia in reaction time, scholastic achievement abilities (written language and specific skills), scholar achievement (physical education and mean general school grades), and in the scholar behavior. These results suggest that the association between anemia in infancy and negative effects on development continues at 10 years of age, shown mainly at specific behaviors required in the school context.

Key words: anemia, iron deficiency, school performance.

La anemia por deficiencia de hierro constituye el déficit nutricional de mayor prevalencia en la población mundial, situación más acentuada en países de menor desarrollo por la dieta pobre en hierro biodisponible. Por sus altos requerimientos y una dieta relativamente pobre en hierro, la lactancia (6 a 24 meses de edad) es el período más susceptible al déficit de hierro. En Chile, en poblaciones de niveles socioeconómicos bajos, la anemia por deficiencia de hierro se detecta en 25% a 45% de los lactantes de esa edad, etapa que corresponde a la de mayor vulnerabilidad del sistema nervioso central¹⁻³.

La anemia ferropriva en el período de la lactancia se asocia con desarrollo psicomotor inferior, diferencia que —aunque leve— es consistente⁴⁻⁸. Los estudios sobre la persistencia de los efectos de la anemia, una vez tratada, sobre el desarrollo psicológico en el corto y largo plazo, muestran que persisten las diferencias en desmedro de los niños con el antecedente⁴⁻¹⁰. Sin embargo, éstos resultados son objeto de controversias teóricas y metodológicas. En Chile y Costa Rica se ha demostrado que, cuando la anemia ocurre durante los primeros dos años de vida, sus efectos comprometen el desarrollo psicomotor y conductual del lactante, aún después de tratamiento con hierro oral de tres meses de duración, suficiente para corregir la anemia y la mayoría de las mediciones hematológicas^{4,5,8}. La asociación entre anemia ferropriva a la edad de un año y desarrollo, persiste a los 5 años de edad en lo referente a habilidades cognitivas, motoras y conductuales⁹⁻¹¹. Por otra parte, en lactantes de Indonesia se mostró que, si bien la anemia por deficiencia de hierro afectaba al desarrollo psicomotor, el efecto revertía con una terapia de cuatro meses¹². Aún cuando los estudios de seguimiento revelan la persistencia de los efectos de la anemia por deficiencia de hierro a la edad de un año, se cuestiona que en la etapa preescolar la relación causa a efecto tenga una relación lineal, proponiéndose considerar a la afección como un factor de riesgo para el desarrollo psicológico, cuyo mecanismo de acción aún se desconoce.

El análisis que se ofrece a continuación forma parte de un estudio de seguimiento de una cohorte de niños con y sin antecedentes de anemia por déficit de hierro en el primer año de vida, que fueron caracterizados entonces por variables dietarias, antropométricas, de morbilidad y demográficas. Representa un corte transversal a los diez años de edad. Se trata de estudio exploratorio, asociativo,

* Psicóloga. Unidad de Neurofisiología y Psicología del Desarrollo, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.

** Médico. Unidad de Hematología, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.

Trabajo financiado por Nestlé Foundation, Lausana, Suiza y Fondecyt, Chile (proyecto N 1930810).

cuyo objetivo es evaluar a largo plazo el efecto de la anemia temprana sobre el desarrollo psicológico de niños en edad escolar.

MATERIAL Y METODO

En los años comprendidos entre 1982 y 1986, las unidades de hematología, neurofisiología y psicología del desarrollo del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Chile (INTA), realizaron un estudio en terreno de fortificación de los nutrientes con hierro, que incluyó 500 lactantes del área Sur-Oriente de la ciudad de Santiago. La muestra se obtuvo de una población urbana de condiciones socioeconómicas bajas, homogénea en sus características socioculturales y étnicas. Los criterios de selección fueron: peso de nacimiento > de 2 500 g y ausencia de patologías genéticas, neurológicas o metabólicas. Los niños fueron controlados periódicamente en el consultorio de salud de la comunidad. A los 12 meses de edad se realizaron evaluaciones hematológica y psicológica a 240 lactantes de la muestra, que se repitieron luego de tres meses de tratamiento con hierro oral. En este subgrupo se identificaron: 58 niños normales (Hgb > 11,0 g/dl, volumen corpuscular medio <70 fl, saturación de la transferrina 10%, protoporfirina libre eritrocitaria < 100 ug ZPP/dl GR, ferritina sérica < 10ng/ml); 127 niños sideropénicos (Hgb > 11g/dl, y con alteración de al menos un parámetro hematológico), y 55 niños anémicos (Hgb < 11,0g/dl y alteración de 2 ó más parámetros bioquímicos)^{4,8}.

Posteriormente, a la edad de 5 años, se realizó un seguimiento de los niños con y sin antecedentes de anemia (41 y 29 respectivamente), que contempló evaluaciones médica, psicológica y social completas, excluyéndose los que sólo tenían sideropenia por no mostrar éstos diferencias en el rendimiento psicomotor con los sin antecedentes de anemia, y como un modo de enfocar la atención en los casos extremos con respecto a la nutrición de hierro⁹. De los 70 niños evaluados a los 5 años de edad se recuperaron 64 para el presente estudio (95,7%), 34 con antecedente de anemia ferropénica (A) y 30 con un estado nutricional de hierro normal (NA) al año de edad. Cuatro casos se perdieron por cambio de domicilio y dos por rechazo del protocolo (inasistencia a las citaciones). De los 64 niños incorporados, no todos completaron el total de las evaluaciones, debido fundamentalmente a asistencia irregular a las citaciones, cuyos motivos no fue posible investigar. La edad promedio de estos niños fue de 10 años 1 mes y la escolaridad promedio de 4 años, no existiendo diferencias significativas entre casos y controles respecto a ellas.

Los sujetos que conforman la muestra, fueron invitados a participar en este estudio cuando cumplieron la edad de 10 años por intermedio de la misma enfermera de terreno que los había citado a los 5 años. Una vez que los padres firmaron el consentimiento informado, los niños asistieron a tres sesiones de evaluación, de aproximadamente 1,5 horas cada una, con un intermedio de descanso. Las evaluaciones realizadas fueron: 1) capacidad intelectual, mediante la escala de L. Terman y M. Merrill, forma

L-M, utilizándose el análisis de seis factores propuestos por R. Valett (comprensión general, habilidad visomotora, razonamiento aritmético, memoria y concentración, vocabulario y fluidez verbal, y juicio y razonamiento¹³; 2) motricidad, aplicando la prueba de destrezas motoras de R. Bruininks y Oseretsky, para motricidad gruesa y fina¹⁴; 3) integración visomotora, mediante la prueba de K. Beery¹⁵; 4) habilidades psicoeducacionales, empleando la batería de R. W. Woodcock, que ofrece un indicador global respecto al rendimiento en tareas que miden una amplia variedad de habilidades cognitivas y también cuatro indicadores del comportamiento en habilidades de aprovechamiento escolar (lectura, matemáticas, lenguaje escrito, y destrezas específicas requeridas para la lectura, ortografía y resolución de problemas aritméticos aplicados)¹⁶; 5) autoestima, evaluada con la escala de Piers-Harris que lo hace a partir de seis factores (conducta, estado intelectual y académico, apariencia y atributos físicos, ansiedad, popularidad, y satisfacción)¹⁷; 6) presencia de problemas conductuales, aplicando el inventario de destrezas sociales y problemas conductuales de T. Achenbach¹⁸; 7) rendimiento y comportamiento escolar, mediante una guía diseñada específicamente para registrar, en base al informe del profesor jefe, el rendimiento promedio del niño respecto a su curso en las asignaturas de castellano, aritmética y educación física, el promedio general de notas del último año cursado con respecto a sus pares, y sus características en relación a sus compañeros, al trabajo y a la educadora; 8) calidad de la estimulación del hogar, evaluada con el inventario HOME de B. Caldwell y R. Bradley para familias de adolescentes tempranos y que explora seis áreas (ambiente físico, material de aprendizaje, modelos, actividades formativas, variedad de experiencias, y aceptación y respeto por el escolar); 9) Desarrollo neurológico, evaluado con un examen clínico por un especialista en base a una pauta de rastreo elaborada y utilizada por los neurólogos de la unidad de genética y enfermedades metabólicas del INTA; 10) salud física, antropometría y desarrollo puberal, mediante examen clínico y de acuerdo con los criterios del centro Estadounidense de Estadísticas de Salud (NCHS) y los de Tanner; 11) estado nutricional de hierro, utilizando la concentración de hemoglobina, el volumen corpuscular medio y la saturación de la transferrina (se consideró anemia la concentración de hemoglobina menor a 11 g/dl, o la alteración de al menos dos de los criterio antes mencionados, medidos en sangre obtenida por punción venosa); 12) capacidad intelectual de la madre, evaluada con la escala para medición de la inteligencia en adultos de Weschler (abreviada)¹⁹; 13) síntomas depresivos de la madre, evaluada con la Escala CES-D que indaga la frecuencia y duración de síntomas cognitivos, afectivos, conductuales y somáticos asociados a depresión²⁰. Todas las evaluaciones fueron realizadas con los mismos instrumentos aplicados a los 5 años de edad.

Las mediciones psicológicas del niño como de la madre fueron efectuadas por una psicóloga previamente familia-

rizada en el uso de los instrumentos. Las evaluaciones escolares fueron realizadas por una psicopedagoga; las médicas, por especialistas en pediatría o neurología; la antropométrica y la obtención de muestra de sangre, por una enfermera. En todos los casos se aplicó el método de doble ciego a la condición de anemia del niño al año de edad.

Para analizar estadísticamente los datos se utilizó la prueba F para comparar diferencias de promedio entre grupos independientes para distribuciones normales de variables continuas (capacidad intelectual, motricidad, integración visomotora, depresión materna). En caso de obtener una distribución que no fuera normal, se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis. En las mediciones no expresadas

en una medida estándar, como la edad equivalente en las habilidades psicoeducativas y el rendimiento en notas de niños que asisten a establecimientos educacionales distintos, se calculó, en el primer caso, la diferencia entre las edades cronológica y equivalente para cada niño, de manera de controlar la diferencia de edad entre los niños; y en el segundo, la diferencia entre el rendimiento promedio del curso y el promedio del niño en cada caso para controlar la variedad de establecimiento educacional y saber con mejor aproximación la posición del rendimiento del niño con respecto al de su curso. De este modo, un valor numérico menor corresponde a un mejor rendimiento (Ejemplo: promedio general de notas del curso = 5,6; promedio general de notas del niño = 5,8; diferencia 5,6 - 5,8 = -0,2). Para comparar distribuciones de frecuencias en variables nominales se utilizó la prueba de chi cuadrado. Para estimar la fuerza de asociación entre un conjunto de variables y cada variable psicológica dependiente se aplicó un cálculo de regresión múltiple. Para todas las pruebas estadísticas se estableció el nivel de significación p en 0,05, y el de error b en 0,2.

