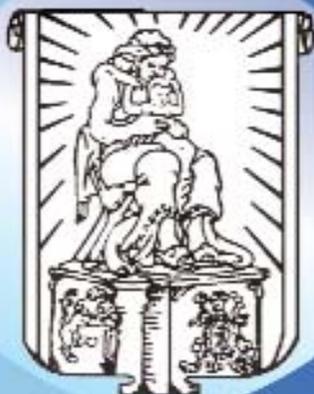


# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA



Órgano oficial de la Sociedad Venezolana  
de Puericultura y Pediatría

Volumen 71  
Número 3, Julio - Septiembre 2008

Revista arbitrada e indexada en LILACS

Depósito legal p.p. 193602DF832 ISSN:0004-0649

# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA



- Creada en marzo de 1939 por el Dr. Pastor Oropeza.
- Es la publicación científica oficial de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría.
- Su objetivo principal es la divulgación de la producción científica en el área infanto-juvenil generada en Venezuela, así como la actualización permanente de temas relevantes de la pediatría.
- Publica artículos científicos arbitrados: originales, de revisión, casos clínicos, cartas al editor, informes técnicos y otros.
- También publica suplementos arbitrados sobre temas específicos de interés para el pediatra.
- Su frecuencia es trimestral.

**Indizada en la Base de Datos**

**LILACS, LIVECS, LATINDEX**

FONACIT reg.2005000004

Depósito legal p 193602DF832 ISSN 0004-0649.

Arch. Venez. Pueric. Pediatr.

Tiraje: 3.000 ejemplares.

VOLUMEN 71 - Nº 3

ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

JULIO - SEPTIEMBRE 2008



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## ÍNDICE

Vól. 71, N° 3

Julio - Septiembre

2008

### **EDITORIAL**

DISCURSO DE ORDEN PRONUNCIADO POR EL DR JOSÉ LUIS PEROZA EN EL LIV CONGRESO NACIONAL DE PEDIATRÍA. MATURÍN, EDO MONAGAS. Dr. José Luis Peroza.....	67
DISCURSO INAUGURAL PRONUNCIADO POR EL DR HUNIÁDES URBINA EN EL LIV CONGRESO NACIONAL DE PEDIATRÍA. MATURÍN, EDO MONAGAS Dr. Huniádes Urbina .....	70

### **ARTÍCULOS ORIGINALES:**

ÍNDICES DE SENSIBILIDAD INSULÍNICA (HOMA Y QUICKI) EN ESCOLARES Y ADOLESCENTES SANOS EN VALERA, ESTADO TRUJILLO. VENEZUELA. Andreína La Corte, José Ángel Villegas Elcy, Herminia Bendezu, María Ortegano, Laura Vásquez-Ricciardi .....	74
---	----

AISLAMIENTO E IDENTIFICACIÓN DE AGENTES VIRALES EN NIÑOS CON INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS Marisabel Álvarez Camacho, María Teresa Márquez Berrios, Beatriz Cáceres .....	79
--	----

SATURACIÓN DE OXÍGENO EN EL PERÍODO POSNATAL INMEDIATO EN NEONATOS NACIDOS POR PARTO VAGINAL E INTERVENCIÓN CESÁREA. Jaime A. Furzán, Consuelo Luchón .....	86
---	----

### **CASO CLÍNICO:**

SINDROME DE WOLF-HIRSCHHORN: REPORTE DE UN CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA Rosario Medina, Mildred Rojas, Rosa Guevara, Elizabeth Cañizales, Víctor Jaimes .....	91
---	----

### **ARTÍCULO DE REVISIÓN**

COMBINACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN PEDIATRÍA Jesús Veitía Velázquez, Juana Salgado de Velázquez, Francisco Valery Márquez .....	96
--	----

NORMAS PARA LA PUBLICACION DE TRABAJOS EN LA REVISTA ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA.....	VII
---	-----



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## SUMMARY

Vol. 71, N° 3

July - September

2008

### **EDITORIAL**

SPEECH BY DR JOSÉ LUIS PEROZA AT THE LIV NATIONAL CONGRESS OF PEDIATRICS. MATURÍN. EDO MONAGAS. Dr. José Luis Peroza.....	67
SPEECH BY DR HUNÍADES URBINA AT THE LIV NATIONAL CONGRESS OF PEDIATRICS. MATURÍN. EDO MONAGAS. Dr. Huníades Urbina. ....	70

### **ORIGINAL ARTICLES:**

INSULINE SENSIBILITY INDEX AMONG HEALTHY CHILDREN AND ADOLESCENTS IN VALERA, ESTADO TRUJILLO. VENEZUELA. Andreína La Corte, José Ángel Villegas Elcy, Herminia Bendezu, María Ortegano, Laura Vásquez-Ricciardi .....	74
--	----

ISOLATION AND IDENTIFICATION OF VIRAL AGENTS IN CHILDREN WITH ACUTE RESPIRATORY INFECTIOUS DISEASES Marisabel Álvarez Camacho, María Teresa Márquez Berrios, Beatriz Cáceres .....	79
--	----

OXIGEN SATURATION DURING THE IMMEDIATE POSTNATAL PERIOD IN NEWBORNS OBTAINED BY VAGINAL DELIVERY OR BY CESAREAN SECTION Jaime A. Furzán, Consuelo Luchón .....	86
--	----

### **CLINICAL CASE:**

WOLF-HIRSCHHORN SYNDROME: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW Rosario Medina, Mildred Rojas, Rosa Guevara, Elizabeth Cañizales, Víctor Jaimes. ....	91
--	----

### **REVIEW ARTICLE**

COMBINATION OF ANTIBIOTICS IN PEDIATRICS Jesús Veitía Velázquez, Juana Salgado de Velázquez, Francisco Valery Márquez .....	96
--	----

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS IN REGARD TO SUBMISSION OF MANUSCRIPTS TO ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA. ....	VII
--	-----



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

FUNDADOR DE LA REVISTA  
Pastor Oropeza (†)

COMITÉ EDITORIAL  
Michelle López  
Juan Marcano Lucero  
Coromoto Macías de Tomei  
Alejandro Mondolfi  
Magdalena Sánchez  
Juan Félix García  
Alejandro Rísquez

ADMINISTRADORA  
María Josefa Castro

CONSEJEROS ASESORES  
Ricardo Archila G.  
Alberto Bercowsky  
Héctor L. Borges Ramos  
Ernesto Figueroa Perdomo  
Humberto Gutiérrez R.  
Jesús Eduardo Meza Benítez  
Nelson Orta Sibú  
Guillermo Rangel  
Nahem Seguías Salazar  
Marco Tulio Torres Vera  
Eduardo Urdaneta  
Jesús Velásquez Rojas  
Gladys Perozo de Ruggeri  
Juan Félix García  
Peter Gunczler  
Víctor Siegert  
Francisco Carrera Michelli  
Elizabeth Chacón de Gutiérrez

DELEGADOS DE LAS FILIALES PARA EL COMITÉ  
EDITORIAL

ANZOÁTEGUI  
Flor Isabel Aguiar  
APURE  
Elizabeth Sosa de Bermúdez  
ARAGUA  
Gloria Mora de Sánchez  
BARINAS  
Carmela Salazar González  
BOLÍVAR  
Alfredo Antonio Yanlli  
CARABOBO  
Aracelys Valera de Magdaleno  
COJEDES  
Nicolás Camperos  
DELTA AMACURO  
Julio Maneiro  
FALCÓN  
Miriam Oduber  
GUÁRICO  
Digna de Silveira  
LARA  
Jorge Gaiti Benavides  
MÉRIDA  
Nolis Camacho Camargo  
MIRANDA  
David Alberto Rincón M.  
MONAGAS  
Héctor Luna Leonett  
NUEVA ESPARTA  
Bernabé Ruiz  
PORTUGUESA  
Daniel Villalobos  
SUCRE  
Manuel Villarroel  
TÁCHIRA  
Maribel García Lamoglia  
TRUJILLO  
Inés Ortiz  
VARGAS  
Vilma Palma de Rodríguez  
YARACUY  
Lucía García  
ZULIA  
Marco Torres Espina

EDICIÓN Y DISTRIBUCIÓN FACUNDIA EDITORES C.A.  
Apartado 70341, Ipostel Los Ruices Caracas, 1071-A.  
Telf.: (0212) 258.1537 / 1906 Fax: (0212) 257.1962.  
e-mail: gabriel@misninosyoyo.com

SOCIEDAD VENEZOLANA DE  
PUERICULTURA Y PEDIATRÍA  
Urb. La Castellana, Av. San Felipe, entre 2da. Transversal,  
y calle José Angel Lamas, Centro Coinasa, Mezzanina, Local 6  
Telf.: (0212) 263.7378 / 2639. Fax: (0212) 267.6078  
e-mail: svpediatria@gmail.com / Web Site: pediatria.org

Volumen 71,  
Número 3,  
Septiembre  
Año 2008



# SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## JUNTA DIRECTIVA CENTRAL 2007 - 2009

Presidente: Dr. Huniades Urbina Medina  
Vicepresidenta: Dra. Maria Eugenia Mondolfi  
Secretario Ejecutivo: Dra. Ileana Rojas Marcano  
Secretaria de Finanzas: Dra. Maria Josefa Castro  
Secretaria de Información  
Difusión y Divulgación: Dr. Rafael Narváez Ramos  
Secretaria de Educación  
Médica Continua: Dra. Dolores Pérez Abad  
Secretario de Relaciones  
Institucionales: Dr. Armando Arias

Presidente:  
Vicepresidente:  
Secretario Ejecutivo:  
Secretaria de Finanzas:  
Secretaria de Información  
Difusión y Divulgación:  
Secretaria de Educación  
Médica Continua:  
Secretario de Relaciones  
Institucionales:

BOLÍVAR  
Dr. Alfredo Yanlli.  
Dr. Marco Gudiño.  
Dr. Jesús Romero.  
Dr. Rita Pérez.  
  
Dr. Milanyela Madera.  
  
Dr. Ana María Mavares.  
  
Dr. Freddy Rodríguez.

Presidente:  
Vicepresidente:  
Secretaria Ejecutiva:  
Secretaria de Finanzas:  
Secretario de Información  
Difusión y Divulgación:  
Secretaria de Educación  
Médica Continua:  
Secretario de Relaciones  
Institucionales:

CARABOBO  
Dr. Aracelys Valera de Magdaleno.  
Dr. Luis Izaguirre.  
Dr. Reina Vielma.  
Dr. Mirian Pinto.  
  
Dr. Milagros Soto.  
  
Dr. María Tomat.  
  
Dr. Federico Ortega.

## JUNTAS DIRECTIVAS DE LAS FILIALES 2007 - 2009

ANZÓATEGUI  
Presidenta: Dra. Flor Isabel Aguiar  
Vicepresidenta: Dr. Dr. Ismael Viñoles  
Secretaria Ejecutiva: Dra. Dra. María Isabel Da Silva  
Secretaria de Finanzas: Dra. Ricnia Vizcaino  
Secretaria de Información  
Difusión y Divulgación: Dr. Gladys Ibrahim  
Secretario de Educación  
Médica Continua: Dr. Luís Indriago  
Secretaria de Relaciones  
Institucionales: Dra. Betsy de Bonilla

Presidente:  
Vicepresidenta:  
Secretaria Ejecutiva:  
Secretario de Finanzas:  
Secretario de Información  
Difusión y Divulgación:  
Secretaria de Educación  
Médica Continua:  
Secretario de Relaciones  
Institucionales:

COJEDES  
Dr. Nicolás Camperos.  
Dr. Reina Rodríguez.  
Dr. Laura López.  
Dr. Wladimir Ochoa.  
  
Dr. Wladimir Ochoa  
  
Dr. Mara Hidalgo.  
  
Dr. Franco Concenza.

APURE  
Presidenta: Dra. Elizabeth Sosa de Bermúdez  
Vicepresidenta: Dr. Henry Sánchez  
Secretaria Ejecutiva: Dra. Maritza Carreño de Marchena  
Secretaria de Finanzas: Dra. Zaida Vielma  
Secretaria de Información  
Difusión y Divulgación: Dra. Dra. Gisela Ocando  
Secretaria de Educación  
Médica Continua: Dra. Yubelis Pérez  
Secretaria de Relaciones  
Institucionales: Dra. Alicia Berdugo

Presidente:  
Vicepresidenta:  
Secretario Ejecutivo:  
Secretaria de Finanzas:  
Secretaria de Información  
Difusión y Divulgación:  
Secretaria de Educación  
Médica Continua:  
Secretario de Relaciones  
Institucionales:

DELTA AMACURO  
Dr. Julio Maneiro.  
Dr. Ana T. León.  
Dr. Julio Romero.  
Dr. Digna Pinto.  
  
Dr. Labibi Kabchi.  
  
Dr. Oseglys Pérez.  
  
Dr. Miguel Álvarez.

ARAGUA  
Presidenta: Dra. Gloria Mora de Sánchez.  
Vicepresidenta: Dra. Gladys Hurtado.  
Secretaria Ejecutiva: Dra. Yajaira Pérez.  
Secretaria de Finanzas: Dra. Editza Sánchez.  
Secretaria de Información  
Difusión y Divulgación: Dra. Gloria Colmenares.  
Secretario de Educación  
Médica Continua: Dr. Luís Chacón.  
Secretaria de Relaciones  
Institucionales: Dr. José Graterol.

Presidente:  
Vicepresidenta:  
Secretaria Ejecutiva:  
Secretario de Finanzas:  
Secretaria de Información  
Difusión y Divulgación:  
Secretario de Educación  
Médica Continua:  
Secretaria de Relaciones  
Institucionales:

FALCÓN  
Dr. Miriam Oduber.  
Dr. Yoli Eduarte.  
Dr. María Añez.  
Dr. Hernán Medina.  
  
Dr. María Romero.  
  
Dr. José Guanipa.  
  
Dr. Keyla Montaña.

BARINAS  
Presidenta: Dra. Carmela Salazar.  
Vicepresidenta: Dr. Carlos Castillo.  
Secretaria Ejecutiva: Dra. Blanca Vega.  
Secretaria de Finanzas: Dra. Doris Díaz.  
Secretaria de Información  
Difusión y Divulgación: Dra. María Vidal.  
Secretaria de Educación  
Médica Continua: Dra. Judith González.  
Secretaria de Relaciones  
Institucionales: Dra. Xiomara Parra.

Presidente:  
Vicepresidenta:  
Secretaria Ejecutiva:  
Secretario de Finanzas:  
Secretario de Información  
Difusión y Divulgación:  
Secretaria de Educación  
Médica Continua:  
Secretario de Relaciones  
Institucionales:

GUÁRICO  
Dr. Digna de Silveira.  
Dr. Gina Campos.  
Dr. Manuel Parra Jordán.  
Dr. Zaida Paz.  
  
Dr. Carlos Hernández.  
  
Dr. María Mercedes García.  
  
Dr. Leonardo Montani.



# SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## LARA

Presidente:  
Vicepresidenta:  
Secretaría Ejecutiva:  
Secretaría de Finanzas:  
Secretaría de Información  
Difusión y Divulgación:  
Secretaría de Educación  
Médica Continúa:  
Secretaría de Relaciones  
Institucionales:

Dr. Jorge Gaiti.  
Dra. Ana L Rojas.  
Dra. Lorena Duque.  
Dra. Gloria Quiroz.

Dra. Gisela Barreto.

Dra. María Ferrer

Dra. María C. Cardozo.

## MÉRIDA

Dra. Nolis Camacho.  
Dra. Magdalena Correa.  
Dr. José Javier Díaz.  
Dr. Luis Alfonso Molina.

Dra. Ivette Guillén Salas.

Dra. María Angelina Lacruz.

Dr. José Miguel Cegarra.

## MIRANDA

Dr. David Alberto Rincón M.  
Dra. Dina Figueroa.  
Dra. Aura Marina Mora.  
Dra. Reyna de Villalobos.

Dra. Pastora Urrieta.

Dra. Kenia Flores.

Dra. Carmen Rivas.

## MONAGAS

Dr. Héctor Luna.  
Dra. Yssis Lunar.  
Dra. Vilma Carrizales  
Dra. María A. Dasilva.

Dra. Jenny Pérez.

Dr. Juan Rodolfo.

Dr. Samir Hanna.

## NUEVA ESPARTA

Dr. Bernabé Ruiz Vidal.  
Dra. Osveira Rodríguez.  
Dr. Antonino Cibella.  
Dra. Angélica Hoyte

Dr. Ignacio Iglesias.

Dr. Gilberto Rojas.

Dr. Simón Gómez.

## PORTUGUESA

Dr. Daniel Villalobos.  
Dr. Zaldívar Zuñiga.  
Dra. Analiese Cordero.  
Dra. Lesbia Vásquez.

Dr. Giovanni Alvarado.

Dr. Frank Alejo.

Dra. Alba Velásquez.

## Presidente:

Vicepresidenta:  
Secretaría Ejecutiva:  
Secretaría de Finanzas:  
Secretario de Información  
Difusión y Divulgación:  
Secretario de Educación  
Médica Continúa:  
Secretaría de Relaciones  
Institucionales:

## SUCRE

Dr. Manuel Villarroel.  
Dra. Ruth Meneses.  
Dra. Nubia Blohm.  
Dra. Lourdes Rodríguez.

Dr. Diego Martínez.

Dr. Pedro Dji Dji.

Dra. Mercedes Crespo.

## TÁCHIRA

Dra. Maribel García Lamoglia.  
Dra. Imelda Carrero Flores.  
Dra. Betzabé Roa Moreno.  
Dra. Dilia López de González.

Dra. Carmen Hercilia Mora

Dr. José Franco.

Dr. José de Jesús Patiño

## TRUJILLO

Dra. Inés Ortiz Alemán.  
Dr. Rafael Santiago.  
Dra. Migdaly Mendoza.  
Dr. Iacobellis Corrado.

Dr. Juan José Pineda.

