

# SUMARIO

## SECCIONES

### **Editorial**

*Comunicación  
a nuestros lectores* **2**

*Normas de  
presentación* **38**

**Imagen de la portada:**  
*Mi huerto en el Purgatorio*  
Carlos Pacheco



Oleo. 35 x 28. 34NB2005

### **Guías de diagnóstico y tratamiento** **4**

Infecciones y trauma ocular.

Ocular Infections and Trauma.

*Marta Galán, Renzo Bogo, Néstor Murria,  
Laura Curutchet, Vanina Schbib*

### **Actualización** **10**

Las deficiencias de micronutrientes  
y su repercusión en Salud Pública.

Micronutrient Deficiencies. Impact on Public  
Health.

*Ana Varea, Liliana Disalvo, Horacio González*

### **Actualización** **16**

Respuesta a la lesión disruptiva en  
el sistema nervioso central en de-  
sarrollo. Parte II: El tiempo como  
clave diagnóstica.

Response to disruptive lesions in the deve-  
loping central nervous system. Part II: The  
time as a diagnostic key.

*Marta Jones*

### **Caso clínico** **32**

Edema agudo de pulmón como complica-  
ción del Síndrome de apnea obstructiva  
del sueño (SAOS) en un preescolar.

Acute pulmonary edema as a complication of  
the obstructive sleep apnea syndrome  
(OSAS) in a preschooler children.

*Nicolás Fernández Escobar, Fernando Rentería*

# EDITORIAL

## COMUNICACIÓN: A NUESTROS LECTORES

**E**l volumen VIII de Ludovica Pediátrica inicia el año con una serie de cambios estéticos y de forma que aspiran a renovar la revista, darle un tinte localista y ampliar su inserción.

Las secciones más importantes y sus respectivos trabajos se destacan desde la portada. El nuevo Reglamento de Publicaciones adecua su formato y contenido a fin de ser reconocido por otras bases de datos, además de la actual Lilacs, y los títulos y resúmenes son bilingües (español/inglés). En torno a este movimiento los invitamos, como siempre, a que continúen colaborando con la redacción de trabajos para que la publicación de nuestra revista siga siendo periódica, en tiempo y en forma.

Los lectores notarán en la portada la presencia de reconocidos pintores platenses. Iniciamos este primer número del volumen VIII con una obra del artista plástico Carlos Pacheco. Nacido en La Plata en 1932, cursó y completó sus estudios en la facultad de Bellas Artes de la Universidad

## Staff editorial

### ■ Directora

Dra. Herminia Itarte

### ■ Comité de Redacción:

Dr. Hugo Basílico  
Dr. Ricardo Drut  
Dr. Horacio González  
Dra. Marta Jones  
Dr. Néstor Pérez  
Dr. José Pujol

### ■ Comité Editorial Asesor:

Dr. Luis Fumagalli  
Dra. Silvia González Ayala  
Dr. Luis Guimarey  
Dr. Juan Carlos Pernas  
Dr. Mario Rentería  
Dr. Roberto Silber  
Dr. Carlos Torres  
Dr. Aníbal Zaidemberg

### ■ Comité Científico:

Dres.  
Carlos Antelo  
Lidia Costa  
Eduardo Cueto Rua  
Miguel Esteban  
Adriana Fernández  
Celia Ferrari  
Jorge Hauri  
María Herrero  
Susana Larrañaga  
Rosario Merlino  
Carlos Peltzer  
Daniel Pollono  
Ana Rigoni  
Zulma Santucci  
Edgardo Segal  
Cristina Serra  
Nestor Siri

Dirección Asociada de  
Docencia e Investigación:  
Tel. (54-221) 453-5929  
institutoinvestigaciones@hotmail.com

## LUDOVICA PEDIÁTRICA

es una edición trimestral de

### Ediciones de la Guadalupe

Tel/fax: (54-11) 4372-8327

Tel.: (54-11) 4373-6366

[edicionesdelaguadalupe@fibertel.com.ar](mailto:edicionesdelaguadalupe@fibertel.com.ar)

[ludovica@fibertel.com.ar](mailto:ludovica@fibertel.com.ar)

*La reproducción total o parcial  
de los artículos de esta publicación*

*no puede realizarse  
sin la autorización expresa  
por parte de los editores.*

*La responsabilidad por  
los juicios, opiniones,  
puntos de vista  
o traducciones expresados  
en los artículos publicados  
corresponde exclusivamente  
a sus autores.*

Registro de la propiedad  
Intelectual 01818

El volumen VIII N° 1 de  
**Ludovica Pediatría**  
pertenece a los meses de  
enero, febrero, marzo  
de 2006



**EDICIONES  
DE LA GUADALUPE**

**Dirección Editorial:**  
Iris Uribarri

**Diagramación y armado:**  
Eugenia Grané

**Departamento de Publicidad:**  
Jessica Sánchez Voci

Nacional de La Plata, se perfeccionó con Faustino Brughetti, estudió grabado con Hayter en París, y realizó un curso de gráfica en el Croydon College de Londres. Fue uno de los fundadores del "Grupo SÍ". A su valor de artista absolutamente personal y poseedor de una gran técnica, agrega la belleza de sus creaciones, y la trayectoria en etapas que son visibles en la indiscutible evolución de su obra, que él abre con generosidad a sus numerosos discípulos. Continuaremos durante el transcurso del año con la pintura de Lido Iacopetti y la de Norberto Santángelo, a quienes introduciremos entonces con el merecido detalle. A Carlos, Lido y Norberto nuestro más sincero agradecimiento. Intentaremos elegir en la obra de cada uno de ellos la sintonía nada recóndita que mantienen con el mundo infantil, en esa dimensión "en donde los niños descubrieron que lo mágico es posible, que como decía Eluard, hay otro mundo y está en éste" <sup>(1)</sup>.

### Comité de Redacción

1. Lalo Panceira. Tributo Iacopetti-Pacheco al amigo Nelson Blanco. Sala Emilio Pettoruti, Teatro Argentino, La Plata.



**Marta Galán**  
**Renzo Bogo**  
**Néstor Murria**  
**Laura Curutchet**  
**Vanina Schbib**

*Servicio de Oftalmología del  
Hospital de Niños Sor María  
Ludovica de La Plata*

## Infecciones y trauma ocular

### A) Infecciones <sup>(1,2,3)</sup>

#### **ORZUELO**

**CONCEPTO:** es la infección aguda (absceso), de tipo purulenta, de una o más de las glándulas del párpado.

**ETIOLOGÍA:** Staphylococcus aureus

**CLÍNICA:** se presenta como una tumoración en el espesor del párpado, que provoca dolor y edema (hinchazón)

**DIAGNÓSTICO:** puede identificarse un punto amarillo por donde tiende a drenar, sea a nivel de la conjuntiva tarsal, piel de los párpados o alrededor de las pestañas.

**TRATAMIENTO:** calor, compresas húmedas sobre el párpado tres veces (15 a 20 minutos por sesión) por día para favorecer el drenaje del contenido de las glándulas infectadas. Antibióticos locales (p.ej. tobramicina o eritromicina) en forma de ungüento 3 o 4 veces por día, que se coloca en el fondo de saco inferior (desplazar con un dedo la piel del párpado inferior hacia la mejilla y colocar el ungüento entre el globo ocular y el borde libre del párpado).

#### **CHALAZION**

**CONCEPTO:** es una inflamación crónica de una o más glándulas del párpado.

**PATOGENIA:** evolución crónica de un orzuelo.

**CLÍNICA:** se caracteriza por ser un nódulo de consistencia firme e indoloro.

**TRATAMIENTO:** pomadas con antibióticos y corticoides (p.ej. tobramicina/acetato de prednisolona), 3 veces por día por un período no superior a los 10 días. En caso de persistir, derivar al oftalmólogo ya que el uso de corticoides puede aumentar la presión intraocular.

#### **BLEFARITIS**

**CONCEPTO:** es la inflamación de los bordes de los párpados.

**CLÍNICA:** se caracteriza por presentar la piel enrojecida, con escamas y costras si es de tipo seborreica y/o con vesículas si se debe a una infección bacteriana.

**TRATAMIENTO:** limpieza del área afectada y aplicación de un antibiótico local (p.ej. ungüento de eritromicina) 4 veces por

día por un lapso de 10 días. En caso de persistir el cuadro o de producirse nuevos episodios, derivar al oftalmólogo para detectar vicios de refracción y al dermatólogo para evaluar la presencia de dermatitis seborreica.

### **DACRIOESTENOSIS CONGÉNITA** <sup>(3)</sup>

**CONCEPTO:** se debe a la falta de permeabilización del sistema lagrimal a nivel distal en la válvula de Hasner.

**CLÍNICA:** la sintomatología incluye epifora persistente, costras en las pestañas y al presionar el saco lagrimal puede refluir material mucopurulento.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:**

**Conjuntivitis:** ojo rojo y secreción sin epifora crónica.

**Dacriocistitis:** enrojecimiento, dolor y tumefacción por dentro del canto interno; no suele existir al nacimiento.

**Dacriocel e congénito:** tumefacción no inflamatoria de la zona medial al canto interno de coloración azulada; suele existir al nacimiento.

**Glaucoma congénito:** lagrimeo sin secreción ni reflujo.

**TRATAMIENTO:**

**Dacriostenosis congénita:**

- < 9 meses: pomada antibiótica y masajes del saco 4 veces/día
- > 9 meses: sondaje lagrimal

**Dacriocistitis:**

- Niño con buen estado y afebril: amoxicilina-clavulánico: 20 a 40 mg/kg/día oral en tres tomas.
- Niño con mal estado general y febril: hospitalizar con cefuroxima 50-100 mg/kg/día EV en tres tomas.
- Otros: ATB tópicos, analgésicos.

### **CONJUNTIVITIS NEONATAL**

**CONCEPTO:** es la que aparece en el primer mes de vida.

**ETIOLOGÍA:**

2° al 4° día: Química

4° al 7° día: Gonocócica

8° al 10° día: Bacteriana

10° al 15° día: Herpética - Clamidia

**CLÍNICA:**

**Conjuntivitis gonocócica:** conjuntivitis hiperaguda purulenta que es transmitida por la madre tras el parto. Puede complicarse con alteraciones articulares y perforación ocular.

**Conjuntivitis por chlamidia:** conjuntivitis aguda mucopurulenta. Puede asociarse con pannus y cicatrización conjuntival; puede complicarse con infección de vías respiratorias altas y bajas.

**Conjuntivitis por herpes simple:** provoca blefarconjuntivitis vesicular que puede complicarse con queratitis dendrítica.

**DIAGNÓSTICO:** búsqueda de laboratorio.

■ **Gonococia:** Diplococos G-

■ **Herpes:** células gigantes multinucleadas con inclusiones intranucleares.

■ **Clamidas:** inclusiones intracitoplásmicas.

■ Examen biomicroscópico realizado por oftalmólogo.

■ Examen Clínico General.

■ Aislamiento.

**TRATAMIENTO:**

**GONOCOCIA**

■ **Sistémico:** Penicilina; Ceftriazone: 50 mg/Kg/d, 7 días.

■ **Tópico:** Ungüentos y colirios de Penicilina, Tetraciclina.

**Clamidas**

■ **Sistémico:** Eritromicina oral 50 mg/kg/d, 15 días.

■ **Tópico:** Ungüento de eritromicina; Tetraciclina; Sulfacetamida.

**Herpes simple:** aciclovir tópico 5 veces por día. Asociar aciclovir sistémico.

**PREVENCIÓN:** instaurar la profilaxis oftálmica por vía tópica en el momento del nacimiento de la conjuntivitis gonocócica. Se podrá utilizar gotas de eritromicina al 0,5%, o un colirio de iodopovidona al 2,5 %.

### **CONJUNTIVITIS**

**CONCEPTO:** inflamación aguda de la conjuntiva, caracterizada por edema, hiperemia (ojo rojo) y secreción.

**ETIOLOGÍA:** bacterianas, Virales, Alérgicas.

**CLÍNICA:**

- **Bacterianas:** secreción mucopurulenta (se pegan las pestañas).
- **Virales:** secreción acuosa, adenopatía preauricular.
- **Alérgicas:** secreción mucosa, picazón intensa.

**TRATAMIENTO:**

- **Bacterianas:** ATB de amplio espectro.
- **Virales:** lavados frecuentes, aislamiento, ATB locales de amplio espectro.
- **Alérgicas:** compresas de agua fría, antihistamínicos tópicos. En los casos severos se puede agregar un corticoide tópico.

**UVEITIS** <sup>(5)</sup>

**CONCEPTO:** inflamación del tracto uveal: iris, cuerpo ciliar y coroides.

**ETIOLOGÍA:**

- **Anterior (iridociclitis):** Idiopáticas, ARJ, Herpes, TBC, Toxoplasmosis, Inmunológicas.
- **Intermedia:** Inmunológicas, Toxoplasmosis
- **Posterior:** Toxoplasmosis; Toxocariasis, CMV, Herpes TBC.

**CLÍNICA:**

**Anterior:** visión borrosa; ojo rojo, dolor; fotofobia.  
**Intermedia y Posterior:** Visión borrosa.

**DIAGNÓSTICO:** examen ocular; Laboratorio (Hemograma completo, serología específica; PCR); Rx de Torax.

**TRATAMIENTO:**

- **Local:** Ciclopérgicos; Corticoides.
- **Sistémicos:** según etiología.

**GLAUCOMA CONGENITO** <sup>(4)</sup>

**CONCEPTO:** detención del desarrollo del ángulo camerular que lleva a una obstrucción en los conductos de salida del humor acuoso, causando aumento de la presión ocular y consecuentemente atrofia del nervio óptico, alteración corneal y alargamiento del largo axial del ojo.

**CLÍNICA:** Epifora, Fotofobia, Edema corneal (corneas blancas), aumento de los diámetros corneales (de 10,5 a 12 mm o más).

**DIAGNÓSTICO:** examen ocular, ecometría, tono-

metría bajo anestesia general, gonioscopía.

**TRATAMIENTO:**

- **Médico:** temporario mientras se espera el tratamiento quirúrgico. B-bloqueantes tópicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica (Acetazolamida 10 mg/kg/día V.O)
- **Quirúrgico.**

**CELULITIS** (6,7,8)

**CONCEPTO:** proceso infeccioso inflamatorio agudo de los tejidos orbitarios delante y detrás del septum orbitario.

**ETIOLOGÍA:**

- **Extensión desde estructuras periorbitarias:** sinusitis crónica. Etmoiditis, la más común. (Streptococo pneumoniae, stafilococos Aureus, < 5 años Haemphylus Influenzae)
- **Exógenas:** post traumáticas, post quirúrgicas.
- **Endógenas**
- **Intraorbitarias:** dacrioadenitis, endoftalmitis.

**CLÍNICA:**

- **Celulitis preseptal:** edema inflamatorio que cierra la hendidura palpebral, agudeza visual, reflejos pupilares y motilidad conservada.
- **Celulitis orbitaria:** síntomas sistémicos, Proptosis, quemosis, limitación y dolor en los movimientos del globo. Disminución de agudeza visual.

**COMPLICACIONES:** absceso subperióstico, absceso orbitario, trombosis del seno cavernoso.

**DIAGNÓSTICO:** laboratorio básico, Hemocultivos, Neuroimágenes (TC de cráneo y órbita). Interconsulta con ORL.

**TRATAMIENTO:**

- **Preseptales leves:** Ambulatorio: Cefalosporinas de 1º o 2º Generación.
- **Preseptales severas y orbitarias:** Internación del paciente: Ceftriaxona 1 o 2 grs y Vancomicina: 0,5 a 1 grs cada 12 hs EV.

Si se sospecha anaerobios: Metronidazol.

Si se sospecha Haemophylus Ampicilina y Clo-ranfenicol.

La duración del tratamiento dependerá de la respuesta clínica.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE OJO ROJO:

	<b>Conjuntivitis Aguda</b>	<b>Erosión/Ulcera</b>	<b>Uveitis</b>	<b>Glaucoma Agudo</b>
Dolor	sensación de cuerpo extraño o de arena en los ojos	intenso, fotofobia	intenso	intenso-vómitos
Visión	normal	disminuída según el tamaño y localización de la ulcera	disminuída	muy disminuída
Congestión	superficial <sup>(1)</sup>	ciliar periquerática <sup>(2)</sup>	ciliar periquerática <sup>(2)</sup>	mixta
Secreción	abundante	epífora activa	epífora activa	epífora activa
Córnea	normal	solución de continuidad	normal	turbia por el edema (córneas blancas)
Presión	normal	normal	baja, normal o elevada	muy elevada
Diagnóstico	- bacterianas: secreción mucopurulenta - virales: secreción acuosa, adenopatía preauricular	instilar Fluoresceína al 1%, se observa la ulcera que se tiñe de color verde	- clínico: examen con lámpara de Hendidura	- clínico: se debe realizar tonometría bajo anestesia general
Tratamiento	- paños fríos - lavaje con agua hervida hasta eliminar secreciones. - colirios con ATB (Eriomicina, Tobramicina)	Pomada con ATB + Oclusión	- colirio ciclopéptico (tipo Atropina) - corticoide local	- médico: Acetazolamida 10 a 15 mg/kg/día VO Hipotensores locales - quirúrgico.
Conducta	si no cede en 7 días referir	con úlcera corneal referir	suele asociarse a otras patologías generales (TBC, artritis reumatoidea juvenil, sarcoidosis, sífilis, etc). Referir inmediatamente al oftalmólogo.	derivar de inmediato al especialista

(1) Congestión conjuntival superficial: dilatación de los vasos superficiales de la conjuntiva, preferentemente vasos periféricos que a veces llegan al limbo, fácilmente desplazables sobre la esclera y de fácil reconocimiento.

(2) Congestión conjuntival profunda (ciliar o periquerática): es una ingurgitación pericorneal, de tono rojo azulado y de situación profunda, en la que no se logra distinguir los vasos entre sí. La zona congestionada no puede ser desplazable con un hisopo. Indica una afección seria por el compromiso de estructuras oculares profundas.

## B) Traumatismos <sup>(9,10,11,12)</sup>

### 1. LACERACIONES PALPEBRALES

Se clasifican según esté comprometida la vía lagrimal o no.

CAUSAS: mordeduras de perro (más frecuente) - alambres - picaportes - ramas y palos.

TRATAMIENTO:

- ATB de amplio espectro
- Antiinflamatorios
- Antitetánico
- Antirrábico
- Quirúrgico (habitualmente posterior a las 48 hs. del trauma)

### 2. LESIONES QUÍMICAS

ALCALIS

- Amoníaco (NH<sub>3</sub>)
- Lavandina (NaOH)
- Soda Caústica o Potasa
- Cal

ÁCIDOS

- Sulfúrico (baterías)
- Sulfuroso (refrigerantes)
- Clorhídrico
- Acético

El pronóstico depende del grado de exposición, el agente y la magnitud del mismo.