TABLA 1
Rendimiento intelectual y motor en escolares con antecedentes de anemia ferropriva en la lactancia

| | Con anemia ± DE | n | Sin anemia ± DE | n | p |
|-----------------------------------|--------------------|----|--------------------|----|-------|
| Cuociente intelectual | 88,8 ± 9,8 | 32 | 0,7 ± 7,8 | 29 | ns |
| Comprensión verbal | 4,0 ± 13,1 | | 3,0 ± 12,1 | | ns |
| Juicio y razonamiento | 10,5 ± 14,8 | | 7,7 ± 14,9 | | ns |
| Habilidad visomotora | 7,7 ± 17,8 | | 6,7 ± 12,4 | | ns |
| Vocabulario y fluidez | 11,7 ± 18,3 | | 7,5 ± 15,0 | | ns |
| Memoria y concentración | 11,7 ± 13,2 | | 9,7 ± 13,8 | | ns |
| Coordinación motora gruesa | 36,9 ± 9,0 | 32 | 36,3 ± 9,0 | 30 | ns |
| Velocidad al correr | 3,3 ± 4,4 | | 3,3 ± 2,1 | | ns |
| Equilibrio | 17,7 ± 6,2 | | 16,3 ± 6,1 | | ns |
| Coord bilateral | 9,9 ± 3,8 | | 10,1 ± 3,6 | | ns |
| Fuerza | 11,1 ± 5,2 | | 10,9 ± 5,0 | | ns |
| Coordinación motora fina | 40,8 ± 7,6 | 32 | 43,1 ± 9,2 | 30 | ns |
| Tiempo de reacción | 10,3 ± 4,0 | | 13,5 ± 6,8 | | <0,05 |
| Coordinación visomotora | 19,7 ± 3,2 | | 18,5 ± 3,7 | | ns |
| Destreza externalidad superior | 5,2 ± 3,6 | | 5,8 ± 3,6 | | ns |
| Coordinación motora total | 35,8 ± 8,2 | 32 | 36,2 ± 8,0 | 30 | ns |
| Integración visomotora | 7,4 ± 3,0 | 34 | 8,0 ± 3,0 | 30 | ns |

TABLA 2
Rendimiento en habilidades psicoeducacionales y asignaturas de escolares con antecedentes de anemia ferropriva en la lactancia

| | Con anemia ± DE | n | Sin anemia ± DE | n | p |
|--------------------------------|--------------------|----|--------------------|----|-------|
| Habilidades cognitivas | | 33 | | 30 | |
| Lenguaje oral | -5,1 ± 24,4 | | -7,4 ± 14,5 | | ns |
| Razonamiento | 0,6 ± 28,1 | | -2,0 ± 24,4 | | ns |
| Rapidez percept-visual | 30,6 ± 13,4 | | 28,5 ± 16,2 | | ns |
| Aprovechamiento escolar | | 33 | | 30 | |
| Lectura | -37,9 ± 55,7 | | -41,8 ± 45,4 | | ns |
| Matemáticas | 14,6 ± 13,4 | | 11,0 ± 10,2 | | ns |
| Lenguaje escrito | 13,6 ± 19,1 | | 2,5 ± 16,0 | | <0,05 |
| Destrezas | 4,0 ± 23,5 | | -5,4 ± 17,7 | | <0,05 |
| Asignaturas | | 26 | | 29 | |
| Castellano | 0,1 ± 0,6 | | -0,0 ± 0,8 | | ns |
| Matemáticas | 0,3 ± 1,0 | | -0,1 ± 0,8 | | ns |
| Educación física | 0,2 ± 0,6 | | -0,1 ± 0,4 | | <0,05 |
| Promedio general | 0,3 ± 0,6 | | -0,03 ± 0,5 | | <0,04 |

RESULTADOS

La comparación de la capacidad intelectual (CI), la motricidad gruesa (CMG), la motricidad fina (CMF), la motricidad global (CMT), e integración visomotora (VMI), no mostró diferencias significativas entre los niños con y sin antecedentes de anemia. Tampoco en los factores evaluados por la escala de inteligencia. En las destrezas motoras no se observó diferencias en las medidas en CMG, CMF, y VMI, pero el tiempo de reacción fue más lento en los niños con antecedente de anemia que en los controles (13,47 ± 6,84 ante 11,13 ±

TABLA 3
Características de las madres y de la calidad de estimulación en escolares con antecedentes de anemia ferropénica durante la lactancia

| | Con anemia ± DE | n | Sin anemia ± DE | n | p |
|------------------------|--------------------|----|--------------------|----|---------|
| Cociente intelectual | 83,1 ± 12,9 | 25 | 81,2 ± 8,2 | 23 | ns |
| Estímulos en el hogar | 50,4 ± 9,0 | 24 | 57,7 ± 7,1 | 23 | <0,005 |
| Ambiente físico | 56,7 ± 1,8 | | 6,7 ± 1,0 | | <0,03 |
| Material de apoyo | 4,6 ± 2,1 | | 6,8 ± 1,8 | | <0,0009 |
| Modelos | 9,2 ± 2,1 | | 9,7 ± 1,8 | | ns |
| Actividad formativa | 16,1 ± 3,2 | | 17,7 ± 3,3 | | ns |
| Variedad de exposición | 6,2 ± 1,5 | | 7,2 ± 1,1 | | <0,02 |
| Aceptación y respeto | 8,6 ± 1,5 | | 9,6 ± 1,4 | | <0,02 |

3,99 respectivamente, $p < 0,05$) (Tabla 1). En las habilidades psicoeducativas, sólo se observó diferencia significativa en desmedro de los niños con antecedente de anemia en las habilidades de aprovechamiento escolar, relacionadas con el lenguaje escrito ($13,58 \pm 19,08$ ante $2,47 \pm 16,01$, $p < 0,05$); y con destrezas específicas requeridas para la lectura, dictado y resolución de problemas aritméticos aplicados ($4,03 \pm 23,5$ ante $5,37 \pm 17,65$, $p < 0,05$). En el rendimiento escolar, se registró una diferencia en favor del grupo control en el promedio general de notas ($0,29 \pm 0,61$ y $-0,03 \pm 0,49$, $p < 0,05$), y en la asignatura de educación física ($0,22 \pm 0,59$ ante $-0,1 \pm 0,44$, $p < 0,05$) (Tabla 2). Las características conductuales y socioemocionales de ambos grupos no registraron diferencias en la autoestima, las destrezas sociales o la presencia de problemas conductuales, pero los niños con antecedentes de anemia solicitaban con mayor frecuencia ayuda en sus trabajos escolares ($p < 0,05$), y eran más dependientes de la aprobación y apoyo del profesor ($p < 0,01$).

Salud. No se encontraron diferencias en el desarrollo antropométrico (peso/edad, talla/edad y peso/talla), el estado nutricional de hierro actual. El desarrollo puberal (Tanner) no excedió la etapa 1, confirmando que todos los niños eran prepúberes y tampoco se observaron diferencias en el desarrollo neurológico.

TABLA 4
Relación entre anemia, estimulación en el hogar (HOME) y rendimiento en escolares con antecedentes de anemia ferropénica durante la lactancia

| | Anemia (t) | p | HOME (T) | p |
|---------------------|------------|--------|----------|--------|
| Educación física | -2,06 | < 0,05 | -0,62 | ns |
| Lenguaje escrito | -2,43 | < 0,02 | -1,03 | ns |
| Destrezas | -2,06 | < 0,05 | -0,59 | ns |
| Tiempo de respuesta | 1,12 | ns | 2,20 | < 0,05 |

Las madres de los niños de ambos grupos no diferían respecto a la presencia de síntomas de depresión y en capacidad intelectual, pero en cambio la calidad de la estimulación brindada en el hogar (HOME) era menor en el grupo con antecedente de anemia ($50,4 \pm 9$ ante $57,7 \pm 7,1$, $p < 0,005$) (Tabla 3). Las diferencias se centraron en la calidad del ambiente físico, los materiales de aprendizaje, la variedad de experiencias y la aceptación y respeto de los padres hacia el niño.

La fuerza de la asociación específica entre la anemia, la calidad de la estimulación recibida y los rendimientos observados a través del método paso a paso en una regresión múltiple no mostraron asociaciones significativas entre la anemia y la calidad de la estimulación (HOME) con el promedio general de notas, pero sí entre la anemia con el rendimiento en educación física ($p < 0,05$), el lenguaje escrito ($p < 0,02$), y las destrezas en aprovechamiento escolar ($p < 0,05$), no así entre éstas últimas y el HOME. Sólo se observa una relación significativa entre HOME y tiempo de respuesta ($p < 0,04$), anulándose la relación con la anemia (Tabla 4).

COMENTARIO

Estos resultados permiten señalar la persistencia de las diferencias en variables psicológicas a los 10 años de edad, entre los niños con y sin antecedentes de anemia ferropénica. Si bien no se observaron las diferencias detectadas a los 5 años en habilidades globales⁴, éstas se observaron en habilidades o funciones específicas y el rendimiento escolar, todas en desmedro del grupo con antecedente de anemia.

Las diferencias registradas en el largo plazo sobre ciertas habilidades de aprovechamiento escolar y el rendimiento escolar, concuerdan con las de los únicos estudios de características similares en que se también el rendimiento escolar de los niños con antecedentes de anemia por déficit de hierro en la infancia, era significativamente menor²¹, así como también en niños mayores y adolescentes ferropénicos²²⁻²⁴. En escolares tailandeses se había observado que los que tenían anemia ferropénica mostraban un rendimiento inferior en tareas escolares relacionadas con lenguaje, mientras las diferencias observadas en las pruebas matemáticas no alcanzaban el nivel de significación elegido ($p = 0,08$)²⁵. Estos antecedentes permiten postular que el efecto de la anemia por escasez de hierro (ocurra ésta en etapas tempranas o más tardías del desarrollo), podría asociarse en la etapa escolar con alteraciones de funciones más específicas. En ese sentido, se ha señalado que la deficiencia de hierro tendría efectos adversos, más

que en una habilidad mental global, sobre procesos cognitivos determinados²⁶. El menor rendimiento escolar de los niños con antecedentes de anemia en educación física, podría ser, de alguna manera, inconsistente con la ausencia de diferencia observada en la evaluación de la motricidad gruesa. Sin embargo, es posible que la evaluación de dicha asignatura, por provenir de mediciones repetidas realizadas, supuestamente, por una misma persona durante al menos un año, comprometa otro tipo de variables no consignadas. Aún así, parece ser un área más vulnerable en los niños con antecedentes de la deficiencia nutricional. Esto sería consistente con estudios realizados en ratas anémicas ferroprivas (pero transfundidas hasta conseguir una concentración normal de hemoglobina), que demuestran disminución de la fuerza muscular, reducción de los movimientos corporales y menoscabo de la energía física²⁷. También en modelos animales se ha señalado que las áreas del sistema nervioso relacionadas con el control de la actividad motora son ricas en hierro, de modo que cuando ocurre una anemia en periodos de gran crecimiento y desarrollo cerebral, la restitución del hierro cerebral sería muy lenta, persistiendo el déficit en la edad adulta²⁸. Pero pudiese ser que no sólo la anemia ferropriva explicase las diferencias observadas en la actividad física, ya que el modelo que ofrecen los padres en actividad física se relaciona con la que muestran sus hijos. El fomento de la actividad física y la predisposición genética a mayor nivel de ésta también podrían participar en la relación que se comenta²⁹.

Las diferencias en la conducta como escolares de los niños con antecedentes de anemia por escasez de hierro a esta edad, como solicitar ayuda en su trabajo con mayor frecuencia y una actitud más dependiente del educador, no concuerdan con lo registrado sobre dependencia a la de 5 años¹¹. Entonces, se observó que los niños con el antecedente eran más temerosos e inhibidos, en coincidencia con lo que se había visto en ellos durante la anemia⁴. Por otra parte se ha mostrado que lactantes con anemia ferropriva mantienen relaciones de mayor proximidad con su madre y promueven con más frecuencia el contacto corporal con ella³⁰. Si bien estos hallazgos no son comparables, por haberse usado diferentes instrumentos para medir el comportamiento, es posible que las conductas a los 10 años de edad tengan algún antecedente en etapas previas del desarrollo. Así, los lactantes más temerosos, con mayor necesidad de cercanía de la madre, podrían desarrollar patrones de relación con mayor dependencia a figuras de autoridad.

En lo que respecta a la influencia de posibles variables intervinientes, potencialmente de confusión, sobre el efecto de la anemia por deficiencia de hierro sobre el rendimiento, no se encontraron las diferencias observadas a los cinco años en las características depresivas de las madres de los niños con el antecedente, pero la calidad de la estimulación recibida por éstos era menor, tal como había ocurrido también a la edad de cinco años⁹. Otros han observado una asociación similar entre HOME y lactantes

anémicos, la que no persistía en el seguimiento a los 5 años^{5,10}. Al analizar las contribuciones relativas del HOME y de la anemia en los rendimientos observados, se encontró una asociación significativa entre el HOME y la velocidad del tiempo de respuesta, que hacía desaparecer la relación de éste con la anemia. En cambio persistió una asociación significativa entre antecedente de anemia por déficit de hierro y el rendimiento en educación física, en lenguaje escrito y en destrezas de aprovechamiento escolar, que no se observó con el HOME.