Dra. Andreina La Corte

Dra. Ana Terán Araujo

## VARGAS

Dra. Vilma Palma de Rodríguez.  
Dra. Rosa Méndez de González.  
Dra. Iris Thamara Pacheco.  
Dr. José Mata B.

Dra. Gisela Bruzual de Almeida.

Dra. Zaida Velásquez de Monascal.

Dra. Iris Cárdenas.

## YARACUY

Dra. Lucía García de Torres.  
Dr. Rafael Salas.  
Dr. Alfredo Trejo.  
Dr. Freddy Sánchez.

Dr. Pablo Leisse.

Dra. Alimagda Tovar.

Dra. Mariana Hart.

## ZULIA

Dr. Marco Torres Espina  
Dr. Mervin Chávez  
Dra. Thais Alvarez  
Dra. Nelly Petit

Dra. Fabiola Barboza.

Dra. Diamira Torres

Dra. Aura Castillo De G.



# SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## COMISIÓN CIENTÍFICA

Guadalupe Urdaneta de B.      Ángela Troncone  
Marines Vancampenhoud      Livia Machado  
Marianella Herrera de P.      Janette Carolina Bedoya  
Rafael J. Santiago

## ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Michelle López      Juan Marcano Lucero  
Coromoto de Tomei      Alejandro Mondolfi  
Magdalena Sánchez      Juan Félix García  
Alejandro Rísquez

## COMISIÓN DE INMUNIZACIONES

Olga Castillo de Febres      Ivelisse Natera  
Juan Carrizo      María Alejandra Rosas  
Jacqueline Izaguirre      María Teresa Ghersy  
María Graciela López      Amando Martín

## COMISIÓN DE CREDENCIALES

Manuel Álvarez Gómez      José Antonio González  
Juan Marcano Lucero      Elizabeth de Pérez Carreño  
Miriam Maldonado

## COMISIÓN LACTANCIA MATERNA

Isabel Cluet de Rodríguez      Xiomara Delgado  
Flor Aznar      Thais Cani  
Scarlett Salazar

## COMISIÓN BIOÉTICA

Luis Maldonado      Gladys Velásquez  
Francisco Finizola      Liz Cisneros  
Enriqueta Sileo

## COMISIÓN PEDIATRÍA SOCIAL

José Francisco      María Mercedes Castro  
Xiomara Sierra      Juan María Arroyo  
Jorge Rísquez      Francisco Ciccone  
Guillermo Stern      Gloria Bonilla  
Humberto Gutiérrez

## COMISIÓN ESTADÍSTICA Y SALUD PÚBLICA

José San Miguel      Berenice Del Nogal  
Luis Gazzotti      Ana López  
Ana María Dos Santos      Alejandro Rísquez

## COMISIÓN DEPORTES

Jacqueline Panvini      Lucrecia Carneiro  
José Garibaldi Soto Herrera      Fernanda Simoes

## COMISIÓN ASMA

Mary Carmen Rodríguez B.      Ismenia Chaustre

Guillermo Istúriz      Eliana Rísquez  
Jesús Meza Benítez

## COMISIÓN DE CULTURA

María Fátima Soares      Rosy Barroso Sánchez  
Zaira Arévalo      Rafael Godoy  
Eloy Manrique      Joselit Torres  
América González de Tineo

## COMISIÓN DE FORTALECIMIENTO Y APOYO INSTITUCIONAL

Soraya Santos      Lissys Castillo  
Dina Figueroa      Lisbeth Aurentis  
Luis Daniel González      Concetta Messina  
Ma. Auxiliadora Villarroel      Rosario Rodríguez  
Luz Marina Rondón      Neri Rivas  
Francisco Valery      Miriam Lea

## COMISIÓN EDITORIAL PÁGINA WEB

María Eugenia Mondolfi      Paúl G. Leisse  
José V. Franco      Manuel Andrade  
Darinka E. De Pascuali

## CONSEJO DE LA ORDEN AL MÉRITO "DR. GUSTAVO H. MACHADO"

Nelson Orta Sibú      María Eugenia Mondolfi  
Gladys Carmona de Castillo      Gladys Perozo de Ruggeri

## COMISIÓN DE ENLACE CON INSTITUTOS DE EDUCACIÓN SUPERIOR

Ma. Angelina La Cruz (Mérida)  
Alberto Hoheb (UCV)  
Mercedes Materán (Carabobo)  
Thays Álvarez (Zulia)  
Jesús Romero (Bolívar)  
Marielba Montilva (Lara)  
Carmen Cabrera

## COMISIÓN DE ESCUELA PARA PADRES

Rita Pérez (Bolívar)  
Luisa Jiménez (Carabobo)  
Aracelys Valero de Magdalena (Carabobo)  
Jorge Gaiti (Lara)  
Ada Rivero (Lara)  
David Rincón (Miranda)  
Carmen Rivas (Miranda)  
Delia Lavado (Portuguesa)  
Xiomara Serres (Portuguesa)  
Carolina Arraiz (Zulia)  
Gerardo Fernández (Zulia)  
Lic. Ma. Alejandra León (Nva. Esparta)



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Directora: Dra. Michelle López.  
Dirección: Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría,  
Urb. La Castellana, Av. San Felipe,  
Entre 2ª Transversal y calle José Ángel Lamas,  
Centro Coinasa, Mezzanina 6, Caracas, Venezuela.  
Teléfonos: (58) (0212)263.73.78 / 26.39.  
Fax: (58) (0212)267.60.78. e-mail: svpediatria@gmail.com  
Página Web: www.pediatria.org

### INTRODUCCIÓN:

La Revista "Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría" (AVPP) es el órgano oficial de divulgación de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría (SVPP). Su objetivo fundamental es la publicación de trabajos científicos (originales, de revisión, casos clínicos, cartas al editor, informes técnicos y otros), relacionados con las áreas de competencia de la Pediatría. Igualmente, la SVPP publica suplementos en forma de monografías sobre temas de actualización en Pediatría que, generalmente, son aportados por los diferentes capítulos y Consejos Nacionales de la SVPP.

### NORMAS GENERALES PARA PUBLICACIÓN:

Para la publicación de artículos científicos en la Revista AVPP, se deben cumplir los requisitos uniformes para manuscritos, enviados a las Revistas Bio-médicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, Normas de Vancouver, [www.icmje.org](http://www.icmje.org), las cuales son:

- Todas las partes del manuscrito deberán imprimirse a doble espacio.
- Enviar al Comité Editorial de la Revista AVPP, original y dos (2) copias del trabajo, en físico, y una copia en formato electrónico.
- Cada sección o componente comenzará en página aparte.
- La estructura del artículo será la siguiente: -título, -autores y resumen en español e inglés (Summary), -palabras clave (en español e inglés), -introducción, -métodos, -resultados, -discusión, -agradecimiento y -referencias.
- La portada es la página número uno, la cual debe contener:
  - Título, conciso con toda la información que permita la recuperación electrónica del artículo con un máximo de 15 palabras.
  - Autores: Nombres y apellidos completos, especificando el orden de aparición de los autores, cargos institucionales, nombres y direcciones de las instituciones. Nombre, dirección postal, teléfono, fax y correo electrónico de quien recibirá la correspondencia.

### RESUMEN Y PALABRAS CLAVE:

- La segunda página debe contener un resumen estructurado no mayor de 250 palabras, con las siguientes secciones: -introducción, -objetivos, -métodos, -resultados, -discusión y -conclusiones principales.
- Debe reflejar con exactitud el contenido del artículo y recalcar aspectos nuevos o importantes del estudio, o de las observaciones. Debe anexarse resumen traducido al inglés precedido de la palabra Summary y acompañado por palabras clave (Key Words).
- Palabras clave: 3 a 6 palabras clave que permitan captar los temas principales del artículo, para lo cual se recomienda el uso de la lista "Medical Subject Headings" (MESH) del Index Medicus, los Descriptores en Ciencias de la Salud (DECS) y la clasificación de enfermedades de la OMS, o de los anuarios de epidemiología y estadísticas vitales del Ministerio de Salud y Desarrollo Social (MSDS).

### INTRODUCCIÓN:

- Enunciar los antecedentes de importancia del estudio y el objetivo de la investigación. Se sugiere limitar la extensión a cuatro (4) páginas.

### MÉTODOS:

- Se deben precisar con detalle los siguientes aspectos:
- Selección y descripción de los participantes del estudio.
  - Información técnica que identifique los métodos, los aparatos y los procedimientos.
  - Describir los métodos estadísticos.

### RESULTADOS:

- Presentarlos en una secuencia lógica, dando primero los resultados principales o más importantes.
- Limite los cuadros y figuras al número necesario para explicar el argumento del artículo y evaluar los datos en que se apoya. Se sugiere limitar el número de cuadros a cinco (5) y el de las figuras a cuatro (4).
- No describir en el texto todo el contenido de los cuadros y figuras.

### DISCUSIÓN:

- Hacer énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de ellas.
- Relacione sus conclusiones con otros estudios y con los objetivos de su investigación.
- Señale las limitaciones del estudio.
- Ver Ejemplos de (Cuadro 1) y (Figura 1).



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## REFERENCIAS:

- Las referencias deben aparecer al final del artículo, escritas a doble espacio.
- Las referencias de artículos que han sido aceptados, pero no publicados, se designarán como “en prensa”. Por favor, verifique que la referencia coincida correctamente con la cita en el cuerpo del artículo.
- Enumérelas en forma consecutiva, tal como aparecen mencionadas por primera vez en el texto.
- Identifique las referencias en el texto, tablas y figuras con números arábigos, entre paréntesis.
- Las referencias citadas solamente en las tablas o figuras se numerarán siguiendo la primera mención que se haga de ese cuadro o figura en el texto.
- Los títulos de las revistas se abreviarán según el estilo del Index Medicus. La lista se puede obtener en el sitio Web: <http://www.nlm.nih.gov>

## • EJEMPLOS DE REFERENCIAS:

1. Artículo de revista (Enumere los primeros seis autores y añada la expresión et al). Nweihed L, Moreno L, Martín A. Influencia de los padres en la prescripción de antibióticos hecha por los pediatras. Arch Venez Puer Ped 2004; 65:21-27.
2. Libros y otras monografías: Espinoza I, Macías Tomei C, Gómez M. Atlas de maduración ósea del venezolano. Caracas: Fundacredesa; 2003; p.237.
3. Capítulo de Libro: Baley JE, Goldfarb J. Infecciones Neonatales. En: Klaus MH, Fanaroff AA, editores. Cuidados del Recién nacido de alto riesgo. 5ª Edición México: Mc Graw- Hill Interamericana; 2.002. p. 401-433.

## FOTOGRAFÍAS:

- Enviar un máximo de tres (3) fotografías en blanco y negro, en papel brillante y de buena calidad fotográfica y científica.
- Serán aceptadas por el Comité Editorial, las fotografías a color que sean indispensables para afianzar el diagnóstico, según la patología o el tema en estudio.
- Debido a la connotación legal que puede tener la plena identificación de una persona, especialmente su cara, deberá anexarse la autorización del representante legal. Si es imposible, el autor asumirá por escrito, ante el Comité Editorial, la responsabilidad del caso y sus consecuencias legales.
- Las fotos deben ser identificadas a lápiz, en la cara posterior, con la siguiente información: -número correspondiente según el texto, -nombre del autor y -título del trabajo.
- En una hoja aparte, blanca, anotar la leyenda de cada foto, con letra de imprenta y el número correspondiente de la foto.

- Si es posible, deberá enviar las fotografías en formato digital, de acuerdo con las siguientes recomendaciones técnicas: Formato TIFF a 300 dpi, tamaño de 10 cms. ancho por la altura que tenga la foto.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

El artículo de revisión facilita la actualización y revisión de un aspecto científico, realizado por un especialista versado en el tema: ofrece al lector interesado una información condensada sobre un tema, realiza interpretaciones y adelanta explicaciones en tópicos médicos de actualidad y, pueden sugerir algunas investigaciones en aspectos dudosos del tema.

El artículo requiere de, al menos, 40 referencias de los últimos años, con prioridad de los últimos cinco (5). El texto deberá expresar con claridad las ideas a ser desarrolladas, y tratará de transmitir un mensaje útil para la comprensión del tema central del artículo de revisión.

Las secciones básicas del artículo de revisión son: - página inicial, -resumen, -introducción, -texto, -referencias bibliográficas.

La estructura del texto puede variar de acuerdo al alcance del mismo. Así, por ejemplo, en una revisión descriptiva de una enfermedad, la secuencia más apropiada es: - introducción, -etiología, -patogenia, -manifestaciones clínicas, - hallazgos de laboratorio, -tratamiento, -prevención o pronóstico. Si se va a revisar sólo un aspecto, por ejemplo, el tratamiento de la enfermedad, el texto tendrá las siguientes secciones: -introducción, -tratamiento establecido, -nuevas formas de tratamiento, -perspectivas terapéuticas.

La discusión del tema también puede plantearse de lo general a lo particular; por ejemplo, en un nuevo tratamiento, las secciones serán: -introducción, -efectos sistémicos del medicamento, -efectos en sistemas específicos: cardiovascular, renal, neurológico y cromosómico.

El autor de un artículo de revisión debe plasmar su interpretación crítica de los resultados de la revisión bibliográfica, con claridad y precisión, y dejar siempre la inquietud sobre aquellos tópicos del tema que requieren más o mejor investigación.

## REQUISITOS ADICIONALES

Enviar, anexo al trabajo científico, una comunicación dirigida al Editor, la cual deberá contener lo siguiente:

- Solicitud de la publicación de dicho manuscrito, la cual debe incluir:
  - Aceptación de todas las normas de publicación de la revista.
  - Información acerca de publicaciones previas del manuscrito, ya sea en forma total o parcial (incluir la referencia correspondiente en el nuevo documento), así como el envío a cualquier otra revista médica.
  - Una declaración de relaciones financieras u otras que



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

pudieran producir un conflicto de intereses.

• Una declaración donde se señale que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores, y el acuerdo entre los mismos, sobre el orden en que deben aparecer, cumpliendo con los requisitos de autoría explícitos en las normas de Vancouver 2004, la cual debe ser firmada por el autor principal y por todos los coautores.

## INFORMACIÓN PARA LOS SUSCRIPTORES

Precios de la suscripción:

- a) Miembros solventes: Sin costo
- b) Miembros no solventes: BsF. 10,00 cada número  
BsF. 36,00 anual

Todos los pedidos de suscripción deben enviarse a las oficinas

de "Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría". Apartado 3122 Caracas -1010-A Venezuela.

Los cheques deben emitirse a nombre de "Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría".

## INFORMATION FOR SUBSCRIBERS

Annual Subscription Rates: USA Libraries and Institutions: US\$ 15,00. For all other countries, mail charges will be added.

Subscription orders shall be sent to the following address: Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría. Apartado 3122 Caracas 1010-A Venezuela.

Checks should be made out to "Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría".



## PARA NUEVAS SUSCRIPCIONES ENVÍE FOTOCOPIA DE ESTE CUPÓN

\*Cuando nos escriba le agradecemos informarnos sobre:

- \* Cambio de Dirección
- \* Renovación de la Suscripción
- \* Preguntas sobre la Suscripción

\*Escriba en el espacio indicado

Nombre .....

Dirección .....

.....

Teléfono .....Fax: .....e-mail:.....

Remita la fotocopia de este cupón a "Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría" Apartado 3122- Caracas1010A. Venezuela.



## PARA NUEVAS SUSCRIPCIONES ENVÍE FOTOCOPIA DE ESTE CUPÓN

\*Cuando nos escriba le agradecemos informarnos sobre:

- \* Cambio de Dirección
- \* Renovación de la Suscripción
- \* Preguntas sobre la Suscripción

\*Escriba en el espacio indicado

Nombre .....

Dirección .....

.....

Teléfono .....Fax: .....e-mail:.....

Remita la fotocopia de este cupón a "Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría" Apartado 3122- Caracas1010A. Venezuela.

---

## PARA MANTENERTE AL DÍA CONÉCTATE A:



[www.pediatria.org](http://www.pediatria.org)

## DISCURSO DE ORDEN

Dr. José Luís Peroza (SVPP)

Sean bienvenidos, en esta noche de brillo joyérico, cuando las estrellas están despiertas y parecen encontrarse bajo este pequeño firmamento; en momentos en que debo agradecer a la SVPP, a la Junta Directiva Central y sus 22 filiales, especialmente Sucre y Monagas, el haberme permitido retornar al camino de las ideas, pintar pensamientos, penetrar el alma y orientar la marcha del espíritu. Asimismo, agradecer a la Dra. Lourdes Rodríguez, quien se ha convertido para mí en una especie de hada, en lo que significa destino, por esas hermosas palabras de presentación, honestas, sentidas y emotivas, preludio de una sinfonía en esta noche, en este día que ustedes me han regalado, cuando invoco el espíritu de Ariel, el ángel de las ideas, esperando la musa, porque en verdad me encuentro entre la emoción y el ensueño y un miedo cervical.

Por un lado, esta hermosa distinción que me enaltece: epónimo del máximo evento de la pediatría nacional en su versión 54; y por el otro, hallarme en esta ágora, frente a tan calificado auditorium ante el cual debo responder.

Son esos momentos en la vida en que envidio a los artesanos de la palabra, de la magia de la oratoria, para expresar en verso o en hermosa prosa todos los sentimientos que de la emoción emanan, envueltos en un arco iris, en un diluvio de colores.

Debo conformarme con las palabras que brotan de los labios del tiempo exprimiendo la memoria hasta extraerle recuerdos al olvido, con imágenes mentales en claro-oscuro como salidas de una obra de Rembrandt y con mi mayor consideración a las personalidades que ocupan el presidium; un saludo cordial de bienvenida a los invitados que nos honran con su presencia y mis respetos a todos los presentes. Éstos son los ayeres, un río de recuerdos, caminos y sueños. Pido a la memoria que hable y habla la memoria rozando el corazón.