TRATAMIENTO:

- Lavar con agua abundante
- Anestésico local (anestalcon o poencaina)
- Debridar el tejido necrosado
- Eliminar partículas causales
- Lágrimas (sin conservantes)
- ATB tópicos
- Cicloplégicos (dilatan la pupila)
- Corticoides (por aproximadamente 15 días)
- Drogas antiglaucomatosas?
- Quirúrgico

### 3. CUERPOS EXTRAÑOS EN CÓRNEA Y ÚLCERAS DE CÓRNEA

La conducta ha tomar con un paciente que se sospecha esta patología es:

- Anestésico tópico.

- Fluoresceína o Solución de Grant.
- ATB en ungüento tópico.
- Oclusión ocular y control en 24 hs por especialista.

### 4. HIPEMA

Es la "colección" de sangre en la cámara anterior del ojo, que de acuerdo a la cantidad se mide en grados, que van desde un grado microscópico al hipema total.

CAUSAS: piedras - coquitos - pelotas - tizas - ramas y palos - otros.

TRATAMIENTO:

- No dilatar
- Reposo absoluto a 45 grados
- Oclusión de ambos ojos
- Corticoide IM
- Antiglaucomatosos?
- Quirúrgico

### 5. HERIDAS PERFORANTES

Son las lesiones que interesan alguna estructura del globo ocular, por lo tanto estas se clasifican en:

- Conjuntivales
- Corneales
- Esclerales

CAUSAS: alambres - piedrazas - armas de fuego - palos y ramas - accidentes automovilísticos - utensilios de cocina - otros.

ESTUDIOS PREVIOS A LA CIRUGÍA:

- RX (para descartar cuerpo extraño metálico intraocular).
- Laboratorio básico, Hemostasia, ECG con riesgo quirúrgico al ingreso.

TRATAMIENTO:

- Antitetánico
- ATB de amplio espectro
- Quirúrgico

### 6. FRACTURAS ORBITARIAS

Trauma del piso orbitario. Pared interna. Del techo. Del vértice. De la pared externa.

EXAMEN FÍSICO: podemos observar: enoftalmos, ptosis y deformaciones faciales.

MOTILIDAD: evaluar presencia de diplopia y limitaciones de la excursión del globo ocular.

**TRAUMATISMO DEL PISO**

Es el traumatismo más frecuente de todos. La fractura puede ocurrir en forma pura, cuando se fractura el piso (tipo Blow-out) o asociada a la fractura del malar.

La fractura Blow-out ocurre cuando el aumento de la presión intraorbitaria fractura el tercio medio del piso de la órbita (zona más débil).

**CLÍNICA:**

- Diplopía: se visualiza en los movimientos verticales manifestándose en la elevación (el ojo no sube). Se produce debido al atrapamiento del recto inferior herniado hacia el seno maxilar.
- Enoftalmos: por herniación de los tejidos orbitarios a los senos paranasales.
- Alteración de la sensibilidad: hipoestesia en la región malar por afectación del territorio del nervio infraorbitario.

**DIAGNÓSTICO:** ante la sospecha de una fractura de paredes orbitarias solicitar RX (mentonasoplaca) y TC de órbita con cortes axiales y coronales (ponen de manifiesto las fracturas de piso y de techo orbitario).

**TRATAMIENTO:** ATB sistémicos de amplio espectro, hielo local las primeras 24 hs.

La mayoría de las diplopias iniciales remiten a la semana o 15 días; el paciente requerirá cirugía ante diplopía persistente o presencia de enoftalmos estéticamente inaceptable.

**bibliografía**

1. Kansky Jack. Oftalmología Clínica 4° ed Madrid, Barcelona, Londres, Orlando, Tokio: Harcourt; 2000.
2. Brunzini R, Di Roco Módulo 4: Conjuntivitis y blefaritis. Maestría en Oftalmología a Distancia de la Universidad Católica de Salta. Consejo Argentino de Oftalmología 4° Edición 2003.
3. Boger W, Petersen R. Oftalmología pediátrica. En Pavan-Langston. Manual de diagnóstico y terapéutica oculares 3° Edición. Ediciones científicas y técnicas, SA.1993 p 297.
4. Sampaolesi R .Glaucoma 2° Edición. Editorial Panamericana 1991.
5. Belfort R, Couto C, Martinez Castro F .Uveitis Sinopsis diagnóstica y terapéutica. Editorial Ciba Vision Ophthalmics Latinoamérica. 1997.
6. Harris g, Schwiesow T Acute Proptosis in Childhood Vol 2 Chapter 27 Duane`s Clinical Ophtalmology on CD ROM 2003.
7. Wulc A Orbital infections Vol 2 Chapter 34 Duane`s Clinical Ophtalmology on CD ROM 2003.
8. Heindrich Ana. Módulo 10 Celulitis preseptal y orbitaria. Maestría en Oftalmología a Distancia de la Universidad Católica de Salta. Consejo Argentino de Oftalmología 4° Edición 2003.
9. Ocular traumatology in the infant. Dureau, P, De Laage, De Meux P. Arch Pediatr 2004 Oct; 11(10) 1258-67.
10. Wagoner M, Kennet R. Lesiones químicas. En Shingleton B, Hersh P, Kenyon K. Traumatismos oculares. 1°ed. España. Ediciones Mosby; 1992 p 79.
11. Shingleton B, Hersh P. Hipema traumático. En Shingleton B, Hersh P, Kenyon K Traumatismos oculares. 1°ed. España. Ediciones Mosby; 1992 p 104.
12. Weiss R, McCord C, Ellsworth R. Fracturas de la órbita. En Shingleton B, Hersh P, Kenyon K, Traumatismos oculares. 1°ed. España. Ediciones Mosby; 1992 p 295. ♦



**Ana Varea**  
**Liliana Disalvo**  
**Horacio González**

*Instituto de Desarrollo e  
Investigaciones Pediátricas (IDIP)  
Hospital de Niños Sor María  
Ludovica de La Plata.*

✉ [institutoinvestigaciones@hotmail.com](mailto:institutoinvestigaciones@hotmail.com)

## Las deficiencias de micronutrientes y su repercusión en Salud Pública.

Los micronutrientes, así llamados porque el organismo sólo los necesita en cantidades mínimas, desempeñan funciones vitales en la producción de enzimas, hormonas y otras sustancias y ayudan a regular el crecimiento, la actividad, el desarrollo y el funcionamiento de los sistemas inmunológico y reproductivo.

Representan menos del 0,1% de la masa total del organismo y su medición ha resultado posible con el desarrollo de métodos suficientemente sensibles como la espectrofotometría de absorción atómica, la cromatografía en fase líquida (HPLC) y otros <sup>(1)</sup>.

Todos los micronutrientes son minerales y vitaminas disponibles en los alimentos de manera que una dieta diversificada asegura la mayoría de los requerimientos del organismo.

Desde el punto de vista cuantitativo los elementos minerales esenciales pueden subdividirse en macroelementos (sodio, calcio, cloro, magnesio, etc), microelementos, y ultratraza (níquel, litio, silicio, etc). Los microelementos también conocidos como oligoelementos o elementos traza, están presentes en el organismo en cantidades del orden del miligramo (mg) y su requerimiento es inferior a los 100 mg, o se desconoce.

El hierro es un elemento anómalo en esta clasificación, pues por la cantidad presente en el organismo, podría ser considerado como macroelemento, pero por su requerimiento se lo tiende a encuadrar con los microelementos <sup>(2)</sup>.

Las vitaminas se clasifican en hidrosolubles y liposolubles. Las primeras participan, en general, como coenzimas en los procesos ligados al metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas (vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C, niacina, ácido fólico, etc) mientras que las liposolubles se relacionan principalmente a los procesos de formación o mantenimiento de estructuras celulares (vitamina A, D, E y K).

El impacto de la malnutrición de micronutrientes aparece en edades tempranas: lleva al retraso crónico del crecimiento, disminución de las capacidades cognitivas, letargia y pobre atención, y mayor tasa y severidad de infecciones <sup>(3,4,5,6,7)</sup>. Este efecto limita el progreso educacional, la capacidad de trabajo físico y la expectativa de vida <sup>(8)</sup>.

La carencia de algunos nutrientes específicos, que no se manifiestan con signos de desnutrición constituyen lo que se ha denominado desnutrición oculta y existe en amplios sectores de la población con relativa independencia del estado nutricional y de la situación socio económica.

La desnutrición oculta no es el resultado de un aporte insuficiente de energía y proteínas, sino la consecuencia de una alimentación inadecuada, no diversificada, marginal con relación a algún nutriente, lo cual determina que las reservas corporales resulten insuficientes para afrontar los esfuerzos de crecimiento, del embarazo, de la lactancia o de una infección.

Estas deficiencias, que no pueden ser detectadas por la antropometría, pueden tener consecuencias de importancia para el presente o el futuro de los niños que la padecen.

Por lo tanto la ingesta de cantidades adecuadas de micronutrientes es crítica en las etapas de mayores requerimientos.

Dado la alta variabilidad de la prevalencia de deficiencia de micronutrientes condicionada por hábitos alimentarios, disponibilidad de alimentos, situación socio-económica, tradiciones culturales y religiosas, es necesario conocer las características regionales de las deficiencias para la posterior implementación de programas específicos tendientes a dar respuestas apropiadas a las mismas, como fue propuesto por países que realizaron un diagnóstico adecuado <sup>(9)</sup>.

### Deficiencia de micronutrientes en Argentina

La prevalencia de deficiencia de micronutrientes puede evaluarse por indicadores bioquímicos que expresan disminución de los depósitos del nutriente o alteraciones funcionales relacionadas con su carencia o inferirse de encuestas alimentarias, que miden el riesgo de carencia en los sectores de la población con una ingesta alimentaria por debajo de las recomendaciones nutricionales.

En nuestro país existen importantes estudios poblacionales que reflejan la deficiencia de micronutrientes. Sin embargo muchos de ellos no tuvieron continuidad reevaluando la misma población a lo

largo del tiempo, y en la mayoría no se ha monitoreado el impacto de la implementación de programas alimentarios, en caso que los hubiera. Además, no todas las regiones de nuestro país fueron evaluadas.

La anemia por deficiencia de hierro, igual que a nivel mundial, es preocupante en nuestro país afectando particularmente a los grupos más vulnerables de la población: niños menores de cinco años, embarazadas y madres en período de lactancia. El punto de corte para su diagnóstico es un valor de hemoglobina de 11.0 g/dl en niños de 6 meses a 5 años y en embarazadas <sup>(10)</sup>, estimándose que en Argentina aproximadamente el 50% de los niños menores de 2 años y el 30-40% de las embarazadas se encuentran anémicos <sup>(11)</sup>. En mujeres en edad fértil no embarazadas, la prevalencia es de 25-30% <sup>(12)</sup>. En estudios realizados en el Gran Buenos Aires <sup>(13)</sup>, Misiones <sup>(14)</sup> y Tierra del Fuego <sup>(15)</sup>, la prevalencia de anemia en menores de 24 meses fue entre 21 y 58%. Según informes del NUTRIABA realizados en el conurbano bonaerense, sobre 771 casos, el 48.3% de los niños < 2 años y el 26.1% de los niños < 6 años resultaron anémicos (puntos de corte de Hb: 11 g/dl y 11.5 g/dl para niños < 4 años y de 4-6 años, respectivamente) <sup>(16)</sup>.

El trazado de la línea de base en la evaluación de impacto del programa alimentario Plan Más Vida mostró que la prevalencia de anemia fue de 56% en niños de 1 a 2 años, 8,3% en los de 2 a 6 años, 23% en las embarazadas y 25.8% en las madres en período de lactancia; mientras que la prevalencia de deficiencia de hierro fue 34.5%, 31,7%, 40% y 28,7% respectivamente <sup>(17)</sup>.

Según el informe de NUTRIABA, la hipovitaminosis A tuvo una prevalencia de 6.5 % (retinol < de 20 µg/dl) <sup>(16)</sup>. En Tierra del Fuego, en niños menores de 1 año y embarazadas fue aproximadamente de 10% <sup>(15)</sup>, mientras que en Chaco, en niños de 6 a 24 meses se encontró una prevalencia de 0.2% con valores inferiores a 10 ug/dl, 5% entre 10 y 20 ug/dl y 30% entre 20 y 30 ug/dl <sup>(18)</sup>. En un estudio realizado en niños menores de 2 años provenientes de hogares NBI, en Buenos Aires, Chaco y Corrientes la prevalencia de deficiencia de vita-

mina A fue de 26, 32 y 46% respectivamente <sup>(19)</sup>. Los resultados de la evaluación de impacto del programa alimentario Plan Más Vida, mostró una prevalencia de deficiencia de vitamina A por encima del 20% en niños de hasta 6 años, 14.6% en embarazadas y 8.4% en madres en periodo de lactancia <sup>(17)</sup>.

Hay pocas referencias acerca de la prevalencia de la deficiencia de zinc en estudios poblacionales en nuestro medio. Un estudio realizado en una población suburbana de la Provincia de Buenos Aires mostró una prevalencia de 11.3% en niños de 4 a 10 años <sup>(20)</sup>. Los resultados de la evaluación de impacto del programa alimentario Plan Más Vida mostraron una elevada prevalencia de deficiencia de zinc en la población estudiada, particularmente en embarazadas (16.9%), mientras que en niños preescolares fue de 8.7% <sup>(17)</sup>.

La prevalencia de la deficiencia de folatos en la encuesta de Tierra del Fuego fue 23% en niños y 48% en embarazadas <sup>(15)</sup>. En la evaluación de impacto del programa alimentario que mencionamos la prevalencia en niños menores de 6 años fue inferiores al 6%, mientras que en embarazadas fue del 35.8% y en madres en período de lactancia del 5.9% <sup>(17)</sup>.

En la Tabla 1 se resumen los principales trabajos. Aunque focalizados en algunas regiones geográficas en particular, describen la situación nutricional en niños pequeños.

De los resultados comentados se infiere que las carencias no son aisladas, sino que involucran a más de un micronutriente (Síndrome pluricarenal oculto). Por lo tanto es importante la implementación de estrategias que permitan revertir esta situación por las implicancias que tiene en la salud

Tabla 1. Deficiencia de micronutrientes en niños argentinos

<b>Prevalencia de anemia</b>	<b>Deficiencia de zinc</b>	<b>Deficiencia de Vitamina A</b>	<b>Deficiencia de Acido Fólico</b>	<b>Cita Bibliografica</b>
50% menores de 2 años				11
20.6 % en lactantes y 10.8% en preescolares		10.8% en lactantes y 8.7% en preescolares	23 % en niños	15
48.3% menores de 2 años y 26.1% menores de 4 años		6.5%		16
56% en niños de 1 a 2 años y 8.3% en niños de 2 a 6 años	5.9% en niños de 1 a 2 años y 8.3% en niños de 2 a 6 años	> 20% en niños de 1 a 6 años	5.7% en niños de 1 a 2 años y 5.2% en niños de 2 a 6 años	17
		30% niños de 6 a 24 meses		18
		26-46% niños menores de 2 años		19
21.6% en niños de 4 a 10 años	11.3%			20

de la población.

Las medidas generales para el control de las deficiencias de micronutrientes, incluyen: mejorar la dieta mediante la diversificación de alimentos y la educación alimentaria, acciones de salud pública, la fortificación de alimentos y la suplementación preventiva y/o terapéutica.

En nuestro país se han implementado estrategias que permitieron dar respuesta a algunas de las deficiencias más frecuentes: la deficiencia de yodo dejó de ser un problema mayor con la fortificación de la sal. Desde hace poco tiempo existe una ley que garantiza la fortificación de las harinas con hierro y folatos. La educación alimentaria para reducir la incidencia de deficiencia de hierro haciendo hincapié en los alimentos de origen animal repercute sobre la deficiencia de zinc en nuestro medio, ya que ambos minerales son provistos por las mismas las fuentes alimentarias.

Sin embargo no parece haber medidas que informen adecuadamente sobre los riesgos de deficiencia de vitamina A. Tampoco, en general, en nuestro medio se buscan sistemáticamente los signos clínicos de probable deficiencia de vitamina A, sea por interrogatorio buscando la sospecha por encuesta alimentaria, o examen clínico, u oftalmológico.

Por otro lado, desde el punto de vista epidemiológico el patrón de consumo alimentario sufrió modificaciones en los últimos treinta años en todos los estratos sociales, observándose una disminución del consumo de carnes, frutas y verduras <sup>(21)</sup>. De esta manera disminuyó el aporte dietario de vitamina A y aumentó el riesgo de estados deficientes, en particular en los grupos más vulnerables: niños, embarazadas y madres en período de lactancia. Creemos necesario generar mayor difusión de los riesgos de deficiencia de vitamina A para reconocer los casos y tratarlos, y para prevenir la carencia en la población general.

## Vitamina A

El término vitamina A se utiliza para todos los derivados  $\beta$ -ionones que poseen una estructura o una actividad biológica comparable a la molécula

de base, el retinol. El término provitamina A se utiliza para todos los carotenoides que, como precursores, poseen una actividad biológica comparable al de la vitamina A. Hay descrita una cincuenta de carotenoides, de los cuales el más importante es el  $\beta$  caroteno.

La provitamina A es menos activa que el retinol, por lo que fue necesario convenir el concepto de equivalente de retinol: 1  $\mu\text{g}$  de retinol = 1 equivalente de retinol = 6  $\mu\text{g}$  de  $\beta$  caroteno = 12  $\mu\text{g}$  de mezcla de carotenos = 3,3 Unidades Internacionales.

La vitamina A es una sustancia liposoluble que se encuentra en hígado (especialmente el de los peces), la yema del huevo y los productos lácteos. Los carotenoides se hallan en las verduras verde oscuro, hortalizas, frutas amarillas y otros <sup>(22)</sup>.

Más del 50% del retinol ingerido se absorbe en el intestino delgado y se almacena en hígado fundamentalmente en forma del plasmato de retinol. Aunque el depósito hepático en los neonatos y lactantes es bajo, el suministro a través del calostro y de la leche materna o artificial lo saturan rápidamente.

Los requerimientos diarios varían en las diferentes etapas de la vida: los lactantes necesitan 500  $\mu\text{g}/\text{día}$  (1650 UI/día), mientras que los niños más grandes entre 300 y 600  $\mu\text{g}/\text{día}$  (990 y 1980 UI/día), las mujeres embarazadas requieren 770  $\mu\text{g}/\text{día}$  (2541 UI/día) y en período de lactancia 1300  $\mu\text{g}/\text{día}$  (4290 UI/día) de vitamina A <sup>(23)</sup>.

Los niveles de retinol sérico constituyen un buen indicador del estado nutricional de la vitamina A. Actualmente se toma como límite inferior de retinol plasmático 20  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (0.7 micromoles por litro). Sin embargo el valor de este indicador adquiere importancia descriptiva cuando se analiza la distribución de la población según intervalos de concentración desde 10 hasta 30  $\mu\text{g}/\text{dl}$  ya que la mayoría de los estudios en nuestro país muestran una elevada proporción de individuos con valores marginales (entre 20 y 30  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ).