El diseño de este estudio, el tamaño de la muestra y la pérdida muestral con respecto a los 12 meses y los 5 años, las mediciones realizadas, los instrumentos utilizados en los distintos momentos de evaluación y la falta de normas estándar para nuestra población, restringen la posibilidad de precisar el papel de la anemia ferropriva en el desarrollo psicológico a largo plazo de niños provenientes de un nivel socioeconómico bajo. Sin embargo sus resultados sugieren la necesidad de estar alertas a los riesgos que la deficiencia temprana pudiese acarrear al desarrollo integral de las personas. ■

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Ríos E, Olivares M, Amar M, et al: Evaluation of iron status and prevalence of iron deficiency in infants. En: Nutrition. Intervention strategies in national development. Ed. B. Underwood. Academic Press, NY, 1983; 35-42.
- Calvo E, Gnazzo N: Prevalence of iron deficiency in children aged 9-24 mo from a large urban area of Argentina. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 534-540.
- Dobbing J: The later development of the brain and its vulnerability. Davis, J.A., Dobbing J. (Ed.), Scientific foundation of pediatrics, University Park/Baltimore. 1982: 744-759.
- Walter T, De Andraca I, Chadud P, et al: Iron deficiency anemia: Adverse effects on infant psychomotor development. *J Pediatr* 1989; 84: 7-17.
- Lozoff B, Brittenham G, Wolf A: Iron-deficiency anemia and iron therapy: Effects on infant developmental test performance. *J Pediatr* 1987; 79: 981-995.
- Lozoff B, Brittenham G, Viteri F, et al: The effects of short term oral iron therapy on developmental deficits in iron deficient anemic infants. *J Pediatr* 1982; 100: 948-952.
- Palti H, Pevsner B, Adler B: Does anemia in infancy affect achievement on developmental and intelligence test? *Hum Biol* 1985; 55: 189-194.
- Walter T: Infancy: mental and motor development. *Am J Nutr* 1989; 50: 655-666.
- De Andraca I, Walter T, Castillo M, et al: Iron deficiency anemia in infancy and its effects upon psychological development at preschool age: a longitudinal study. Annual report for the study of the problem of nutrition in the world. Nestlé Foundation, Lausanne, Switzerland, 1991: 53-61.
- Lozoff B, Jimenez E, Wolf A: Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med* 1991; 325: 687-694.
- De Andraca I, Salas I, De la Parra A, et al: Interacción madre-hijo y conducta del niño en preescolares con antecedentes de anemia por deficiencia de hierro en la infancia. *Arch Latinoam Nutr* 1993; 43: 191-198.
- Idjradinata P, Pollit E: Reversal of developmental delays in iron deficient anaemic infants treated with iron. *Lancet* 1993; 341: 1-4.
- Terman L, Merrill M: Medidas de la inteligencia. Método para el empleo de las pruebas de Stanford-Binet. Tercera revisión,

- Forma L-M, Edit. Espasa-Calpe S.A., Madrid, 1975: 1-505.
14. Bruininks R: Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency. American Guidance Service, Minnesota, 1972: 1-105
 15. Beery K: Administration, scoring and teaching manual for the developmental test of visual-motor integration. Modern curriculum Press. Cleveland, 1982: 1-97.
 16. Woodcock R: Woodcock Spanish psychoeducational battery. Allen. Tex: DLM Teaching resources, 1982: 1-196.
 17. Piers E, Harris D: The Piers-Harris children's self-concept scale (the way I feel my self). Counselor tests and recording, Nashville, Tenn 1969: 1-105.
 18. Montenegro H: Salud mental del escolar. Estandarización del Inventario de destrezas sociales y problemas conductuales en de T. Achenbach en niños de 6 a 11 años. UNICEF, Santiago de Chile, 1983: 1-162.
 19. De Andraca I, Cobo C, Rivera F, et al: Evaluación de la inteligencia a través de formas cortas del WAIS para poblaciones de nivel socioeconómico bajo. Rev Saude Publica 1993; 27: 334-339.
 20. Devins G, Orme C: Center for epidemiological studies depression scale. Kansas, 1985: 144-160.
 21. Palti H, Meijer A, Adler B: Learning achievement and behavior at school of anemic and non anemic infants. Early human development 1985; 10: 217-223.
 22. Webb T, Oski F: Iron deficiency anemia and scholastic achievement in young adolescent. J Pediatr 1973; 82: 827-830.
 23. Pollit E, Leibel R: Iron deficiency and behavior. J Pediatr 1976; 88: 372-381.
 24. Lozoff B, Brittenham G: Behavioral aspects of iron deficiency. Progress in Hematology 1986; 14: 23-53.
 25. Pollit E, Hathirat P, Kotchabhakdi N, et al: Iron deficiency and educational achievement in Thailand. Am J Clin Nutr 1989; 50: 351-357.
 26. Soewondo S, Husaini M, Pollit E: Effects of iron deficiency on attention and learning processes in preschool children: Bandung, Indonesia. Am J Clin Nutr 1989; 50: 667-674.
 27. Massaro T: Effects of iron deficiency on learning nutrition program. Pennsylvania State University, Human Development College. Henderson Human Development building, University park, Pennsylvania. 1981: 16: 808-811.
 28. Dallman P, Siimes M: Brain iron: Persistent deficiency following short-term iron deprivation in the young rat. Brit J Hematol 1975; 31: 209-215.
 29. Moore L, Lombardi D, White M: Influence of parent's physical activity levels on activity levels of young children. J Pediatr 1991; 118: 215-219.
 30. Lozoff B, Klein N, Prabuki K: Iron deficient anemic at play. Dev Behav Pediatr 1986; 7: 152-158.



VI CONGRESO ARGENTINO DE PERINATOLOGIA



Por un niño sano
en un mundo mejor

Sociedad Argentina de Pediatría

Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires

10, 11 y 12 de Septiembre de 1998 • Hotel Intercontinental, Buenos Aires, Argentina

NACER EN EL SIGLO XXI

INVITADOS EXTRANJEROS: José M. Belizar (OPS. CLAP. Montevideo, Uruguay) - Pierre Buekens (University of North Carolina at Chapel Hill, NC, USA) - Avroy Fanaroff (Rainbow Hospital, Cleveland, Ohio, USA) - Robert Goldenberg (University of Alabama at Birmingham, USA) - Frederick Morin III (Children's Hospital, Buffalo, NY, USA) - John Sinclair (Mc. Master University Hamilton, Ontario, Canadá).

TEMAS SELECCIONADOS: Asfixia Perinatal - Prematurez - Controversias - Medicina basada en la evidencia - Aspectos Bioéticos - Perinatología y la Ley - Perinatología y los Costos - Diagnóstico Prenatal - Ecografía en Perinatología - Salud Fetal - Mortalidad Perinatal - Nutrición - Farmacología Perinatal - Tamizaje en Perinatología - Informática - Nuevas Terapéuticas - Infecciones - Embarazo Múltiple - Relación médico-paciente en situaciones conflictivas - Hipertensión Pulmonar - Defectos del Tubo Neural - Hernia Diafragmática Congénita - Seguimiento del RN de Riesgo - Lactancia - Asistencia Respiratoria Mecánica.

INFORMES E INSCRIPCIÓN: Sociedad Argentina de Pediatría

Coronel Díaz 1971 (1425) Capital Federal • Tel/Fax: (54-1) 821-8612 • E-mail: congresos@sap.org.ar

Artículo original

Duração do efeito broncodilatador do salmeterol inalado (pó seco e aerossol dosificador) em crianças com asma aguda

DIRCEU SOLÉ*, MARIA CANDIDA V. RIZZO, ISABEL MOREIRA PORTO***, IRMA DOUGLAS GOMEZ***, FLÁVIO SANO**, MARIA ANTÔNIA L. FIGUEIREDO***, CHARLES K. NASPITZ******

ARCH ARG PEDIATR 1997/ VOL 95 / SUPLEMENTO 1: 53

RESUMO

Estudamos a duração do efeito broncodilatador de diferentes esquemas de tratamento inalatório administrados a crianças em crise leve/moderada de asma (VEF1 entre 50 a 80% do previsto). Esses pacientes receberam salmeterol por aerossol dosificador (SMD; 50 mcg) ou por rotadisk (SMR; 50 mcg) ou Salbutamol (SB; 200 mcg) e foram monitorados a intervalos de tempo variáveis para medida do VEF1 (basal, 30, 60, e a cada 60 minutos até 780 minutos) enquanto se mantivessem acima de 80% do previsto e/ou com incremento de VEF1 em 20% em relação ao basal. Observamos com os grupos SMD e SMR início significativo de broncodilação aos 60 minutos e 9 horas após apenas metade deles se mantinham ainda broncodilatados. O mesmo não ocorreu com o SB, o pico foi observado já aos 30 minutos e a duração foi de até 6 horas para a metade deles. Não observamos diferenças significantes entre os esquemas SMD e SMR. Considerando o salmeterol, este permitiu efeito broncodilatador duradouro e constitui medicação adequada, segundo o recomendado pelos vários consensos para manejo da asma, no tratamento da asma moderada/grave.

Palavras chave: asma aguda, b2 agonista, salmeterol, b2 agonista de longa duração.

SUMMARY

Patients during a mild to moderate acute attack of asthma (FEV1: 50 - 80% of predicted) were treated with Salmeterol MDI - 50mcg or Rotadisk - 50mcg or Salbutamol (MDI -200mcg). The children were followed by Spirometry, measuring FEV1 (basal) and after treatment: at 30 minutes, 60 minutes and thereafter every 60 minutes until 780 minutes, if the patients maintained the FEV1 above 80% of the predicted value and/or an increment of 20% in the VEF1 basal value. The Salmeterol group showed a significant bronchodilation at 60 minutes which was maintained in half of the patients up to 9 hours. This was not observed in the Salbutamol group: the peak bronchodilatation was observed at 30 minutes and the bronchodilation effect was observed in half of the patients up to 6 hours. There were no significant differences between both presentations of Salmeterol. This drug allowed a prolonged bronchodilator effect and is, according to the several consensus on management of asthma, an adequate option in the treatment of moderate to severe asthma.

Key words: acute asthma, b2 agonists, salmeterol, long acting b2 agonists.

INTRODUÇÃO

À semelhança do salbutamol, o salmeterol é um agente beta agonista, do grupo das saligeninas com seletividade pelos receptores b2. Disponível sob a forma de xinafoato de salmeterol, promove broncodilação, *in vivo* e *in vitro*, com até 12 horas de duração, o que o caracteriza como broncodilatador de longa duração¹.

Acredita-se que atue de modo semelhante aos outros agentes beta agonistas de curta duração, para promover broncodilação. Assim, também questiona-se se o seu uso de forma regular poderia estar implicado em agravo da hiperreatividade brônquica².

O salmeterol é recomendado para uso regular no tratamento de pacientes com asma, associado ou não aos corticóides inalados e deve ser administrado em esquema de 2 vezes ao dia. Embora não seja recomendado para o alívio de sintomas agudos, 50 mcg de salmeterol inalados têm se mostrado tão efetivos quanto 200 mcg de salbutamol ou 500 mcg de terbutalino administrados 4 vezes ao dia, assim como teofilina oral, para pacientes em crise leve/moderada de asma¹.

O efeito broncodilatador prolongado faz com que o salmeterol seja particularmente indicado para pacientes com asma noturna; garantindo-lhes melhores controle clínico e qualidade de sono³⁻⁶.

No presente estudo avaliamos a intensidade e a duração do efeito broncodilatador do salmeterol administrado a crianças em crise aguda de asma de leve/moderada intensidade.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Vinte e quatro crianças (6 a 15 anos) portadoras de asma, atendidas por crise aguda (leve/moderada) participaram do presente estudo. Todos os pacientes eram acompanhados no serviço, sabiam utilizar os dispositivos para inalação assim como realizar medições espirométricas de modo adequado.

Além de sintomas característicos, todos os pacientes apresentavam-se à admissão com volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1) entre 50 e 80% do previsto para estatura e idade⁷. Após essa avaliação, foram distribuídos, de modo aleatório, em um dos três esquemas de tratamento inalatório: salmeterol por aerossol dosificador (2 jatos ou 50

* Professor Adjunto e Chefe.

** Pós-Graduados.

*** Estagiários.

**** Professor Titular. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia. Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina. São Paulo, Brasil.

Correspondência: Dr. D. Solé. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia. Rua dos Ottonis 725, VI Clementino, CEP 04025-002, São Paulo, Brasil.

mcg) (SMD); salmeterol por Rotadisk (1 bolha ou 50 mcg) (SMR) ou salbutamol por aerossol dosificador (2 jatos ou 200 mcg) (SB).