He podido comprobar la doctrina filosófica de Ortega y Gasset del raciovitalismo, el hombre y sus circunstancias. En gran medida he sido fruto de esas circunstancias.

Después de varios años en el extranjero, concretamente en la ciudad de Barcelona-España, con un título de licenciado en medicina y otro de médico puericultor y la vocación afirmada en la pediatría, regresé al país cargado de ilusiones.

Caracas lucía hermosa y con rostro humano, y me dije: "aquí siembro mis raíces", con una mentalidad que no era mía.

A los pocos días, llevado de la mano de una de las figuras estelares de la pediatría del momento, el Dr. Simón Gómez Malaret, llegué al Hospital "J. M. de los Ríos". Presenté credenciales; un título registrado, notariado, legalizado por la cancillería venezolana; pero yo era un médico extranjero en mi país, sin posibilidades para ocupar un cargo en el hospital. Fui aceptado bajo la figura de "Médico Voluntario" con todos los deberes contenidos en el reglamento hospitalario y un solo derecho, aprovechar mi permanencia en el hospital para aprender y crecer, y eso intenté hacer durante seis meses mientras esperaba respuesta de las autoridades universitarias, muy activas en política, a mi solicitud de reválida.

Fui asignado al servicio de la Dra. Imber de Coronil. Recuerdo con gratitud su trato afable y la mirada de brillo maternal. La Dra. Coronil vio en mí a una persona preocupada, ensimismada. En realidad, era un concierto de sentimientos encontrados envueltos en un celofán de nostalgia y de melancolía. Llegó a interrogarme y supo de mi mal. Días después, acercándose, me dice: "Tengo un cargo para usted en la Cruz Roja, ya hablé con el Dr. Machado, mañana vengo a buscarlo para presentárselo".

Por razones ajenas a su voluntad, la Dra. Coronil no acudió a la cita; me invadió la tristeza y en ese estado de ánimo, como en otras oportunidades, fui a refugiarme al bullicio de El Silencio. Allí encontré a un amigo, médico sin reválida, traía en sus manos el nombramiento de médico rural para El Tirano, allá en la isla de Margarita. Solicité y obtuve información al respecto; al despedirme, sólo atiné a aconsejarle: no te enfrentes al brujo del pueblo.

Dos días después iba yo rumbo hacia el estado Guárico, hacia uno de esos pueblos de "Casas Muertas", Chaguaramas; tenía más de un año sin médico.

Chaguaramas para mí fue una escuela, una enseñanza, una experiencia. Allí, en pleno corazón de Venezuela, encontré el alma del país y conocí su realidad social: la tierra de mística telúrica donde los niños comían tierra mientras la tierra comía niños; donde los hijos de Juan el Veguero morían de fiebre, hambre y brujos y eran enterrados al pie de un topochal; lo que hizo exclamar al Dr. Pastor Oropeza:

“dejen a un lado la medicina sofisticada, aprendan a prevenir y tratar las diarreas que es lo que mata al niño venezolano y oír la poesía transformada en un grito de angustia bajo un cielo callado: cuando mueren los niños yo no logro entender la misión de la muerte; la muerte de un niño es tan absurda cual la de una mañana que se volviera sombras”.

Fue entonces cuando oí el llamado de los ángeles de mi pueblo; esa fue la veleta que orientó mis pasos y cambió mis sueños rumbo hacia Cumaná, con su río tantas veces cantando, con un proyecto de vida: servir y ser útil al pueblo que me vio nacer inspirado en tres figuras emblemáticas de la medicina, ejemplos de moral, de justicia y desprendimiento; de modestia, austeridad y altruismo.

Hipócrates, el genio universal de la medicina de todos los siglos, el hombre de coraje espiritual capaz de levantar su voz por encima de la cabeza de los dioses del Olimpo y dejarse escuchar con ecos sonoros y permanentes; cuyos aforismos constituyen un cuerpo de doctrina y su juramento un código de ética y moral.

José María Vargas, ícono de la medicina nacional. En su momento fui en busca de Vargas hasta encontrarlo; pero no lo hallé a través de su sólida formación académica como médico, docente o investigador científico; ni en su participación política honesta, veraz y de angustias. No, a Vargas lo encuentro en las postrimerías de su vida, allá en Nueva York, cuando triste, enfermo y probablemente sumergido en llanto, solicita el apoyo espiritual de un sacerdote católico de la ciudad y éste al final exclama: “éste es el hombre más justo que he conocido”.

La justicia es una virtud. Ser justo es cumplir con los mandamientos de la ley de Dios, vivir es desvivirse por lo justo y lo bello, el canon de la moral es la justicia, no las leyes. Vargas continúa siendo un símbolo clásico y una fórmula actual en momentos tan críticos como ayer.

El tercer personaje, el Dr. Pastor Oropeza, patriarca de la pediatría nacional. En estos momentos mi mente es una vorágine de recuerdos. Un privilegio haber conocido personalmente al Dr. Oropeza, tres encuentros con él marcaron definitivamente mi vocación profesional: el niño y por los niños, la edad bendita en que vivir es soñar.

En el primer encuentro, allá en el Instituto Nacional de Puericultura, donde acudí en mi afán por la reválida, conocí al hombre de carne y hueso y sentí gran respeto por ese hombre. Dos semanas después en el "Hospital Universitario de Caracas" mientras presentaba clínica pediátrica reconocí al maestro, capaz de impartir enseñanzas, intercambiar ideas y compartir experiencias; fue admiración por el maestro. Años más tarde encontré al médico.

Fue en la sede del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, al recibir la mención de honor al Premio Nacional de Pediatría, allá por el año de 1.979. El ciudadano Ministro hacía la reseña del Dr. Oropeza, allí presente. Yo desde una lejana cercanía, entrelazaba sentimientos y emociones creyendo oír aplausos de silencio y ver salir bandada de pájaros multicolores del choque intermitente de las manos. De repente, una frase pronunciada por el señor Ministro fue como un rayo de luz que iluminó mi mente e hizo vibrar mi corazón: A Pastor, así dijo, no se le conoce por sus cuentas bancarias.

Diógenes, en pleno día y con lámpara en la mano, no logró encontrar al hombre honesto. Yo, en cambio, en las palabras del Ministro y en la persona del Dr. Oropeza había encontrado al médico auténtico, de estirpe hipocrática, rico en ciencias, en arte y en filantropía. Desde entonces, el Dr. Oropeza ocupa un lugar permanente para el recuerdo y fue la huella a seguir para trazar mi propio camino, fiel al compromiso social y ético de la medicina, lo que me ha permitido ejercer la pediatría en Cumaná durante tantos años, como un médico de pueblo, en su cotidiano quehacer, siempre en silencio. Allá en sus calles y bajo su cielo he aprendido a conocer a la gente y a sentir su afecto caluroso; nadie puede decir y reclamarme: “médico, te busco y no te encuentro”.

Por coincidencias de tiempo y circunstancias he sido testigo del renacer de la pediatría en la región; de la formación de una legión de pediatras y de la creación de los estudios de postgrado de Puericultura y Pediatría del Núcleo de Sucre de la Universidad de Oriente. Puedo decirles que he roto con el mito bíblico de que nadie es profeta en su tierra; a menudo recibo bendiciones como salidas de los cuernos de Almatea: Bendito los hijos que nunca se olvidan de su pueblo, y ese pueblo agradecido, me ha declarado "Hijo Ilustre da la Ciudad de Cumaná", un compromiso que me hace sentir, con toda humildad, como un recurso humano y patrimonio de la ciudad.

Estos son los ayeres. El presente es ser privilegiado por la vida, por el destino, para recibir este homenaje de la S.V.P.P. y cerrar esta noche con un broche fundido en el horno de mi corazón, y con el afecto de todos ustedes, para quienes ya no alcanzan las palabras desbordadas de tanta emoción.

Ya no hay lugar para el olvido ¿Qué más puedo decirles? Siento la presencia espiritual del Dr. Oropeza en este recinto; en su nombre, una breve exhortación donde yo también seré un oyente.

A partir de mañana tienen ustedes la oportunidad de presentar y discutir temas en relación con la salud y el bienestar del niño; niño que sólo puede ser concebido en la escuela, jugando y soñando. Hace cuatro años, en el quincuagésimo

Congreso Nacional de Pediatría celebrado en la ciudad de Barquisimeto, el Dr. Alberto Reverón, en vibrante discurso, hizo un balance de los cincuenta años transcurridos desde nuestro primer evento científico. Había tristeza y frustración en sus palabras, al final, las recomendaciones del momento fueron las mismas de entonces.

Dos años después, en Caracas, el mismo Dr. Reverón nos presentó, en forma dramática, una Venezuela en blanco y negro, y hoy el ánimo entristece y el corazón se oprime ante la realidad: es ese río de niños abandonados, con hambre y sin escuela; es ese río de niños que no son de nadie, que han perdido su sonrisa de niños, despertando silencios con su llanto sin voz; con los brazos cansados apartando tinieblas en busca de la luz, sin saber a quien ofrecer en sacrificio sus vidas ante un altar vacío, gritando: "Dios, no duermas, que tus sueños han truncado los míos".

Hay que ir al encuentro del niño abriendo caminos de vida y esperanzas. Esto es una responsabilidad del Estado; es una responsabilidad ciudadana, es una responsabilidad nuestra como pediatras comprometidos, como debemos estar con las comunidades.

El camino hacia el niño es la familia. En la solidez económica y la educación moral del hogar está el verdadero desarrollo social. Es preciso entonces una política de bienestar social que tenga como centro a la familia; su paisaje, que es su geografía, para ofrecer al niño un escenario justo, un

escenario digno, donde crezca y se realice como persona, con derecho a abrazar totalmente la vida y ser ciudadano del país y del mundo.

Los niños son tierra fértil para sembrar conciencia, en sus manos nos jugamos el destino social del país, que aún espera por su hora entre minutos de angustias y horarios de esperanza.

Si no somos capaces de rescatar al niño, devolverle sueños, sonrisas y esperanzas, ese niño, tal vez ya sin ser niño, será nuestro propio verdugo, no sé si por venganza o por justicia, cuando hemos maltratado y asesinado su espíritu. Al final nos quedaría el consuelo de un San Francisco de Asís ante los motivos del lobo, elevar una oración a Dios, un "Padre nuestro que estás en el cielo"...

Nuestro reto hoy y siempre como pediatras, cultivadores de niños, es mantener la prosa de la vida que ellos representan, por ellos les deseo desde lo más profundo de mi conciencia, desde lo más profundo de mi corazón, éxito en sus deliberaciones y acierto en sus decisiones, a ver si es que nos llega, no el modo de llorar el universo, sino el modo de alumbrar de las estrellas.

Un abrazo para todos, que Dios los ilumine y muchas gracias. Buenas noches.

Dr. José Luis Peroza

DISCURSO INAUGURAL. LIV CONGRESO NACIONAL DE PEDIATRÍA.  
DR. JOSÉ LUÍS PEROZA  
MATURÍN, DEL 30 DE AGOSTO AL 5 DE SEPTIEMBRE DE 2008

Dr. Huniades Urbina-Medina

Dr. José Luis Peroza, epónimo del LIV Congreso Nacional de Pediatría 2008. Dr. Juan Rodulfo, Coordinador de los Postgrados Clínicos de la UDO. Dra. Guadalupe Urdaneta, Presidenta de la Comisión Científica. Compañeros de la Junta Directiva Central. Presbítero: Pedro Freites. Señores Doctores Miembros del Consejo Nacional. Señores Doctores Ex Presidentes. Señores Doctores Epónimos de las Jornadas Regionales. Familiares del Dr. Peroza. Profesores internacionales y nacionales invitados. señores y señoras, amigos todos.

Muy buenas noches, sean todos bienvenidos a éste nuestro encuentro anual el LIV Congreso nacional de Pediatría. Luego de largos meses de preparación, vemos hoy el fruto de múltiples reuniones hecho realidad; y es así como hoy 31 de agosto, volvemos a reunirnos en la ciudad de Maturín, en familia, para deliberar sobre los diferentes aspectos de la pediatría y hacer una puesta al día en este sentido.

La Junta Directiva Central, la filial Monagas como anfitriona, la Comisión Científica, el Consejo Nacional, los Capítulos y Comisiones, en conjunto, reconociendo la excelente labor de la Comisión Científica, sobre quien recae el mayor peso del programa científico, hemos preparado un atractivo evento, en el cual iremos desde la célula hasta el medio ambiente, motivo de nuestro afiche promocional.

Este año contamos con un epónimo de lujo, el maestro Dr. José Luis Peroza, pediatra cumanés, con sólida formación académica y de grandes virtudes como ser humano, entre las cuales podemos enumerar; la paciencia, la inteligencia, la capacidad de transmitir su saber, la perseverancia, la honradez, la amistad; el amor al prójimo, entre otras tantas. Conocer al maestro Peroza, ha sido una de las experiencias más gratificantes de mi vida, y perdonen que en este momento hable a título personal. Cuando por allá en el año 1984, recién graduado llegué a Cumaná, momento en el cual no estaba entre mis planes de juventud convertirme en pediatra, pues fue el maestro Peroza, entre otros, quienes me inculcaron el amor por esta especialidad, cosa que les agradezco profundamente.

El Dr. Peroza, siempre ha cultivado la humildad, en el mejor y más amplio sentido de la palabra, dedicándose a sus

pacientes y al resto del núcleo familiar, ya que desde siempre lo recuerdo en su eterna guayabera, valorando al niño como un ser indivisible de su entorno. Cuántas veces dejó sus compromisos familiares por estar al lado del niño más necesitado, cuántas celebraciones no contaron con su presencia por dedicarse a practicar la medicina como un apostolado. El Dr. Nicolás Camperos, Presidente de la filial Cojedes, comentó, cuando alguien de las nuevas generaciones le preguntó quién era el epónimo: “el Dr. Peroza es para el oriente del país, lo que significó Pastor Oropeza para el país”, una comparación superlativa ajustada al tamaño científico, asistencial y moral de nuestro ilustre homenajeado.

Mi querido profesor, le reitero mis sentimientos de admiración, cariño y amistad, así como el de todo este auditorio, que seguros estamos, le profesan el respeto muy bien ganado a lo largo de toda su vida.

Esta noche especial contamos por segundo año consecutivo con la asistencia de los epónimos de las Jornadas Regionales, los Doctores: Adalgisa Prince y Winston Maldonado, Manuel Reyes, Mildred León de León y María Auxiliadora Muratti. Los Dres Francisco Pérez y Stalin Velásquez por motivos familiares no pudieron estar físicamente con nosotros; también están presentes cinco de nuestros ex presidentes: Alberto Berowsky, Ricardo Archila, Gladys Perozo de Ruggeri, Juan Félix García y Nelson Orta Sibú, epónimo del LV Congreso Nacional de Pediatría, todos ellos ejemplo de vida y profesionalismo, convirtiéndose en la reserva moral de nuestra querida sociedad.

Citando al Dr. Ricardo Archila en ocasión del Cincuentenario de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría ante la Academia Nacional de Medicina: “hoy deben sentirse orgullosos que sus ideales y metas, no sólo se han cumplido, sino que han llegado más allá de lo que ustedes pensaron, hoy como expresidentes y con la paz que proporciona el haber servido a su patria y en especial a sus niños, deben sentirse plenos de satisfacción”. Fin de la cita, sean bienvenidos todos.

Para nosotros los pediatras, tener como ejemplo a maestros como ustedes, nos da fuerza para seguir velando por el bienestar integral de nuestros niños, niñas y adolescentes,

siendo tarea de todos los días. Así mismo, cuando decidimos abrazar esta especialidad médica nos comprometimos a luchar por nuestros pequeños pacientes formando un equipo con las familias, y así llevar a feliz término un mismo proyecto, la salud integral de nuestra infancia.

El congreso que hoy se inicia oficialmente, cuenta con una asistencia récord de invitados internacionales, un total de 29 procedentes de 17 países, son una clara demostración de la presencia de la SVPP en el ámbito internacional; contamos además con la presencia de más de 140 conferencistas orgulloosamente venezolanos.

Los días 22 y 23 de agosto realizamos un pre congreso sobre Actualización en Pautas del Manejo del Dolor en el Niño, con la presencia de 14 invitados internacionales procedentes de 8 países de Centro América, México y República Dominicana. Ayer realizamos el curso de Reumatología Pediátrica y el taller de Escuela para Padres, con una excelente asistencia, siendo muy buen augurio estos 4 eventos previos a las deliberaciones. Queremos agradecerles a todos el compartir su tiempo y conocimientos con nosotros.

La misa de acción de gracias efectuada en la hermosa Catedral de Maturín, contó con el honor de ser oficiada por el Padre Pedro Freitas, Director del Colegio Venezolano en el Vaticano, en la cual además de recibir los pediatras y nuestro Congreso su bendición, pedimos por los niños de nuestro país.

Para la mayoría de nuestros niños es una bendición el poder contar con unos adultos responsables, bien sean sus padres o cuidadores, tener una familia que les brinde protección, un hogar donde guarecerse, poder asistir a una escuela y recibir instrucción, contar con una dieta balanceada y un sistema de salud tanto público como privado al cual pueden ser llevados para recibir la atención requerida, y poder disfrutar de una familia bien constituida. Pero no debemos dejar de pensar en aquel contingente de niños, niñas y adolescentes que por alguna razón no cuentan con estas bendiciones y deambulan por las calles y parques de nuestra Venezuela, no precisamente divirtiéndose, sino soportando la intemperie, mendigando un mendrugo de pan o buscándolo en los lugares más insospechados, recibiendo en el mejor de los casos una limosna de una sociedad que los mira de reojo y con desconfianza, esperando todos quizás, que las autoridades competentes se aboquen de una vez por todas a solucionar este grave problema que se extiende cada vez más por toda la geografía nacional. Es así como vemos a indígenas fuera de su hábitat llevados por manos inescrupulosas a las urbes y puestos a mendigar, inspirando lástima con niños de diferentes edades, sucios, hambrientos y enfermos, bajo la mirada indiferente de las autoridades, o bien en cada esquina

vemos como, entre lanzar llamas por la boca, hacer maromas y pasar un raído sombrero para obtener unas monedas que más tarde deberían convertirse en la comida del día, se les va la vida a estos niños que se hacen jóvenes en las calles, expuestos a todos los peligros que la misma implica.