La carencia de vitamina A es un problema importante de salud pública en países en vías de desarrollo. Es una enfermedad general que afecta a todo el organismo, sus causas son complejas y dependen de una carencia mantenida en el almacenamiento

y de las necesidades metabólicas del individuo. Estos factores pueden ser alterados por estados morbosos como parasitismo intestinal, gastroenteritis, afecciones de vías biliares y estados febriles entre otros, originando así diferentes formas epidemiológicas <sup>(24)</sup>.

La deficiencia de vitamina A produce anorexia, pérdida de peso, queratinización de los tejidos epiteliales y de la córnea (xeroftalmia), disminución de las secreciones, de la resistencia a las infecciones y de la adaptación a la luz de baja intensidad. Estos trastornos son reversibles pero de prolongarse, se producen lesiones en la córnea (manchas de Bitot) y la conjuntiva, que conducen rápida e irreversiblemente a ceguera total. El grupo más vulnerable es el de los niños debido a la estrecha relación que existe entre la necesidad de vitamina A para el crecimiento y su efecto protector frente a las infecciones <sup>(22,24)</sup>.

El diagnóstico de deficiencia de vitamina A puede hacerse por examen clínico (reconocimiento de la xeroftalmia), biofísico (Test de adaptación a la oscuridad), bioquímico (dosaje de retinol plasmático), funcionales e histológicos (citología de impresión conjuntival CIC).

### Control de la deficiencia específica de Vitamina A

La reducción y eventual control de la carencia de vitamina requiere un enfoque integral.

La Diversificación de la dieta tiene como objetivo asegurar la ingesta de alimentos de origen vegetal y animal de manera que el alimento suministre las cantidades requeridas de todos los nutrientes esenciales en forma continua. La vitamina A preformada es aportada por alimentos de origen animal y sus precursores por alimentos ricos en carotenos (frutas y verduras) <sup>(25)</sup>.

La lactancia materna protege contra la carencia de vitamina A. La leche materna aportará más vitamina A si la madre tiene un consumo adecuado de esta vitamina. Por lo tanto se debe alentar el consumo de alimentos ricos en vitamina A no sólo para los niños pequeños sino también para las mujeres en edad reproductiva y las que amamantan.

La primera acción que se relaciona con la salud es garantizar que el personal que atiende en los centros de atención primaria reconozca fácilmente la xeroftalmia y valore las condiciones y enfermedades que aumentan el riesgo de carencia de vitamina A. Además se deben controlar las infecciones en general, y las gastrointestinales en particular (virales, bacterianas y parasitarias), que afectan el estado nutricional de vitamina A al disminuir el apetito y reducir la absorción o la conversión del caroteno a retinol <sup>(26)</sup>.

La fortificación de alimentos es una estrategia probada cuando amplios sectores de la población no tienen acceso a una dieta diversificada. La fortificación de uno o más alimentos de consumo común permite asegurar los requerimientos <sup>(27)</sup>.

La suplementación preventiva con vitamina A está indicada para la prevención y tratamiento de la deficiencia.

Existen dos formas de suministrar la vitamina A: una alta dosis (50000 UI en lactantes hasta 6 meses, 100000 UI en niños de 6 a 12 meses y 200000 UI en niños mayores y embarazadas) cada cuatro o seis meses, o dosis bajas combinadas con otros micronutrientes (complejos multivitamínicos) diaria o semanalmente <sup>(28,29)</sup>. La primera fue aplicada exitosamente en niños y mujeres embarazadas en países en vías de desarrollo. La segunda: suplementar con dosis bajas, que tiene como objetivo cubrir los requerimientos diarios, es la manera más utilizada en nuestro medio. Esta forma de suplementación demostró ser efectiva sin observarse efectos secundarios de importancia <sup>(30)</sup>.

La estrategia para combatir las deficiencias de micronutrientes es la aplicación adecuada a las características de cada población, de todas las herramientas disponibles: accesibilidad y educación para promover la diversificación de la dieta, suplementación preventiva y terapéutica y fortificación de los alimentos.

### Bibliografía

1 - M. Van Caillie-Bertrand. Métabolisme des micronutriments. En Ricour, C; Ghisolfi, G; Putet, O y Goulet Traité de nutrition pédiatrique. París: Edic Maloine; 1993. p.177.

- 2 - De Portela ML Elementos minerales. Introducción y generalidades. En: De Portela ML Vitaminas y minerales en nutrición. 2da ed. Buenos Aires: Ed. La Prensa América Argentina; 2003. p.88.
- 3 - Keen CL, Gershwin, ME. Zinc deficiency and immune function. In Olson, R. E. Annual review of nutrition. Annual Reviews Inc., 1999. Palo Alto, CA. pp 415-431.
- 4 - Pellegrini Braga J, Kerbauy J, Fisberg M. Zinc, copper and iron and their interrelations in the growth of sickle cell patients. Arch Latinoamericanos de Nutr 2001; 51, 198-203.
- 5 - Viteri FE, González H: Adverse outcome of poor micronutrient status in childhood and adolescences. Nutr Rev 2002, 60: S 77-83.
- 6 - Muller O, Krawinkel M. Malnutrition and health in developing countries. CMAJ 2005 Aug 2:173(3)279-86.
- 7 - Stanbury JB. (ed). The damaged brain of iodine deficiency. Cognizant Communication Corp., 1994. New York.
- 8 - Rivera J, Hotz C, González Cossio T, Neufeld L, García Guerra A. The effect of micronutrient deficiencies on child growth: A review of results from community-based supplementation trials. J Nutr 133: 4010 S-4020S, 2003.
- 9 - Oyarzum MT, Uauy R, Olivares S. Enfoque alimentario para mejorar la adecuación nutricional de vitaminas y minerales. Arch Latinoamericanos de Nutrición 2001; 51, 718.
- 10 - CDC- Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Morbidity and mortality weekly report, April 3 (1998); 47, N RR3.
- 11 - Morasso MC, Ceriani Cernadas J, Jaján R, Lomito C, Schwarcz R, Viteri F. Ligadura oportuna de cordón: una estrategia para prevenir la anemia en la infancia. UNICEF, (2001).
- 12 - Calvo EB, Sosa EM. Iron status in non pregnant women of child bearing age. ACJN (1991), 45; 215-20.
- 13 - Calvo EB, Gnazzo N. Prevalence of iron deficiency in children aged 9-24 months from a large urban area of Argentina. AJCN 1990; 52: 534-38.
- 14 - Calvo EB, Islam J, Gnazzo N. Encuesta Nutricional en niños de 2 años en la provincia de Misiones. Indicadores dietéticos y hematológicos. Arch Arg Pediatr (1987); 85: 260-269.
- 15 - Cesni Proyecto Tierra del Fuego: Diagnóstico Basal de Salud y Nutrición. Edición de la Fundación J. Macri. Buenos Aires. 1995.
- 16 - NUTRIABA. Encuesta Nutricional a niñas/niños menores de años de la Provincia de Buenos Aires. Programa Materno Infantil. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, 1999.
- 17 - González H, Varea A, Pattín J, Jorge S, et als: Evaluación de Impacto del Programa Plan Más Vida (Línea de base, 2003). Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas. Informe 2004 Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires.
- 18 - Morasso MC, Molero J, Vinocur P, Acosta L, Pacussi N, Rossell S, Falivene G. Deficiencia de hierro y vitamina A en niños y niñas de 0 a 24 meses en Chaco. XII Congreso Latinoamericano de Nutrición (SLAN) Buenos Aires, Argentina, (2000).
- 19 - Nidia Escobal, N; Lejarraga, H; Reybaud, M; Picasso, P; Lotero, J; Pita de Portela, ML; Río de Gómez del Río M, y Acosta, L.: Deficit de vitamina A en una población infantil de alto riesgo social en Argentina. Rev. chil. pediatr. V.72 n.2 Santiago, marzo 2001.
- 20 - Malpeli A, Sala M, Bettiol M, Patín J, Lazarte P, Tortarolo A, Silberman M, Etchegoyen G, González H. Diagnóstico del estado nutricional de micronutrientes y evaluación antropométrica de una población infantil suburbana de la Provincia de Buenos Aires. Ludovica Pediatría, Pub Científica Hosp. De Niños de La Plata, 2006, aceptado para publicación (en prensa).
- 21 - Aguirre Patricia. Características de las canastas de consumo de diferentes sectores de ingresos. En Aguirre Patricia. Estrategias de consumo: qué comen los argentinos que comen. Buenos Aires: Ed Miño y Dávila; 2005. p. 69-106.
- 22 - De Portela ML Vitamina A. En: De Portela ML Vitaminas y minerales en nutrición. 2da ed. Buenos Aires: Ed La Prensa América Argentina; 2003. p.21.
- 23 - Dietary Reference Intakes (DRI) for vitamin A. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board & Institute of Medicine, National Academy of Sciences, Washington, D.C., 2001.
- 24 - García Álvarez H, González Mesa MI, Cabarga Haro C, Alegre JR. Xerosis conjuntival y corneal ligera por déficit de vitamina A. Rev Cubana Oftalmol 1999; 12(1): 63-9.
- 25 - Tontisirin K, Nantel G, Bhattacharjee L. Food-based strategies to meet the challenges of micronutrient malnutrition in the developing world. Proc Nutr Soc 2002 May; 61(2): 243-50.
- 26 - Prevención de carencias específicas de micronutrientes. Nutrición humana en el mundo en desarrollo. www.fao.org
- 27 - Darnton-Hill I, Nalubola R. Fortification strategies to meet micronutrient needs: successes and failures. Proc Nutr Soc. 2002 May; 61(2): 231-41.
- 28 - Formulario Modelo de la OMS 2004, Cap 27. 1: Vitaminas 405
- 29 - Alnwick D. Candidate Noninfectious Disease Conditions www.cdc.gov/mmwr Whasington DC 1/3/2000.
- 30 - Humphrey JH, Rice AL: Vitamin A supplementation of young infant, Lancet 2000, Jul 29356 (9227):422-4. ♦



**Marta Jones**

*<sup>(\*)</sup>Sala de Neuropatología.  
Servicio de Patología.  
Hospital Sor María Ludovica.  
La Plata.*

✉ *Marcelinjonas@aol.com*

## Respuesta a la lesión disruptiva en el sistema nervioso central en desarrollo Parte II: El tiempo como clave diagnóstica

### Resumen

En este artículo se esquematiza un cronograma ideal de lesiones factibles de producirse en el sistema nervioso central (SNC) humano en desarrollo, se relatan las posibilidades teóricas de su existencia en situaciones y tiempos acotados, y se citan algunos ejemplos ilustrados con imágenes, en los cuales la clínica y la anatomía patológica destacan su correlación.

Se insiste en la utilidad de reconocer los cambios histológicos como patrones de lesión pertenecientes a diferentes mecanismos y momentos del desarrollo, así como en la importancia de enlazarlos con el resto de los hallazgos de necropsia y los datos emanados de la historia clínica obstétrica y ginecológica. También se destaca el valor del estudio neuropatológico en los casos con lesión neurológica no acompañada de antecedentes clínicos evidentes.

Finalmente, en el Apéndice se detallan los datos anatómo-clínicos correspondientes a las figuras que ilustran el texto.

**Palabras clave:** lesión prenatal; encefalopatía neonatal; cronología; hipoxia-isquemia; gliofibrosis; displasia córtico-meníngea.

### Abstract

Response to disruptive lesions in the developing central nervous system. Part II: The time as a diagnostic key.

This article presents an ideal schematized chronogram of the range of potential lesions in the developing human central nervous system, delineates the theoretical possibilities of their existence at different stages, and cites specific examples with images where the clinical pattern and the histopathology exhibit a marked correlation.

The observations reported here underscore the usefulness of recognizing histological changes as patterns of lesion pertaining to different disease mechanisms and developmental stages and point to the importance of correlating these alterations with the rest of the findings at necropsy as well as with the data obtained from the obstetric-gynecological clinical report.

Furthermore, the results of these investigations demonstrate the value of neuropathological studies in those cases where the neural lesion is not accompanied by evident clinical antecedents.

The corresponding anatomical details along with the clinical record are included in the final Appendix section.

**Key words:** prenatal injury; neonatal encephalopathy; timing; hypoxia-ischemia; gliofibrosis; corticomeningeal dysplasia.

## Introducción

En el organismo en desarrollo la vulnerabilidad y la respuesta neural a la lesión tienen un sentido témporo-espacial. La edad gestacional condiciona la respuesta tisular a través de la estructura celular, la maduración enzimática y los cambios moleculares y bioquímicos que se producen durante el transcurso del tiempo <sup>(1)</sup>.

Concebidas como pistas diagnósticas, las huellas tisulares conducen las más de las veces a un nivel diagnóstico de proceso patológico, con menor frecuencia permiten arribar a un diagnóstico cronológico, y más raramente a la definición de la causalidad.

La esquematización de un cronograma ideal de lesiones factibles de producirse en el SNC humano en desarrollo permite anticipar las posibilidades de injuria en situaciones y tiempos determinados. Los diferentes cambios histológicos que aparecen como consecuencia de dicha injuria conforman patrones de lesión pertenecientes a variados mecanismos y momentos del desarrollo, y deben ser considerados como una parte fundamental de la batería diagnóstica.

De lo que antecede se deduce que el estudio neuropatológico de casos de necropsia es siempre importante, aunque cobra real valor en aquellos pacientes que, con lesión neurológica evidente, no presentan antecedentes clínicos que atestigüen dicha correlación.

## Esquema cronológico

Intimamente ligado a lo precedente está el concep-

to de período terminal que definiera Warkany hace varias décadas <sup>(2)</sup>: el lapso en el desarrollo de un órgano después del cual una malformación específica no puede ocurrir a través de ningún mecanismo teratogénico; dicho en otras palabras, una malformación no puede presentarse después que el desarrollo del órgano en cuestión llegó a su punto final <sup>(3)</sup>. A partir del momento en que concluye el período terminal, por lo tanto, podrán en el SNC hallarse otras lesiones, generalmente de tipo necrótico, que dejarán como secuela un quiste y/o una cicatriz gliótica con mayor o menor pérdida tisular. La posibilidad de que ocurra una alteración del plan de desarrollo intraútero existe desde la génesis hasta el nacimiento. Luego del nacimiento pueden ocurrir cambios en la formación más fina del tejido nervioso, particularmente en el establecimiento de nuevos contactos sinápticos, apoptosis y en la mielinización.

En los esquemas A a D se analizan diversas situaciones en el sentido descripto.

Supongamos una línea horizontal que representa en su extremo izquierdo la génesis del individuo, y en su extremo derecho su nacimiento (Esquema A). A medida que nos trasladamos hacia la izquierda de esa línea, las injurias que operan cercanas al momento de la génesis pueden producir lesiones muy semejantes a una malformación congénita en la cual el plan de desarrollo está alterado desde el comienzo de la formación del embrión. Si nos trasladamos hacia la derecha de la misma línea, las injurias dejarán sucesivas huellas en el patrón morfológico, tanto más sutiles cuanto más cercanas estén al momento del nacimiento. Entre ambos extremos hay situaciones intermedias, con una gama progresiva de lesión según lo ya explicado. Hasta aquí hemos considerado distintos momentos de injurias intrauterinas, más o menos precoces o tardías, con nacimiento a término y sobrevida de hasta 7 días. Estas dos últimas características fijan el cuadro histopatológico resumiéndolo al período intraútero; las lesiones intraparto o post-parto, si es que las hay, serán evidenciables como lesiones agudas y recientes.

Algunas variaciones a este esquema introducen aspectos dinámicos en el proceso de maldesarrollo;

tales son las que se producen cuando el niño nace pretérmino habiendo padecido una lesión prenatal, y con el posible agregado de una complicación intranatal, o post-natal dentro de los días de sobrevivencia diagramados en el Esquema B. En el Esquema C, aun cuando el nacimiento se produce a término, la posible existencia de lesiones prenatales y la sobrevivencia del niño más allá de la primera semana agregan la posibilidad de lesiones post-natales superimpuestas a las prenatales, con lo cual habrá que deslindar lo no reciente ocurrido intraútero, de lo ocurrido luego del nacimiento, ya sea esto último agudo, crónico o secuelar.

Sin embargo, la situación deductiva más compleja es aquella en la cual el niño nace antes de término con lesiones intrauterinas, y sobrevive las semanas o meses suficientes como para desarrollar su SNC inmaduro soportando el bagaje de las lesiones adquiridas luego del nacimiento (Esquema D). El ataque es triple: lesión intraútero, nacimiento pretérmino, y complicaciones post-natales. En estos casos, al retardo del crecimiento cerebral que suele observarse en estos niños nacidos pretérmino y con lesiones prenatales, suele agregarse una nueva onda de lesión, también causal de retraso en el desarrollo, debido a la frecuente presencia de infecciones y/o alteraciones en la perfusión cerebral en la vida post-natal.

En cualquier caso las injurias pueden ser únicas o múltiples, y breves o prolongadas.

La relación entre secuela y lesión prenatal depende del momento en que ocurre el nacimiento. Muchas secuelas corresponden a lesiones prenatales muy anteriores al parto, mientras que si estas últimas ocurren cercanas al nacimiento tendrán la morfología de las lesiones recientes. El aspecto final que adquiere un cerebro reflejará la severidad y el momento de la injuria, y raramente su causa <sup>(4)</sup>. Como regla general, las lesiones prenatales tienen tendencia a ser más graves que las postnatales (en este último caso especialmente si el nacimiento se produce a término), son causa de la respuesta en cascada con aparición de lesiones secundarias <sup>(1)</sup>, y producen una detención del crecimiento cerebral <sup>(5)</sup>.

Finalmente, en el marco de las lesiones antedichas se debe prestar especial atención para no confun-

dir la situación llamada "prenatal" con aquella otra llamada "pretérmino". Si bien comparten una porción de territorio ya que ambas refieren a una anterioridad temporal, la primera implica permanencia dentro del útero con nacimiento posterior al evento injurioso en cuestión -ya sea con nacimiento pretérmino o a término-, y la segunda determina un nacimiento anticipado con desarrollo del SNC fuera del útero materno -ya sea con lesiones antes o después del nacimiento-.

El estudio macroscópico es importante, pero el examen histopatológico es fundamental para datar las lesiones y deducir la forma en que ellas ocurrieron, en especial en las formas de daño mínimo visible sólo microscópicamente. En este sentido, el tiempo o momento de accesibilidad que le cabe al estudio neuropatológico tiene una neta intervención en la calidad de los resultados, como puede anticiparse en los Esquemas A a D: no es lo mismo datar una lesión cuando estamos asistiendo a su etapa aguda, que hacerlo en una secuela que ocurrió con meses (o años) de anterioridad. Si esta situación ocurre en un feto muy pequeño con escasa respuesta celular, aún cuando curse la etapa aguda tendremos menos posibilidad de observar cambios que si lo hacemos en un cerebro más desarrollado; y si, finalmente, estos cambios son detectables, ellos se desenvolverán más rápidamente que en un cerebro más maduro.