Após o tratamento inicial, medidas seriadas do VEF1 foram realizadas aos 30 e 60 minutos e, a seguir, a intervalos de 1 hora pelo prazo máximo de 13 horas ou até que o VEF1 caísse a valores inferiores a 80% do previsto ou o incremento abaixo de 20% em relação ao basal. As medições do VEF1 foram realizadas com o emprego de espirógrafo de fole Vitatrace VT - 130 (Pro-Médico-RJ), sendo anotado o melhor valor de três determinações.

A duração do efeito broncodilatador foi considerada enquanto os valores do VEF1 se mantiveram acima de 80% do previsto e/ou com incremento de 20% em relação aos valores basais.

A análise estatística foi realizada utilizando os seguintes testes estatísticos: análise de variância por postos de Friedman (comparar os valores do VEF1 no decorrer do estudo, em cada grupo de tratamento); Kruskal-Wallis (idades dos pacientes; comparar em cada tempo, até os 360 minutos, a resposta do VEF1 aos diferentes tratamentos); Mann Whitney (comparar os valores de VEF1 entre SMD e SMR nos tempos de 420 a 540 minutos) e Quiquadrado (distribuição segundo sexo) fixando-se em 5% o limite de rejeição da hipótese de nulidade. Os resultados significantes são apontados com um asterisco.

RESULTADOS

Os três grupos foram semelhantes quanto à idade (SMD -10,6 anos, SMR-11,2 anos e SB- 10,1 anos) distribuição dos sexos (SMD - 4 F, SMR -5F e SB - 3F) e valores iniciais do VEF1 (Tabela 1).

A análise dos valores do VEF1 dos pacientes submetidos ao esquema de tratamento SMD revelou que, aos 30 minutos, apenas 3/8 haviam atingido valores superiores a 80% do previsto. Entretanto, a partir dos 60 minutos e até os 420, todos se mantinham broncodilatados. A seguir, a frequência de pacientes broncodilatados foi diminuindo de modo progressivo: 5/8 aos 480; 4/8 aos 540; 3/8 aos 600, 660 e 720 e 2/8 aos 780 minutos (Figura 1). Analisando os valores médios do VEF1, verificamos que o grupo como um todo manteve-se broncodilatado até os 420 minutos (Tabela 1).

Com relação aos pacientes tratados com SMR, verificamos que aos 30 minutos apenas 4/8 já se apresentavam com broncodilatação. Aos 60 minutos, houve aumento significativo do VEF1 em relação ao inicial, e assim se manteve até os 360 minutos. Aos 420 minutos, 2/8 já não apresentavam broncodilatação, o que aumentou com o progredir do estudo: 3/8 aos 480; 5/8 aos 540 e 600; 6/8 aos 660, 720 e 780 minutos (Tabela 1 e Figura 1).

A duração do efeito broncodilatador para os pacientes que receberam SB foi 240 minutos (Tabela 1). Aos 30 minutos, apenas 2/8 dos pacientes não haviam atingido os valores de VEF1 acima de 80% do previsto. Aos 60 minutos o efeito broncodilatador foi significativamente superior ao basal. Aos 300 minutos, 7/8 pacientes mantinham-se broncodilatados, aos 360 minutos 3/8 pacientes, aos 420 e 480 minutos apenas 1 paciente mantinha-se com broncodilatação (Figura 1).

Não observamos, nos três grupos estudados, efeitos colaterais indesejáveis.

DISCUSSÃO

Além de promoverem o relaxamento da musculatura lisa, os agentes b2 agonistas são fármacos potentes na proteção das vias aéreas contra a inalação de estímulos constritores; reduzem o extravasamento do fluido pela microcirculação, inibem a liberação de mediadores pré- formados e recém sintetizados; todas ações essenciais e benéficas quando se pensa em fármaco para o tratamento da asma⁸.

Os agentes b2 agonistas atuam ao se ligar à porção protéica do receptor b2 presente na membrana celular, adjacente à proteína G, ativam a 3'5' monofosfato cíclico de adenosina e posteriormente à proteinoquinase A, que controla o fluxo celular de íons, passo fundamental para o binômio ativação - contração^{8,9}.

Com relação aos agentes b2 agonistas

TABELA 1
Evolução do VEF1 médio (%) e o número de pacientes (n) segundo o esquema de tratamento nos diferentes tempos avaliados

| Minutos | SMD | | SMR | | SB | |
|---------|---------|---|---------|---|---------|---|
| | VEF1(%) | n | VEF1(%) | n | VEF1(%) | n |
| 0 | 68,6 | 8 | 68,1 | 8 | 69,5 | 8 |
| 30 | 79,2 | 8 | 80,5 | 8 | 79,9 | 8 |
| 60 | 83,5* | 8 | 83,4* | 8 | 84,6* | 8 |
| 120 | 85,2* | 8 | 85,9* | 8 | 83,8* | 8 |
| 180 | 83,0* | 8 | 87,0* | 8 | 81,9* | 8 |
| 240 | 83,6* | 8 | 85,8* | 8 | 82,3* | 8 |
| 300 | 84,0* | 8 | 86,2*# | 8 | 77,2 | 7 |
| 360 | 83,4* | 8 | 82,7* | 8 | 75,7 | 3 |
| 420 | 79,7* | 8 | 81,5 | 6 | 82,0 | 1 |
| 480 | 79,8 | 5 | 85,7 | 5 | 68,0 | 1 |
| 540 | 83,8 | 4 | 91,0 | 3 | - | - |
| 600 | 85,1 | 4 | 84,5 | 3 | - | - |
| 660 | 83,3 | 3 | 83,0 | 2 | - | - |
| 720 | 80,0 | 3 | 80,0 | 2 | - | - |
| 780 | 78,0 | 2 | 74,5 | 2 | - | - |

Friedman - SMD (0 até 420) - 0 < 60 até 420 minutos * p < 0,05
SMR (0 até 360) - 0 < 60 até 360 minutos
SB (0 até 240) - 0 < 60 até 240 minutos

Kruskal Wallis - SMD x SMR x SB (0 a 360 minutos) # p < 0,05
300 minutos - SMR > SB
demais tempos SMD = SMR = SB

Mann Whitney (420 a 540 minutos)
SMD = SMR todos os tempos

n = número total de pacientes até 240 minutos, a partir daí são apontados apenas os com broncodilatação.

de longa duração, experimentos *in vitro* têm apontado outros mecanismos de ligação além do acima citado. A habilidade de um antagonista do receptor β_2 adrenérgico em reverter o efeito mio-relaxante do salmeterol, e o retorno desse após a remoção do antagonista da preparação, sugerem que o salmeterol se ligue, com alta afinidade, a uma porção do receptor β_2 não diretamente relacionada à atividade transmembrana. Essa porção é denominada de "exo-site" e parece somente existir nos receptores β_2 ^{1,10}.

Acredita-se que a cadeia lateral N-polar do salmeterol se ligue ao "exo-site" (porção hidrofóbica do receptor β_2 adrenérgico) e o grupo feniletanolamina permaneça livre para estimular a porção ativa do receptor^{1,10}.

Além das ações observadas com os beta agonistas de curta duração, estudos clínicos apontam evidências indiretas de provável ação antiinflamatória do salmeterol, sobretudo em eventos dependentes de alérgenos. É potente inibidor da ativação de mastócitos, inibe a liberação de histamina, leucotrienos (LT) C₄, LTD₄ e prostaglandina D₂ de fragmento de pulmão humano¹¹, diminui a liberação de LTB₄ de neutrófilos humanos¹², de tromboxane B₂ liberado de macrófagos alveolares¹³ e de histamina de basófilos humanos¹⁴. Além disso, é capaz de bloquear o aumento de permeabilidade da microcirculação induzida pelo fator ativador de plaquetas e pela histamina. Tem se mostrado efetivo no bloqueio das fases imediata e tardia induzidas por provocação com alérgeno¹.

A pesar dos estudos experimentais *in vitro* demonstrarem potencial ação antiinflamatória, os *in vivo* às vezes são conflitantes. Dahl et al.¹⁵ acompanharam 12 adultos com asma submetidos a estudo duplo cego cruzado de salmeterol e placebo por período de 4 semanas cada. Verificaram, ao final do estudo, durante o período com salmeterol, redução dos níveis da proteína catiônica eosinofilia do lavado broncoalveolar, além de redução da inflamação no nível da mucosa brônquica. Clinicamente houve redução da hiperreatividade brônquica inespecífica à histamina. O mesmo

não foi observado por Roberts et al¹⁶. Taylor et al.¹⁷ não documentaram a redução da excreção urinária do LTE₄ após provocação com alérgenos, em asmáticos, induzida pelo salmeterol, sugerindo ausência de atividade antiinflamatória.

O salmeterol tem sido recomendado para o tratamento regular de pacientes com asma leve a grave e não para o alívio imediato de sintomas agudos, pois o seu efeito broncodilatador máximo é mais lento quando comparado aos de curta duração¹¹. A duração do efeito broncodilatador tem sido apontada como de pelo menos 12 horas, e, à semelhança dos efeitos colaterais, são dose dependentes.

Machonochie & Foster¹⁸ submeteram pacientes asmáticos a diferentes esquemas de tratamento com salmeterol, salbutamol e placebo, inalados. Verificaram alta frequência de efeitos colaterais (tremor, taquicardia, cefaléia, etc...) com a dose de 200 mcg de salmeterol. Estudos posteriores, avaliando a relação entre dose ideal e efeitos colaterais concluíram por 50 mcg/dose para pacientes com asma leve/moderada^{6,19-21} e 100 mcg/dose para os com asma grave²².

No presente estudo utilizamos apenas a dose de 50 mcg tanto por aerosol dosificador (SMD) quanto por inalador de pó seco (SMR). Nosso intuito foi, além de verificar a duração e intensidade do efeito broncodilatador pelos três esquemas de drogas inalados, o de comparar as duas formas de apresentação do salmeterol. Entre nós, os agentes beta agonistas apresentados sob a forma de pó seco para inalação são recentes. Questiona-se se um paciente em crise aguda teria condições de gerar fluxo inspiratório suficiente para aspirar a droga, presente sob a forma de pó nesses dispositivos. Em estudo anterior, pudemos comparar a resposta broncodilatadora de um agente beta agonista administrado sob a forma de pó seco e de solução para inalação a crianças em crise aguda leve/moderada de asma. Observamos semelhança dos dois esquemas quanto a insucessos, efeitos colaterais e intensidade do efeito broncodilatador²³. O mesmo verificamos no presente estudo.

Na dependência do critério utilizado para determinar a duração do efeito broncodilatador de um agente beta agonista, os resultados podem ser discordantes. Pearlman & Liddle²⁴, em estudo multicêntrico comparativo entre salmeterol, salbutamol e placebo, verificaram, para o salmeterol, pico de ação 60 minutos após a dose de 50 mcg e duração do efeito broncodilatador por 12 horas. Entretanto, se considerarmos a manutenção dos níveis de VEF₁ iguais ou maiores que 80% do previsto, tal duração não superou 6 horas. A maioria dos estudos tem considerado broncodilatação como 15% de elevação do VEF₁ basal.

Em estudos que utilizam provocações específicas ou inespecíficas, os resultados têm sido mais duradouros. Efeito protetor por 12 horas ou mais foi observado em desencadeamentos com exercício²⁵, histamina^{19,26} e metacolina²⁷ ou alérgenos (Holgate, 1991).