Confiamos en que algún día esta terrible realidad cambie para bien de este sector desprotegido de la sociedad y no sigamos viendo cómo un importante grupo de nuestra infancia se pierde en la oscuridad de una calle o de un puente que brinda algo de abrigo.

Se hace patente la cruda realidad que le corresponde vivir a muchos de nuestros niños, niñas y adolescentes de los sectores más desposeídos. Los índices de desnutrición aún elevados, el número de embarazos no deseados entre las adolescentes, uno de los más altos en Latinoamérica, la reaparición de enfermedades que se consideraban controladas como la tuberculosis, el mal de Chagas y la parotiditis, son situaciones inconcebibles, mas aún teniendo la oportunidad de prevenir enfermedades con vacunas. No se explica cómo no contamos a nivel público con la implementación del esquema ideal de vacunas para los niños venezolanos, el cual es actualizado anualmente por la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría y sugerido a las autoridades de salud del país. Reconocemos los avances que se han hecho en este sentido a lo largo de los años por parte del Ministerio de Salud; sin embargo, considerando los altos ingresos petroleros, no entendemos, ni los padres tampoco, como aún no contamos con las vacunas necesarias a nivel público para proteger a toda la población susceptible.

No podemos dejar pasar esta oportunidad sin referirnos al tema de la inseguridad ciudadana, y es así como vivimos “presos” en nuestros hogares, y al salir a la calle nuestros niños y jóvenes son víctimas inocentes del hampa “desatada” en el país, ante la mirada indiferente de los cuerpos de “seguridad” del Estado. Por ello, desde nuestro lugar de trabajo, todos los pediatras de Venezuela, debemos velar porque las políticas de salud integral lleguen a todos los niños, niñas y adolescentes, manteniendo nuestro compromiso inquebrantable con la familia venezolana. Hacemos un respetuoso llamado al Gobierno Nacional para que se aboque a implantar soluciones a todos estos problemas que afectan la salud y desarrollo de nuestra infancia, pensando en las graves consecuencias actuales que se traducirán en una terrible realidad con el correr de los años.

El Dr. Nelson Orta Sibú, en el discurso inaugural de las XXX Jornadas Nacionales de Pediatría Alberto Serrano Galavis, 1993, muy claramente dijo y citó: “Si repasamos las cifras de mortalidad infantil, de desnutrición, de fracaso y deserción escolar, explotación laboral y sexual, abusos y

violencia, ruptura y abandono familiar, así como la presencia en algunos sectores de la región del uso de una especie de “cultura de legalidad”, es imperativo reafirmar que los derechos de los niños son los más extensamente violados. En medio de este estado de pobreza y desigualdad social, se está sacrificando el potencial humano del futuro.”Fin de la cita.

La Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría extiende su mano amiga a todas aquellas instituciones responsables de transformar el futuro incierto de estos niños para trabajar en conjunto y lograr unos ciudadanos útiles a sí mismos y a la patria. Es así como hemos hecho asociaciones estratégicas con CECODAP, OPS y UNICEF para desarrollar proyectos en este sentido, manteniendo permanente comunicación con los entes rectores de salud, sirviendo como asesores técnicos en ésta y otras materias, haciendo las recomendaciones cuando somos consultados; sin embargo, lamentablemente, en ocasiones no obtenemos la respuesta esperada y oportuna por parte de estos organismos.

Como bien dijo la Dra. Gladys Perozo de Ruggeri, cito: “en razón de nuestro compromiso con la comunidad pediátrica de aportar soluciones a los problemas actuales del país, tenemos la esperanza de ver los resultados que plasmamos en diferentes documentos científicos, constituirse en documento útil para los colegas pediatras y también para orientar políticas de salud en el país, dirigidas a salvaguardar a los más pequeños y vulnerables de nuestros niños”.

El venidero año 2009, cumpliremos los primeros 70 años de existencia de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría, entidad con un prestigio muy bien ganado, gracias a la labor de todas las juntas directivas centrales y de las filiales, los capítulos de subespecialidades, las comisiones y de ustedes nuestros afiliados, quienes en conjunto hemos andado el camino hacia el éxito y la excelencia.

El Dr. Nelson Orta Sibú, en ocasión de serle conferido la Orden Gustavo H. Machado el día del Pediatra 2007, sabiamente expresó, cito: “Nuestra Sociedad es una institución en crecimiento integral desde su fundación, hace 69 años. Nuestra Sociedad es una de las instituciones científicas más importantes del país y una de las que tiene mayor solidez desde el punto de vista organizativo. Sabemos que hemos crecido desde el punto de vista científico, administrativo y en unos cuantos ámbitos más, pero aprovechemos esta privilegiada situación para llevarla más y más a los entes e instancias de decisión, para contribuir y tratar de brindar una mejor y mayor atención a los niños y adolescentes de nuestro país. Hagámoslo desde cualquier punto de trabajo donde estemos insertados” Fin de la cita.

En estos 70 años la SVPP ha evolucionado de una pe-

queña sociedad científica a una corporación, de una modesta sede en las adyacencias de la plaza de Las Tres Gracias a una sede cómoda en una de las mejores urbanizaciones de Caracas, La Castellana, de una excelente secretaria con una memoria prodigiosa, como lo fue nuestra querida y recordada Srta. Antonieta González; a un personal que incluye 2 secretarías, un mensajero, un cobrador y personal de limpieza, de la máquina de escribir a moderna tecnología con intranet y página web incluida, de Jornadas Nacionales y Congresos, alternos, a 5 Jornadas Regionales y un magno evento con asistencia de 2000 pediatras, familiares y personal de la industria farmacéutica, logrando movilizar aproximadamente 5000 personas. También avanzamos de una Junta Directiva Central con características plenipotenciarias hacia la descentralización y democratización, apoyándonos en las Juntas Directivas de las 22 filiales, haciendo presencia a lo largo y ancho del país.

Lo que no ha cambiado y no cambiará es nuestro objetivo de velar por, que las políticas de salud lleguen a todos los niños, niñas y adolescentes venezolanos, de trabajar por la actualización científica de alta calidad, y sobre todo de mantener la cohesión de los pediatras alrededor de nuestra Sociedad, a la cual vemos y entendemos como una gran familia.

El Dr. Juan Félix García, en ocasión del editorial de AVPP enero 2001, expresa lo siguiente, y cito: “La Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría inicia este año y este milenio, llena de optimismo y con muchos planes, todos dirigidos hacia el cumplimiento de los objetivos de nuestra institución. La comunidad pediátrica venezolana requiere de nosotros la mayor y mejor presencia académica, que debe traducirse en un vigoroso programa de educación médica continua. En tal sentido nos hemos trazado la meta de preparar reuniones periódicas con diferentes expertos para hacer recomendaciones firmes en torno al manejo de los problemas comunes de la infancia venezolana, junto con la preparación de eventos que recorren toda la geografía nacional y que le permiten al pediatra actualizar conocimientos haciendo coherente el lenguaje pediátrico.”Fin de la cita.

Es así como durante estos primeros 18 meses de gestión al frente de la SVPP, y de acuerdo a los dos informes presentados al Consejo Nacional y a la Asamblea, los cuales han sido aprobados por unanimidad, podemos decir, sin falsas modestias, que el balance de nuestro primer año de gestión es positivo. Se han abierto las puertas de la SVPP a todos aquellos colegas que por uno u otro motivo se habían alejado de la misma, han ingresado nuevas caras en las comisiones y capítulos, hemos creado nuevos grupos de trabajo como el comité de Reanimación Cardiopulmonar y el Comité de Desastres, refundamos el capítulo de Salud

Pública, y se aprobó la Comisión de apoyo al paciente celíaco, poniéndonos a la par de las sociedades pediátricas del mundo. Hemos actualizado la tesorería realizando las prometidas auditorías de los años 2004, 2005, 2006, y en base al resultado arrojado en las mismas hemos corregido la parte administrativa y financiera de la SVPP y mantuvimos permanente auditoría del 2007, habiendo presentado cuentas al Consejo Nacional y a la Asamblea, por primera vez con entrega previa del informe económico, para poder discutirlos en las reuniones, lo cual fue un reiterado clamor de las filiales. Realizamos nuestro primer congreso en la ciudad 18 de Maracaibo, el LIII Congreso Nacional de Pediatría “Dra. Carmen Correa de Alfonzo”, con una calidad científica comentada de manera positiva por los asistentes nacionales e internacionales, y con un verdadero récord de inscritos, llegando por primera vez a los 2000 pediatras inscritos y con una movilización aproximada a la ciudad de Maracaibo de 5 mil personas, se incrementaron los beneficios a los afiliados como reajuste de los montos cubiertos por el fondo administrado de salud, asociaciones estratégicas con empresas comerciales con precios competitivos para los pediatras. Logramos un anhelo de los pediatras al carnetizar a nuestros afiliados con la intención de dar sentimiento de pertenencia así como la obtención de descuentos en las casas comerciales que poco a poco vayan aceptando nuestra propuesta, desprendiéndonos del oropel y de privilegios odiosos de la JDC, reinvertiendo el presupuesto en educación médica continua y educación a la comunidad. Habiendo realizado en el año 2007 más de 350 actividades de educación médica continua y 200 actividades dirigidas a las comunidades en general, llegando a sitios recónditos de nuestra geografía, donde nunca antes había hecho presencia la SVPP con el apoyo de las 22 filiales a lo largo y ancho del país, dándoles herramientas para lograr una mejor calidad de vida con los recursos disponibles, y en cada una de las intervenciones a nivel regional realizamos algún tipo de actividad con las comunidades. Hemos asistido con la presencia de todos los pediatras a comunidades apartadas como Sinamaica, Guasualito, los Mereyes en Barinas, el Rabanal en Apure, población de Waraos en el Delta Medio, donando libros a las escuelas y material educativo o en actividades de asistencia comunal.

Agradecemos a la industria farmacéutica y demás casas comerciales, la confianza que han depositado en nosotros y por darnos siempre al apoyo ético y solidario para realizar eventos científicos de esta envergadura. A la empresa CONGREX Venezuela, en la persona de nuestra amiga Otilia Ocque y todo su magnífico equipo, nuestro eterno agradecimiento por ser parte ya de la SVPP y de las soluciones.

A la filial Monagas, presidida por el Dr. Héctor Luna, nuestra palabra de felicitación por ser tan excelentes anfitriones y nuestra palabra de estímulo para continuar con el excelente trabajo que vienen realizando, y mil felicitaciones por este evento de calidad que nos están ofreciendo.

Cuente toda la colectividad pediátrica nacional con esta Junta Directiva, siempre amiga, dispuesta a colaborar y a trabajar en equipo sin más privilegios que el de representarlos dignamente a todos ustedes, y nuestro eterno agradecimiento por habernos permitido la honrosa responsabilidad de representarlos y llevar las riendas del destino de esta querida Sociedad y darle nuestro sello, como lo hicieron todos aquellos que nos precedieron, y como siempre los exhortamos a seguir en nuestra lucha por conquistar mejores condiciones de trabajo a nivel público, para ofrecerles a todos nuestros niños la atención de calidad que merecen y a mantenernos unidos a pesar de las adversidades, para seguir cumpliendo con nuestras metas a través de los años. Desde ya los convocamos para celebrar el Día del Pediatra 2009, cuando en familia brindaremos por esta fructífera existencia de una de las sociedades más antiguas y mejor organizadas del país.

Para finalizar, los dejamos con una reflexión del Dr. Luis Razzetti: “no se puede ser gran apóstol de una idea, sin provocar la veneración o el odio de los hombres. Sólo los pequeños pasan por la historia sin conmovir su tiempo”

Muchas gracias por su atención y damos por inaugurado oficialmente el LIV Congreso Nacional de Pediatría “Dr. José Luís Peroza”. BUENAS NOCHES.

Huniades Urbina-Medina. PhD

## ÍNDICES DE SENSIBILIDAD INSULÍNICA (HOMA Y QUICKI) EN ESCOLARES Y ADOLESCENTES SANOS EN VALERA, ESTADO TRUJILLO. VENEZUELA.

Andreina La Corte(\*), José Ángel(\*\*), Elcy Villegas(\*\*\*), Herminia Bendezu(\*\*\*), María Ortega(\*\*\*\*),  
Laura Vásquez-Ricciardi(\*\*\*\*\*)

### RESUMEN:

**Introducción:** La resistencia a la insulina contribuye a la fisiopatología de la diabetes tipo 2 y es la antesala de la obesidad, el síndrome metabólico y muchas enfermedades cardiovasculares, de allí la importancia de su detección temprana.

**Objetivos:** evaluar el grado de sensibilidad insulínica mediante los índices HOMA y QUICKI y la asociación de la insulinosensibilidad basal con algunas variables biológicas (edad, sexo, estado nutricional).

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en escolares y adolescentes entre 6 y 18 años, entre marzo y julio de 2005. Se calculó el IMC y se emplearon las curvas percentiles de FUNDACREDESA para su categorización. Se extranjerón 5mL de sangre para detectar los valores de glucosa e insulina. La sensibilidad insulínica basal se calculó mediante los índices HOMA [glucemia en ayunas (mmol/l) x insulina en ayunas (mU/l)] / 22,5 y QUICKI (1 / (Log glucemia ayuno (mg/dl) + Log insulina ayuno (μU/ml)). Se calcularon los estadísticos descriptivos y las diferencias fueron estudiadas mediante la prueba Chi<sup>2</sup>, considerando significativo a todo valor de p<0,05.

**Resultados:** 269 niños tenían peso normal (84,5%), 29 presentaron sobrepeso (9,11%) y 20 eran obesos (6,28%). No se encontró asociación significativa entre la sensibilidad insulínica y el estado nutricional. Hubo diferencia significativa en las glicemias en ayunas entre escolares y adolescentes eutróficos y con sobrepeso (p<0.001).

**Conclusión:** No hubo insulino resistencia en escolares ni adolescentes. El índice HOMA alcanzó un valor cercano a 1, y el índice de QUICKI se mantuvo alrededor de 0,40 independientemente del estado nutricional.

**Palabras clave:** Insulina- HOMA- QUICKI- Escolares- Adolescentes

### SUMMARY:

**Introduction:** Insulin resistance contributes to the physiopathology of diabetes and is the previous step to obesity, metabolic syndrome and many cardiovascular diseases; therefore the importance of its early detection.

**Objective:** to evaluate the degree of insulin sensitivity by means of the indexes HOMA and QUICKI and the association with some biological variables (age, gender, nutritional state).

**Methods:** the study is descriptive, of transverse cut type and included children and adolescents between 6 and 18 years. Body Mass Index was calculated and the categorization was performed by Fundacredesa's charts. Glucose and insulin were measured in blood. Basal insulin sensitivity was calculated by means of the indexes HOMA, [blood fasting sugar (mmol/l) x fasting insulin (mU/l)] / 22, 5 and QUICKI (1 / (Log fasting blood sugar (mg/dl) + Log fasting blood insulin (μU/ml)). Descriptive statistics were calculated and differences were studied by means of the test X<sup>2</sup>, considering as significant, values under 0,05.

**Results:** there were 269 children with normal weight (84,5 %), 29 were overweight (9, 11 %) and 20 were obese (6, 28%). There was no significant association between insulin sensitivity and nutritional state. There were significant differences in fasting blood sugar between normal and overweight children and adolescents (p<0,001)

**Conclusion:** there were neither children nor adolescents with insulin resistance. The HOMA index reached a value of 1 and the QUICKI index was near 0,40 independently of the nutritional state.

**Key words:** Insulin - HOMA - QUICKI - children - adolescents

- (\*) Pediatra Adjunto del Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Pedro E Carrillo, Valera. Coordinadora General del Postgrado en Pediatría y Puericultura. Escuela de Medicina Extensión Valera. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes.
- (\*\*) Endocrinólogo Adjunto del Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Dr. Pedro E Carrillo, Valera. Profesor Endocrinología. Escuela de Medicina Extensión Valera. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes.
- (\*\*\*\*) PhD Parasitología. Instituto de Investigaciones Parasitológicas José Witremundo Torrealba<sup>®</sup> NURR-ULA Trujillo.
- (\*\*\*\*) MSc. Protozoología Instituto de Investigaciones Parasitológicas José Witremundo Torrealba<sup>®</sup> NURR-ULA Trujillo.
- (\*\*\*\*) MSc Ciencias Médicas Fundamentales. Profesora Unidad Académica Bioquímica. Escuela de Medicina Extensión Valera. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes.
- (\*\*\*\*\*) Doctora en Ciencias Médicas Fundamentales. Laboratorio de Farmacología. Escuela de Medicina Extensión Valera. Facultad de Medicina Universidad de Los Andes. Final calle 6, detrás del Hospital Universitario Dr. Pedro E Carrillo, Valera. Tele-Fax: 0058-271-2215382; 0058-271-2313317 e-mail: lauravas@ula.ve , lavasquez60@hotmail.com  
Investigación financiada por el Consejo de Desarrollo Científico

Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Los Andes.  
Código del Proyecto NURR-C-361-04-07-A

### INTRODUCCIÓN:

La resistencia a la insulina contribuye a la fisiopatología de la diabetes tipo 2 y es la antesala de la obesidad, el síndrome metabólico y muchas enfermedades cardiovasculares. La cuantificación de la resistencia o sensibilidad a la insulina en modelos humanos es de gran importancia en estudios epidemiológicos que permiten caracterizar grupos poblacionales particulares (1). Si bien en poblaciones adultas, el diagnóstico del síndrome metabólico no incluye los niveles de insulina, la resistencia a la insulina es el elemento clave en el síndrome metabólico asociado a la obesidad del niño, y suele estar presente por muchos años antes de que aparezcan otras anomalías como la intolerancia a la glucosa, la dislipidemia, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2

y otras enfermedades cardiovasculares (2,3). Algunos autores sugieren que la hiperinsulinemia en ayunas podría considerarse como un marcador bioquímico precoz de la resistencia insulínica (4). Existe una relación inversa entre riesgo metabólico y la sensibilidad a la insulina, así los niños con síndrome metabólico tendrían 51 a 60% menor sensibilidad a la insulina comparado con niños sin factores de riesgo (5).