Por complicada que parezca la trama esta sumatoria de lesiones y de variables existe, en múltiples combinaciones además de las diagramadas en los Esquemas, como por ejemplo la posible ausencia de lesiones prenatales, o de las lesiones adquiridas durante el parto o en la vida post-natal, lo cual debe ser tenido en cuenta al realizar las conclusiones diagnósticas.

### **Tipos de lesión según su tiempo de producción y manifestación: lesiones tempranas, intermedias y tardías**

#### **Características generales**

Las lesiones tempranas, ocurridas antes de las 28 semanas de la gestación (SEG) <sup>(6)</sup>, producen cambios macroscópicos notables en la estructura neu-

ral, más allá de su agente causal. Nos estamos refiriendo a las malformaciones relacionadas con la formación del tubo neural primitivo, tanto en la inducción dorsal como ventral, la proliferación y la migración. La mayoría de ellas tiene base genética. En cuanto a las raras interrupciones previas a las 28 semanas, ellas son tanto más difíciles de reconocer como tales cuando más inmaduro es el SNC y menores son las posibilidades de responder, mediante reacciones celulares, a una determinada lesión. Aquellas ocurridas antes de las 20 SEG ni siquiera tienen una característica respuesta de tipo disruptivo que permita identificar al proceso como tal: la respuesta astrocitaria se ha detectado tan tempranamente como las 20 SEG<sup>(6a)</sup>, mientras que la actividad macrofágica comienza unas semanas antes<sup>(6b,6c)</sup>, con lo cual la remoción de restos celulares comienza antes que la gliosis tenga lugar.

Las ocurridas luego de las 28 semanas y hasta el término (lesiones intermedias -28 a 36 semanas- y tardías -36 a 42 semanas-) producen, a veces, cambios groseros ya sean prenatales o no (encefalopatía multiquística, hidranencefalia, porencefalia, esquizoencefalia, leucoencefalomalacia, hemorragia de la matriz germinal); las más de las veces ocasionan cambios sutiles y mínimos sólo evidenciables histológicamente en diferentes sitios anatómicos, como luego se detalla y, en general, responden a mecanismos disruptivos. Un insulto anterior a la aparición de los giros secundarios (30 SEG) producirá modificaciones más groseras que uno muy posterior, el cual dejará el cerebro con un aspecto más aproximado a lo normal; desde el punto de vista histológico sucede algo semejante: cuanto más normal es el patrón cortical, más tardíamente se presume ocurrió la lesión<sup>(4)</sup>. Las injurias hipóxico-isquémicas leves producen depleción celular por apoptosis y cambios moleculares puntuales en sitios predilectos del SNC, tal como ha sido recientemente descrito por Rothstein y Levison<sup>(7)</sup>.

### Causas

No es obligado que las lesiones tempranas tengan una causa genética y que las lesiones tardías se relacionen con una interrupción, aún cuando esta correspondencia ocurra en un alto porcentaje de ca-

sos. Así, trastornos de la migración, la organización, apoptosis y mielinización pueden obedecer a mecanismos genéticos (que actúan tempranamente y arrastran sus efectos para exteriorizarlos también tardíamente, o bien se expresan directamente en la última etapa de la gestación); mientras que se han detectado casos de lesiones disruptivas intraútero en la gestación temprana como consecuencia de infecciones y trastornos vasculares o hipóxico-isquémicos<sup>(4,8,9)</sup>. La recurrencia de las lesiones disruptivas, así como su incidencia familiar, es un fenómeno relativamente infrecuente<sup>(10-16)</sup>.

### Neuropatología

Una extensa descripción de las lesiones tempranas se encuentra en conocidos tratados de neuropatología y neurología<sup>(4,6,17-21)</sup>.

En cuanto a los efectos de las lesiones adquiridas tardíamente sobre el SNC en desarrollo, ellos pueden detectarse en cualquier localización anatómica. Las áreas extensas de necrosis tisular, como ya ha sido mencionado, son visibles macroscópicamente y no plantean demasiadas dudas diagnósticas, mientras que lesiones más sutiles suelen hallarse en los límites externo e interno del SNC, es decir la membrana glio-pial<sup>(22-27)</sup> y el área periventricular /subependimaria<sup>(28-30)</sup>, respectivamente, así como también en la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales<sup>(19)</sup>. Estos sitios constituyen localizaciones frecuentes de lesión en la injuria tardía ocurrida durante el desarrollo intrauterino o luego del nacimiento, además de contar con la ventaja de ser fácilmente evidenciables durante la búsqueda de los cambios histológicos.

Las alteraciones de la migración y posterior organización cortical subsiguientes a necrosis cerebral (prenatal o en recién nacidos pretérmino que sobreviven) son evidenciables como heterotopías y/o microgiria post-necrótica. Las disgenesias corticales<sup>(30a)</sup>, a veces mínimas y causa de epilepsia y otros trastornos neurológicos, son menos aparentes que las anteriores y de índole más tardía<sup>(31,32)</sup>; en estos casos deben buscarse específicamente los cambios en la laminación, la localización neuronal por sub o sobremigración (heterotopías), la densidad, y la polaridad neuronal. A propósito de ello, debe re-

cordarse que la migración tardía existe no sólo en la glia sino también en las neuronas, y que es un hecho normal que posibilita la entrada en escena de los sucesos disruptivos a través de la lesión de la glia radial. El sistema de fibras gliales radiales persiste, aunque en forma muy reducida, hasta el período postnatal <sup>(19,32a)</sup>. A propósito de las displasias corticales, un artículo reciente las enfoca como una consecuencia de la epilepsia más que como una causa <sup>(32b)</sup>. La descarga eléctrica inicial tendría una connotación genética, y la muerte neuronal subsiguiente produciría, a través de una activa neurogénesis, una reorganización microestructural cortical que emanciparía al foco convirtiéndolo en un área autónoma de excitación neuronal.

**El límite externo.** La alteración de la interrelación entre la capa molecular de la corteza cerebral y la piamadre puede ser causa de heterotopías, gliofibrosis o tumores <sup>(25, 33)</sup>. Del mismo modo, las anomalías del desarrollo de la corteza cerebral suelen presentarse acompañadas por modificaciones en su relación con las leptomeninges <sup>(33a)</sup>. Dichas anomalías se agrupan bajo el nombre de displasia córtico-meníngea (DCM) <sup>(26)</sup>, con variaciones en su intensidad que van desde la ausencia en la formación de surcos o formación de surcos abortivos (Fig. 1), pasando por la fusión de las capas moleculares con tejido meníngeo interpuesto (Fig. 2), hasta la formación de gliofibrosis y heterotopías neuromeníngeas a partir de la ruptura de la membrana gliopial (Figs. 3 a 5). Las causas de lesión intraútero corresponden a trastornos genéticos, cromosómicos, sepsis congénita y episodios hipóxico-isquémicos y asfícticos. Sin embargo, la morfología de la DCM no depende, aparentemente, del agente etiológico sino del momento en que se produjo la alteración: cuanto más precoz es la agresión, más severo resulta el trastorno de la migración y organización cortical (Figs. 5 y 6), así como formas leves y focales de gliofibrosis no acompañadas de cambios en la laminación suelen hallarse en patologías que ocurren en el período prenatal tardío o post-natal (Fig. 7). El hallazgo de gliofibrosis en variadas circunstancias parece indicar que se trata de una forma de respuesta inespecífica del tejido nervioso más periférico <sup>(23)</sup>, y que el fenómeno es más evidenciable

cuanto más precoz es la injuria, principalmente si esta acontece durante el desarrollo intrauterino <sup>(4)</sup>. En todo caso, ante la visualización de DCM debe inferirse la posibilidad de un trastorno que operó en el transcurso de la gestación, sugiriendo su ordenamiento secuencial momentos diferentes de instalación del proceso. Dada la dinámica de la migración neural, las heterotopías con neuronas serían más tempranas (primera mitad de la gestación) que aquellas que carecen de neuronas <sup>(34)</sup>. No todos los autores están de acuerdo con la existencia de una patogénesis con cronología estricta establecida a partir de la visualización de un tipo determinado de lesión <sup>(35)</sup>. Es evidente que las alteraciones del desarrollo del SNC se manifiestan habitualmente en forma de complejos malformativos, y en ellos es dable observar múltiples lesiones con señales de impactos en distintas etapas del desarrollo nervioso. Si bien en el humano no es posible establecer un cronograma ajustado a cada tipo de alteración <sup>(35)</sup>, sí puede determinarse en forma aproximada el momento del período intrauterino en que comenzó la cascada de lesiones. Este concepto está directamente ligado al significado de período terminal <sup>(2)</sup>.

**El límite interno.** Las células endoteliales fetales o adultas no conservan su capacidad mitótica <sup>(29)</sup>. De este modo, el epitelio endotelial tiene escasas posibilidades de reparación y suele traducir la injuria respondiendo con la formación de estructuras llamadas rosetas y hemirrosetas <sup>(28)</sup>. Tras la pérdida por necrosis, las células remanentes son secuestradas hacia el sector subventricular, y el área lesionada es cubierta con la incorporación de exudado cavitario si lo hubiere; este último mecanismo también suele sepultar islotes de epitelio endotelial en el seno del área subventricular formando las mencionadas rosetas o hemirrosetas. Es frecuente el hallazgo de blastos remanentes o heterotópicos, cuando el proceso de migración no ha concluido, y astrocitos reactivos en diversa magnitud. Esta modificación de la zona subventricular- endotelial se produce en el período fetal, y también luego del nacimiento (Figs. 8 a 11).

Algunas rosetas pueden constituir un hallazgo "normal", especialmente cuando se trata de un fenóme-

no aislado; pero los cambios degenerativos o necróticos no son normales a ninguna edad, y la regeneración en sí misma es sólo posible antes de que el neuroepitelio se diferencie en gliopitelio ependimario fetal. La lesión del epéndimo fetal puede ocasionar displasias corticales secundarias <sup>(28)</sup>. El hallazgo de nódulos gliales subventriculares en el recién nacido indica cronicidad de varias semanas en la gestación tardía, quizá como respuesta a leucomalacia periventricular o hemorragia periventricular intrauterina ocurrida antes del nacimiento <sup>(19)</sup> (Fig. 12). Las lesiones de la matriz germinativa, patrimonio del SNC inmaduro, tales como áreas de hemorragia reciente (Fig. 13), no reciente o secuelear (Fig. 14), focos de necrosis reciente de blastos (Fig. 15), necrosis en "panal" (Fig. 16), o bien quistes secueles (Fig. 17) deben ser buscadas en cortes sucesivos de esta región. Estos parecen ser sitios fáciles de evidenciar y particularmente sensibles a las injurias.

**Lesiones de sustancia blanca.** Las lesiones de la sustancia blanca pueden ser muy ostensibles, como lo es la leucoencefalomalacia periventricular. En estos casos las consecuencias son severas porque se interrumpen los caminos de migración de las últimas oleadas de blastos provenientes de la matriz germinal <sup>(32)</sup>, se lesionan los haces blancos ya desarrollados a partir de las neuronas establecidas en la corteza cerebral, y se lesionan los precursores de la oligodendroglia local, futuros elementos mielinizantes de las vías largas. Pero si la injuria es sutil y afecta selectivamente la migración neuronal sin producción de extensas áreas de necrosis, podremos observar la presencia de neuronas heterotópicas y astrocitosis reactiva como la sola expresión (morfológica) de la lesión <sup>(31)</sup> (Fig. 18).

**Lesiones de sustancia gris.** Pueden hallarse cambios en otras localizaciones. Por ejemplo, la calcificación celular (neuronal) o perivascular en los núcleos grises subcorticales se observa como secuela de eventos graves, ocurridos durante la gestación, el nacimiento o en el período post-natal inmediato (Fig. 19). El tronco cerebral también suele mostrar signos de disrupción por lesión pre o postnatal como ha sido observado en los síndromes de Moebius, Pierre-Robin, Hanart y FADS (siglas en inglés

para el síndrome de Deformación-aquinesia fetal) <sup>(5)</sup> (Figs. 20 y 21). La corteza cerebral y en particular la corteza cerebelosa, muestran un crecimiento activo y, por lo tanto, una morfología cambiante semana a semana durante la gestación. Aún después del nacimiento continúan produciéndose cambios morfológicos de menor cuantía y con ritmo progresivamente desacelerado. Estos sectores son especialmente aptos para apuntalar un diagnóstico cronológico de lesión (Figs. 22 y 23).

### Cronología de la respuesta celular a la injuria en el cerebro fetal y neonatal

(Keeling JW. *Fetal and Neonatal Pathology*. 2nd. ed.; Springer Verlag, 1993).

#### Macrófagos

Proliferación microglial: 3 hs a 3 días

Macrófagos: 4 a 5 días

Macrófagos en fagocitosis: 4 a 6 días

#### Astrocitos

Proliferación astrocitaria: 12 hs a 4 días

Astrocitos con procesos citoplásmicos: 3 a 11 días

Gliosis fibrilar: 6 días

#### Capilares

Tumefacción endotelial: 1 a 3 días

Reduplicación endotelial: 5 días

Necrosis de coagulación: 3 hs

Ovoides axonales: 3 hs.

Cariorrexis neuronal: 12-48 hs

Mineralización: 8 a 14 días

Quistes: 14 a 42 días

### Conclusiones

Ante la evidencia de daño en el SNC, todo examen histológico debe intentar establecer el diagnóstico cronológico de la lesión. La relación injuria-tiempo es mencionada cada vez con mayor frecuencia, incluyendo algunos episodios precisos de lesión antenatal que guardaron una estricta correlación con los hallazgos histológicos en la correspondiente etapa de desarrollo fetal <sup>(4-6,8,9,36-63)</sup>.

La ecografía prenatal y otros estudios de imágenes, y los estudios neuropatológicos fetales han mostrado la existencia de un gran espectro de lesiones prenatales asociadas a múltiples patologías maternas, fetales o placentarias <sup>(64-66)</sup>. La placenta y el SNC aparecen como dos órganos fundamentales a la hora de intentar establecer el diagnóstico final <sup>(67-70)</sup>. En este sentido, la identificación de la lesión prenatal es el sello diagnóstico que más interesa desde el punto de vista médico-legal.

Ante la ausencia de antecedentes clínico-obstétricos fidedignos es posible realizar a grandes rasgos el diagnóstico cronológico de la lesión, usando como referentes las etapas de formación del SNC. Algunas premisas rigen esta deducción:

1. El concepto de *período terminal* en la formación de un órgano, por el cual ningún tejido u órgano puede alterar su desarrollo una vez acabada su formación. De ello puede inferirse que el evento injurioso no puede haber operado después de determinada fecha.

2. Cuanto más precozmente ocurre la injuria, más inespecífica es la forma de reaccionar de los tejidos frente a la misma, más grave resulta la alteración del desarrollo (disrupción), más difícil es establecer su agente causal, y más fácil establecer su cronología. Por el contrario, cuanto más avanzado el desarrollo, más factible es deducir la causalidad a partir de los hallazgos histológicos, y más escasa la posibilidad de establecer su momento (timing).

3. La respuesta del SNC a la lesión no comprende solamente la etapa de desarrollo correspondiente al momento de la injuria, sino también las subsiguientes, ya que la calidad de todo proceso formativo depende del correcto desarrollo precedente. Así, un defecto en la migración neural probablemente se asociará a un defecto en la organización cortical posterior.

4. El diagnóstico cronológico puede establecerse dentro de ciertos límites temporales, siendo las situaciones muy variadas. El sello cronológico estará en relación con la etapa del desarrollo neural alterada. Si el paciente sobrevive semanas al insulto, sea dentro del útero a fuera de él, el diagnóstico diferencial entre dos períodos temporales muy cercanos puede resultar muy difícil.

5. Para que la lesión pueda ser atribuida a un evento prenatal, debe hallarse una constelación de datos histológicos y clínicos que así lo atestigüen: a) anomalías estructurales histológicas que denoten daño intrauterino, b) datos clínicos de lesión materna o fetal durante el período gestacional, y c) ausencia de datos clínico-obstétricos de lesión intraparto, lo cual favorece aunque no asegura el diagnóstico de lesión prenatal.

6. El estudio histopatológico debe comprender no sólo el SNC, sino también el resto de las vísceras y la placenta.

7. Estos datos deben correlacionarse estrictamente con los emanados de la historia clínica.

8. Una combinación de lesiones prenatales seculares y lesiones recientes producidas en el período intraparto pueden coexistir en el mismo paciente.

9. Los hallazgos de las necropsias no pueden ni deben ser interpretados fuera de un contexto clínico-patológico, es decir las circunstancias de la enfermedad y la muerte del paciente.

10. El estudio neuropatológico adquiere especial valor en los casos de lesión neurológica no acompañada de antecedentes clínicos evidentes.

#### **Apéndice. Correlación anatómo-clínica y comentario de los casos correspondientes a las Figuras 1 a 23 con inserción en los Esquemas A a D.**

**Caso n.5084#16A96.** Figuras 1, 2 y 5. Femenino, 29 días de vida y 38 SEG. Peso al nacer: 2350 grs. Embarazo no controlado. Apgar 5-7. TORCH y VDRL negativos. Examen de necropsia: peso corporal 2350 grs.; peso cerebral 210 grs.; peso cerebeloso 25 grs. Se halló una encefalopatía hipóxico-isquémica prenatal secular (infarto en territorios arteriales en ambos hemisferios), datable a comienzos del tercer trimestre de la gestación, y una sepsis post-natal. La cronología se establece en base a los trastornos severos de la migración y laminación hallados en la corteza cerebral. El peso cerebeloso es normal en relación al peso corporal, edad y edad gestacional, mientras que el peso cerebral es sumamente bajo (microcefalia por disrupción). Ver Esquema C.

**Caso n.4517#87A90.** Figura 3. Femenino, 54 días y 32 SEG con peso corporal adecuado. Primer gemelar. Canalización umbilical. Dificultad respiratoria con apneas a los 7 días de vida. Hipertermia y LCR con 18000 leucocitos/mm<sup>3</sup>. Ecografía cerebral con importante dilatación de ventrículo medio y laterales. Cultivo de LCR positivo para *Salmonella*. Diagnóstico clínico: meningitis y retardo del crecimiento cefálico. En el examen de necropsia se halló peso corporal 1350 grs., peso cerebral 210 grs., peso cerebeloso 19 grs.; peso cerebral bajo en relación a edad, tromboflebitis de la vena cava superior, meningitis crónica en actividad, necrosis laminar, ruptura de la membrana gliopial y alteraciones leves en la migración cortical. Estas lesiones son consideradas post-natales tardías. No se hallaron imágenes de alteraciones prenatales. Ver Esquema D, sin lesión prenatal según lo ya explicado.