Em nosso estudo, verificamos, à semelhança do relatado por outros, pico de broncodilatação aos 60 minutos para os grupos SMD e SMR e aos 30 minutos para o SB. Com relação à duração do efeito broncodilatador, considerando níveis iguais ou superiores a 80% do previsto e/ou manutenção de

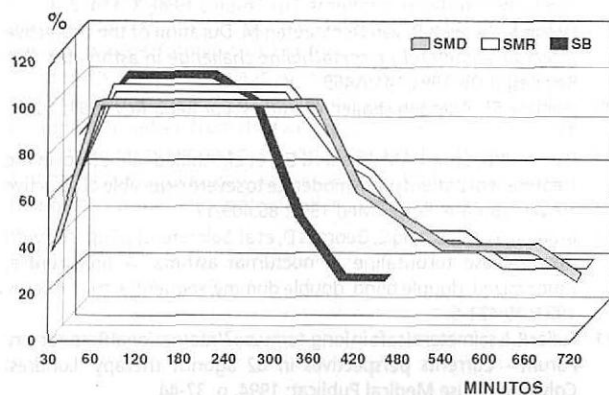


FIGURA 1
Proporção de crianças (%)
com broncodilatação em cada grupo
de tratamento nos diferentes tempos

elevação de pelo menos 20% do VEF1 em relação ao basal, observamos que, aos 240 minutos, metade dos pacientes dos grupos SMD e SMR ainda permaneciam broncodilatados; às 12 horas do estudo apenas 3/8 no grupo SMD e 2/8 do SMR mantinham-se com broncodilatação. Os esquemas SMD e SMR foram semelhantes quanto às variáveis avaliadas. Não observamos maior incidência de efeitos colaterais em todos os grupos avaliados.

A maioria dos estudos multicêntricos realizados envolvem pacientes adolescentes e adultos e todos são unânimes em apontar melhor controle da asma após a introdução do salmeterol em uso de modo regular^{1,4,5,29-31}. Revelados por decréscimo nos escores clínicos, melhora das provas de função pulmonar, maior estabilidade do pico do fluxo expiratório, menor consumo de b2 agonistas de curta duração, menor frequência de distúrbios de sono, entre tantos outros.

Os efeitos cardiovasculares do salmeterol são similares aos do salbutamol, quando empregado em doses recomendadas. Estudos de curta e longa duração não têm demonstrado alterações significantes em nível de eletrocardiograma³², sobretudo em nível de espaço QTc³¹.

Até o presente momento, apesar dos vários estudos multicêntricos realizados, não foram observadas evidências da perda de proteção do salmeterol durante o uso prolongado, bem como agravo da hiperreatividade brônquica²⁷. Todavia, à semelhança do que ocorre com os beta 2 agonistas de curta duração durante uso prolongado, recomenda-se associar ao tratamento com salmeterol uma droga com atividade antiinflamatória e, em períodos de exacerbação aguda, os beta 2 agonistas de curta duração deverão ser empregados.

No nosso meio, o salmeterol tem sido recomendado para crianças com idade superior a 12 anos, portadores de asma moderada/grave sempre associado a corticóide inalado³³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brogden RN, Faulds D. Salmeterol xinafoate. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in reversible obstructive airways disease. *Drugs* 1991; 42:895-912.
- Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li Q. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336:1391-6.
- Fitzpatrick MF, Mackay T, Driver H, Douglas NJ. Salmeterol in nocturnal asthma a double blind, placebo controlled trial of a long acting inhaled b2 agonist. *Br Med J* 1990;301:1365-8.
- Britton M. Salmeterol and salbutamol: large multicentre studies. *Eur Respir Rev* 1991;1:288-92.
- Douglas N, Fitzpatrick MF. Salmeterol: its effects on nocturnal asthma. *Eur Respir Rev* 1991; 1: 293-6.
- Faurischov P. Chronic dose-ranging studies with salmeterol. *Eur Respir Rev* 1991;1: 282-7.
- Polgar G, Promadat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: WB Saunders; 1971.
- Fraser CM, Nelson HS, Middleton Jr E. Adrenergic agents. In: Middleton Jr. E, et al. *Allergy - principles and practice*. 4^o ed. St. Louis: Mosby; 1993. p.778-815.
- Sears MR. The short and long-term effects of b2 agonists. In: Holgate S, et al. *Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment*. London: Academic Press; 1993. p.359-74.
- Holgate S. The future of b agonists In the 48^o Annual Meeting of the American Academy of Allergy and Immunology; 1992, Orlando - Flórida.
- Butchers PR, Vardey CJ, Johnson M. Salmeterol: a potent and long-acting inhibitor of inflammatory mediator release from human lung. *Brit J Pharmacol* 1991;104:672-6.
- Johnson M. The pharmacology of salmeterol. *Lung* 1990; 1: 15-9.
- Bader AJ, Fuller RW. Anti inflammatory effect of salmeterol on human alveolar macrophages. *Amer Rev Respir Dis* 1991; 141:394.
- Kleine-Tebbe J, Frank G, Josties C, et al. Influence of salmeterol, a long acting b2 adrenoceptor agonist, on IgE mediated histamine release from human basophils. *J Invest Allergy Clin Immunol* 1994; 4:12-17.
- Dahl R, Pedersen B, Venge P. Bronchoalveolar lavage studies *Eur Respir Rev* 1991;1:272-5.
- Roberts JA, Bradding P, Walls AF, et al. The influence of salmeterol xinafoate on mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:418.
- Taylor IK, O'Shanghnessy KM, Coudry NB. A comparative study in atopic subjects with asthma of the effect of salmeterol and salbutamol on allergen - induced bronchoconstriction, increase in airway reactivity, and increase in urinary leukotriene E4 production. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 575-83.
- Maconochie JG, Forster JK. Dose response study with high dose inhaled salmeterol in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33:342-5.
- Ullman A, Svedmyr N. Salmeterol, a new long-acting inhaled b2 adrenoceptor agonist: a comparison with salbutamol in asthmatic patients. *Thorax* 1988; 43:674-8.
- Kemp JP, Bierman CW, Bronsky EA, et al. A one week evaluation of salmeterol, a new long-acting b2 adrenergic aerosol for asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 87:474 A.
- Kemp JP, Bierman CW, Cocchetto DM. Dose response study of inhaled salmeterol in asthmatic patients with 24 hour spirometry and Holter monitoring. *Ann Allergy* 1993;70: 316-22.
- Palmer JBD, Hyland ME. Salmeterol in clinical practice: comparator and safety studies, quality of life studies. *Eur Respir Rev* 1991;1:301-3.
- Solé D, Rizzo MCV, Pimentel AF, et al. Sulfato de terbutalino inalado, sob a forma de pó seco (Turbuhaler®) e solução para nebulização em crianças com asma aguda. *J pediatr (Rio J.)* 1995;71:82-87.
- Pearlman DS, Liddle T. Controlling asthma symptoms: Salmeterol compared with salbutamol in large - scale multicentre studies. *Eur Respir Dis* 1994;4:301-5.
- Dhillon DP. Studies in exercise-induced asthma. *Eur Respir Rev* 1991; 1:265-67.
- Campos-Guerra H, Wisiewski A, Britton J, et al. Single dose comparisons of inhaled salmeterol and salbutamol on airway reactivity in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1990; 3: 114, 273.
- Deron E, Pauwels R, van Der Staeten M. Duration of the protective effect of salmeterol on metacholine challenge in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1991;141:A469.
- Holgate ST. Allergen challenge studies. *Eur Respir Rev* 1991; 1:268-71.
- Palmer JBD, Stuart AM, Sheperd GL, et al. Inhaled salmeterol in the treatment of patients with moderate to severe reversible obstructive airways disease. *Respir Med* 1992; 86:409-17.
- Bramaille C, Chastang C, Georges D, et al. Salmeterol compared with slow release terbutaline in nocturnal asthma. A multicentre, randomized, double blind, double dummy, sequential trial. *Allergy* 1991; 49:421-6.
- Fuller R. Is salmeterol safe in long-term use? *International Respiratory Forum - Currents perspectives in b2 agonist therapy*. Londres: Colwood House Medical Publicat; 1994. p. 37-44.
- Nathan RA, Liddle R, Alexander WJ, et al. Salmeterol safety and tolerability. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:515A.
- Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *I Consenso Brasileiro no Manejo da Asma*. São Paulo: BG Cultural, 1994. p.42.

Artículo original**Validación de un puntaje clínico para la detección del Síndrome de sitio frágil del X**

**Dras. MARIA DEL V. TORRADO*, LILIEN CHERTKOFF*, Lic. JORGE HERRERA*,
Lic. LILIANA BIN**, Dras. CRISTINA BARREIRO* y SILVIA TENEMBAUM*****

ARCH ARG PEDIATR 1997/ VOL 95 / SUPLEMENTO 1: 57

RESUMEN

Introducción. El síndrome de sitio frágil del X (Fra-X) es la causa más común de retardo mental heredable. Se manifiesta como retardo mental no asociado a malformaciones congénitas múltiples por lo que es importante definir un criterio clínico para identificar a los varones que deben ser seleccionados para efectuar los estudios específicos de diagnóstico.

Material y métodos. Entre abril de 1989 y abril de 1994, se seleccionaron 229 varones con retardo mental sin diagnóstico específico sobre un total de 3.122 niños con retardo mental que consultaron al Servicio de Genética del Hospital Garrahan, y se les aplicó un sistema clínico de puntaje en base a la combinación de 16 signos clínicos y conductuales adjudicándose un punto por ítem presente. Se les efectuó a todos ellos estudio citogenético para la detección del sitio frágil xq27.3.

Resultados. 18,7% fueron citogenéticamente positivos y 81,3% fueron negativos. A partir de 1993 se realizaron estudios moleculares a 67 niños de ambos grupos con muy buena correlación con los estudios citogenéticos. Un puntaje clínico de 10 puntos o más de nuestro sistema de selección mostró ser efectivo para detectar todos los pacientes con este síndrome.

Palabras clave: Fra-X, retardo mental.

SUMMARY

Introduction. Fragile X syndrome (Fra-X) is the most common cause of inherited mental retardation. Affected patients don't associate multiple congenital malformations. Thus, it is important to define a clinical score in order to select patients for specific diagnostic studies.

Material & methods. Since april 1989 up to april 1994, 229 mental retarded males without specific diagnosis were selected from a total group of 3.122 mental retarded children. A clinical score, with 16 physical and behavioral items was applied to the group, giving one point for each sign. A cytogenetic study looking for the fragile X site (xq27.3) was performed to all of them.

Results. Being positive in 42 males (18.7%), and negative in 183 (81.3%). During the last year molecular studies (Southern Blot) could be done on children from the two groups (total 67). A clinical score of 10 or more points showed a good correlation with the cytogenetic and molecular studies and was present in all the fragile X positives. Moreover, cytogenetic and molecular studies showed high correlation between them.

Key words: Fra-X, mental retardation.

INTRODUCCION

El síndrome de sitio frágil del X (Fra-X) o síndrome de Martin-Bell¹ es la causa más común de retardo mental (RM) heredable y una de las enfermedades genéticas más frecuentes.² Su incidencia es 1 cada 1.000 varones y 1 cada 2.500 mujeres.^{3,4}

Debe su nombre a la presencia de una imagen semejante a una ruptura o sitio frágil en la región Xq27.3 del cromosoma X, en cultivo de linfocitos de individuos afectados.^{5,6}

Si bien su fenotipo es fácilmente identificable en el varón adulto debido a la presencia de macroorquidismo^{1,7,8} y trastornos conductuales,^{3,9,10} el fenotipo específico en el niño es sutil.

El síndrome de Fra-X presenta un patrón de segregación inusual y único para un trastorno génico ligado al X dominante, ya que sólo un tercio de las mujeres portadoras manifiestan algún grado de RM y un 20% de los varones portadores obligados de la mutación son asintomáticos (varones trasmisores normales, VTN), siendo todas sus hijas normales y un porcentaje de sus nietos afectados.^{11,12}

En el año 1991 se identificó el gen FMR-1, blanco de las mutaciones que causan el síndrome de Fra-X¹³ describiéndose la expansión de una secuencia repetida de tres nucleótidos CGG (citosina, guanina, guanina) en la región 5' no traducida del gen.^{13,15} En los individuos normales el número de repeticiones CGG varía de 5 a 50.^{14,16} Los VTN y una cierta proporción de mujeres portadoras poseen de 52 a 200 repeticiones (premutación). Cuando la premutación, de naturaleza inestable, es transmitida por una mujer portadora el triplete CGG tiende a amplificarse a más de 200 repeticiones (mutación completa).¹⁵ Esta secuencia anormalmente expandida está asociada con una metilación anormal y la pérdida de expresión del gen FMR-1 en los individuos afectados.^{17,18} Todos los varones y aproximadamente un 50% de las mujeres que poseen la mutación completa manifiestan retardo mental.