En el ámbito nacional no existe consenso relacionado con valores promedio de insulina en suero en niños y adolescentes sanos, Viso: *al.*, 2004 reportan valores de  $5,47 \pm 2,46$   $\mu\text{U/mL}$  en eutróficos (6); morales y colaboradores en el año 2007 reportan  $6,15 \pm 1,97$   $\mu\text{U/mL}$  (7) y Souki-Rincón *et al.*, 2007, reportan  $13,0 \pm 0,5$   $\mu\text{U/mL}$  (8). Adicionalmente, se define como hiperinsulinismo niveles basales (en ayunas) de insulina mayores de 15  $\mu\text{IU/mL}$ , o cuando se presenta un pico de insulina mayor de 150  $\mu\text{IU/mL}$  en una de las muestras de una curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO) y/o la presencia de niveles mayores de 75  $\mu\text{IU/mL}$  a los 120 minutos de la CTGO. Los pacientes con síndrome de resistencia a la insulina generalmente presentan obesidad en diferentes grados, aunque esto no es excluyente, porque el síndrome podría estar presente en pacientes con pesos normales y hasta delgados. Incluso, individuos con el mismo índice de masa corporal pueden presentar diferentes grados de resistencia a la insulina (9).

Actualmente existen métodos directos e indirectos de complejidad variable para evaluar la resistencia insulínica (1,10); entre éstos, el clamp euglicémico hiperinsulinémico es el indicador más sensible para medir la insulinoresistencia, ya que evalúa la captación de glucosa mediada por insulina; sin embargo, su aplicación está limitada por el alto costo y su complejidad. En la práctica clínica se utilizan varios indicadores que miden el producto insulina-glicemia basal para calificar la sensibilidad insulínica, pero en los niños, no existe consenso en relación al mejor indicador ni el punto de corte para calificar la insulinoresistencia, además el modelo matemático de valoración homeostática HOMA (Homeostatic Model Assessment), descrito por Matthews *et al.* y colaboradores; en 1985 (11), es un método que permite evaluar la función de las células beta y la resistencia a la insulina a partir de las concentraciones de glucosa e insulina preprandial. Su uso se considera apropiado en estudios epidemiológicos, al requerir solo una simple muestra de plasma para la evaluación de la insulina y la glucosa (12). Otro índice ampliamente utilizado fue establecido por Katz en 1985 (13), también partiendo de niveles en ayunas de insulina y glucosa, el Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI). Similar a lo que ocurre con el HOMA, no se han establecido valores definitivos por debajo de los cuales pueda hablarse de sensibilidad disminuida a la insulina. Existen estudios que establecen valores diferentes. Estos índices son adecuados para estudios epidemiológicos y clínicos, y en los últimos años han sido utilizados frecuentemente (14).

El objeto de este estudio fue evaluar el grado de sensibilidad insulínica y la asociación de la insulinoresistencia basal con algunas variables biológicas (edad y sexo) en escolares y adolescentes aparentemente sanos en el municipio Valera del estado Trujillo en Venezuela. Debido al ascenso en la prevalencia mundial del síndrome metabólico en la población puberal (4) y la limitación en el conocimiento del problema en nuestra localidad, los resultados permitirían establecer asociaciones entre los niveles de glicemia, insulina y los citados índices, para establecer diagnóstico precoz de insulinoresistencia en niños y adolescentes andinos.

## MÉTODOS:

Se trata de un estudio descriptivo de corte transversal, desarrollado en escolares y adolescentes de escuelas públicas y privadas de primera y segunda etapa de enseñanza, del municipio Valera, del estado Trujillo, ubicado en los Andes venezolanos, entre marzo y julio de 2005.

Se diseñó una muestra probabilística estratificada, a fin de reducir la varianza de cada unidad de la media muestral. Para el cálculo del tamaño muestral se empleó la fórmula de Hernández *et al.*, 2003 (14). Resultando en 152 escolares (con edades comprendidas entre 6 y 12 años, inclusive) y 166 adolescentes con edades comprendidas entre 13 y 18 años, inclusive de ambos sexos, aparentemente sanos. Los padres, niños y jóvenes fueron informados acerca de la naturaleza y propósito del estudio, obteniéndose el consentimiento informado por escrito de sus representantes en acuerdo con la Declaración de Helsinki II.

Evaluación antropométrica: se utilizaron las curvas percentilares de Índice de Masa Corporal (P/T2) desarrolladas por Fundacredesa, Proyecto Venezuela, 1995 (15), se consideró todo valor inferior al percentil 90 según edad y por sexo como normopeso, todo valor  $>$  percentil 90 y  $<$  percentil 97 para la edad y por sexo como sobrepeso (15,16) e igual o mayor al percentil 97 como obesidad.

Evaluación bioquímica: a cada niño y adolescente, después de 12 horas de ayuno se le extrajo una muestra de sangre venosa, la determinación de los valores de glucosa se realizó usando el método enzimático de glucosa oxidada (Glucosa Human enzimática Winner).

La concentración de insulina en ayunas fue determinada mediante ensayo inmunométrico de alta especificidad, (DRG Insulin Enzyme Immunoassay EIA-2935). Rango de valor observable 2 a 25  $\mu\text{IU/mL}$ .

La sensibilidad insulínica basal se calculó mediante el modelo de evaluación homeostática HOMA, descrito por Matthews en 1985 (11), calculado como  $[\text{glicemia en ayunas (mmol/l)} \times \text{insulina en ayunas (mU/l)}] / 22,5$ . Establece como indicador un valor por encima de 2, sin embargo, en otros estudios poblacionales se ha llegado a la conclusión de que un valor cercano a 3, podría ser establecido como un valor límite para definir insulinoresistencia y/o un valor

igual o superior a 3,8 permitiría considerar la insulinoresistencia (3,17,18). Se empleó una cifra cerca a 3 por corresponder con los citados en la literatura nacional (18), con la finalidad de ser restrictivos en el diagnóstico del estado mórbido.

Adicionalmente, se empleó el Índice de Seguridad Insulínica de QUICKI ( $1/(\text{Log glicemia ayuno (mg/dl)} + \text{Log insulina ayuno } (\mu\text{U/ml}))$ ); Se consideró que existía sensibilidad insulínica disminuida si el índice de QUICKI era de 0,34 en los prepúberes y 0,32 en los púberes, ya que estos valores corresponden al tercil más bajo del QUICKI, de un referente nacional chileno elaborado en una muestra de 225 niños sanos de 6 a 15 años (10).

Análisis estadístico: una vez recolectada la información y analizadas las muestras, los datos fueron procesados por el paquete estadístico SPSS versión 15.0. Se realizaron los cálculos estadísticos descriptivos de los grupos de acuerdo a su distribución por edad, sexo, insulina y glicemia. Las diferencias fueron estudiadas mediante la prueba no paramétrica  $\chi^2$ , considerando significativo a todo valor de  $p < 0,05$ .

**RESULTADOS:**

El Cuadro 1 muestra las características generales (peso, estatura e índice de masa corporal IMC) de los escolares y adolescentes por edad y sexo. La muestra se distribuyó en 269 con normopeso (84,5%), 29 con sobrepeso, (9,11%) y 20 obesos (6,28%).

El Cuadro 2 muestra que no hubo asociación significativa entre la sensibilidad insulínica y el estado nutricional. Es así como en los escolares con normopeso, sobrepeso y obesos los valores promedio de la insulina ( $4,0 \pm 2,35 \mu\text{U/ml}$ ;  $4,31 \pm 2,58 \mu\text{U/ml}$  y  $3,37 \pm 0,36 \mu\text{U/ml}$  respectivamente), HOMA ( $0,84 \pm 0,53$ ;  $0,89 \pm 0,55$  y  $0,69 \pm 0,04$  respectivamente) y QUICKI ( $0,40 \pm 0,02$ ;  $0,40 \pm 0,02$  y  $0,40 \pm 0,00$ , respectivamente) no mostraron diferencia significativa. Hubo diferencia en las glicemias en ayunas entre los escolares con peso normal y con sobrepeso  $p < 0,001$ . En los adolescentes, tampoco se encontró diferencias significativas entre los jóvenes con normopeso, sobrepeso y los obesos, en los valores de insulina ( $3,8 \pm 1,41 \mu\text{U/ml}$ ;  $4,0 \pm 1,90 \mu\text{U/ml}$  y  $3,6 \pm 1,09 \mu\text{U/ml}$ , respectivamente); HOMA ( $0,78 \pm 0,38$ ;  $0,80 \pm 0,39$  y  $0,73 \pm 0,23$ , respectivamente) y QUICKI ( $0,40 \pm 0,01$ ;  $0,40 \pm 0,02$  y  $0,40 \pm 0,024$ , respectivamente). Al igual que en los esco-

lares, se encontró diferencia en la glicemia en ayuno entre adolescentes con normopeso y con sobrepeso  $p < 0,001$ .

**Cuadro 1. Peso, Talla e Índice de masa corporal según edad y sexo**

Edad (años)	Peso (kg)	Estatura (cm)	IMC (kg./m <sup>2</sup> )
Masculino			
6-7 (10) <sup>1</sup>	27,2 ± 10,0 <sup>2</sup>	124 ± 0.11	17,1 ± 3,4
8-9 (21)	31,0 ± 7,5	130 ± 0.88	18,2 ± 3,5
10-11 (27)	35,2 ± 7,3	137 ± 0.06	18,2 ± 3,3
12-13 (20)	44,3 ± 8,6	150 ± 0.10	19,5 ± 2,7
14-15 (25)	58,3 ± 18,5	164 ± 0.10	21,3 ± 5,9
16-18 (37)	66,2 ± 14,5	170 ± 0.04	22,6 ± 4,3
Femenino			
6-7 (10)	22,6 ± 2,9	118 ± 0,06	16,2 ± 1,6
8-9 (23)	29,3 ± 5,9	131 ± 0,08	16,9 ± 1,9
10-11 (29)	36,6 ± 11,7	135 ± 0,10	19,4 ± 3,6
12-13 (31)	44,3 ± 8,6	150 ± 0,10	19,7 ± 2,6
14-15 (32)	55,3 ± 10,1	155 ± 0,08	22,7 ± 3,4
16-18 (51)	54,1 ± 10,7	155 ± 0,06	22,3 ± 3,9

1 Número de casos  
2 Promedio desviación estándar

**Cuadro 2. Insulina basal, glicemia, HOMA y QUICKI (promedio y DE) según estado nutricional**

	Normopeso (N)	Sobrepeso (SP)	Obesidad (O)	p-valor <sup>b</sup>
Escolares				
	(139) <sup>a</sup>	(9) <sup>a</sup>	(4) <sup>a</sup>	
Insulina basal (μUI/dL)	4,0 ± 2,35	4,31 ± 2,58	3,37 ± 0,36	n.s
Glicemia (mg/dL)	83,2 ± 6,72	83,1 ± 6,79	0,00 83,75 ± 4,64	n.s
HOMA	0,84 ± 0,53	0,89 ± 0,55	0,69 ± 0,04	n.s
QUICKI	0,40 ± 0,20	0,40 ± 0,02	0,40 ± 0,00	n.s
Adolescentes				
	(130) <sup>a</sup>	(20) <sup>a</sup>	(16) <sup>a</sup>	
Insulina basal (μUI/dL)	3,8 ± 1,41	4,0 ± 1,90	3,6 ± 1,09	n.s
Glicemia (mg/dL)	82,3 ± 7,31	79,8 ± 8,27	0,00 81,68 ± 8,06	n.s
HOMA	0,78 ± 0,36	0,80 ± 0,34	0,73 ± 0,23	n.s
QUICKI	0,40 ± 0,01	0,40 ± 0,02	0,40 ± 0,02	n.s

**DISCUSIÓN:**

Este estudio presenta los valores de glicemia e insulina basal, y los índices de sensibilidad insulínica (HOMA y QUICKI) en escolares y adolescentes normales de 6 a 18 años del municipio Valera, estado Trujillo. Los valores reportados de insulina sérica en niños y escolares venezolanos, independientemente de su estado nutricional muestran valores entre 3,52 y 9,17  $\mu$ U/ml (6,7), entre otros. En la presente investigación los valores de insulina basal ( $3,84 \pm 0,33$   $\mu$ U/ml) no mostraron diferencia por estado nutricional ni por edades, pesar de que se ha descrito una disminución fisiológica de la sensibilidad insulínica durante la pubertad (19). Los niños pondrían estar predispuestos genéticamente a tener una mayor sensibilidad a la insulina (6).

Las referencias nacionales de HOMA en niños y adolescentes venezolanos sanos presentan valores medios de 1,7 (0,07) y 1,49 (0,44) y algunas diferencias por sexo (7,8). Los valores encontrados en este estudio resultaron inferiores en escolares ( $0,80 \pm 0,10$ ) y en adolescentes ( $0,77 \pm 0,03$ ) sin diferencias por sexo ni estado nutricional de los evaluados. Como la literatura nacional e internacional (3, 17, 18, 20) establece para el índice un valor por encima de 2 y cercano a 3 como un valor límite para definir insulinoresistencia, el índice no permitió su asociación con la resistencia insulínica en la muestra evaluada.

Por otro lado, el índice de QUICKI tiene una buena correlación con el clamp euglicémico hiperinsulinémico y tiene la ventaja que predice el riesgo de presentar una diabetes mellitus tipo 2, mejor que el HOMA y la insulina en ayuno, lo que permite un diagnóstico más biológico de esta condición. Vanhala y colaboradores en el año 2002 determinaron en población adulta que los sujetos con un índice de QUICKI 0,32 tenían un alto riesgo de presentar diabetes tipo 2 después de cinco años, al compararlos con sujetos con índices mayores (21). En la muestra el índice se mantuvo en un valor que fluctuó discretamente y que está alrededor de 0,40 entre escolares y adolescentes, independientemente de su estado nutricional. Sin embargo, es importante resaltar que al mantenerse por encima del valor precitado, permite descartar la resistencia insulínica en el grupo evaluado.

Se insiste en la necesidad de realizar estudios para establecer niveles de normalidad tanto de insulina como del resto de los índices referidos (HOMA, QUICKI) y formular una propuesta que sirva como punto de partida para la búsqueda de un consenso nacional, que desarrolle una definición pediátrica de sensibilidad insulínica, aceptada por la mayoría. Estos datos pretenden aportar valores que pudieran servir para comparaciones con otros escolares y adolescentes sanos en Venezuela.

**REFERENCIAS:**

- Muniyappa R, Lee Sihoon, Chen Hui, Quon M. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantage, limitations, and appropriate usage American J Physiol Endocrinol Metab 2008; 294:E15-E26.
- Sinaiko A, Jacobs D, Steinberger J, Moran A, Luepker R, Rocchini A, et al. Insulin resistance syndrome in childhood: Associations of the euglycemic insulin clamp and fasting insulin with fatness and other risk factors J Pediatr 2001; 139(5): 700-707.
- Tapia L. Síndrome metabólico en la infancia An Pediatr 2007; 66:159-166.
- Misra A, Vikram N. Metabolic syndrome in children and adolescents: problems in definition, and ethnicity-related determinants Diabetes and Metabolic Syndrome: Clin Res Rev 2007; 1(2): 121-126.
- Shaibi G, Goran M. Examining metabolic syndrome Definitions in overweight Hispanic youth: focus on insulin resistance J Pediatr. 2008; 152(2):171-176.
- Viso M, Solano L, Sánchez A, Portillo Z y Llovera D. Insulina sérica en niños y adolescentes obesos y eutróficos. An Venez Nutr 2004; 17(2): 1-12.
- Morales L, Raleigh X, Fernández V, Molero-Conejo E. Distribución de las concentraciones de glucosa e insulina basal, HOMA IR y HOMA  $\beta$ cell en niños y adolescentes de la ciudad de Maracaibo, Venezuela Rev Med Chile 2007; 135: 205-211.
- Souki-Rincón A, Cano-Ponce C, García – Camacho D, Mengual E, González C, Torres D, et al. Variaciones por edad y sexo en el HOMA IR, en los niveles de insulina y glucosa séricas en niños y adolescentes de Maracaibo-Estado Zulia 2007 Arch Venez Farmacol Terapeut 2007; 26(2):1-13.
- Gunzler P. Síndrome de resistencia a la insulina en niños y adolescentes Gac Med Caracas 2006; 114(2): 1-8.
- Burrows R, Burgueño M, Leiva L, Ceballos X, Guillier I, Gattas V, et al. Perfil metabólico de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos con menor sensibilidad insulínica J Pediatr 2005; 133:795-804.
- Matthews D, Hosker J, Rudeniski A, Taylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man Diabetologia 1985; 28: 412-9.
- Wallace T, Levy J, Matthews D. Use and abuse of HOMA modeling Diabetes Care 2004; 27:1487-1495.
- Katz A, Nambi S, Mather K, Baron A, Follman D, Sullivan G, et al. Quantitative insulin resistance by check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metabol 2000; 85: 2402-10.
- Hernández S, Fernández C., Baptista P. Metodología de la Investigación Tercera Edición. MacGraw-Hill Interamericana México 2003.
- Landaeta-Jiménez M, López-Blanco M, Méndez Castellano H. Índice de masa corporal de Venezolanos Variaciones en el crecimiento según estrato social IV Congreso Español de Antropometría Biológica. Zaragoza, España. 1995:42.
- Blanco – Cedres L, Macías –Tomei C, López-Blanco M. Relación entre la maduración temprana, índice de masa corporal y el comportamiento longitudinal de la presión arterial sistólica Act Cient Venez 2000; 51:252-256.
- Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno L, Garagorri J, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children J Physiol Biochem 2005; 61:381-8.
- Paoli M, Pereira A. Síndrome metabólico en el niño y adolescente Revisión. Rev Venez Endocrinol Metabol 2006; 4 (1): 3-14.
- Hoffman R, Vicini P, Sivitz W, Cobelle C. Pubertal adolescent male-female differences in insulin sensitivity and glucose de-

- terminated by one compartment minimal model *Pediatr Res* 2000; 48: 384-388.
20. Tapia C, López S, Ortiz J. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad *An Pediatr* 2007; 67:352-361.
  21. Vanhala P, Vanhala M, Kumpisalo E, Keinänen-Kiukaanniemi S. The quantitative insulin sensitivity check index ? QUICKI predicts the onset of diabetes better than fasting plasma insulin in obese subjects; a 5 years follow-up study *J Endocrinol Metab* 2002; 87: 5834-7.