**Caso n.4273#23A89.** Figura 4. Femenino, 8 días, 32 SEG con peso corporal bajo. Nacido por cesárea por posición transversa con extracción dificultosa y fractura de húmero. Distress respiratorio. Post-operatorio de membrana duodenal. En el examen de necropsia se constató peso corporal 1100 grs.; peso cerebral 182 grs.; peso cerebeloso 10 grs.; encefalopatía hipóxico-isquémica complicada con hemorragia en la matriz germinal con pasaje al espacio intraventricular, necrosis de núcleos grises profundos, kernicterus, meningitis, infartos cerebrales sépticos, y hemorragia pulmonar. Todos los hallazgos son relativamente recientes y atribuibles a eventos intra y post-natales. El proceso de gliofibrosis se relaciona con el pasaje de sangre al espacio subaracnoideo basal desde el cuarto ventrículo. Ver Esquema B, con lesión post-natal.

**Caso n.4386#136A89.** Figura 6. Femenino, 75 días, 28 SEG. Peso al nacer 850 grs. No hay antecedentes obstétrico-ginecológicos. Antecedente de sepsis neonatal tratada y enterocolitis necrotizante a los 42 días de vida. En el examen de necropsia se halló peso corporal 1530 grs.; peso cerebral 242 grs.; peso cerebeloso 8 grs.; enteritis necrotizante con peritonitis operada, bronconeumonía purulenta, necrosis cortical renal bilateral, encefalopatía hipóxico-isquémica (necrosis cerebral difusa) com-

plicada con hemorragia peri-intraventricular de grado severo, obstrucción del acueducto de Silvio e hidrocefalia severa secundaria a la obstrucción. Estos eventos son atribuibles a la hemorragia producida en el área de la matriz germinal y son post-natales. La hidrocefalia por obstrucción del acueducto fue posible por la sobrevida del paciente extendida varias semanas después de ocurrida la hemorragia, lo mismo que la displasia cortical (post-necrótica) observable en la figura. Ver Esquema D, sin lesión prenatal.

**Caso n.4428#178A89.** Figuras 7 y 12. Sexo masculino, 3 días, 38 SEG. Nacido por cesárea, antecedente de hidrocefalia (ecografía). En el examen de necropsia se halló: peso corporal 2800 grs.; peso cerebral 382 grs.; peso cerebeloso 20 grs.; hemorragia intracerebral relativamente reciente en hemisferio cerebral izquierdo con múltiples coágulos, e hidrocefalia sin sitio evidente de obstrucción. Histológicamente se detectaron signos de hemorragia reciente y no reciente con siderófagos, lesión meníngea (gliofibrosis en mesencefalo) yependimaria de varios días de evolución, y signos de displasia cortical (fusión de capas moleculares adyacentes) con alteraciones de la laminación visibles en la estratificación y el encolumnamiento. Además el paciente era portador de alteraciones de la migración en forma de heterotopías subventriculares y displasia cerebelosa cortical. Este es un ejemplo de una disrupción tardía perinatal, agregada a una alteración del desarrollo claramente preexistente. Ver Esquema A.

**Caso n.5023#29A95.** Figuras 8 y 11. Masculino, 25 días, pretérmino con bajo peso (1300 grs.). Embarazo no controlado. Madre con trichomoniasis, padeció gripe en el primer trimestre. Ruptura precoz de membranas de 72 hs. de evolución. Parto en podálica. Apgar 4-7. En la necropsia se halló peso corporal 1140 grs.; peso cerebral 200 grs.; peso cerebeloso 10 grs.; encefalopatía hipóxico-isquémica no reciente y sepsis por *Mucor*. El episodio fue datado al momento del parto o inmediatamente después, con eventos agregados durante los 25 días de vida. Ver Esquema D, sin lesión prenatal.

**Caso n.5386#9A05.** Figuras 9 y 10. Masculino, 1 día, 38 SEG con peso adecuado. Antecedente de

asfixia perinatal, líquido amniótico meconial. Apgar 2-5-7. En la necropsia se halló peso corporal 3050 grs.; peso cerebral 459 grs.; peso cerebeloso 29 grs.; focos de esfacelo del epitelio endotelial, rosetas y heterotopías blásticas subependimarias (muy visibles en múltiples cortes de área periventricular) con astrocitos reactivos focales. Las lesiones fueron consideradas como pertenecientes al período prenatal tardío, muy cercano al momento del parto. Ver Esquema A.

**Caso n.4931#10A94.** Figuras 13, 15 y 16. Masculino, 2 días, 32 SEG. Apgar 1/5/9. Deprimido grave-grave. Apnea a repetición. Ictericia generalizada. En la necropsia se halló: peso corporal 1010grs.; peso cerebral 100 grs.; peso cerebeloso 6 grs. Hemorragia peri-intraventricular en zona de matriz germinal y con necrosis de la misma. La lesión fue considerada postnatal. Ver Esquema B, con lesión post-natal inmediata.

**Caso n.3380#165A84.** Figura 14. Femenino, 44 días, pretérmino probablemente 28-29 SEG, peso al nacer 1090 grs. (la historia clínica de derivación refiere "peso adecuado para edad gestacional"). Antecedente de líquido amniótico claro, duración del parto 9 hs. RN vital. Portador de poliglobulia (Hto. 75%). Se realiza hemodilución. Hematomas, ictericia leve. Se realiza luminoterapia. Regular estado general, crisis de apnea con cianosis a los 4 días de vida. Se interpretan como correspondientes a hemorragia endocraneana. Soplo precordial que se interpreta como reapertura del ductus. Continúa con apneas con ritmo irregular. En la necropsia se halló peso corporal 850 grs.; peso cerebral 180 grs.; peso cerebeloso 11 grs. Cerebro con sectores con agiria, necrosis cavitada en sustancia blanca y necrosis cavitada en matriz germinal. El cuadro se interpretó como encefalopatía hipóxico-isquémica no reciente, complicada con hemorragia peri-intraventricular ocurrida en varios episodios, el último el que produjo el deceso (signos de hemorragia reciente y no reciente al momento de la necropsia). Ver Esquema D, sin lesión prenatal.

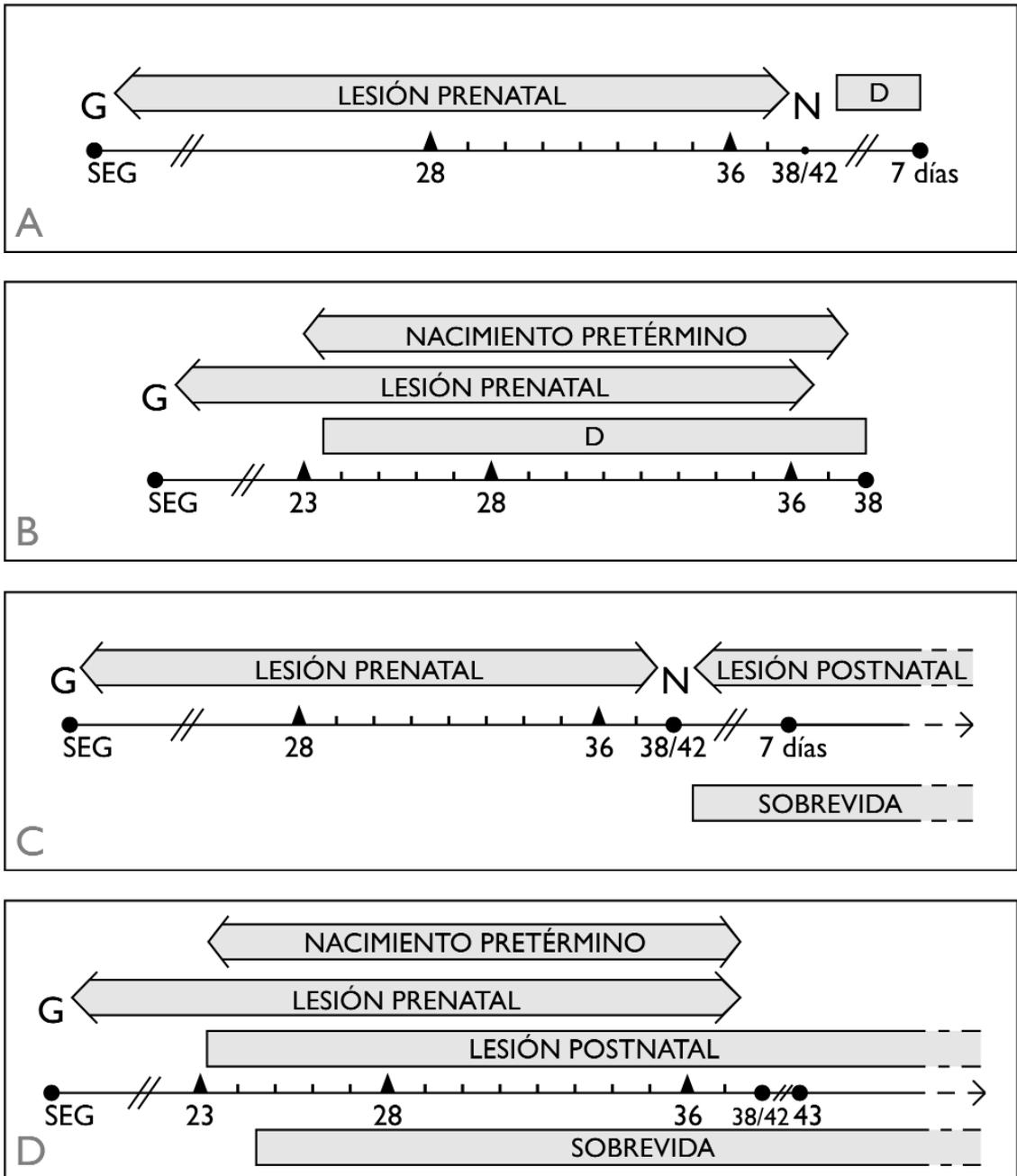
**Caso n.1946#26A80.** Figuras 17, 19 y 22. Femenino, 16 días, 38 SEG. Peso al nacer 2600 grs. Antecedente materno de dos amenazas de aborto y una de parto prematuro. Parto distócico por des-

proporción pélvico-fetal. Apgar 4-7. Moro ausente. Evoluciona con hipotonía y nistagmus vertical. Condensación pulmonar en lóbulo superior derecho visible en Rx simple. Examen de necropsia: se halló peso corporal 2500 grs.; peso cerebral 100 grs.; peso cerebeloso? Broncoaspiración de líquido amniótico, encefalopatía hipóxico-isquémica secular, alteración de la laminación y quiste periventricular en matriz germinal. El retraso del desarrollo del SNC observable en la remanencia de matriz germinal y la escasa foliación cerebelosa en relación a edad gestacional, así como la alteración de la laminación, intensa gliosis y demás signos de larga cronicidad de las lesiones, ubican el proceso en el período prenatal mediando el segundo y tercer trimestre de gestación, más complicaciones intraparto y durante los 16 días de vida. Ver Esquema C.

**Caso n.5346#30A03.** Figura 18. Femenino, 60 días, 38 SEG. Peso al nacer 2680 grs. Madre con eclampsia. Antecedente de dos abortos. Líquido amniótico meconial. Se halló nudo verdadero de cordón umbilical y circular no ajustada. Apgar 7-9. Hiperactividad e hipertoniá. Convulsiones clónicas a los 30 días de vida. TAC de cráneo normal. Estudio metabólico básico en sangre y orina sin particularidades. Deterioro neurológico progresivo. En la necropsia se determinó peso corporal 3350 grs.; peso cerebral 732 grs.; peso cerebeloso 52 grs. Edema cerebral, necrosis neuronal selectiva, numerosas heterotopías neuronales en sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales alternando con astrocitos reactivos, y rosetas y gliosis subependimarias. El resto del SNC no reveló alteraciones. Las heterotopías son datables al período perinatal; en cuanto a las alteraciones endoteliales y astrocitarias también pudieron suceder durante los dos meses de vida. Ver Esquema C, sin lesiones prenatales evidentes.

**Caso n.4270#20A89.** Figura 20. Masculino, 90 días, 38 SEG, peso corporal 2800 grs. Fue remitido para estudio anatómo-patológico sólo el SNC, y no se contaron con antecedentes maternos ni perinatólogicos. En el estudio de necropsia se constató peso cerebral 455 grs. y peso cerebeloso 45 grs.; ambos valores son muy bajos con respecto a edad,

Cronología de las lesiones disruptivas en el SNC en desarrollo



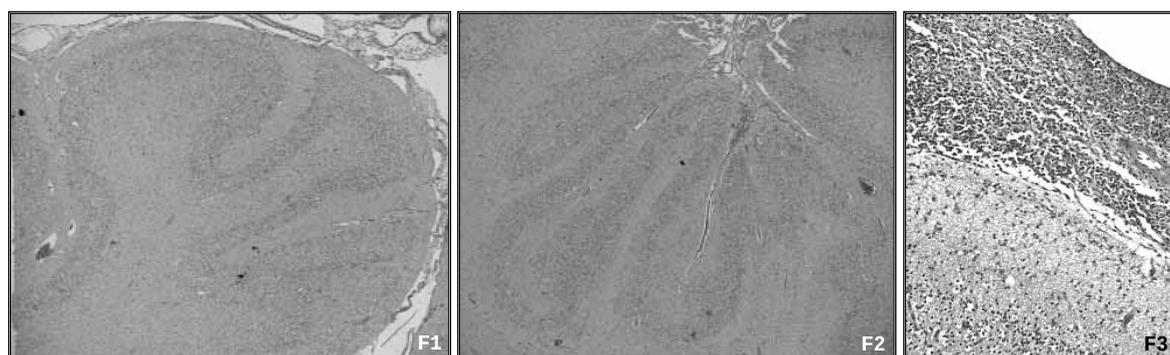
**Esquema A:** lesión prenatal con nacimiento a término; sobrevida hasta 7 días; posible lesión post-natal. **Esquema B:** lesión prenatal con nacimiento pretérmino; sobrevida hasta 7 días; posible lesión post-natal. **Esquema C:** lesión prenatal con nacimiento a término; sobrevida más de 7 días; variables posibles: con o sin lesiones prenatales o postnatales. **Esquema D:** lesión prenatal con nacimiento pretérmino; sobrevida más de 7 días; variables posibles: con o sin lesiones prenatales o postnatales. G: génesis; N: nacimiento; D: deceso; SEG: semanas de edad gestacional.

aunque acorde a peso corporal el cerebro y alto el peso cerebeloso. Ello indica un retardo en el crecimiento y desarrollo que afectó principalmente al cerebro. El cuerpo calloso mostró moderada hipoplasia, y el tronco cerebral calcificación de los núcleos del cuarto ventrículo. Dada la ausencia de otras lesiones en el resto del SNC se situó el evento como probable de haber ocurrido en el período perinatal. Ver Esquema C, sin lesiones prenatales evidentes.

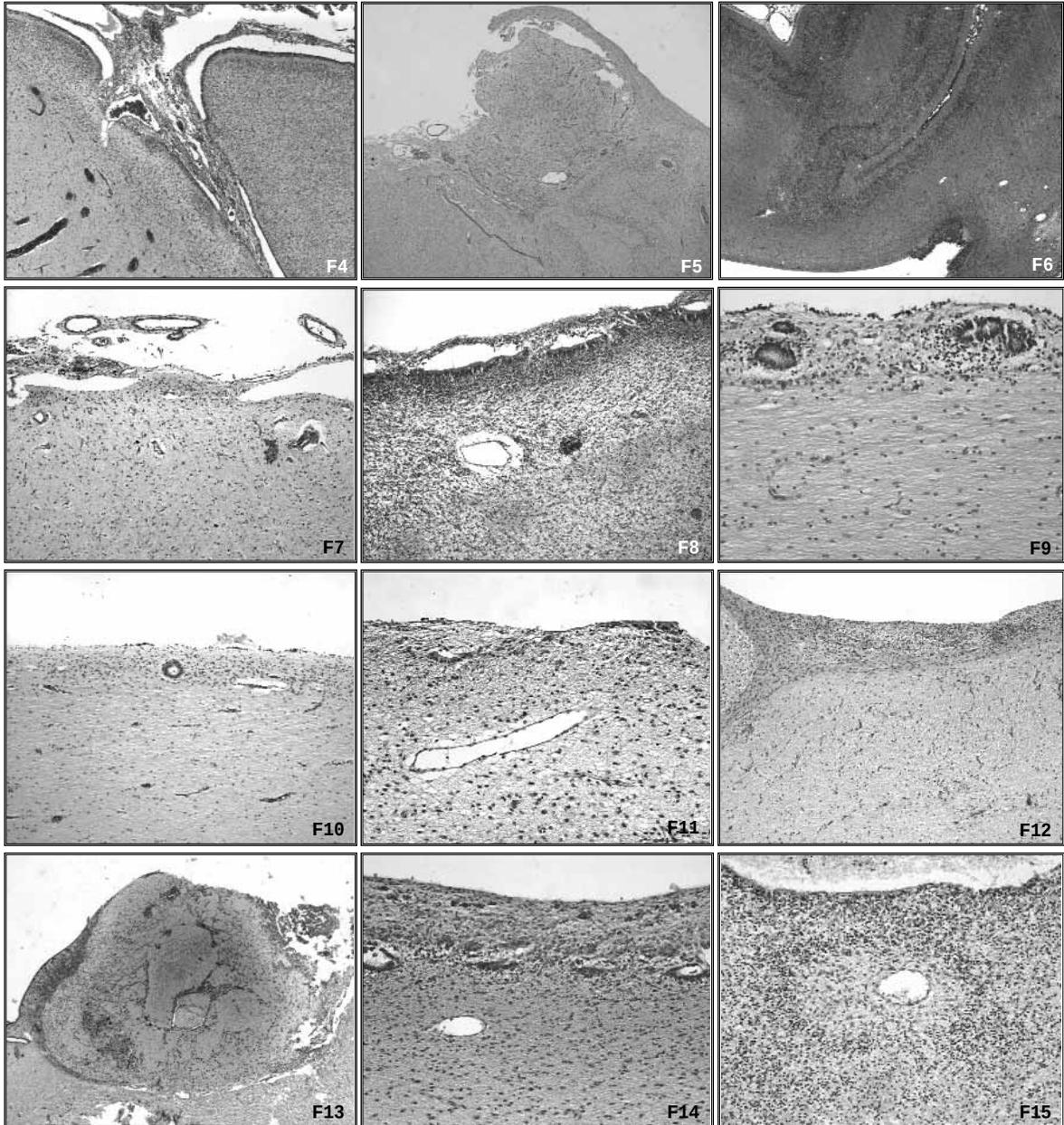
**Caso n.4941#20A94.** Figura 21. Masculino, 23 días, 30 SEG. Peso al nacer: 1300 grs. Madre fumadora. Embarazo no controlado. Ruptura precoz de membranas de mas de 72 hs. de evolución. Madre febril con leucocitosis. Apgar 3-6-7. Enteropatía hemorrágica con perforación intestinal. Se resecan asas intestinales. En la necropsia se halló peso corporal 1200 grs.; peso cerebral 196 grs.; peso cerebeloso 5 grs.; encefalopatía hipóxico-isquémica no reciente, leucoencefalomalacia cavitada, severa he-

morragia periventricular con pasaje al ventrículo y necrosis de matriz germinal. El episodio se situó en el período intraparto y postnatal inmediato al nacimiento, con complicaciones posteriores agregadas. Ver Esquema D, sin lesiones prenatales evidentes.