El conocimiento de las bases moleculares permitió desarrollar métodos de diagnóstico directo de la mutación.¹⁹

Ante la ausencia de un fenotipo claramente definido diversos investigadores propusieron criterios clínicos para seleccionar aquellos varones con RM a los que se efectua-

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

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

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

Correspondencia: Dra. M. Torrado. Bufano 1764. (1416) Buenos Aires, Argentina. Fax 582-0374.

ría el examen cromosómico específico. El primero en utilizarse fue el macroorquidismo en pacientes adultos.^{7,8} Posteriormente se agregaron otros signos hasta llegar a 10 criterios de selección.^{20,21}

Como este RM no se asocia a anomalías congénitas groseras, y dado que en la infancia el macroorquidismo no se presenta sino hasta la etapa prepuberal, era nuestra especulación que esta patología estaba subdiagnosticada en pediatría.

Teníamos como hipótesis que existiría una serie de signos clínicos y conductuales en los niños con síndrome de Fra-X que permitirían elaborar un sistema de puntaje de selección y que debería existir una alta coincidencia entre el sistema de puntaje y los hallazgos confirmatorios de laboratorio.

Decidimos por lo tanto conformar un equipo interdisciplinario y elaborar un protocolo utilizando signos clínicos y conductuales de fácil manejo para el pediatra a fin de seleccionar aquellos niños con RM y/o trastornos del lenguaje que justificasen ser estudiados citogenéticamente para confirmar el diagnóstico. Debido a que el estudio citogenético tiene sus limitaciones (no detecta los individuos con permutación y puede tener falsos positivos o negativos), y que la biología molecular brinda información más precisa, en el último año incluimos estos estudios para validar los hallazgos con una metodología actualizada.

Una vez identificados los pacientes con esta enfermedad se investigaron los cocientes intelectuales.

Mientras este proyecto se desarrollaba, se publicaron en la literatura otros programas de selección, mayoritariamente en adultos.^{22,24}

OBJETIVO

Nuestro objetivo fue validar un instrumento clínico pediátrico propio de selección precoz, rápido y económico que permitiera una detección efectiva de los pacientes con RM en los que se justificase efectuar los estudios de laboratorio para identificar el síndrome de Fra-X.

A partir de esta identificación, instaurar un enfoque terapéutico multidisciplinario adecuado y una prevención familiar oportuna.

Población

Desde abril de 1989 hasta abril de 1994 sobre un total de 3.122 niños con RM que concurrieron al Servicio de Genética del Hospital Garrahan seleccionamos 299 varones con RM y/o trastornos del lenguaje sin diagnóstico. Se excluyeron de la muestra aquellos pacientes que tenían etiología génica conocida, causas cromosómicas, embriopatías, secuelas de injuria neurológica, los asociados a anomalías congénitas múltiples y las microcefalias. Se trató de cuatro niños con fenotipo inespecífico a los cuales se les encontraron anomalías cromosómicas (uno con 47,XY, uno con 48,XXYY, uno con un cromosoma 15 isocéntrico y uno con una inversión pericéntrica del cromosoma 15).

MATERIAL Y METODOS

Todos los niños fueron evaluados por un equipo compuesto por una genetista clínica, una neuropediatra, y una psicopedagoga, y el material biológico de laboratorio por un citogenetista y una bióloga molecular.

A estos 225 niños sin diagnóstico que constituyeron la muestra se les efectuó un examen clínico aplicando un sistema de puntaje propio en base a la combinación de 16 signos clínicos y conductuales descriptos por diversos autores^{1,7-10,20,21,25} como presentes en el síndrome de sitio frágil del X. A cada ítem positivo se le asignó un punto en la evaluación.

Puntaje clínico

Los 16 signos que se tuvieron en cuenta fueron:

1. *Herencia familiar compatible con herencia ligada al X.* Este dato fue recogido por anamnesis sobre antecedentes genealógicos.
2. *Talla y perímetro cefálico en percentilo 50 o más.* Se consideró un punto cuando ambos parámetros estaban en el percentilo 50 o por encima. Para esta medición se utilizaron las tablas antropométricas de Lejarraga, H. y Orfila, G.²⁶
3. *Orejas largas.* Medidas con un centímetro metálico. Se consideró positivo cuando el tamaño estaba en percentilo 75 o más.²⁷ (Fotografía 1) (Gráfico 1).
4. *Orejas prominentes.* Se consideró presente este signo cuando estuvieron separadas más de 30 grados del hueso temporal, medido con calibre de Vernier y transportador.
5. *Cara larga:* Medida con calibre de Vernier, desde el apex hasta el mentón. Se consideró positivo cuando la medida estaba en percentilo 75 o más.²⁸ (Fotografía 2).
6. *Paladar alto.* Por evaluación clínica cualitativa.
7. *Callos en dorso de dedos o manos.* Y ocasionalmente en antebrazos. Por observación clínica.
8. *Hiperlaxitud articular metacarpofalángica.* Se consideró positivo cuando evaluando la dorsiflexión pasiva del



FOTOGRAFÍA 1: Oreja larga



**FOTOGRAFIA 2: Cara larga.
Paciente de 7 años**

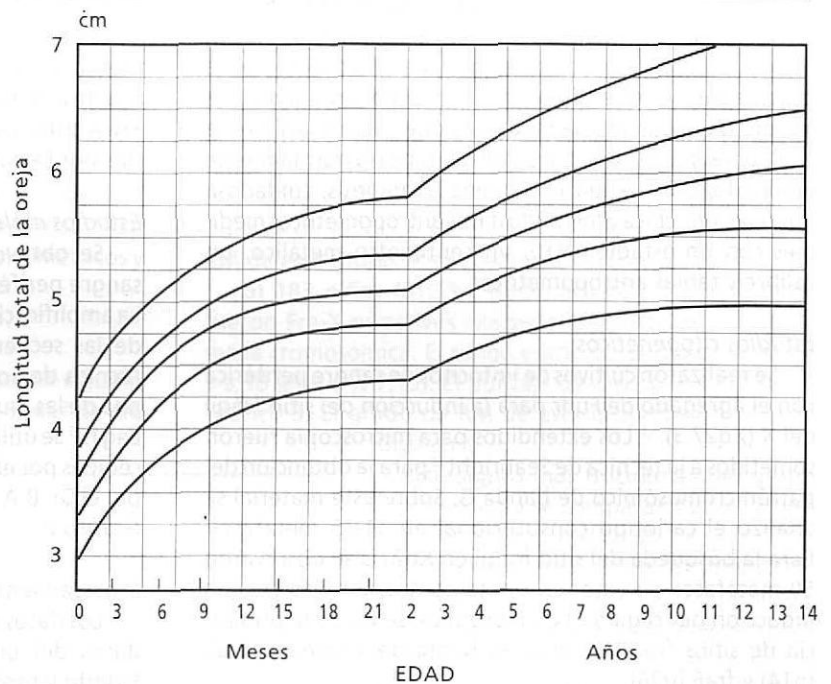


GRÁFICO 1
Longitud de la oreja según edad²⁷



FOTOGRAFIA 3: Hiperlaxitud metacarpofalángica.

- segundo al quinto dedo sobre una superficie plana, la misma era igual o mayor a 90 grados.²⁹ (Fotografía 3).
9. *Depresión del tercio inferior del esternón.* Por observación clínica cualitativa.
 10. *Macroorquidismo.* Se midió con el orquidómetro de Prader considerándose positivo cuando comparado con los estándares por edad y estado superó los valores normales.³⁰
 11. *Pobre contacto visual.* Se manifestó en la actitud de rehuir la mirada del observador.
 12. *Hiperactividad.* Se consideró positivo cuando tenía signos de inquietud (por ejemplo, retorcerse en el asiento, movimientos constantes de manos o de pies, etc) o

conductas motoras inapropiadas (por ejemplo, pararse, correr cuando está en clase o cuando uno le habla).³¹

13. *Estereotipias varias.* Movimientos cortos y rápidos como aleteo de manos, movimientos giratorios y balanceo.
14. *Autoagresiones.* Se consideró positiva la observación de conductas autoagresivas distintas de morderse las manos, tales como golpearse alguna parte del cuerpo con otra o con objetos.

Los signos 11, 12, 13 y 14 se consideraron positivos cuando estaban presentes en el momento de la entrevista (o relatados por los padres, docentes o profesionales relacionados con el niño) y habían persistido por más de 6 meses.

15. *Trastornos del lenguaje.* Se incluyó retardo en la adquisición, trastornos específicos del lenguaje como taquifemia (disfunción de frecuencia y ritmo), trastornos articulatorios de la palabra y ecolalia (lenguaje perseverante).³²
16. *Retardo mental.* La presencia de este signo fue determinada cuando se detectó cualquier tipo de retraso, detención o reversión de las pautas evolutivas por anamnesis y examen clínico. En edad escolar se agregó como parámetro el fracaso en el aprendizaje. En nuestra muestra este ítem fue ampliado con evaluación del CI por ser un protocolo de investigación. El CI fue determinado por la aplicación de tests psicométricos administrados por una psicopedagoga; cuando esto no fue posible se realizó una promediación de las aptitudes motoras, del lenguaje y adaptativas.

Los 16 ítems elegidos en el protocolo clínico fueron seleccionados de acuerdo a reportes bibliográficos y experiencia personal sobre los signos más frecuentemente observados en este síndrome, teniendo en cuenta las edades que abarcaría la muestra y que fueran fácilmente evaluables por el pediatra en un consultorio normalmente equipado, efectuando una buena anamnesis, cuidadosa observación clínica y tomando datos antropométricos medibles con un estadiómetro, un centímetro metálico, un calibre y tablas antropométricas.

Estudios citogenéticos

Se realizaron cultivos de linfocitos de sangre periférica con el agregado de Fudr para la inducción del sitio frágil del X (Xq27.3).^{5,6} Los extendidos para microscopía fueron sometidos a la técnica de Seabright³³ para la obtención del patrón cromosómico de banda G. Sobre este material se analizó el cariotipo constitucional en 11-15 metafases. Para la búsqueda del sitio frágil en Xq27.3 se observaron 50 metafases en varones. Como control interno para la inducción de fragilidad cromosómica, se buscó la presencia de sitios frágiles comunes folato-dependientes fra3 (p14) y fra6 (q26).

El criterio de aceptación de un cultivo como Fra-X

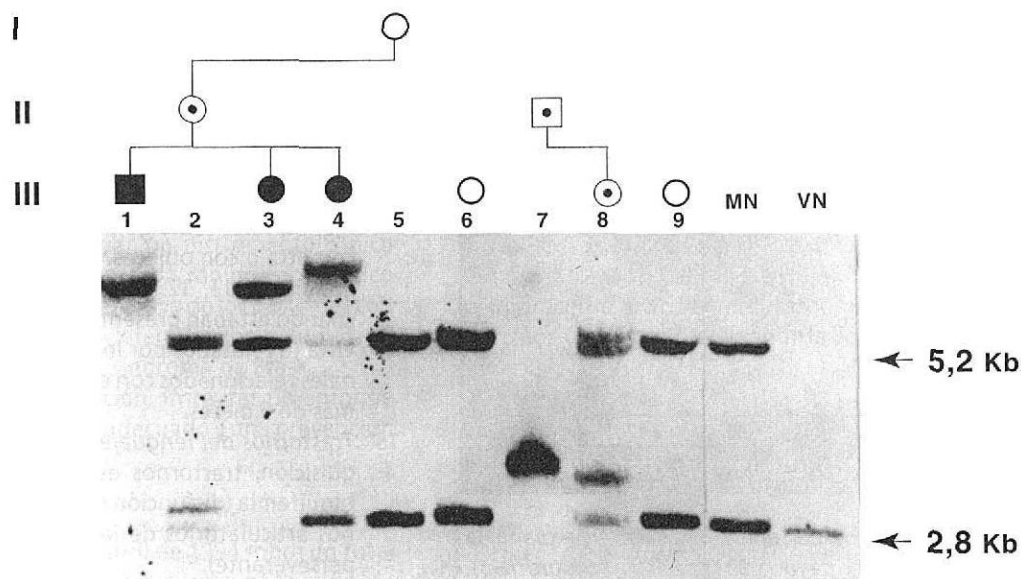
positivo fue la observación de al menos tres (3) metafases con Fra-X en un mismo cultivo o de al menos de dos (2) metafases positivas en dos cultivos consecutivos provenientes de muestras extraídas de diferentes momentos. Estos criterios son algo más exigentes que los recomendados por Dewald y col.³⁴

Estudios moleculares

Se obtuvo ADN genómico a partir de linfocitos de sangre periférica mediante procedimientos estándares.³⁵ La amplificación de la región CGG y el estado de metilación de las secuencias adyacentes fueron analizadas por la técnica de Southern Blot³⁶ realizando digestión simultánea de las muestras con las enzimas de restricción EcoR1 y Eag1.¹⁹ Se utilizaron las sondas StB12.XX y F33 (gentilmente cedidas por el Dr. J.L. Mandel) y pPX6 (gentilmente cedida por el Dr. B.A. Oostra). Patrón de fragmentos explicado en Gráfico 2.