## AISLAMIENTO E IDENTIFICACIÓN DE AGENTES VIRALES EN NIÑOS CON INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS

Marisabel Álvarez Camacho (\*), María Teresa Márquez Berrios (\*), Beatriz Cáceres (\*\*)

### RESUMEN:

**Introducción:** Las infecciones respiratorias agudas de etiología viral ocupan el primer lugar de morbilidad en la población pediátrica a nivel mundial. El propósito de este estudio fue identificar los virus respiratorios como agentes etiológicos de estas infecciones en los niños que consultaron al Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Caracas.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes entre 0 y 11 años que consultaron por infecciones respiratorias agudas. Se realizó encuesta epidemiológica y clínica y se tomaron las muestras (hisopado nasofaríngeo) para identificación y aislamiento de los virus respiratorios (influenza A y B, para influenza 1, 2, y 3, adenovirus y virus sincitial respiratorio) por inmunofluorescencia y cultivo.

**Resultados:** Durante 7 años se evaluaron 583 niños, el estudio virológico fue positivo en 83 pacientes (14,2 %) correspondiendo 72,3% al virus para influenza 1, 15,7% virus influenza A, 6% influenza B, 4,8% adenovirus y 1,2% al virus para influenza 3.

**Conclusiones:** Los hallazgos coinciden con la epidemiología en el país para el período del estudio. Se demostró la circulación de los virus para influenza 1 y 3, influenza A y B y adenovirus.

**Palabras clave:** infección respiratoria aguda, aislamiento viral, identificación viral, virus respiratorios, "IRA" en niños.

### SUMMARY:

**Introduction:** Respiratory viral infections are the first cause of morbidity in children worldwide. The purpose of this study was to know the viral etiology of acute respiratory infections in the Pediatric Department of the "Hospital Universitario de Caracas".

**Methods:** We investigated children 0-11 years with acute respiratory infections for viral etiology. The diagnosis was made by identification of respiratory viruses from nasopharyngeal swab (influenza A and B, parainfluenza 1, 2, and 3, adenovirus and respiratory syncytial virus) by immunofluorescence and culture.

**Results:** 583 patients were investigated. Respiratory viruses were detected in 14,2 % cases, with parainfluenza type 1 virus the most commonly detected (72, 3%), followed by influenza A 15,7%, influenza B 6%, adenovirus 4,8% and parainfluenza 3 1,2%.

**Conclusions:** The virology results were similar to the epidemiological reports of the Health Services during the period of the investigation. It was demonstrated the circulation of parainfluenza viruses 1- 3, influenza A and B and adenoviruses.

**Key words:** acute respiratory infections, viral isolation, viral identification, respiratory viruses, "ARI" in children.

### INTRODUCCIÓN:

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) constituyen las enfermedades más comunes en todas las edades a nivel mundial (1, 2). Son la causa más frecuente de ausentismo escolar y comprenden entre 40-60% de las consultas pediátricas y entre 20-40% de las hospitalizaciones en menores de cinco años en la mayoría de los países en desarrollo (2-4). En países desarrollados, la neumonía causa entre 1-3% de las defunciones en menores de 5 años, mientras que este porcentaje se eleva a 10-25% en países en desarrollo (3).

En Venezuela, según estadísticas del Ministerio de Salud, las IRA constituyen la primera causa de consulta, reportándose un 56,89% para la semana 50 del año 2006 (5). En el año 2004 las neumonías ocuparon la cuarta causa de muerte

en niños menores de 1 año con 4,62% y el tercer lugar en el grupo de 1 a 4 años con 12,95% (6).

Los virus constituyen los agentes etiológicos predominantes en las IRA, tanto en niños como en adultos, en países en desarrollo o industrializados. Estos virus respiratorios (VR) incluyen el virus sincitial respiratorio (VSR), influenza (Flu) A, B y C, parainfluenza (PIV) 1,2,3 y 4, adenovirus (ADV), rinovirus, coronavirus, metapneumo virus humano (hMPV), SARS (severe acute respiratory syndrome) y coronavirus (SARS-CoV) (7).

Los rinovirus tienen distribución mundial, constituyen la principal causa del resfriado común (4,8). Los coronavirus constituyen la segunda causa de resfriado común, con síntomas similares a los rinovirus. Las infecciones asintomáticas son comunes (1,4,7).

El VSR constituye la causa principal de hospitalización en lactantes con enfermedad del tracto respiratorio. Puede manifestarse como una enfermedad leve de vías aéreas altas hasta un cuadro de bronquiolitis o neumonía grave (4,7).

Los adenovirus son responsables del 5% de los casos de IRA en menores de 4 años. Pueden causar faringitis, conjuntivitis, laringotraqueobronquitis, bronquiolitis, síndrome tipo pertussis y neumonía. Está asociado con hospitalizaciones prolongadas, admisión a cuidados intensivos, infecciones

(\*) Profesor Agregado. Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Caracas, "Escuela Luis Razetti", Facultad de Medicina, UCV.  
 (\*\*) Médico Microbiólogo. Sección de Aislamiento Viral. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".  
 Dirección de Correspondencia: Dra. Marisabel Álvarez y/o Dra. María Teresa Márquez, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Caracas, piso 9.  
 Dra. Marisabel Álvarez, malvarezc@cantv.net  
 Dra. María Teresa Márquez, malcanta@cantv.net  
 Instituciones participantes: Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Caracas (Escuela Luis Razetti- Facultad de Medicina UCV). Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

nosocomiales y muerte. En contraste con otros VR, la infección por adenovirus no está limitada al tracto respiratorio y puede afectar otros órganos como tracto gastrointestinal, corazón y sistema nervioso central (4,7,9).

Los virus parainfluenza en general causan enfermedad leve. El 80% de los niños se infecta por parainfluenza 3 antes de los 4 años, la mayoría en forma asintomática. Los tipos 1, 2 y 3 ocasionan IRA altas y bajas, se reconocen como los principales agentes causales de laringotraqueitis aguda y pueden causar neumonías y bronquiolitis mientras que el tipo 4 es aislado con poca frecuencia y rara vez se ha asociado con enfermedad severa (4,7).

Los virus influenza A y B pueden causar enfermedad subclínica o síntomas leves. Los cuadros clínicos más comunes incluyen enfermedad febril, infección respiratoria alta y otitis media. Los niños menores de 2 años son más susceptibles a las complicaciones y presentar neumonía, croup, bronquiolitis y sepsis (7,10-12). La infección por influenza A se presenta en forma de epidemias. La causa fundamental es la continua aparición de cepas antigénicamente diferentes, las cuales desconocen la inmunidad de los individuos y causan enfermedad en personas de todas las edades, incluyendo pandemias a intervalos irregulares e impredecibles. Actualmente se describe el riesgo de la aparición súbita de un nuevo subtipo de virus de influenza, producto de la mutación del subtipo H5N1 del virus de influenza aviar, convirtiéndose en una forma altamente infecciosa para los humanos, diseminándose fácilmente de persona a persona y causando enfermedad severa con mortalidad muy elevada (7,10-12).

Los metapneumovirus humanos fueron identificados como causa de enfermedad respiratoria en el año 2001. Las manifestaciones clínicas son indistinguibles de aquellas provocadas por los VR clásicamente conocidos. Puede causar desde infección asintomática, catarro común, croup, bronquiolitis, hasta neumonía complicada. Su circulación en Latinoamérica fue demostrada en 2004 por Galiano et al en Argentina (7,13).

En Noviembre de 2002, los primeros reportes de una neumonía atípica fueron informados desde la provincia de Guangdong, China. En menos de 1 año más de 8000 pacientes, principalmente adultos de 26 países fueron diagnosticados con SARS. El agente etiológico del SARS es un coronavirus que circula en animales el cual no había infectado al ser humano previamente. En adultos la mortalidad alcanza 50% (7,12).

A pesar de la elevada frecuencia de las IRA, la etiología no es bien conocida, menos aún en aquellos casos en los que la evolución es benigna y auto-limitada. Los porcentajes de identificación viral varían entre 17 y 44% en menores de 5 años (4). A nivel mundial se han reportado diversos estudios sobre los agentes virales como causa de IRA, encontrándose en su mayoría al VSR como el agente etiológico más fre-

cuente. (9,14-23). Sin embargo, estudios más recientes donde se incluye el diagnóstico por técnica de PCR de rinovirus y coronavirus, reportan al rinovirus como el agente etiológico más frecuente. (8,24-26). En Venezuela se han realizado estudios aislados de VR que reportan porcentajes variables de casos positivos que van desde 21% hasta 75%, así como diversidad en los virus aislados con mayor frecuencia (27-30).

Consideramos importante la vigilancia continua de VR, pues brinda un mayor conocimiento en relación a la circulación y comportamiento epidemiológico de las IRA, permitiendo optimizar las estrategias, para el control de estas enfermedades de alto impacto en la población infantil.

Por este motivo, en este estudio hemos propuesto Identificar los VR como agentes etiológicos de las infecciones respiratorias agudas y caracterizar epidemiológica y clínicamente a los pacientes que consultaron por IRA.

#### MÉTODOS:

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo en el periodo comprendido entre octubre de 1.999 y agosto de 2.006 en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Caracas (HUC). Previa aprobación por el Departamento de Pediatría y el Comité de Ética del HUC se procedió a iniciar el estudio. Se incluyeron pacientes con edades comprendidas entre 0 y 11 años + 11 meses que acudieron a la Emergencia de Pediatría, con síntomas respiratorios en las primeras 72 horas de evolución. Se excluyeron los pacientes que tenían más de 72 horas de evolución, con rinorrea purulenta o con contenido hemorrágico.

Se diagnosticó IRA cuando el niño presentaba al menos uno de los siguientes síntomas: rinorrea, tos, dolor de garganta, taquipnea o dificultad respiratoria. Un nuevo episodio era definido cuando el niño estaba libre de síntomas por 2 días (31). Se consideró fiebre la temperatura rectal  $> 38^{\circ} \text{C}$ . Se consideró taquipnea: según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (32): 0-1 mes:  $> 60$  respiraciones por minuto, 2m-11 meses:  $> 50$  respiraciones por minuto, 1-5 años:  $> 40$  respiraciones por minuto,  $> 5$  años:  $> 30$  respiraciones por minuto.

A su vez, las IRA fueron divididas según la Clasificación Internacional de Enfermedades (33):

**Infección Respiratoria Alta:** rino-faringitis (resfriado común), sinusitis, faringitis, amigdalitis, laringitis, traqueitis, laringotraqueitis, epiglotitis.

**Infección Respiratoria Baja:** bronquitis, bronquiolitis, neumonía.

Se elaboró un instrumento para la recolección de datos que incluían datos personales, antecedentes epidemiológicos, historia socioeconómica, inmunizaciones, manifestaciones clínicas y exámenes de laboratorio. Se realizó entrevista y examen físico a los pacientes seleccionados, llenando la ficha correspondiente. Para la clasificación socioeconómi-

ca se utilizó el método de Graffar Modificado por Méndez Castellanos.

Previo consentimiento por parte de los padres o representantes, se procedió a tomar la muestra (hisopado nasal) y se envió en conjunto con la encuesta epidemiológica a los Departamentos de Epidemiología y Virología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (INH "RR"). La recolección de datos y la toma de muestras fueron realizadas por residentes del post-grado de Pediatría y Puericultura y estudiantes de Medicina de sexto año, entrenados y supervisados por las autoras.

Se tomaron muestras de secreción nasal, utilizando un hisopo, contenido en un tubo estéril de plástico con estabilizador (Virocult R Medical Wire & Equipment Co. Ltd., Corsham, Wilts, England) para estudiar la presencia de adenovirus, influenza A y B, virus sincitial respiratorio y para influenza 1, 2, 3. Los kits de recolección (Virocult R) fueron conservados en la nevera (+2°C a +8°C) hasta el momento de su utilización.

Las muestras fueron transportadas manteniendo la cadena de frío; algunas inmediatamente después de la toma de la misma y otras fueron refrigeradas en nevera a +2°C a +8°C por un tiempo máximo de 72 horas y enviadas a la sección de Aislamiento Viral del INH "RR" para su procesamiento.

La identificación y aislamiento de los virus respiratorios se realizó según el protocolo del INH "RR" (34). La detección rápida se realizó con una alícuota de cada muestra, empleando la prueba de detección de antígeno por la técnica de Inmunofluorescencia Directa, utilizando anticuerpos monoclonales de la casa Chemicon International, CA, USA para la determinación de los virus para influenza 1,2,3, influenza A y B, adenovirus y virus sincitial respiratorio. Para el aislamiento viral, otra alícuota de cada muestra preparada según protocolo estándar establecido por la OMS fue inoculada en medios de cultivos celulares: MDCK para influenza A-B y para influenza 1,2,3 y Hep-2 para el VSR y adenovirus. Luego fueron incubados por 12 a 15 días. Al detectarse el efecto citopático, la identificación del virus fue confirmada mediante inmunofluorescencia directa. Una muestra fue informada positiva cuando se detectó un virus en la inmunofluorescencia, en el cultivo o en ambos. Los antígenos de envoltura hemaglutinina y neuraminidasa (H y N) del virus influenza A fueron caracterizados por la técnica de Hemoaglutinación e Inhibición de la Hemoaglutinación (HI-HIA). Una vez realizada la caracterización de las cepas aisladas en el INH "RR" se enviaron al Laboratorio de Referencia de Influenza de la Organización Mundial de la Salud en el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en Atlanta, para evaluar su compatibilidad con las cepas de la vacuna de cada año.

Se tabularon los datos y se realizó el cómputo de los mismos utilizando el programa Microsoft Excel. El método estadístico utilizado para comparar las características epide-

miológicas del grupo estudiado fue chi cuadrado ( $X^2$ ). Se consideró significativa  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS:

Durante el período del estudio se incluyeron 583 niños; 55,92% del sexo masculino y 44,08% del sexo femenino. En la distribución por edades se destaca que la mayoría (52,32%) eran menores de 1 año, mientras que sólo 47 niños (8,06%) pertenecían al grupo mayor o igual a 5 años ( $X^2 = 464,6$   $p = 0,0000$ ) (Cuadro 1). El 23% de los lactantes menores de 6 meses recibía lactancia materna exclusiva y el 40,99% del total de los niños estudiados vivían con un familiar fumador. De los 583 pacientes incluidos, 385 (66,03%) se atendieron ambulatoriamente, 408 pacientes (70%) pertenecían a los grupos IV y V según la clasificación socioeconómica de Graffar, en su mayoría procedentes del Distrito Capital 491 (68,7%). La mayoría de los pacientes consultaron durante los meses de octubre a enero (46,49%), mientras que para los cuatrimestres de febrero a mayo y de junio a septiembre se reportaron 29,84% y 23,67% pacientes respectivamente ( $X^2 = 48,7$   $p = 0,0000$ ) (Cuadro 1).

**Cuadro 1.: Características epidemiológicas del grupo estudiado (n=583)**

Edad ( $X^2=464,6$ ; $P=0,0000$ )	0-11 meses	305 (52,3%)
	12-23 meses	118 (20,24%)
	2-4 años	113 (19,38%)
	≥ 5 años	47 (8,06 %)
Sexo ( $X^2=2,9$ ; $P=0,089$ )	Masculino	326 (55,92 %)
	Femenino	257 (44,08 %)
Distribución mensual ( $X^2= 48,7$ $P=0,0000$ )	octubre-enero	271 (46,49 %)
	febrero-mayo	174 (29,84 %)
	junio-septiembre	138 (23,67 %)

Con relación al diagnóstico clínico, se reportaron 402 casos de infecciones respiratorias altas (68,9%) y 181 infecciones respiratorias bajas (31,1%).

De un total de 583 muestras tomadas, el diagnóstico etiológico fue positivo en 83 casos (14,2%), correspondiendo en su mayoría, 60 casos (72,3%) al virus parainfluenza 1. Se identificó influenza A en 13 pacientes (15,7%), influenza B en 5 casos (6%), adenovirus en 4 casos (4,8%) y parainfluenza 3 en 1 paciente (1,2%). No se reportaron infecciones por VSR, ni coinfecciones o infecciones mixtas. (Figura 1 y Cuadro 2). La incidencia anual para todos los virus respiratorios estudiados fue más alta en el año 2000 con 24 casos positivos (26,4%) (Cuadro 2).