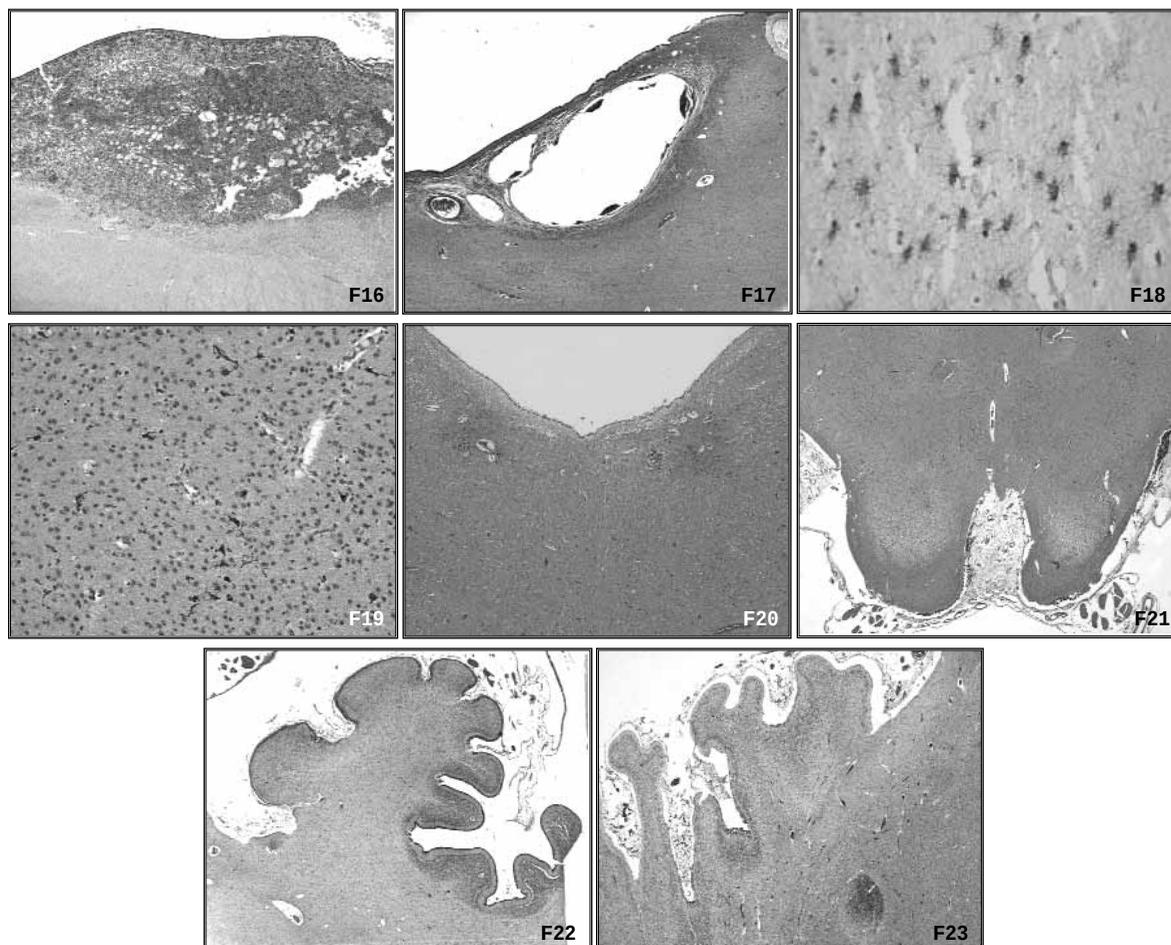
**Caso n.4877#69A93.** Figura 23. Femenino, 45 días, 35 SEG con peso adecuado. Embarazo no controlado, parto eutócico, signos de sufrimiento fetal. Apgar 8-9. Hipotérmico, hipoglucémico. Antecedente de suboclusión intestinal, colecistectomía y sepsis. El estudio postmortem reveló peso corporal 1223 grs.; peso cerebral 164 grs.; peso cerebeloso 5 grs. Marcada hipoplasia de tronco cerebral y cerebelo con hipomielinización y heterotopías blásticas, atribuible a hipoflujo en el territorio correspondiente. Necrosis de matriz germinativa. Además se halló endocarditis tricuspídea y sepsis a candida con foco cerebral. El caso fue datado en el tercer trimestre de la gestación con lesiones postnatales sobreagregadas. Ver Esquema D.



**Figura 1.** n.5084#16A96. Displasia cerebral cortical post-necrótica con displasia córtico-meníngea. Ausencia de surcos y focalmente formación de surcos abortivos (derecha de la figura), con compromiso gliofibrótico y alteración de la laminación. **Figura 2.** n.5084#16A96. Displasia cerebral cortical post-necrótica con displasia córtico-meníngea. Fusión de capas moleculares con tejido meníngeo interpuesto. Gliofibrosis focal y alteración severa de la laminación. **Figura 3.** n.4517#87A90. Ruptura focal de la membrana gliopial cerebral (la capa más interna de la leptomeninge) en un caso de leptomeningitis. Ello permitirá el pasaje de elementos del parénquima cerebral hacia el compartimento meníngeo y viceversa a través de las hendiduras abiertas en la membrana pial (flechas). La capa molecular presenta astrocitosis reactiva difusa, y el segundo estrato necrosis neuronal laminar. **Figura 4.** n.4273#23A89. Corte histológico de folias cerebelosas con proceso de gliofibrosis de grado moderado. **Figura 5.** n.5084#16A96. Displasia cerebral cortical post-necrótica con displasia córtico-meníngea en forma de heterotopía nodular. Los límites anatómicos entre leptomeninge y capa molecular son prácticamente nulos en algunos sectores. Los trastornos de la laminación son muy evidentes. **Figura 6.** n.4386#136A89. Displasia cortical con alteración de la migración y organización. Focalmente se advierte proceso de gliofibrosis en la leptomeninge. **Figura 7.** n.4428#178A89. Corte de mesencefalo con gliofibrosis focal. **Figura 8.** n.5023#29A95. Área correspondiente a matriz germinal y luz de ventrículo lateral. El tejido subependimario se halla en continuidad con el intracavitario a través de las zonas de esfacelo epitelial. El



epitelio remanente es secuestrado en los sectores subventriculares. **Figura 9.** n.5386#9A05. Pérdida focal de epitelio ependimario y formación de rosetas de inclusión. **Figura 10.** n.5386#9A05. Rosetas de inclusión ependimaria y blastos remanentes en área periventricular. Nótese el esfacelo del epitelio ependimario y la presencia de astrocitos reactivos focales. **Figura 11.** n.5023#29A95. Área periventricular. Nótese el esfacelo ependimario, la formación de hemiroseta cubierta por tejido glial y la astrocitosis reactiva. **Figura 12.** n.4428#178A89. Nódulos gliales subventriculares en un paciente con antecedente de hemorragia periventricular prenatal. Alternando con focos de hemorragia reciente se observan dispersos numerosos siderófagos. Obsérvese el tejido heterotópico en el sector izquierdo de la figura. **Figura 13.** n.4931#10A94. Foco de hemorragia reciente en matriz germinal, con amplia destrucción de precursores neuronales y gliales. **Figura 14.** n. 3380#165A84. Área subventricular con inclusión del epéndimo en forma



de rosetas, siderófagos y amplia playa de astrocitosis reactiva perilesional. **Figura 15.** n.4931#10A94. Área sub-ventricular con esfacelo del epitelio ependimario y foco de necrosis reciente perivascular en matriz germinal. **Figura 16.** n.4931#10A94. Formación inicial de quistes en panal en la matriz germinal. **Figura 17.** n.1946#26A80. Quistes secuelares en la matriz germinal. Contra las paredes se observan restos de matriz con hemorragia antigua. **Figura 18.** n.5346#30A03. Neuronas heterotópicas en sustancia blanca y astrocitos reactivos GFAP positivos. **Figura 19.** n.1946#26A80. Calcificación neuronal y marcada gliosis en núcleos grises subcorticales cerebrales. **Figura 20.** n.4270#20A89. Calcificación de los núcleos del IV ventrículo. **Figura 21.** n.4941#20A94. Corte de tronco cerebral en el límite entre bulbo y protuberancia. Obsérvese la atrofia severa y el aspecto esclerótico del sector ventral. **Figura 22.** n.1946#26A80. Corte de folia cerebelosa. El aspecto laminar normal de la corteza se pierde (izquierda de la figura) para dar lugar a una estructura lisa y homogénea. **Figura 23.** n.4877#69A93. Corte de hemisferio cerebeloso en el cual se observan folias alargadas y atróficas, con borramiento de la estructura cerebelosa normal. En la sustancia blanca puede verse un nódulo constituido por elementos heterotópicos.

### Referencias bibliográficas

1. Jones M. Respuesta a la lesión disruptiva en el sistema nervioso central en desarrollo. Parte I: Dimensión témporo espacial y vulnerabilidad neural. *Ludovica Pediátrica* 2005; 7: 133-141.
2. Warkany J. *Congenital malformations*. Chicago: Mosby; 1971.
3. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders Co; 1981, p. 4.
4. Norman MG, Mc Gillivray BC, Kalousek DK, Hill A, Poskitt KJ. *Congenital malformations of the brain*. New

- York, Oxford: Oxford University Press; 1995.
5. Encha-Razavi F. Antenatal disruptive lesions. En: Golden JA, Harding BN (eds.). *Pathology & Genetics. Developmental Neuropathology*. Basel: ISN Neuropath Press; 2004, p. 144-147.
  6. Squier W. Pathology of fetal and neonatal brain damage: identifying the timing. En: Squier W (ed.). *Acquired damage to the developing brain. Timing and causation*. London, New York: Arnold; 2002, p. 101-127.
  - 6a. Roessmann U, Gambetti P. Astrocytes in the developing human brain. *Acta Neuropathol (Berl)* 1986; 70:308-313.
  - 6b. Gould S, Howard S. An immunohistological study of macrophages in the human fetal brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1990; 16:261-262.
  - 6c. Polak M, D'Amelio F, Johnson JE Jr, Haymaker W. Microglial cells origins and reactions. En: Haymaker W, Adams RD (eds.). *Histology and Histopathology of the Nervous System*. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas Pub.; 1982. T1, p. 501.
  7. Rothstein RP, Levison SW. Gray matter oligodendrocyte progenitors and neurons die caspase-3 mediated deaths subsequent to mild perinatal hypoxic/ischemic insults. *Dev Neurosci* 2005; 27:149-159.
  8. Jones M, Drut R. Lesiones atribuibles a hipoxia en etapas precoces del desarrollo del sistema nervioso central. *Patología*. 1988; 26: 93-98.
  9. Norman MG. Bilateral encephaloclastic lesions in a 26 weeks gestation fetus. *Can J Neurol Sci* 1980; 7: 191-194.
  10. Squier W, Rutherford M, Cowan F. Neuropathology of familial schizencephaly. *Fetal Pediatr Pathol*. 2004; 23: 92 (abstract).
  11. Bönnemann CG, Meinecke P. Bilateral porencephaly, cerebellar hypoplasia, and internal malformations: Two siblings representing a probably new autosomal recessive entity. *Am J Med Genet*. 1996; 63: 428-433.
  12. Fowler M, Dow R, White TA, Greer CH. Congenital hydrocephalus-hydranencephaly in five siblings, with autopsy studies: a new disease. *Dev Med Child Neurol*. 1972; 14: 173-188.
  13. Soltan HC, Holmes LB. Familial occurrence of malformations possibly attributable to vascular abnormalities. *J Pediatr*. 1986; 108: 112-114.
  14. Bordarier C, Robain O. Familial occurrence of prenatal encephaloclastic damage: anatomoclinical report of 2 cases. *Neuropediatrics* 1989; 20:103-106.
  15. Najafzadeh TM, Reinisch L, Dumars KW. Etiologic heterogeneity in hydranencephaly. *Birth Defects* 1982; 18:229-235.
  16. Harper C, Hockey A. Proliferative vasculopathy and an hydranencephalic-hydrocephalic syndrome: a neuropathological study of two siblings. *Develop Med Child Neurol* 1983; 25:232-244.
  17. Harding B, Copp AJ. Malformations. En: Graham D, Lantos P (eds.). *Greenfield's Neuropathology*. 6a ed. London: Arnold; 1997. Vol. I. p 397-533.
  18. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 4a ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 2001.
  19. Sarnat HB. *Cerebral Dysgenesis*. New York, Oxford: Oxford University Press; 1992.
  20. Golden J, Harding B. *Pathology & Genetics. Developmental Neuropathology*. Basel: ISN Neuropath Press; 2004.
  21. Friede RL. *Developmental Neuropathology*. Nueva York/Viena: Springer-Verlag; 1975, p 230-367.
  22. Caviness VS Jr, Evrard P, Lyon G. Radial neuronal assemblies, ectopia and necrosis of developing cortex: a case analysis. *Acta Neuropathol (Berl)* 1978; 41:67-72.
  23. Moore GR, Raine CS. Leptomeningeal and adventitial gliosis as a consequence of chronic inflammation. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1986; 12:371-378.
  24. Brun A. Marginal glioneuronal heterotopias of the central nervous system. *Acta Path Microbiol Scand* 1965; 65:221-233.
  25. Jones M, Galdeano S, Drut R. Gliofibrosis: una forma peculiar de heterotopía neuromeningea, Definición del concepto y estudio inmunohistoquímico. *Patología* 27: 129-135.
  26. Jones M, Drut R. Displasia córtico-meningea: una alteración del desarrollo de los surcos cerebrales y la leptomeninge adyacente. *Patología* 27:203-208.
  27. Damska M, Laure-Kamionowska M. The role of glial-pial barrier lesions and impaired vascularization in anomalous formation of cortical convolutions. *Brain Dev* 2001; 23:223-227.
  28. Sarnat HB. Ependymal reactions to injury. A review. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1995; 54:1-15.
  29. Sarnat HB. El papel del epéndimo fetal en el desarrollo del sistema nervioso. *Rev Neurol (Barcelona)* 1994; 198-202.
  30. Bruni JE. Ependymal development, proliferation, and

- functions: a review. *Microsc Res Tech*. 1998; 41:2-13.
- 30a. Bentivoglio M, Tassi L, Pech E, Costa C, Fabene PF, Spreafico R. Cortical development and focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord* 2003;5 Suppl 2:S27-34.
31. Sarnat HB. Impairment or late neuroblast migrations by ischemia. En: Lou HC, Greisen G, Falck Larsen J (eds.). *Alfred Benzon Symposium: Brain lesions in the newborn*. Copenhagen: Munksgaard, 1994; 37:105-119.
32. Sarnat HB. Disturbances of late neuronal migrations in the perinatal period. *AJDC* 1987; 141:969-980.
- 32a. deAzevedo LC, Fallet C, Moura-Neto V, Daumas-Duport C, Hedin-Pereira C, Lent R. Cortical radial glial cells in human fetuses: depth-correlated transformation into astrocytes. *J Neurobiol* 2003; 55:288-298.
- 32b. Armstrong DD. Epilepsy-induced microarchitectural changes in the brain. *Ped Develop Pathol* 2005; 8: 607-614.
33. Kepes JJ, Rubinstein LJ, Eng LF. Pleomorphic xanthoastrocytoma: a distinctive meningocerebral glioma of young subjects with relatively favorable prognosis. A study of 12 cases. *Cancer* 1979; 44:1839-1852.
- 33a. Damska M, Wisniewski KE, Sher JH. Marginal glioneuronal heterotopias in nine cases with and without cortical abnormalities. *J Child Neurol*. 1986; 1:149-157.
34. Choi BH, Matthias SC. Cortical dysplasia associated with massive ectopia of neurons and glial cells within the subarachnoid space. *Acta Neuropathol (Berl)* 1987; 73:105-109.
35. Rorke LB. Abnormalities of brain differentiation. *Birth defects* 1987; 23:215-224.
36. Gosseye S, Golaire MC, Larroche JC. Cerebral, renal and splenic lesions due to fetal anoxia and their relationship to malformations. *Dev Med Child Neurol* 1982; 24:510-518.
37. Goodlin RC, Heidrick WP, Papenfuss HL, Kubit RL. Fetal malformations associated with maternal hypoxia. *Amer J Obstet Gynecol* 1984; 149:228-229.
38. Hughes HE, Miskin M. Congenital microcephaly due to vascular disruption: in utero documentation. *Pediatrics* 1986; 78:85-87.
39. Clarren SK, Alvord EC Jr, Sumi SM, Streissguth AP, Smith DW. Brain malformations related to prenatal exposure to ethanol *J Pediatr* 1978; 92:64-67.
40. Erasmus C, Blackwood W, Wilson J. Infantile multicystic encephalomalacia after maternal bee sting anaphylaxis during pregnancy. *Arch Dis Child* 1982; 57:785-787.
41. Larroche JC. Fetal encephalopathies of circulatory origin. *Biol Neonate* 1986; 50:61-74.
42. Cohen M, Roessmann U. In utero brain damage: relationship of gestational age to pathological consequences. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36:263-268.
43. Squier M, Keeling JW. The incidence of prenatal brain injury. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1991; 17:29-38.
44. Lipson AH, Gillerot Y, Tannenbergs AE, Giurgea S. Two cases of maternal antenatal splenic rupture and hypotension associated with Moebius syndrome and cerebral palsy in offspring. Further evidence for a utero-placental vascular aetiology for the Moebius syndrome and some cases of cerebral palsy. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 800-804.
45. de Vries LS, Eken P, Groenendaal F, Rademaker KJ, Hoogervorst B, Bruinse HW. Antenatal onset of haemorrhagic and/or ischaemic lesions in preterm infants: prevalence and associated obstetric variables. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1998; 78:F51-56.
46. Squier M, Chamberlain P, Zaiwalla Z et al. Five cases of brain injury following amniocentesis in mid-term pregnancy. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:554-560.
47. Rorke LB, Zimmerman RA. Prematurity, postmaturity, and destructive lesions in utero. *AJNR* 1992; 13:517-536.
48. Barth PG. Prenatal clastic encephalopathies. *Clin Neurol Neurosurg* 1984; 86:65-75.
49. Norman MG. Antenatal neuronal loss and gliosis of the reticular formation, thalamus and hypothalamus. *Neurology* 1972; 22:910-916.
50. Low JA, Robertson DM, Simpson LL. Temporal relationships of neuropathologic conditions caused by perinatal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 608-614.
51. Low JA, Simpson LL, Ramsey DA. The clinical diagnosis of asphyxia responsible for brain damage in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:11-15.
52. Ellis WG, Goetzman BW, Lindenberg JA. Neuropathologic documentation of prenatal brain damage. *AJDC* 1988; 142:858-866.
53. Norman MG. Unilateral encephalomalacia in cranial nerve nuclei in neonates: report of two cases. *Neurology*