Procesamiento de datos

Los datos obtenidos fueron almacenados en la base de datos del programa de investigación epidemiológica EpiInfo y procesados con sus analizadores estadísticos.³⁷



Las flechas señalan los fragmentos que corresponden al cromosoma X normal: activo = 2,8 Kb e inactivo = 5,2 Kb. Se observa mutación completa en las muestras 1, 3 y 4, permutación en las 2, 7 y 8. En la parte superior de la figura se utilizaron símbolos que describen a los individuos y su relación familiar. Estos símbolos representan:

- | | | | | |
|---|---|-----------------------------------|----|------------------------|
| ○ | □ | mujer/varón no afectados | MN | mujer normal (control) |
| ◐ | ◑ | mujer/varón portadores premutados | VN | varón normal (control) |
| ● | ■ | mujer/varón Fra-X positivo | | |

GRÁFICO 2

Detección de las mutaciones Fra-X y su patrón de metilación en muestras de ADN digeridas simultáneamente con las enzimas EcoRI y EagI

Estudios psicopedagógicos

Los tests usados en los pacientes fueron:

- En pacientes menores de 3 años: Bayley³⁸ y CLAMS³⁹.
- En pacientes mayores de 3 años: hora de juego psicopedagógica,⁴¹ dibujo de figura humana,^{41,42} patrón gráfico,⁴³ Bender^{44,45} y Terman.⁴⁶

En relación al grado de retardo mental se utilizó la escala de CI de Freeman adaptada por Fejerman.⁴⁷ En todos los casos se correlacionaron los tests psicométricos y proyectivos con la historia vital.

RESULTADOS

A los 225 niños seleccionados se les efectuó el estudio citogenético para detección del sitio frágil (Xq27.3). De

acuerdo al resultado del estudio se dividieron en dos grupos:

a) 42 niños (18,7%) pertenecientes a 31 familias fueron Fra-X positivos. Su rango etario fue de 1 a 15 años (\bar{X} 8,31). Trece de éstos eran los únicos afectados en la familia. Uno de los niños Fra-X positivos tenía además una translocación balanceada 4/10 de origen materno. El puntaje obtenido se presenta en el Gráfico 3. El grado de RM de este grupo se puede observar en Gráfico 4.

b) 183 niños (81,3%) pertenecientes a 178 familias fueron Fra-X negativos citogenéticamente sin otra anomalía cromosómica. El rango etario de este grupo fue de 1 a 18 años (\bar{X} 7,15). El puntaje de este grupo figura en Gráfico 3. El grado de RM de este grupo se observa en Gráfico 4.

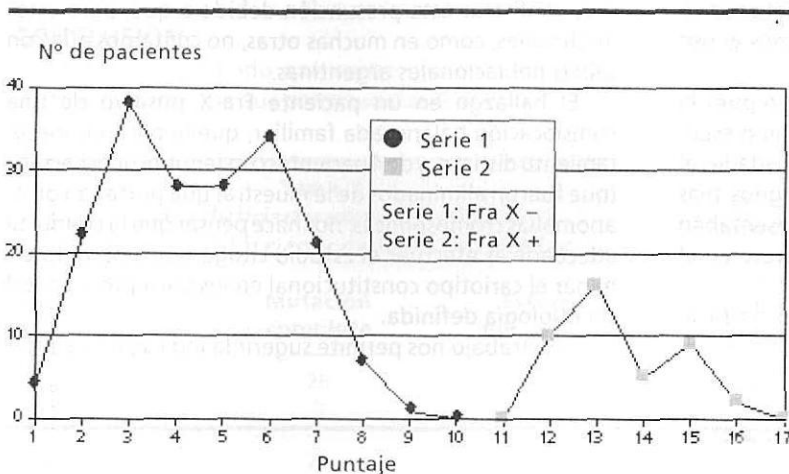


GRÁFICO 3
Comparación del puntaje pediátrico entre varones Fra-X positivos y Fra-X negativos

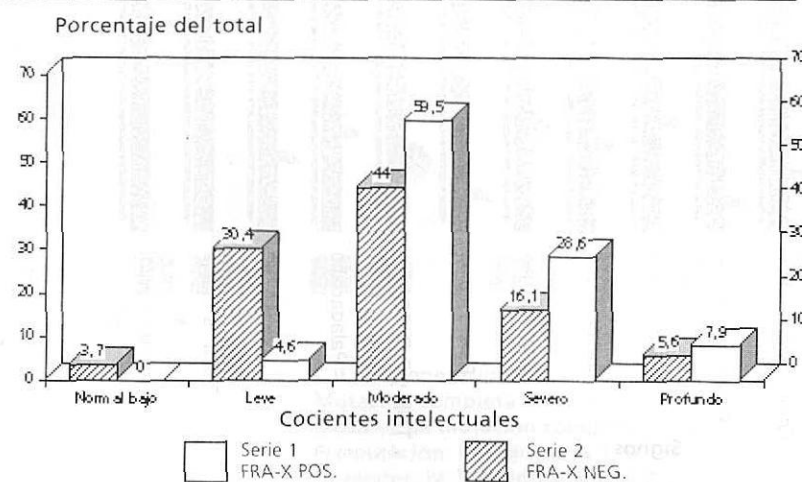


GRÁFICO 4
Comparación de cocientes intelectuales entre varones Fra-X positivos y Fra-X negativos

Los signos más frecuentes del grupo Fra-X positivo se comparan con el grupo Fra-X negativo (Gráfico 5).

Se les efectuaron estudios moleculares a 67 pacientes: 29 pacientes Fra-X positivos citogenéticos y 38 niños seleccionados al azar entre los pacientes del grupo b) que ingresaron al estudio en el último año.

Comparando los estudios citogenéticos con los resultados moleculares, se encontró una coincidencia del 100% en el grupo Fra-X negativo, ya que en ninguno de los 38 se encontró la amplificación de la región CGG. Sólo en uno de los 29 pacientes Fra-X positivos no se encontró la amplificación de la región CGG. Este paciente tenía 12 puntos en nuestro sistema de puntaje y citogenéticamente 2% de expresión de sitio frágil en la primera muestra y 3% en la segunda muestra analizada.

De los 29 pacientes Fra-X positivos investigados molecularmente, 23 presentaron mutación completa, 5 mostraron un patrón mosaico de premutación y mutación completa y en 1 no se observó la amplificación de la región CGG.

Sobre la base de los resultados moleculares se decidió establecer como punto de corte para nuestro grupo el de 10 (diez) puntos del sistema de puntaje. No tuvimos pacientes con puntaje de 10 u 11 puntos, pero preferimos ubicar el punto de corte en 10 para disminuir el riesgo de no detectar niños pequeños con clínica sutil y algún signo aún no presente.

Comparando nuestro puntaje con los estudios cromosómicos la sensibilidad y especificidad fue del 100%. Efectuando lo mismo con la certeza de los estudios moleculares no obtuvimos falsos negati-

vos pero sí un falso positivo (sensibilidad del 100% y especificidad del 97%) (Tabla 1),⁴⁸ lo que está de acuerdo con nuestro objetivo de no dejar pacientes afectados fuera de la selección. El valor predictivo positivo del puntaje con los estudios moleculares fue del 96% y el valor predictivo negativo del 100%.⁴⁹ Por otra parte, con el número de niños Fra-X negativos estudiados molecularmente³⁸ alcanzamos un nivel de confianza estadística del 95%.³⁷ Con este nivel de confianza es posible generalizar este resultado al total de nuestra muestra.

DISCUSION

Contrariamente a lo que sostienen algunos autores,^{24,25,49} estamos convencidos de que existe un fenotipo definido en la infancia, que se trata de una sumatoria de hallazgos que deben despertar la sospecha del médico acerca de esta entidad por lo que recomendamos el uso completo del puntaje propuesto.

Se incluyó el macroorquidismo como criterio pues la consulta pediátrica abarca hasta los 18 años. Como esperábamos en nuestra muestra, por la media de las edades el macroorquidismo no se encontró entre los signos más frecuentes, ya que sólo 3 niños prepúberes lo presentaban (de 8, 9 y 10 años). A partir de los 12 años aparece en el 100% de este grupo.

Se encontró un signo propio no descrito hasta el momento en la bibliografía: los niños con sitio frágil

tienen hallux ancho en un porcentaje mayor que en el grupo control, ya que el 60% de los niños Fra-X positivos lo presentan contra un 16% de los controles.

En nuestra experiencia los callos en manos aparecieron a partir de los 4 o 5 años.

La mayor parte de los RM de origen genético, embriopáticos o seculares tienen generalmente talla y PC en percentilos bajos, mientras que los pacientes con síndrome de Fra-X tienen estos parámetros en percentilo 50 o más, por lo que consideramos que en la infancia es un signo orientador importante para pensar en esta entidad.

No encontramos en nuestra muestra la distancia intercantal interna en percentilos por debajo del 25 como los descriptos en la serie del Estado de Nueva York.²³ Creemos que esto se debe a diferencias raciales. No podemos confirmar esta presunción debido a que, para estas mediciones, como en muchas otras, no contamos aún con tablas poblacionales argentinas.

El hallazgo en un paciente Fra-X positivo de una translocación balanceada familiar, que implica un asesoramiento distinto, y de 4 pacientes con fenotipo inespecífico (que fueron eliminados de la muestra) que portaban otras anomalías cromosómicas, nos hace pensar que la conducta adecuada es efectuar el estudio citogenético para determinar el cariotipo constitucional en los pacientes con RM sin etiología definida.

Este trabajo nos permite sugerir la indicación de efec-

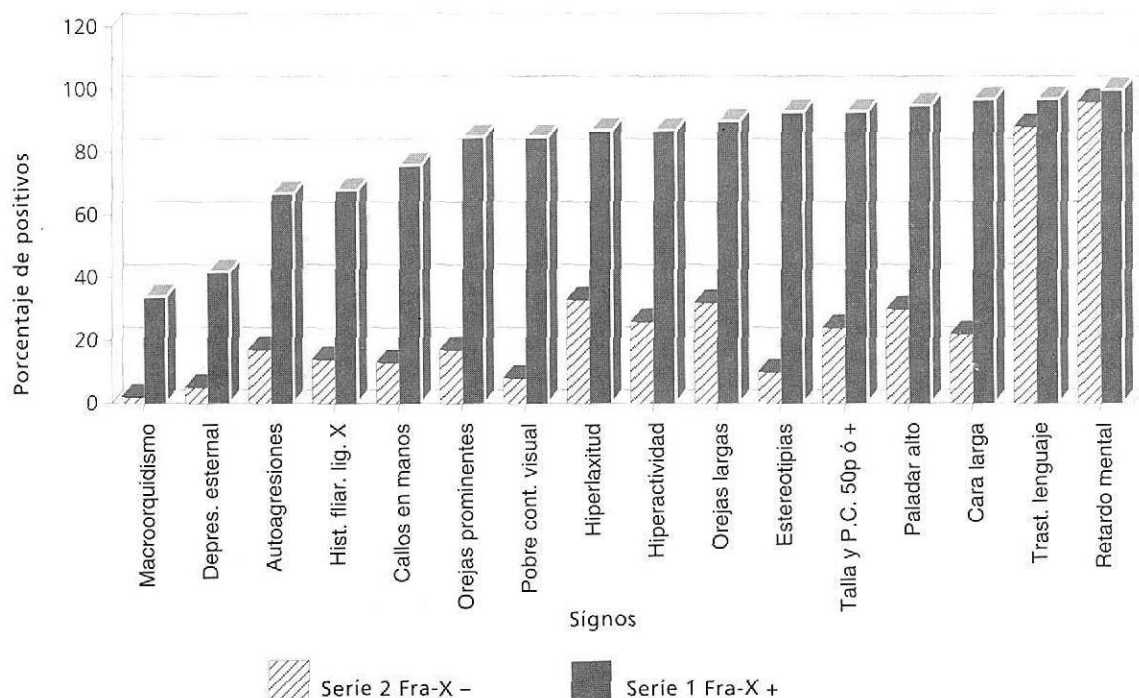


GRÁFICO 5

Comparación de los signos del p.p. en niños con Fra-X positivos y Fra-X negativos

tuar el estudio cromosómico específico y el examen molecular en los pacientes varones que por su fenotipo orientador lo justifiquen (con 10 o más puntos de nuestro sistema).