- 1974; 24:424-427.
54. Bejar R, Wozniak P, Allard M, et al. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. I. Preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 59:357-363.
55. Bejar R, Vigliocco G, Gramajo H, et al. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. II. Multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1230-1236.
56. Parisi JE, Collins GH, Kim RC, Crosley CJ. Prenatal symmetrical thalamic degeneration with flexion spasticity at birth. *Ann Neurol* 1983; 13:94-97.
57. Achiron R, Pinhas-Hamiel O, Reichman B et al. Fetal intracranial haemorrhage: clinical significance of in utero ultrasonographic diagnosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 995-999.
58. Van Doornik MC, Cats BP, Barth PG, van Bodegom F, Moulart AJ. Intrauterine tachycardia associated with multicystic encephalomalacia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985; 20:191-195.
59. Ferrer I, Navarro C. Multicystic encephalomalacia of infancy. Clinicopathological report of seven cases. *J Neurol Sci* 1978; 38:179-189.
60. Gibbs JM, Weindling AM. Neonatal intracranial lesions following placental abruption. *Eur J Pediatr* 1994; 153:195-197.
61. Jaw TS, Jong YJ, Sheu RS, Liu GC, Chou MS, Yang RC. Etiology, timing of insult, and neuropathology of cerebral palsy evaluated with magnetic resonance imaging. *J Formos Med Assoc.* 1998; 97:239-246.
62. Robinson S. Systemic prenatal insults disrupt telencephalon development: Implications for potential interventions. *Epilepsy Behav* 2005; 7:345-363.
63. Hollier LM. Can neurological injury be timed? *Semin Perinatol.* 2000; 24:204-214.
64. Barkovich AJ, Rowley H, Bollen A. Correlation of prenatal events with the development of polymicrogyria. *AJNR* 1995;16(4 Suppl):822-827.
65. Grafe MR, Kinney HC. Neuropathology associated with stillbirth. *Semin Perinatol* 2002; 26:83-88.
66. Encha-Razavi F. Fetal Neuropathology. En: Duckett S (ed.). *Pediatric Neuropathology*. Baltimore, Philadelphia: Williams & Wilkins; 1995.
67. Scher MS. Fetal and neonatal neurologic consultations: identifying brain disorders in the context of fetal-maternal-placental disease. *Semin Pediatr Neurol* 2001; 8:55-73.
68. Scher M. Perinatal asphyxia: timing and mechanisms of injury in neonatal encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2001; 1:175-84.
69. Grafe MR. The correlation of prenatal brain damage with placental pathology. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; 53:407-415.
70. Kraus FT. Perinatal pathology, the placenta, and litigation. *Hum Pathol* 2003; 34:517-521. ♦

Las preparaciones histológicas fueron realizadas por Marina Valencia y Adriana Mijalovsky.



**Nicolás Fernández Escobar**<sup>1</sup>

**Fernando Rentería**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Residencia de Clínica Pediátrica.  
Hospital Sor María Ludovica,  
La Plata*

<sup>2</sup> *Pediatra neumonólogo.  
Hospital Sor María Ludovica,  
La Plata*

✉ [renteria34@yahoo.com](mailto:renteria34@yahoo.com)

## Edema agudo de pulmón como complicación del Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) en un preescolar

### Resumen

El síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS) se caracteriza por la recurrencia de episodios de obstrucción parcial o completa de la vía aérea superior durante el sueño, asociado usualmente a hipoxemia e hipercapnia. Su prevalencia se estima en alrededor de 2% en la edad pediátrica y, a menudo, su posibilidad no es abordada en las visitas médicas de control. Si el SAOS no es identificado puede tener graves consecuencias. Se presenta un niño de 2 años con manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial e imágenes radiográficas de edema pulmonar durante la evaluación prequirúrgica de una amigdalectomía por hipertrofia bilateral. El niño tenía historia de ronquidos, sueño alterado y diaforesis desde el año de vida, con progresión de los síntomas hasta la actualidad. La electrocardiografía y ecocardiografía demostraron signos de marcada hipertensión pulmonar e hipertrofia y dilatación de cavidades cardíacas derechas. La polisomonografía registró apneas e hipopneas obstructivas severas con hipoxemia e hipercapnia. Se realizó amigdalectomía-adenoidectomía con evolución clínica favorable y lenta mejoría de las alteraciones cardiovasculares. Es necesario estar alerta sobre la asociación de severas complicaciones cardiovasculares y el SAOS, e incluirlo en el diagnóstico diferencial en niños pequeños con hipertensión pulmonar o sistémica.

**Palabras clave:** síndrome de apneas obstructivas del sueño; SAOS; edema agudo de pulmón; insuficiencia cardíaca; hipertensión pulmonar.

### Abstract

Acute pulmonary edema as a complication of the obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in a preschooler children.

The obstructive sleep apnea syndrome is characterized by recurrent episodes of complete and/or partial upper airway obstruction during sleep, usually associated with hypoxemia and hypercapnia. The prevalence is estimated to be around 2% and

frequently it is not discussed with the parents in the health visit. If it is not properly identified it may carry serious consequences. We present a 2 year-old boy with clinical manifestations of heart failure, arterial hypertension and radiographic images of pulmonary edema recognized while a pre-tonsillectomy assessment for bilateral hypertrophic tonsils. He had history of snoring, disturbed sleep and sweating since the first year of life, with progression of the symptoms. The electrocardiography and echocardiography studies revealed pulmonary hypertension and dilation and hypertrophy of right cardiac chambers. The polysomnography recorded severe apneas and hypopneas with hypoxemia and CO<sub>2</sub> retention. An adenoid-tonsillectomy was done with favorable evolution and a slow improvement of cardiovascular abnormalities. It is necessary to be alert about the severe cardiovascular complications associated with the obstructive sleep apnea syndrome, and to include it in the differential diagnosis of small children with systemic or pulmonary hypertension.

**Key words:** obstructive sleep apnea syndrome; OSAS; acute pulmonary edema; heart failure; pulmonary hypertension.

## Introducción

Los "trastornos respiratorios del sueño" (TRS) incluyen la reiteración de episodios de obstrucción parcial o completa de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño. Su ocurrencia es frecuente en la población pediátrica: 37 % de madres de escolares han comunicado "problemas generales con el sueño" <sup>(1)</sup>. El ronquido "frecuente" o "muy frecuente" fue reportado en 10% de niños de 5-6 años <sup>(2)</sup>. A menudo, los TRS no son abordados en las visitas médicas de control: el ronquido no fue discutido en el 80% de niños sintomáticos, en parte debido a subdiagnóstico de estas entidades por parte del médico y por un pobre conocimiento acerca de la significación clínica de los síntomas por parte de los padres: sólo 8 de 112 niños con historia de ronquidos frecuentes (más de 3 veces en la semana) concurren al médico a causa de la percepción parental acerca del ronquido <sup>(3)</sup>.

Los TRS representan un "continuum" de obstrucción de la VAS relacionada al sueño, que se extiende desde un estado de resistencia normal de la VAS hasta el aumento de resistencia con obstrucción intermitente y completa de la misma (Síndrome de Apneas Obstructivas del Sueño).

Las consecuencias potenciales del SAOS no identificado pueden ser graves. Incluso grados no tan severos resultan en secuelas diurnas que incluyen alteraciones en la atención, memoria y desempeño escolar. El subdiagnóstico y la demora en su resolución <sup>(4)</sup> son factores que predisponen a complicaciones y cuadros severos.

Presentamos el caso de un niño que desarrolló edema agudo de pulmón como complicación del SAOS.

## Historia clínica

Niño de 2 años de edad, de sexo masculino que, durante la evaluación prequirúrgica para una amigdalectomía, evidenció en la radiografía de tórax cardiomegalia e infiltrado intersticial bilateral hiliofugal (Figura 1). Se constató palidez, diaforesis, tos húmeda y dificultad respiratoria con taquipnea, taquicardia e hipertensión arterial (150/90 mmHg) y rales bibasales. Con diagnóstico clínico y radiológico de edema pulmonar se indicó furosemida y digital, con mejoría clínica y radiológica.

Los antecedentes destacan historia de ronquidos, sueño alterado (posiciones inusuales y movimientos de extremidades, despertares nocturnos) y diaforesis desde el primer año, con progresión de los síntomas hasta la actualidad. El crecimiento fue normal, según datos de controles sanitarios.

La inspección orofacial evidenció hipertrofia amigdalina bilateral. La radiografía lateral de cuello mostró disminución de calibre de la columna aérea nasal por tejido adenoideo y amígdalas que contactaban con la epiglotis (Figura 2). Un ECG mostró hipertrofia del ventrículo derecho. La ecocardiografía reveló marcada hipertensión pulmonar, aurícula derecha dilatada y ventrículo derecho dilatado e hipertrófico y abombamiento del septum hacia el ventrículo izquierdo (Figura 3). El estudio de oxícapnografía reveló desaturación durante el sueño, sin registro de CO<sub>2</sub> en aire espirado



Figura 1



Figura 2

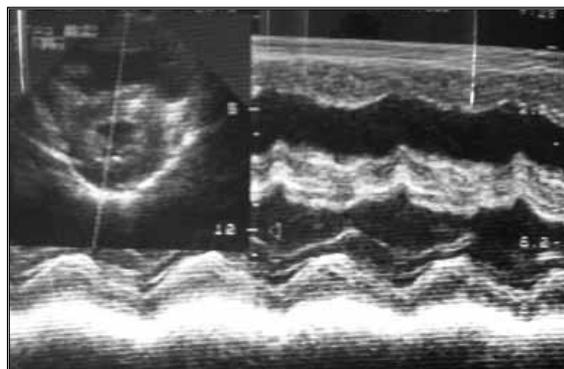


Figura 3

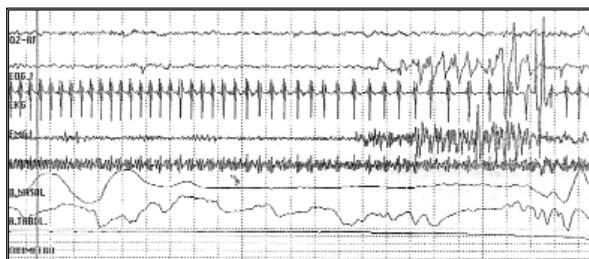


Figura 4

**Figura 1.** Radiografía de tórax (frente) que evidencia cardiomegalia e infiltrado intersticio-alveolar bilateral debido a edema pulmonar. **Figura 2.** Radiografía de cuello (perfil) con hipertrofia amigdalina (línea punteada) en contacto con la epiglotis (flecha). **Figura 3.** Ecocardiografía modo B (ángulo sup. izq.) y modo M: marcada hipertrofia de la pared del ventrículo derecho. **Figura 4.** Polisomnografía. Apnea obstructiva con disminución de la saturación de oxihemoglobina y de la frecuencia cardíaca.

(ETCO<sub>2</sub>) debido al impedimento de flujo espiratorio nasal. La polisomnografía (Figura 4) registró apneas e hipopneas obstructivas durante gran parte del sueño, con reacción de despertar ante las desaturaciones (media de saturación 80%) e hipercapnia (ETCO<sub>2</sub> 62 mm Hg).

Con diagnóstico de SAOS severo se realizó amigdalectomía-adenoidectomía con posterior control en unidad de cuidados intensivos. La evolución clínica fue favorable, observándose mejoría en los valores de saturación y en la mecánica respiratoria. El control ecocardiográfico realizado a los 3 meses de la cirugía evidenció marcada disminución de la presión pulmonar y en menor grado de las alteraciones ventriculares.

## Discusión

Los TRS comprenden una secuencia de anomalías fisiopatológicas obstructivas de la vía aérea superior expresados durante el sueño. Entre los cuadros con menor grado de obstrucción se encuentra el ronquido primario y el síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior (Upper Airway

Resistance Syndrome-UARS, en su sigla en inglés). El ronquido primario produce solamente respiración ruidosa (ronquido) durante el sueño, sin evidenciar hipoxemia, hipercapnia o fragmentación del sueño; no presenta otros síntomas que los secundarios a la hipertrofia adenotonsilar. Ocurre en 7-10% de niños en forma habitual y hasta 20% en forma intermitente<sup>(5,2)</sup>. En la mayoría de los niños el ronquido primario no progresa a SAOS. Cuando ocurre es de tipo leve<sup>(6)</sup>. El UARS presenta un cuadro similar al SAOS, pero sin el patrón de apneas o hipopneas durante el sueño, ni hipoventilación o hipoxemia. Se diagnostica mediante manometría esofágica.

El SAOS se caracteriza por episodios recurrentes de obstrucción parcial o completa de la VAS, con hipoventilación durante el sueño, asociado usualmente a hipoxemia e hipercapnia. Ocurre en todas las edades, aunque es más común en la edad preescolar; su prevalencia es cercana al 2%<sup>(7, 8, 2)</sup>. En los niños, la gran mayoría de los casos de SAOS se asocia a hipertrofia de amígdalas y adenoides. Es probable que participen múltiples factores causales, como lo demuestra la ausencia de obstrucción

durante la vigilia y la posibilidad de persistencia luego de la cirugía. Los cambios que se producen durante el sueño, como la disminución de la frecuencia respiratoria, del volumen corriente, del tono muscular, de la respuesta ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia, y de los niveles de oxígeno y el aumento de los de  $\text{CO}_2$  juegan un rol fundamental. Otros mecanismos facilitadores incluyen la desproporción craneofacial, enfermedades neuromusculares, síndromes genéticos, etc. En los niños es una enfermedad relacionada al sueño REM. El SAOS es un proceso dinámico que combina anomalías estructurales y neuromotoras.

Entre los signos nocturnos más comunes se encuentran los ronquidos continuos, la respiración bucal, despertares y diaforesis, con hiperextensión cervical. Los signos diurnos son menos frecuentes (dificultad para despertarse, irritabilidad, cefaleas matinales en los mayores y alteraciones del aprendizaje). Otros incluyen obstrucción nasal, hipertrofia amigdalina-adenoidea, macroglosia y alteraciones craneofaciales.

El retraso entre el comienzo de signos significativos y el diagnóstico puede ser considerable.

El examen físico debe incluir una evaluación global del crecimiento y desarrollo. El examen cardiovascular debe incluir el registro sistemático de la tensión arterial. Se debe incluir la documentación del tamaño de las amígdalas. Algunos puntajes clínicos intentan predecir la probabilidad de SAOS<sup>(9)</sup>, aunque no han demostrado capacidad para diferenciarlo, en forma confiable, del ronquido primario. La polisomnografía nocturna es el procedimiento de elección para el diagnóstico. Recientemente se han establecido criterios de normalidad en niños<sup>(10,11)</sup>. A diferencia de los adultos, los niños presentan con mayor frecuencia hipoventilación obstructiva o hipoapneas obstructivas con un número variable de apneas obstructivas y menos reacciones de despertar. Este patrón, al presentar un bajo índice de apneas, puede ser interpretado en forma incorrecta. Otros métodos diagnósticos, como la anamnesis y el examen físico, a menudo no permiten diferenciar el ronquido primario de los otros TRS; y aun cuando la entrevista fuere conducida por un especialista, la exactitud de la predicción es pobre<sup>(9,12,13,14)</sup>. La

oximetría nocturna con desaturaciones es de ayuda, pero su negatividad no descarta el SAOS<sup>(15)</sup>. La evaluación de la VAS mediante imágenes incluye radiografías de cuello y laringoscopia directa flexible.

Debido a que la hipertrofia linfóide es el principal factor causal involucrado en la mayoría de los casos, el tratamiento consiste en la adenoidectomía/tonsilectomía, que se asocian a disminución de los síntomas y mejor calidad de vida. Algunas series refieren porcentajes de curación del 84-94%<sup>(16,17)</sup>. La terapia con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) es un tratamiento alternativo de segunda línea.

El SAOS no diagnosticado puede resultar en grave morbilidad. Si bien las secuelas severas son menos frecuentes en la actualidad, pueden detectarse en niños. Las complicaciones incluyen retraso del crecimiento, alteraciones del neurodesarrollo y cardiovasculares. Entre estas últimas se encuentran la hipertensión pulmonar, hipertensión arterial sistémica y el cor pulmonale. Una consecuencia de la hipoxemia intermitente es la elevación de la presión de la arteria pulmonar secundaria a vasoconstricción pulmonar. Si bien hoy en día la insuficiencia cardíaca es excepcional, son frecuentes grados asintomáticos de hipertensión pulmonar. En un estudio de 27 niños con SAOS moderado a severo, 37% presentaba reducción de la fracción de eyección ventricular derecha y 45% movimiento septal anormal; sólo el 7% era sintomático<sup>(18)</sup>. Cuando los mecanismos compensadores (hipertrofia ventricular) son sobrepasados, se manifiesta la insuficiencia cardíaca derecha; a veces se asocia con edema pulmonar como en este caso. Algunos estudios han demostrado afectación del septo interventricular (desplazamiento hacia la izquierda con aplanamiento del ventrículo izquierdo) y aumento del grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo, aún en pacientes con SAOS que no presentaban hipertensión arterial sistémica. La hipertensión arterial sistémica (HA) ha sido comunicada en niños, con elevación de la tensión diastólica aun en casos leves<sup>(19)</sup>. Los despertares intermitentes, la hipoxemia y el aumento de postcarga durante la obstrucción darían lugar a descarga adrenal, aumento del tono simpático y vasoconstricción periférica.

Se ha descrito la ocurrencia de edema pulmonar posterior al alivio de una obstrucción aguda de la vía aérea, en asociación a epiglotitis, croup, remoción de cuerpo extraños, etc. La alta presión intratorácica negativa resultante de la obstrucción, aumentaría el retorno venoso y la presión hidrostática transpulmonar. La presión espiratoria positiva al final de la espiración (PEEP) fisiológica así generada, se contrapone a la presión intravascular aumentada, manteniéndose el equilibrio hídrico; al revertir la obstrucción y desaparecer la PEEP, ocurre trasudación y edema pulmonar. La hipoxemia exacerba la formación del edema que, en general se resuelve en 48 horas.

Así como el corazón pulmonar es una complicación del SAOS, es también un factor de riesgo de complicaciones postoperatorias.

Las dos complicaciones postquirúrgicas más comunes son el sangrado y la obstrucción de la vía aérea. El monitoreo postoperatorio está indicado en pacientes con factores de riesgo de complicaciones: menores de 2-3 años, SAOS severo, co-morbilidades, anomalías craneofaciales, más de 10 apneas-hipopneas/hora de sueño y saturación menor de 70%<sup>(20)</sup>. Es necesario estar alerta sobre la asociación de severas complicaciones cardiovasculares y el SAOS, este último de difícil diagnóstico debido a la escasa importancia dada por los padres a la sintomatología o a una anamnesis inadecuada. Es importante incluir el SAOS en el diagnóstico diferencial de niños pequeños con hipertensión pulmonar o sistémica.

## Bibliografía

1. Owens J, Spirito A, McGuinn M, Nobile C. Sleep habits and sleep disturbances in elementary school-aged children. *J Dev Behav Pediatr* 2000; 21: 27-36.
2. Gislason T, Benediktsdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6-years-old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest* 1995; 107: 963-966.
3. Papp K, Penrod C, Strohl K. Knowledge and attitudes of primary care physicians toward sleep and sleep disorders. *Sleep and Breathing*. 2002; 6: 103-109.
4. Kapur V, Strohl K, Redline S et al. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep and Breathing*. 2002; 6:49-54.
5. Ali N, Piston D, Stradling J. Natural history of snoring and related behavior problems between the ages of 4 and 7 years. *Arch Dis Child* 1991; 71:74-76.
6. Marcus C, Hamer A, Loughlin G. Natural history of primary snoring in children. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26:6-11.
7. Redline S, Tishler P, Schluchter M, Aylor J, Claek K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children: associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1527-1532.
8. Ali N, Piston D, Stradling J. Snoring, sleep disturbance and behavior in 4-5 years olds. *Arch Dis Child* 1993; 68: 360-366.
9. Brouillette R, Hanson D, David R et al. A Diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *J Pediatr* 1984; 105:10.
10. Marcus C, Omlin K, Basinki S, Bailey S et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1235-1239.
11. Loughlin G, Brouillette R et al. Standards and Indications for cardiopulmonary sleep studies in Children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 866-878.
12. Carroll J, Mc Colley S, Marcus C et al. Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. *Chest* 1995; 108: 610-618.
13. Wang R, Elkins T, Keech D et al. Accuracy of clinical evaluation in pediatric obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 69-73.
14. Goldstein N, Sculerati N, Walsleben J et al. Clinical diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea validated by polysomnography. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111: 611-617.
15. Brouillette R, Morielli A, Leimanis A et al. Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2000; 105:405-412.
16. Suen J, Arnold J, Brooks L. Adenotonsillectomy for treatment of obstructive sleep apnea in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 525-530.
17. Nishimura T, Morishima N, Hasegawa S et al. Effect of surgery on obstructive sleep apnea. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996; 523:231-233.
18. Tal A, Leiberman A, Margulis G et al. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Pediatr Pulmonol* 1988; 4:1439-143.
19. Marcus C, Greene M, Carroll J. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1098-1103.
20. Rosen G, Muckle R, Mahowald M et al. Postoperative respiratory compromise in children with obstructive sleep apnea syndrome: can it be anticipated? *Pediatrics* 1994; 93:784-788.



Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP)  
Hospital de Niños de La Plata - CIC

## Cursos Universitarios de Postgrado

Certificados por la UNLP

### Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud.

*Directora:*  
Dra. Graciela Etchegoyen

### Dermatología Pediátrica.

*Directora:*  
Dra. Alicia Rositto

### Diagnóstico por Imágenes en Pediatría.

*Director:*  
Dr. Juan J. Bertolotti

### Cardiología Pediátrica.

*Directora:*  
Dra. Cristina Serra

### Seguridad Alimentaria: Prácticas y Representación.

Un abordaje Antropológico de la Conducta Alimentaria

*Directora:*  
Dra. Patricia Aguirre

### Metodología de Investigación Cualitativa.

*Directora:*  
Lic. Ana Castellani

### Nutrición.

**Director: Dr. Juan C. Gómez**

3 Orientaciones:

- Pediátrica

*Directora:* Adriana Fernández

- Clínica

*Directora:* Adriana Crivelli

### Asistencia Odontológica de Pacientes con Patologías Complejas (3 Niveles).

*Directora:*  
Dra. Lidia Pinola

### Otros Cursos

Manejo de Bases de Datos y Análisis Estadístico de la Información  
Programas gráficos en la Elaboración de Posters y Presentaciones Interactivas.

## Informes e Inscripción

Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas del Hospital de Niños de La Plata. Calle 63 N° 1069.

Teléfonos: (0221) 453-5901/07 y 453-5929 Interno 1435.

E-mail: [institutoinvestigaciones@hotmail.com](mailto:institutoinvestigaciones@hotmail.com)

Fax: (0221) 453-5901 Int 1435

Programas: [www.ludovica.org.ar/idip](http://www.ludovica.org.ar/idip)

# NORMAS DE PRESENTACIÓN

## de trabajos en Ludovica pediátrica



**LUDOVICA PEDIÁTRICA** es una publicación científica del Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría, Superiora Sor María Ludovica de La Plata y considerará para su publicación los trabajos relacionados con la Pediatría. La Revista consta de las siguientes secciones:

### **Originales**

Trabajos de investigación sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, diagnóstico, prevención y tratamiento. Los diseños recomendados son de tipo analítico en forma de encuestas transversales, estudio de casos y controles, estudios de cohorte y ensayos controlados. La extensión del texto (sin incluir resumen, bibliografía, tablas y pies de figuras) no debe superar un total de 3.000 palabras. El número de citas bibliográficas no será superior a 40 y se admitirán hasta un máximo (incluyendo ambos) de 8 figuras, tablas o gráficos. Es recomendable que el número de firmantes no sea superior a seis.

### **Casos Clínicos**

Descripción de uno o más casos clínicos de excepcional observación que supongan un aporte importante al conocimiento de la enfermedad. La extensión máxima del texto (que no debe incluir resumen) será de 1.500 palabras, el número de citas bibliográficas no será superior a 20 y se admitirán hasta un máximo (incluyendo ambos) de 4 figuras o tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a cinco.

### **Cartas al Director**

En esta sección se admitirán la discusión de trabajos publicados y la aportación de observaciones o experiencias que por sus características puedan ser resumidas en un breve texto. La extensión máxima será de 750 palabras, el número de citas bibliográficas no será superior a 10 y se admitirá una figura y una tabla. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a cuatro.

### **Editoriales**

Discusión de avances recientes en Pediatría. Estos artículos son encargados por la Redacción de la Revista. Los autores que espontáneamente deseen colaborar en esta Sección deberán consultar previamente con la Secretaría de Redacción.

### **Artículos Especiales**

Bajo este epígrafe se publicarán trabajos de interés particular para la Pediatría y que, por sus características, no encajen bajo el epígrafe de Editorial. Son aplicables las mismas normas de publicación que en la sección precedente.

### **Educación Continuada**

Puesta al día de temas básicos de interés general para el pediatra que se desarrollarán de manera extensa a lo largo de varios números.

### **¿Cual es su diagnóstico?**

Presentación breve de un caso clínico problema y de su resolución. La presentación en la Revista se hará en dos páginas independientes: en una se presentarán nombres y dirección profesional de los autores y el caso clínico, acompañado de un máximo de 2 figuras, y en la otra (que se publicará en contraportada) se efectuarán los comentarios diagnósticos y terapéuticos pertinentes, acompañados de un máximo de 1 figura y 5 citas bibliográficas. Se aceptan aportaciones a esta sección. Los originales deben adecuarse al modelo de publicación mencionado. El texto de cada página no debe sobrepasar 750 palabras (si no hay figuras), 500 palabras (si hay una figura) y 400 palabras (si hay 2 figuras).

### **Crítica de libros**

Los libros que sean enviados a la Secretaría de Redacción serán objeto de crítica si se considera de interés para los lectores. El envío de un libro no implica necesariamente que será publicada su crítica. En cualquier caso, los libros remitidos no serán devueltos ni se enviará reconocimiento de su recepción.

**Otras secciones**

Se publicarán los informes técnicos de las Secciones y Grupos de trabajo del Hospital de Niños Superiora Sor María Ludovica así como el contenido de sus reuniones. Cada Sección dispondrá de un máximo de 15 páginas impresas anuales, lo que representa aproximadamente unos 40 resúmenes.

**Presentación y estructura de los trabajos**

Todos los trabajos aceptados quedan como propiedad permanente de Ludovica Pediátrica y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin el permiso editorial de la revista. Los artículos, escritos en español o en inglés, deben entregarse en diskette, con su impreso correspondiente y en procesador de textos Word. Los componentes serán ordenados en páginas separadas de la siguiente manera: página titular, resumen y palabras clave, texto, bibliografía, tablas y pies de figuras. Todas las páginas deberán ser numeradas consecutivamente, comenzando por la página titular.

**Página titular**

Deberá contener los datos siguientes:

- Título del artículo no mayor a 12 palabras.
- Lista de autores en el mismo orden en el que deben aparecer en la publicación. Debe citarse primero nombre y luego apellido.
- El título académico de los autores aparecerá con una llamada al lado del apellido, que será referida al pie de página con el grado correspondiente.
- Nombre del centro de trabajo y dirección completa del mismo. Si el trabajo ha sido financiado debe incluirse el origen y numeración de dicha financiación.
- Nombre, dirección, número de teléfono y número de fax del autor al que debe dirigirse la correspondencia.
- Fecha de envío.

**Resumen**

La extensión del resumen no será superior a 250 palabras ni inferior a 150 palabras. El contenido del resumen deberá ser estructurado en cuatro apartados diferentes que deberán figurar titulados en el mismo: Objetivos, Métodos, Resultados, y Conclusiones. En cada uno de ellos se describirán, respectivamente, el problema motivo de la investigación, la manera de llevar a cabo la misma, los resultados más destacados y las conclusiones que se deriven de los resultados.

**Palabras claves**

Tres a diez palabras clave deberán ser incluidas al final de la página donde figure el resumen. Deberán usarse términos mencionados en el **Medical Subject Headings** del *Index Medicus*.

- Inglés. Deberá incluirse una correcta traducción al inglés de título, resumen y palabras clave.
- Texto. Se recomienda la redacción del texto en impersonal. Conviene dividir los trabajos en secciones. Los originales en: Introducción, Material o Pacientes y Métodos, Resultados y Discusión. Las notas clínicas en: Introducción, Observación clínica y Discusión. Se recomienda que cada sección encabece páginas separadas.

En general, es deseable el mínimo de abreviaturas, aceptando los términos empleados internacionalmente. Las abreviaturas poco comunes deben ser definidas en el momento de su pri-

mera aparición. Se evitarán abreviaturas en el título y en el resumen. Cuando existan tres o más abreviaturas se recomienda que sean listadas en una tabla presentada en hoja aparte. Los autores pueden utilizar tanto las unidades métricas de medida como las unidades del Sistema Internacional (SI). Cuando se utilicen las unidades SI es conveniente incluir las correspondientes unidades métricas inmediatamente después, en paréntesis. Las drogas deben mencionarse por su nombre genérico. Los instrumentos utilizados para realizar técnicas de laboratorio u otras deben ser identificados, en paréntesis, por la marca así como por la dirección de sus fabricantes.

**Bibliografía**

Las citas bibliográficas deben ser numeradas consecutivamente por orden de aparición en el texto, figurando el número entre paréntesis.

La referencia de artículos de revistas se hará en el orden siguiente: autores, empleando el o los apellidos seguido de la inicial del nombre, sin puntuación y separado cada autor por una coma; el título completo del artículo en lengua original; el nombre de la revista según abreviaturas del *Index Medicus*; año de aparición del ejemplar, volumen e indicación de la primera y última página.

Con respecto al número de citas, se recomienda que los trabajos originales incluyan entre 20-30 referencias; los originales breves y notas clínicas entre 10-20 referencias; las cartas al director un máximo de 10, y las revisiones, artículos de actualización y artículos especiales un mínimo de 30 referencias. Deben mencionarse todos los autores cuando sean seis (6) o menos; cuando sean siete (7) o más deben citarse los tres primeros y añadir después las palabras "et al". Un estilo similar se empleará para las citas de los libros. A continuación se exponen tres ejemplos:

*Artículo:* Beltra Picó R., Mira Navarro J., Garramone G. *Gastroquiasis. A propósito de cinco casos.* An. Esp. Pediatr. 198 1; 14: 107-111.

*Libro:* Fomon S. J. *Infant Nutrition*, 2ed. Filadelfia /Londres/Toronto: WB Saunders; 1974.

*Capítulo de libro:* Blines J. E. *Dolor abdominal crónico y recurrente.* En: Walker Simith J. A., Hamilton J. R., Walker W. A. (eds.). *Gastroenterología pediátrica práctica.* 2da. ed. Madrid: Ediciones Ergon; 1996. p. 2537.

No deben incluirse en la bibliografía citas del estilo de "comunicación personal", "en preparación" o "sometido a publicación". Si se considera imprescindible citar dicho material debe mencionarse su origen en el lugar correspondiente del texto.

*Trabajos no publicados:* (Salinas Pérez C. *Estudio patogénico de la nefropatía IgA.* En preparación) (Smith J. *New agents for cancer chemotherapy.* Presentado en el Third Annual Meeting of the American Cancer Society, 13 Junio 1983, New York).

**Tablas**

Deben ser numeradas en caracteres romanos por orden de aparición en el texto. Serán escritas a doble espacio, no sobrepasarán el tamaño de un folio y se remitirán en hojas separadas. Tendrán un título en la parte superior que describa concisamente su contenido, de manera que la tabla sea comprensible por sí misma sin necesidad de leer el texto del artículo. Si se

utilizan abreviaturas deben explicarse al pie de la tabla. Debe evitarse presentar los mismos datos en texto, tablas y figuras.

### Figuras

Tanto se trate de gráficos, dibujos o fotografías, se numerarán en caracteres árabes por orden de aparición en el texto. Deben entregarse en papel o en copia fotográfica nítida en blanco y negro (no diapositiva) de un tamaño máximo de 20,3 por 25,4 cm. Los autores deberán tener en cuenta, para el tamaño de símbolos, letras, cifras, etc., que después de la reducción, si se precisa, deben tener una dimensión de 3 milímetros. En el dorso de la figura deberá adherirse una etiqueta en que figuren: número de la figura, nombre del primer autor y orientación de la misma (mediante una flecha, por ejemplo). Las figuras se entregarán en un sobre, sin montar. En el caso de que las figuras ya estén escaneadas, las mismas deben remitirse en formato *.jpg*.

Las microfotografías deben incluir escala e indicación de los aumentos. Eventualmente es posible la reproducción de fotografías o dibujos en color, siempre que sea aceptado por el Comité de Redacción y exista acuerdo previo de los autores con el Grupo Editor.

Si se reproducen fotografías de pacientes éstos no deben ser identificados. Las figuras se acompañarán de una leyenda, escrita en hoja incorporada al texto, que debe permitir entenderla sin necesidad de leer el artículo.

### Responsabilidades Éticas

Permisos para reproducir material ya publicado. Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir en Ludovica Pediátrica material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la editorial que ha publicado dicho material.

Autoría. En la lista de autores deben figurar únicamente aquellas personas que han contribuido intelectualmente al desarrollo del trabajo. Haber ayudado en la colección de datos o haber participado en alguna técnica no son por sí mismos criterios suficientes para figurar como autor. En general, para figurar como autor se deben cumplir los siguientes requisitos:

1. Haber participado en la concepción y realización del trabajo que ha dado como resultado el artículo en cuestión.
2. Haber participado en la redacción del texto y en las posibles revisiones del mismo.
3. Haber aprobado la versión que finalmente va a ser publicada.

La Secretaría de Redacción de Ludovica Pediátrica declina cualquier responsabilidad sobre posibles conflictos derivados de la autoría de los trabajos que se publican en la Revista.

*Publicación previa.* En la carta de presentación que debe acompañar el envío del artículo debe hacerse constar que el contenido del mismo es completamente original y que no ha sido publicado previamente. De no cumplirse este requisito debe hacerse constar si:

1. Parte de los resultados han sido ya incluidos en otro artículo.
  2. Una parte de los pacientes ha sido ya reportada en un trabajo anterior.
  3. El texto o parte del texto ha sido ya publicado o está en vías de publicación en actas de congreso, capítulo de libro o carta al director.
  4. Todo o parte del texto ha sido ya publicado en otro idioma.
- Ludovica Pediátrica acepta material original, pero considera la publicación de material en parte ya publicado si el nuevo texto aporta conclusiones diferentes sobre un tema. El autor debe ser consciente que no revelar que el material sometido a publicación ha sido ya total o parcialmente publicado constituye un grave quebranto de la ética científica.

*Consentimiento informado.* Los autores deben mencionar en la sección de métodos que los procedimientos utilizados en los pacientes y controles han sido realizados tras obtención de un consentimiento informado de los padres. Es también conveniente hacer constar que el estudio ha sido revisado y aprobado por los Comités de Investigación y/o Ética de la institución donde se ha realizado el estudio.

### Envío de originales

Los trabajos deben ser enviados con una copia y su versión electrónica, indicando el sistema operativo. El manuscrito debe acompañarse de una carta de presentación firmada por todos los autores en la que se debe hacer constar la originalidad del trabajo así como la aceptación expresa de todas las normas. Se aconseja guardar una copia de todo el material enviado. El envío se efectuará a:

**Docencia e Investigación.** Hospital de Niños Superiora Sor María Ludovica de La Plata. **Calle 14 N° 1631. La Plata 1900.** La Secretaría acusará recibo. El manuscrito será inicialmente examinado por el comité de redacción y si se considera válido será remitido a dos revisores externos. El Comité de Redacción, ya directamente o una vez atendida la opinión de los revisores, se reserva el derecho de rechazar los trabajos que no juzgue apropiados, así como de proponer las modificaciones de los mismos que considere necesario. En caso de aceptación, si es necesario, el autor recibirá material para su corrección, que procurará devolver a la Secretaría de Redacción dentro de las 48 horas siguientes a su recepción.

### Compruebe el contenido de su envío:

Carta con firma de todos los autores; copia completa del artículo; página titular incluyendo: título, lista de autores, nombre y dirección del centro, financiación, teléfono, fax del autor y correo electrónico, fecha de envío; resumen en castellano (en hoja aparte); resumen en inglés (en hoja aparte); palabras claves (en castellano e inglés); texto; bibliografía (en hoja aparte); leyendas de las figuras (en hoja aparte); tablas (en hoja aparte); figuras identificadas (tres unidades); carta de permiso si se reproduce material; consentimiento informado para fotos. 

THE ENGLISH VERSION OF THESE INSTRUCTIONS ARE AVAILABLE BY REQUEST TO  
*horaciofgonzalez@gmail.com, MarcellinJones@aol.com, patologi@netverk.com.ar*