En las familias estudiadas existían 86 mujeres en edad fértil, en riesgo de ser portadoras de la mutación en sus distintos estados. Los estudios moleculares permitieron detectar en 28 de ellas la presencia de la mutación y en 58 se pudo efectuar un asesoramiento sin riesgo.

El haber constituido un equipo interdisciplinario dentro de una institución pediátrica permitió extender la acción del mismo hacia la familia, conteniéndola, brindando asesoramiento en todas las áreas, detectar otros afectados y portadores en numerosas generaciones e incluso organizar un taller para padres.

CONCLUSION

Hemos comprobado que existe una serie de signos clínicos en la infancia que permiten elaborar un sistema de

puntaje para detectar niños con síndrome de Fra-X. Hubo una alta coincidencia entre los resultados obtenidos con el instrumento elegido y los hallazgos citogenéticos y moleculares. Su uso y difusión permitirá mejorar el diagnóstico y, de esta manera, detectar a las familias en riesgo y a los portadores no afectados.

Este trabajo de investigación permitió establecer un diagnóstico preciso y precoz en 42 pacientes que no lo tenían; la mitad de ellos eran tratados por causas psiquiátricas ignorándose la etiología real de la afección. Pudimos extender entonces el beneficio del estudio específico a sus familias (Gráfico 6), cumpliendo así con otro de los objetivos propuestos: la prevención oportuna.

Agradecimientos

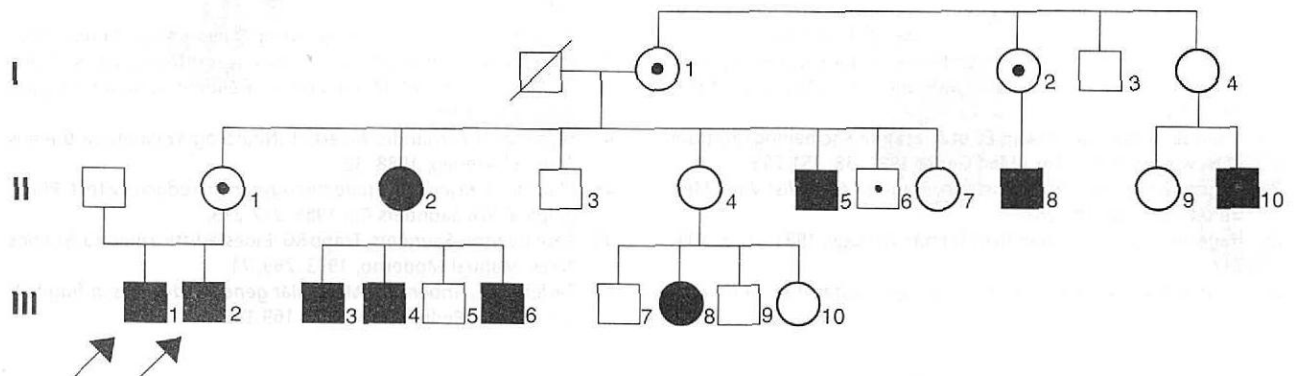
Dr. Alberto Manterola, Lic. Alejandra Visich, Srta. Alejandra Rampazzi. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Martin JP, Bell JA. Pedigree or mental defect showing sex linkage. *J Neuro Psychiatry* 1943; 6: 154-157.
2. Sutherland GR. The enigma of the fragile X chromosome. *Trends Genet* 1985; 1: 108-112.
3. Webb TP, Bundy SE, Thake AL et al. Population incidence and segregation ratios in the Martin-Bell syndrome. *Am J Med Genet* 1986; 123: 573-580.
4. Herbat D, Miller J. Nonspecific X linked mental retardation. The frequency in British Columbia. *Am J Med Genet* 1980; 7: 461-469.
5. Sutherland GR. Fragile sites on human chromosomes. Demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science* 1977; 197: 265-266.
6. Sutherland GR. Heritable sites on human chromosomes. Factors affecting expressions in lymphocyte culture. *Am J Hum Genet* 1979; 31: 125-135.
7. Primrose DA, El-Matmati R, Boyd E et al. Prevalence of the fragile-

| Puntaje | Mutación completa | Estudio mol. normal |
|------------------|-------------------|---------------------|
| 10 puntos o más | 28 | 1 |
| 9 puntos o menos | 0 | 38 |
| Total | 28 | 39 |

Sensibilidad: 100%
Especificidad: 97%



I, II, III: Generaciones.

Mutación completa: III: Individuos 1, 3, 4. II: Individuos 2, 5, 8.

Mosaico de mutación completa y premutación: III: Individuos 2, 6.

Premutación: II: Individuos 1, 6. I: 1, 2.

Normales: III: Individuos 5. II: 3, 7. I: 3.

No estudiados aún: III: 7, 8, 9, 10. II: 4, 9, 10. I: 4.

GRÁFICO 6

Estudios moleculares efectuados en una familia

- X syndrome in an institution for the mentally handicapped. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 655-657.
8. Brondum-Nielsen K, Tommerup N, Dyggve HV. Macroorchidism and fragile X in mentally retarded males: clinical, cytogenetic and some hormonal investigations in mentally retarded males including two with the fragile site at Xq28. *Hum Genet* 1982; 61: 113-117.
 9. Turner G, Daniel A, Frost M. X-linked mental retardation with macroorchidism and the Xq27 Fragile site. *J Pediatr* 1980; 96: 836-841.
 10. Jacobs P, Glovert T. X-linked mental retardation: A study of 7 families. *Am J Med Genet* 1980; 7: 471-489.
 11. Sherman SI, Jacobs PA, Morton NE et al. Further segregation analysis of fragile X syndrome with special reference to transmitting males. *Hum Genet* 1985; 69: 3289-3299.
 12. Sherman SL, Turner G, Robinson H et al. Investigation of the segregation of the fragile X mutation in daughters of obligate carrier women. *Am J Med Genet* 1988; 30: 633-639.
 13. Verkerk AJMH, Pieretti M, Sutcliffe JS et al. Identification of a gen (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a fragile breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991; 65: 905-914.
 14. Kremer EJ, Pritchard M, Lynch M et al. Mapping of DNA instability at the fragile X to a trinucleotide repeat sequence p(CGG)_n. *Science* 1991; 252: 1711.
 15. Heitz D, Rousseau F, Davys D et al. Isolation of sequences that span the fragile-X and identification of a fragile X related CpG island. *Science* 1991; 252: 1097.
 16. Fu Y-H, Kuhl DPA, Pizzutti A, Pieretti M et al. Fragile X site: a polymorphic and highly mutable CGG repeat in the FMR-1 gene. *Cell* 1991; 67: 1047-1058.
 17. Orbelè I, Rousseau F, Heitz D et al. Instability of 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science* 1991; 252: 1097-1102.
 18. Bell MV, Hirst C, Nakahori Y et al. Physical mapping across the fragile X: hipermetilación and clinical expression of the fragile X syndrome. *Cell* 1991; 64: 861-866.
 19. Rousseau F, Heitz D, Biancalana V et al. Direct diagnosis by DNA analysis of the fragile X syndrome of mental retardation. *N Engl J Med* 1991; 325: 1673.
 20. Hagerman RJ, Berry R, Jackson AW et al. Institutional screening for the fragile X syndrome. *Am J Dis Child* 1988; 142: 1216-1221.
 21. Turner G, Robinson H, Laing S et al. Preventive screening for the fragile X syndrome. *N Engl J Med* 1986; 315: 607-609.
 22. Laing S, Partington M, Robinson H et al. Clinical screening score for the Fragile X (Martin-Bell) syndrome. *Am J Med Genet* 1991; 38: 256-259.
 23. Nolin SL, Snider DA, Jenkins EC et al. Fragile X screening program in New York State. *Am J Med Genet* 1991; 38: 251-255.
 24. Hagerman RJ, Amiri K, Cronister A. Fragile X Checklist. *Am J Med Genet* 1991; 38: 283-287.
 25. Hagerman JR. *Encyclopedia of human biology*, 1991; vol 3: 709-717.
 26. Lejarraga H, Orfila G. *Standares de peso, estatura y perímetro cefálico para niñas y niños argentinos desde el nacimiento hasta la madurez*. *Arch Arg Pediatr* 1975; 85: 209-222.
 27. Feingold M, Bossert WH. Normal values for selected physical parameters: an aid to syndrome delineation. The National Foundation March of Dimes 1974; BD: OASX, 13: 1-17.
 28. Hall J, Ursula G, Allanson J. *Handbook of normal physical measurements*. Oxford: Oxford: University Press, 1989: 110-116.
 29. Hagerman RJ, Van Housen K, Smith ACM et al. Consideration of connective tissue dysfunction in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1984; 17: 111-122.
 30. Zachmann M, Sobradillo B, Frank M. Bayley-Pinneau, Roache-Wainer-Tisseu and Tanner height prediction in normal children and in patients with various pathologic conditions. *J Pediatr* 1978; 93: 749-755.
 31. Fejerman N, Arroyo H, Massaro M et al. Autismo infantil y otros trastornos del desarrollo. Buenos Aires: Paidós, 1994; 237-249.
 32. Dudhalter V, Marañón M, Brooks P. Expressive semantic deficit in the productive language of males with Fragile-X Syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 43: 65-71.
 33. Seabright M. The use of proteolytic enzymes for the mapping of structural rearrangements in the chromosomes of man. *Chromosome* 1972; 36: 204-210.
 34. Dewald GM, Buckley DD, Spurbek JL et al. Cytogenetics guidelines for Fragile X studies tested in routine practice. *Am J Med Genet* 1992; 44: 816-821.
 35. Maniatis T, Fritsch EF, Sambrook. *Molecular cloning*. Cold Spring Harbor: Cold Spring Laboratory Press, 1982: 31-58.
 36. Southern E. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol* 1975; 98: 503.
 37. Dean A, Dean J, Burton A et al. *Epi Info version 5. A program on epidemiology for micro computers*. Centers for Disease Control. Atlanta, USA, 1990.
 38. Bayley scales of infant development. The psychological corporation. San Antonio. Harcourt Brace Co: 1993.
 39. Moon A, Pulsifer M, Gopalan R et al. *Clinical adaptative test/ clinical linguistic auditory milestone scale in early cognitive assesment*. *J Pediatr* 1993; 123: 51-58.
 40. Paín S. *Diagnóstico y tratamiento de los problemas de aprendizaje*. Buenos Aires: Nueva Visión, 1982.
 41. Koppitz E. *El dibujo de la figura humana en los niños*. Buenos Aires: Guadalupe 1974.
 42. Rodulfo M. *El niño del dibujo*. Buenos Aires: Paidós, 1993.
 43. Piaget I. *La representación de l'espace chez l'enfant*. París: P U F, 1974.
 44. Bender L. *Test gúestáltico visomotor*. Buenos Aires: Paidós, 1993.
 45. Paín S. *Psicometría genética*. Buenos Aires: Nueva Visión, 1992.
 46. Terman L, Merrill M. *Medida de la inteligencia*. Madrid: Espasa Calpe S.A., 1975.
 47. Fejerman N, Fernández Alvarez E. *Neurología pediátrica*. Buenos Aires: El Ateneo, 1988: 32.
 48. Mausner J, Kramer S. *Epidemiology: an introductory text*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1985: 217-219.
 49. Beth Dawson-Saunders, Trapp RG. *Bioestadística médica*. Buenos Aires: Manual Moderno, 1993: 269, 71.
 50. Tarleton JC, Robert AS. *Molecular genetic advances in fragile X syndrome*. *J Pediatr* 1993; 122: 169-185.