De un total de 83 casos positivos, la mayoría eran

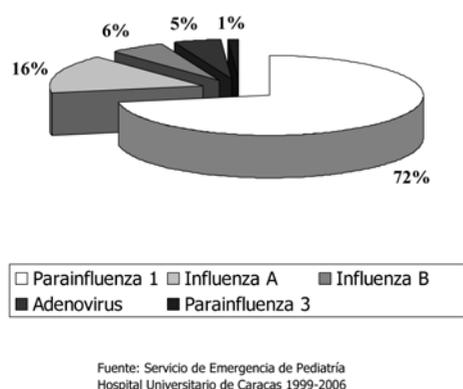


Figura 1. Detección de virus respiratorio n=38

Cuadro 2: Identificación viral en niños con infección respiratoria aguda por año (n= 83)

AÑO	n	P1* n (%)	P3† n (%)	Influenza A n (%)	Influenza B n (%)	Adenovirus n (%)	Aislamiento + n	%
1999	71	11	0	2	0	0	13	18,3
2000	91	23	0	1	0	0	24	26,4
2001	103	15	0	0	0	0	15	14,6
2002	38	7	0	0	0	0	7	18,4
2003	82	3	0	1	0	0	4	4,9
2004	40	0	0	0	1	1	2	5
2005	80	0	0	2	0	0	2	2,5
2006	78	1	1	7	4	3	16	20,5
<b>TOTAL</b>	<b>583</b>	<b>60 (72,3)</b>	<b>1 (1,2)</b>	<b>13 (15,7)</b>	<b>5 (6)</b>	<b>4 (4,8)</b>	<b>83</b>	<b>14,2</b>

\*Virus parainfluenza 1, † Virus parainfluenza 3

Cuadro 3: Características epidemiológicas de los casos positivos (n=83)

Edad (X <sup>2</sup> = 62,8, p= 0,0000)	0-11 m	42 (50,6 %)
	12-23m	17 (20,5 %)
	2-4 años	17 (20,5 %)
	≥ 5 años	7 (8,5%)
Sexo (X <sup>2</sup> = 0,62,8, p= 0,44)	Masculino	47 (56,6 %)
	Femenino	36 (43,4 %)
Procedencia		X <sup>2</sup> = 0,5
	Distrito Capital	63 (75,9 %)
	Miranda	13 (15,7 %)
	Vargas	1 (1,2 %)
	No precisado	6 (7,3 %)

menores de 1 año (50,6%), del sexo masculino (56,63%) y procedentes del Distrito Capital (Cuadro 3). El número de pacientes con diagnóstico de IRA y con virus identificado varió durante los meses del estudio; 47 % de los casos positivos (n=39) ocurrieron durante los meses de octubre a enero, 33,7% (n=28) durante febrero a mayo y 19,3 % (n=16) de junio a septiembre.

El virus parainfluenza 1 fue identificado en 60 pacientes (72,3%), en su mayoría (35 casos) durante los meses de octubre a enero. Se demostró su circulación en la mayoría de los años del estudio (Cuadro 2).

El virus influenza A fue identificado en 13 casos (15,7%), circuló en los años 1999, 2000, 2003, 2005 y 2006, en su mayoría (53,65%) en el año (Cuadro 2), y durante los meses de febrero a mayo. Todos los casos de Influenza A correspondieron al subtipo H3N2.

El virus influenza B fue identificado en un total de 5 casos (6%), sólo se identificó en los años 2004 y 2006 (Cuadro 2), con distribución similar en los cuatrimestres octubre a enero y febrero a mayo.

El adenovirus también se identificó sólo en los años 2004 y 2006, con un total de 4 casos (4,8%), 3 de los cuales ocurrieron en el período de febrero a mayo (Cuadro 2).

El diagnóstico clínico más frecuente en niños con identificación viral positiva fue rino-faringitis con 60 casos (72,3%), seguido de neumonía con 12 casos (14,5%) (Cuadro 4). La distribución de los virus

aislados, así como la ocurrencia de rino-faringitis y neumonía fue similar en todos los grupos etarios.

Al relacionar el diagnóstico clínico y el agente viral, tenemos que el virus parainfluenza 1 estuvo presente tanto en IRA altas y bajas, fue el agente causal de todas las neumonías, así como la mayoría de las bronquiolitides (7 de 8 casos). Los virus influenza B y adenovirus fueron identificados sólo en rino-faringitis, y todos los casos de influenza A correspondieron a rino-faringitis, excepto 1 caso en el que se diagnosticó bronquiolitides (Cuadro 4).

En cuanto a las manifestaciones clínicas de los casos positivos (n=83) tenemos que la más frecuente fue tos con 73 casos (87,95%), seguida de fiebre y rinorrea con 63 (75,92%) y 60 (72,28%) casos respectivamente, independientemente del virus identificado.

**Cuadro 4: Diagnóstico clínico en relación con los virus identificados**

		P1*	P3†	Influenza A	Influenza B	Adenovirus
Rinofaringitis	60 (72,3 %)	38	1	12	5	4
LTB	1 (1,2 %)	1	0	0	0	0
Bronquiolitis	8 (9,6 %)	7	0	1	0	0
Neumonía	12 (14,5 %)	12	0	0	0	0
Neumonía AL	2 (2,4 %)	2	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>83 (100 %)</b>	<b>60</b>	<b>1</b>	<b>13</b>	<b>5</b>	<b>4</b>

Virus parainfluenza 1, † Virus parainfluenza 3.

LTB: laringotraqueobronquitis; Neumonía AL: neumonía a febril del lactante

## DISCUSIÓN:

Los VR son los agentes etiológicos más frecuentes de las IRA. Sin embargo, a pesar de su importancia, existen pocos trabajos publicados sobre la ocurrencia de los mismos en Venezuela.

Durante los 7 años del estudio, el diagnóstico virológico fue positivo en 14,2% de los pacientes, similar a lo reportado durante el mismo período en el INH "RR", donde se procesan las muestras a nivel nacional (5,35,36). En Venezuela, estudios similares realizados entre los años 1991 y 1997 reportaron mayores porcentajes de casos positivos, entre 21,37% y 75% (27-30).

En trabajos publicados a nivel mundial se describen porcentajes variables que van desde 30% hasta 64% de casos positivos de identificación de VR, utilizando la técnica de inmunofluorescencia sola o con cultivo para VSR, para influenza 1,2,3, adenovirus e influenza A y B (15-20). Estos estudios incluyeron principalmente niños con IRA bajas, lo cual difiere del presente trabajo, en el cual el mayor porcentaje de casos correspondió a IRA altas, y como está descrito, los rinovirus y los coronavirus constituyen los agentes etiológicos más frecuentes de las mismas, con porcentajes que van entre 10-40% y 20% respectivamente (37-39). Sin embargo, la técnica de aislamiento de estos virus no está disponible en el país, por lo que no se investigaron. Adicionalmente, influyen otros aspectos como el tipo de muestra utilizada; en el presente estudio fue obtenida por hisopado nasal, mientras que en los trabajos señalados anteriormente emplearon el aspirado nasofaríngeo. Si bien es cierto que la técnica de hisopado es sencilla y de fácil aceptación por parte de los padres y niños, se considera el aspirado nasofaríngeo la muestra clínica de elección para obtener los aislamientos de los VR, ya que contiene un mayor número de células infectadas (40,41)

A pesar de esto, debido a que no se han publicado estudios comparativos que demuestren la superioridad de un

método sobre otro (hisopado versus aspirado), las decisiones generalmente dependerán de la conveniencia, costo y familiaridad del operador con la técnica (42). La OMS en las guías de vigilancia epidemiológica para el virus influenza recomienda la toma de la muestra, bien sea por aspirado nasofaríngeo o por hisopado nasal (43,44).

El virus aislado con mayor frecuencia fue para influenza 1 con 72,3%, seguido por influenza A con un 15,7%. El mayor número de casos positivos fue en el año 2006, coincidiendo con la época de alerta por epidemia de influenza aviar por lo cual se incrementó la vigilancia de los VR. Estos datos son similares

a lo reportado por la División de Epidemiología del INH "RR" durante el período del estudio (5,35,36).

Estudios en Venezuela reportan diversidad en los virus aislados. En el HUC en el año 1991 se reportó influenza A como el virus más frecuente en IRA altas (29), mientras que durante 1999-2000 fue para influenza 1, tanto en IRA altas como en las bajas (30). En el Hospital Elías Toro en 1995-96 se detectó al VSR como el más común con 21%, seguido de influenza A 7%, para influenza 1 1,4% y adenovirus 1,4% (27) mientras que en el Hospital Leopoldo Manrique Terrero, en 1996 se reportó VSR como el más común con 56%, seguido de adenovirus 15%, para influenza 12% e influenza 7% (28).

En los años 1996 y 1997, el INH "RR" reportó circulación de todos los virus respiratorios investigados; VSR, adenovirus, para influenza 1, 2 y 3, influenza A y B siendo el VSR el más frecuente con un 30,44% (45). Durante 1997 y 2004 en Colombia circuló VSR con 62% e influenza 28% (46).

Estudios publicados en otros países latinoamericanos Paraguay, Brasil, México, Chile, Uruguay y Argentina, en los cuales utilizan la técnica de IF y cultivo para influenza A y B, para influenza, VSR y adenovirus en IRA bajas, reportan al VSR como el agente etiológico más común (14-20). A pesar de la elevada frecuencia del VSR reportada en la literatura, durante los 7 años del presente estudio no se aisló el mismo. Es importante señalar que el VSR es muy lábil, por lo cual requiere una inoculación rápida en el medio de cultivo sin someter a la muestra a cambios de temperatura durante el transporte (41).

Estudios más recientes realizados en Inglaterra y Australia, donde se investigan adicionalmente los rinovirus y coronavirus utilizando técnica de PCR, concluyen que los rinovirus son los agentes etiológicos más comunes con porcentajes de casos positivos entre 46% y 48,5% respectivamente (24-25). En Nueva Zelanda, Jennings y colaboradores evaluaron la utilidad de la PCR en comparación con la IF y cultivo para la identificación de VR, encontrándose 87% de

casos positivos utilizando la técnica de PCR y sólo 21% de casos positivos utilizando detección de antígenos y cultivo. Estos hallazgos coinciden con la literatura, donde se describe que los métodos basados en PCR incrementan la sensibilidad en la detección de los VR, así como son útiles para identificar otros virus (rinovirus, enterovirus, coronavirus) que no son diagnosticados por los métodos convencionales (26).

Consideramos que la información obtenida en este trabajo es de utilidad para conocer la etiología y dinámica de las IRA en nuestra población. Se confirma la circulación de los Virus parainfluenza 1 y 3, adenovirus e influenza A y B durante el período del estudio, siendo el parainfluenza 1 el más común. La mayoría de los pacientes que consultaron eran menores de un año, y consultaron durante los meses más fríos (octubre a enero).

Las IRA altas fueron más frecuentes, siendo causadas por diversos virus, mientras que en las IRA bajas predominó el virus para influenza 1. Los virus influenza A y B y adenovirus se presentaron principalmente como agentes etiológicos de rinoфаринgitis, mientras que el virus para influenza 1 fue positivo tanto en IRA altas como bajas, lo cual coincide con lo señalado en la literatura; las manifestaciones clínicas de los VR son similares, por lo que cada virus puede causar diferentes síndromes clínicos (3,39)

Como fue mencionado previamente, se considera que el aspirado nasofaríngeo es la muestra clínica de elección para obtener los aislamientos de los VR, por lo que recomendamos utilizarla en trabajos futuros. Igualmente, de las condiciones en que se realice la toma, manipulación y transporte de la muestra dependerá también el éxito de los resultados de laboratorio. Por lo tanto, se debe optimizar la conservación y el tiempo de envío al laboratorio para su procesamiento. También sugerimos la implementación de procedimientos de análisis molecular basado en PCR que permitirían incrementar la sensibilidad para la detección de VR, así como investigar rinovirus y coronavirus.

Finalmente, recomendamos la creación de Centros Centinelas para la Vigilancia continua de VR que permita obtener información sobre los virus que circulan en el país, realizar el diagnóstico oportuno y así poder conocer el comportamiento epidemiológico de las IRA para ejecutar medidas eficaces de intervención, tales como tratamiento precoz con antivirales en casos de influenza, disminución del uso innecesario de antibióticos, reducción de hospitalizaciones y de esta manera efectuar el abordaje correcto de estas infecciones.

#### AGRADECIMIENTOS:

A la Sección de Aislamiento Viral del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" por su colaboración en el procesamiento de las muestras.

A los residentes e internos del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Caracas por su colaboración en la toma de las muestras.

Al Dr. José Avilán, profesor titular de la Cátedra de Salud Pública, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina UCV, por su asesoramiento en el área estadística.

#### REFERENCIAS:

1. Monto A. Epidemiology of viral respiratory infections Dis Mon. 2003; 49: 160-174.
2. Papić Z, Rodríguez L, Larrañaga C, Avendaño L. Virus respiratorios en lactantes con infecciones respiratorias altas y bajas Rev Chil Pediatr. 1992; 63: 256-261.
3. Benguigui Y, Valenzuela C, editores. Investigaciones operativas sobre el control de las infecciones respiratorias agudas (IRA) en niños en América Latina y el Caribe Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 1998.
4. Weissenbacher M, Avila M. Los virus como causa de Ira alta y baja en niños: Características generales y diagnóstico. En Benguigui Y, López F, Schmunis G, Yunes J, editores. Infecciones Respiratorias en niños Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 1999. p. 89-106.
5. República Bolivariana de Venezuela. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal, Semana Epidemiológica No. 50, 10-16 de Diciembre de 2006; [citado 5 Marzo 2007] Disponible en: <http://www.mpps.gob.ve/ms>.
6. República Bolivariana de Venezuela. Ministerio de Salud. Anuario de Mortalidad 2004. [monografía en Internet]. Caracas – Venezuela; 2005 [citado 9 oct 2008] Disponible en: <http://www.mpps.gob.ve/ms>
7. Meissner C. Reducing the Impact of Viral Respiratory Infections in Children Pediatr Clin North Am. 2005; 52: 695-710.
8. Anzueto A, Niederman M. Diagnosis and Treatment of Rhinovirus Respiratory Infections Chest 2003; 123 :1664-72.
9. Palomino M, Larrañaga C, Villagra E, Camacho J, Avendaño L. Adenovirus and respiratory syncytial virus-adenovirus mixed acute lower respiratory infections in Chilean infants Pediatr Infect Dis J. 2004; 23: 337-341.
10. Weir E. Influenza in children CMAJ. 2003; 189:1052.
11. Cunha B. Influenza: historical aspects of epidemics and pandemics Infect Dis Clin North Am 2004; 18: 141-155.
12. Stamboulian D, Bonvehi P, Nacinovich F, Cox N. Emerging and Re-emerging diseases in Latin America. Influenza Infect Dis Clin North Am. 2000; 14 :141-166
13. López M, Kuszniarz G, Imaz M, Cociglio R, Tedeschi F, Zalazar F. Metapneumovirus humano (hMPV) asociado con exacerbación de asma aguda bronquial severa Rev Argent Microbiol. 2006; 38:140-142.
14. Cashat-Cruz M, Morales J, Mendoza M. Respiratory Tract Infections in Children in Developing Countries Semin Pediatr Infect Dis. 2005; 16: 84-92.
15. Tsuchiya L, Costa L, Raboni S, Nogueira M, Pereira L, Rotta I et al. Viral respiratory infection in Curitiba, Southern Brazil J Inf. 2005; 51:401-407.
16. Noyola D, Rodriguez G, Sanchez J, Martinez R, Ochoa J. Viral etiology of lower respiratory tract infections in hospitalized children in Mexico Pediatr Infect Dis J. 2004; 23:118-23.
17. Lagos R, Avendaño L, Levine M. Vigilancia sistemática de virus influenza, respiratorio sincicial, para influenza y adenovirus en niños ambulatorios con infecciones respiratorias agudas Rev Med Chile.1999;12 :1063-1072.
18. Viegas M, Barrero P, Maffey A, Mistchenkoa A. Respiratory viruses seasonality in children under five years of age in Buenos Aires, Argentina A five-year analysis. J Inf. 2004; 49:

- 222-228.
19. Portillo C, Cruz J. Implementación del método rápido de diagnóstico de virus por inmunofluorescencia en niños hospitalizados por infecciones respiratorias agudas Arch Argent Pediatr. 2000;98:99-102.
  20. Bellinzona G, Rubio I, Ascione A, Finkelstein R, Glaussius G, Klein M et al. Infección respiratoria aguda en niños menores de 24 meses El diagnóstico virológico integrado a la práctica clínica. Rev Medica Uruguay. 2000;16:18-23.
  21. Salas P, Alfaro W. Variación estacional de infecciones respiratorias virales en niños hospitalizados Rev Mex Pediatr. 2005;72:5-8
  22. Speranza A, Clary A, Pereira T, Sapoznicoff L, Schenone N. Estudio multicéntrico de infecciones respiratorias agudas bajas en niños hospitalizados menores de dos años Arch Argent Pediatr. 2003;101: 365-374.
  23. Sanguinetti S, Raina R, Batthyani L, Santero A, Rubio I, Chiparelli H, Varela A, Mateos S. Infección respiratoria aguda por virus sincicial respiratorio en niños hospitalizados menores de dos años Arch Pediatr Urug. 2000; 71:1-4
  24. Legg J, Warner J, Johnston S, Warner J. Frequency of Detection of Picornaviruses and Seven Other Respiratory Pathogens in Infants Pediatr Infect Dis J. 2005; 24:611-616.
  25. Kusel M, Klerk N, Holt P, Kebabze T, Johnston S, Sly P. Role of Respiratory Viruses in Acute Upper and Lower Respiratory Tract Illness in the First Year of Life Pediatr Infect Dis J. 2006;25:680-686.
  26. Jennings L, Anderson T, Werno A, Beynon K, Murdoch D. Viral Etiology of Acute Respiratory Tract Infections in Children presenting to Hospital. Role of Polymerase Chain Reaction and Demonstration of Multiple Infections Pediatr Infect Dis J. 2004;23:1003-1007.
  27. Zambrano B, Villarreal L, García A, Aymard A, Valette M, Boada M, et al. Estudio Epidemiológico de Virus Respiratorios en Niños en el Hospital Pediátrico "Dr. Elías Toro" IVSS, Caracas Arch Venez Puer Ped. 1999; 62:31-34.
  28. Delgado R, Giménez C, Rivas L, Cáceres B, Porras JL. Infecciones respiratorias virales en niños menores de 2 años: estudio prospectivo mayo 96-junio 97. Bol Hosp. Niños 1999; 35 :31-35.
  29. Bonura A, Rondón C, Salas R. Incidencia de Infecciones respiratorias altas de origen viral en niños PCM. 1992; 6:12-14.
  30. Alvarez M, Márquez M. Enfermedades Virales: Vigilancia Epidemiológica basada en Síndromes en Pediatría. Arch Venez Puer Ped. 2003; 66: 28-44.
  31. Bashour H, Webber R, Marshall T. A Community-based Study of Acute Respiratory Infections. A J Trop Pediatr. 1994; 40: 207-213.
  32. Arango M. Control de las IRA en los niños de 2 meses a 5 años de edad. En Benguigui Y, López F, Schmunis G, Yunes J, editores. Infecciones Respiratorias en niños Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 1999. p. 367-380.
  33. Wolfbane Cybernetic [homepage on the Internet]. Oxford: Wolfbane Cybernetic Ltd; 1996-2008 [actualizado 13 sep 2007; citado 9 Oct 2008]. International Classification of Diseases, Revision 10 (1990) [aprox 223 pantallas] Disponible en: <http://www.wolfbane.com/icd/icd10h.htm>
  34. Pan American Health Organization/ World Health Organization/ Centers for Disease Control and Prevention. Manual of Diagnosis of Influenza and other Respiratory Viruses Actas del Taller de Diagnóstico de Influenza y otros virus respiratorios PAHO/WHO/CDC; 1997 Abril 21-25, Santiago, Chile.
  35. República Bolivariana de Venezuela. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal, Semana Epidemiológica No. 52, 25-31 de Diciembre de 2005 [citado 13 Marzo 2007]. Disponible en: <http://www.mpps.gob.ve/ms>.
  36. República Bolivariana de Venezuela. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Boletín Epidemiológico Semanal, Semana Epidemiológica No. 2. 9-15 de Enero de 2005; [citado 14 Marzo 2007] Disponible en: <http://www.mpps.gob.ve/ms>.
  37. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Rhinovirus Infections En: AAP 2003. Report of the Committee on Infectious Diseases Red Book. 26 th edition Elk Grove Village,IL; 2003. p. 528-529.
  38. Kirkpatrick G. The Common Cold. Prim Care. 1996; 23(4): 657-675.
  39. Gwaltney J. The Common Cold. En: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editores. Principles and Practice of Infectious Diseases 6th Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 403-412.
  40. Organización Panamericana de la Salud. Manual de procedimientos para el Diagnóstico de Laboratorio de las infecciones respiratorias agudas de etiología viral [monografía en Internet] Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" La Habana 2003. [citado 8 oct 2008]. Disponible en: [http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/labs\\_IPK.pdf](http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/labs_IPK.pdf)
  41. Breese Hall C, McCarthy CA. Respiratory Syncytial Virus. En: Mandell, Bennett, & Dolin editores. Principles and Practice of Infectious Diseases 6th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.1279-1290.
  42. Treanor, JJ. Influenza Virus. En: Mandell, Bennett, & Dolin editores. Principles and Practice of Infectious Disease 6th edition Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 1331-1342.
  43. World Health Organization. WHO Recommended Surveillance Standards Second edition. [monografía en internet] Ginebra: Department of Communicable Disease Surveillance and Response; 1999. [citado 9 oct 2008] Disponible en: <http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/whocdscsr92.pdf>
  44. Centers for Disease Control and Prevention CDC [homepage on internet] Atlanta [actualizado 8 sep 2008; citado 9 oct 2008] Influenza Symptoms and Laboratory Diagnostic Procedures; [aprox 3 pantallas] Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/labprocedures.htm>
  45. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. División de Epidemiología. Virus Respiratorios: Aislamientos según tipo en el Area Metropolitana de Caracas Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" Julio-Diciembre 1996 y Enero 1997 Boletín Epidemiológico Semanal No. 3. Mar-abr 1997.
  46. República de Colombia. Ministerio de la Protección Social. Instituto Nacional de Salud. Influenza en Colombia .Taller de actualización en Epidemiología y vigilancia de influenza [monografía en Internet] Atlanta 2005 Organización Panamericana de la Salud [citado 9 oct 2008] Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/vir-flu-decatur-2005-COL.pdf>.

## SATURACIÓN DE OXÍGENO EN EL PERÍODO POSNATAL INMEDIATO EN NEONATOS NACIDOS POR PARTO VAGINAL E INTERVENCIÓN CESÁREA

Jaime A. Furzán(\*), Consuelo Luchón(\*\*)

### RESUMEN:

**Introducción:** El monitoreo de la saturación de oxígeno (SO<sub>2</sub>) ha sido propuesto como indicador a fin de guiar la concentración óptima de oxígeno a ser usada al comienzo de la reanimación neonatal. Para ello, se requiere precisar los valores normales de SO<sub>2</sub> en los minutos iniciales del nacimiento.

**Objetivo:** Describir los cambios posnatales inmediatos de la SO<sub>2</sub> en neonatos a término sanos.

**Métodos:** En un estudio de diseño transversal se analizaron 60 niños, 30 nacidos por vía vaginal y 30 por cesárea. Un sensor de oximetría de pulso fue colocado en la mano derecha dentro del primer minuto y se obtuvo un registro de SO<sub>2</sub> hasta los 30 minutos.

**Resultados:** La SO<sub>2</sub> aumentó progresivamente en los primeros 10 minutos de vida en todos los neonatos. Los niños nacidos por cesárea sostuvieron valores de SO<sub>2</sub> más bajos a lo largo de todo el lapso de las mediciones, con diferencias significativas hasta el minuto seis. La SO<sub>2</sub> promedio durante los primeros 10 minutos fue 6% más alta en los niños de parto vaginal que en los extraídos por cesárea. El tiempo promedio global para alcanzar una SO<sub>2</sub> >90% fue 8,4 minutos, pero este período fue significativamente más prolongado en los neonatos nacidos por cesárea (10,3 minutos) que en los niños obtenidos por vía vaginal (6,1 minutos; p <0,05).

**Conclusiones:** La transición hacia una SO<sub>2</sub> posnatal normal requiere un lapso mayor de 6 minutos luego del parto vaginal y de 10 minutos en el nacido por cesárea. Los valores posnatales inmediatos de SO<sub>2</sub> de los neonatos sanos son inferiores a los tolerados en las unidades neonatales, lo que debería considerarse cuando se seleccionan los objetivos de la SO<sub>2</sub> durante la reanimación.

**Palabras clave:** neonato, oximetría de pulso, cesárea, parto vaginal

### SUMMARY:

**Introduction:** continuous measurement of oxygen saturation (SO<sub>2</sub>) has been proposed to guide optimum oxygen concentration during neonatal resuscitation. For this reason it is important to know the normal values of SO<sub>2</sub> immediately after birth.

**Objective:** to describe changes in SO<sub>2</sub> during the first minutes after birth in healthy term infants.

**Methods:** in a cross-sectional study, 60 infants were analyzed and stratified into two groups according to delivery route. A sensor was placed on the right hand and SO<sub>2</sub> was registered over the first 30 minutes of life.

**Results:** SO<sub>2</sub> showed a gradual rise over the first 10 minutes in all infants. Infants delivered by cesarean section had significantly lower SO<sub>2</sub> values in all measurements. On average, infants born by vaginal delivery had a 6% higher SO<sub>2</sub> than infants delivered by cesarean section. Mean time to reach an SO<sub>2</sub> >90% for the whole group was 8.4 minutes, but this time was longer after cesarean delivery (10.3 minutes) than after vaginal delivery (6.1 minutes; p <0,05).

**Conclusions:** SO<sub>2</sub> raises gradually during the first minutes of life in healthy term newborn infants. The time required for SO<sub>2</sub> to reach 90% was 6 and 10 minutes after vaginal and cesarean delivery, respectively. SO<sub>2</sub> values immediately after birth are lower than those usually accepted in neonatal units. This should be considered when choosing SO<sub>2</sub> targets for infants in the delivery room.

**Key words:** pulse oximetry, delivery room, newborn.

### INTRODUCCIÓN:

Aproximadamente entre 5 a 10% de todos los recién nacidos requieren alguna forma de reanimación al nacer (1). El manejo efectivo del neonato asfiriado durante los primeros minutos del nacimiento influye significativamente en su pronóstico futuro. A pesar de que las estrategias para una reanimación apropiada son revisadas periódicamente, aún existe controversia sobre la concentración exacta de oxígeno que debe ser usada al inicio de este procedimiento

(2). Algunos estudios han mostrado que la ventilación con aire ambiental no sólo parece ser tan efectiva como el uso de 100% de oxígeno, sino que es posible que genere mejores resultados (3-5). Las dificultades para evaluar la respuesta óptima a las medidas de reanimación a través de métodos tradicionales como la puntuación de Apgar y la evaluación del color son bien conocidas (6,7), razón por la cual la aplicación de sistemas confiables de valoración del estado de oxigenación corporal sería conveniente. La medición de la saturación de oxígeno (SO<sub>2</sub>) ha sido propuesta como una guía para la estimación de la respuesta a las maniobras de reanimación (8-12).

La oximetría de pulso ofrece un método confiable y no invasivo para la valoración continua de la SO<sub>2</sub> y de la frecuencia cardíaca (13). Aunque esta tecnología se emplea rutinariamente en las unidades de cuidados intensivos de neonatos, su aplicación sistemática en la sala de partos requiere que se disponga de información precisa sobre los valores normales de la SO<sub>2</sub> del recién nacido sano en los primeros minutos de

(\*) Pediatra Neonatólogo. Jefe de Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Dr. Alfredo Van Grieken. Profesor Titular de Pediatría. Universidad Nacional Francisco de Miranda

(\*\*) Pediatra Neonatóloga. Especialista I del Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Dr. Alfredo Van Grieken.

Dirigir correspondencia a: Jaime A. Furzán. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Dr. Alfredo Van Grieken Calle El Tenis. Coro. Edo. Falcón. Tlf. 0268-2513294 – 02682516433. Ext. 138-139. Cel:(0416)0680399. Fax 0268-2532744. e-mail: jfurzan@hotmail.com

vida (14). El feto normal usualmente mantiene una  $SO_2$  cerca de 60%, por lo que es factible especular que, al menos en los inicios de la transición a la vida extrauterina, los neonatos no asfixiados pudieran sostener cifras de  $SO_2$  dentro de límites menores que los comúnmente aceptados como normales una vez que logran su adaptación respiratoria posnatal. En relación a ello, varios estudios han demostrado consistentemente que en neonatos saludables hay un incremento gradual de la  $SO_2$  durante los primeros 10 minutos de vida, y que un lapso de 5 minutos o más es necesario para alcanzar saturaciones de oxígeno por encima de 90% (15-18). Es posible también que la vía de nacimiento pueda tener alguna influencia sobre los valores de  $SO_2$  en el período posnatal inmediato, dada la mayor lentitud para el ajuste pulmonar neonatal asociada al nacimiento por cesárea. En lo referente a estas posibles diferencias del progreso de la  $SO_2$  entre neonatos nacidos por cesárea y parto vaginal, la información es poco precisa. En algunas publicaciones recientes se han encontrado niveles menores de  $SO_2$  en niños obtenidos por cesárea (17,18), mientras que en otros análisis no se ha notificado tal divergencia (12,15).

El objetivo de esta investigación fue documentar y comparar los valores de  $SO_2$  durante los primeros 30 minutos de vida en neonatos de término, no asfixiados, nacidos por vía vaginal e intervención cesárea.

#### MÉTODOS:

Se realizó un estudio observacional analítico de diseño transversal, aprobado por el Comité de Bioética del Área de Posgrado de la Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda, y con el consentimiento informado de los padres. La población analizada estuvo conformada por neonatos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Alfredo Van Grieken. Esta institución está localizada en una ciudad a nivel del mar.

Los criterios de inclusión fueron neonatos a término, mayores de 37 semanas de gestación, nacidos por parto vaginal o cesárea electiva, productos de embarazos de bajo riesgo y sin señales de asfixia que denotaran la necesidad de administración de oxigenoterapia en los primeros minutos. Se excluyeron los recién nacidos expuestos a líquido amniótico meconial, cesáreas realizadas por sufrimiento fetal agudo o con anestesia general materna, y aquéllos en los que no se pudo obtener una lectura rápida de su  $SO_2$ .

El planteamiento de la hipótesis primaria de la investigación fue el que los recién nacidos de término nacidos por cesárea sostienen valores de  $SO_2$  diferentes a los nacidos por vía vaginal durante su período posnatal inmediato. El tamaño óptimo de la muestra a recolectar se calculó con base en un nivel de significancia de 5%, un poder estadístico de 90% (error beta 10%), una desviación estándar de la  $SO_2$  de 5% y un tamaño mínimo de la diferencia de  $SO_2$  a ser detectada entre los dos grupos de 4% o más. Además, esta estimación

previa se fundamentó en una hipótesis alternativa de dos colas, dada la información controversial de algunos estudios anteriores en que no se demuestran valores diferentes de la  $SO_2$  en neonatos extraídos por sección cesárea.

La muestra así calculada fue de 60 neonatos para ambos grupos, clasificados por su vía de nacimiento en 30 niños nacidos por vía vaginal y 30 niños extraídos por cesárea, y seleccionados por inclusión sucesiva de cada sujeto elegible hasta lograr el número preestablecido. Esta recolección se hizo en un lapso de cuatro meses.

Inmediatamente después del corte del cordón umbilical, los niños fueron secados, aspirados en su orofaringe y colocados en una incubadora de calor radiante. El sensor del oxímetro de pulso (Oxypulse modelo 808) fue colocado sobre la mano o la muñeca derecha, previa limpieza con gasa, y fijado con adhesivo hipoalergénico para la lectura continua. El tiempo fue computado con un cronómetro. Las mediciones de  $SO_2$  se registraron en los minutos posnatales 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 20 y 30. Posteriormente, los niños recibieron sus cuidados posnatales rutinarios por parte de personal no involucrado en el estudio.

Los datos continuos son presentados como media  $\pm$  1DE. Las variables categóricas se reportan como distribuciones de frecuencia. El análisis se hizo a través de pruebas t-test, chi cuadrado y regresión logística. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado como estadísticamente significativo.

#### RESULTADOS:

En el cuadro 1 se presentan las características demográficas de la población del estudio. La media del peso al nacer y de la edad gestacional de los neonatos nacidos por parto vaginal fue significativamente mayor que la de los extraídos por cesárea ( $p < 0,05$ ). Uno (3,3%) de los niños obtenidos por vía vaginal presentó síndrome de dificultad respiratoria, mientras que esta condición se manifestó en 4 (13,3%) de los nacidos por cesárea ( $p < 0,05$ ). El síndrome de dificultad respiratoria fue benigno en todos los niños y no hubo casos de muerte. 78 niños tuvieron que ser analizados para la recolección definitiva de la muestra de 60, debido a que en 18 no se pudo registrar una medición confiable de la  $SO_2$  en la sala de partos después de un minuto.

En ambos grupos, la  $SO_2$  aumentó progresivamente en los primeros 10 minutos del nacimiento. Sin embargo, los niños del grupo cesárea mantuvieron valores de  $SO_2$  consistentemente más bajos a lo largo de todo el lapso de las mediciones (cuadro 2 y figura), con diferencias estadísticamente significativas hasta el minuto seis. La  $SO_2$  promedio durante los primeros 10 minutos de vida fue 6% más alta en los niños de parto vaginal que en los del grupo cesárea (85% vs. 79%, respectivamente). Para todo el grupo estudiado, el tiempo promedio en alcanzar una  $SO_2 > 90\%$  fue 8,4 minutos, pero este lapso fue significativamente más prolongado en los neonatos extraídos por cesárea (10,3 minutos) que en los

niños nacidos por vía vaginal (6,1 minutos;  $p < 0,05$ ).

**Cuadro 1. Características demográficas de la población estudiada**

Variables	Parto vaginal	Cesárea
n	30	30
Edad gestacional (semanas)	39,9 ± 1,1*	37,9 ± 0,7*
Peso al nacer (gramos)	3543 ± 379*	29839 ± 199*
Varones/hembras	13 / 17	11 / 19
Apgar 1 minuto	7 ± 1	7 ± 1
Femenino	DS	375,4
Enfermedad respiratoria	1 (3,3%)	4 (13,3%)*

(\*)  $p < 0,05$

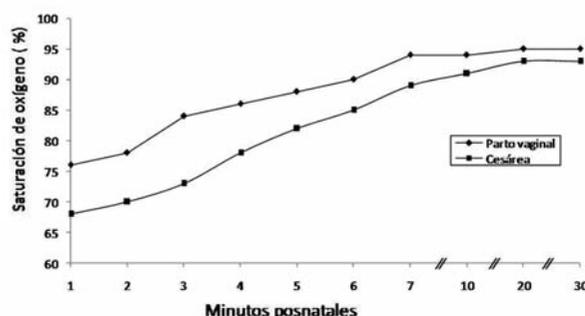
**Cuadro 2. Saturación de oxígeno preductal en los primeros 30 minutos de vida en recién nacidos a término nacidos por parto vaginal y cesárea**

Minutos posnatales	Parto vaginal	Cesárea
1	76 ± 3	68 ± 3*
2	78 ± 3	70 ± 3*
3	84 ± 3	73 ± 3*
4	86 ± 3	78 ± 3*
5	88 ± 2	82 ± 2*
6	90 ± 3	85 ± 3*
7	94 ± 2	89 ± 2*
10	94 ± 3	91 ± 2*
20	95 ± 3	93 ± 3*
30	95 ± 2	93 ± 3*

(\*)  $p < 0,05$

**DISCUSIÓN:**

El presente estudio evidencia que los recién nacidos a término, no asfixiados y que no reciben oxígeno suplementario en la sala de partos, presentan valores posnatales inmediatos de  $SO_2$  menores a los estandarizados como normales en las unidades de cuidados neonatales, y manifiestan un aumento progresivo de su  $SO_2$  durante los primeros minutos de vida



**Figura 1. Saturación de oxígeno preductal en los primeros 30 minutos de vida en neonatos a término nacidos por parto vaginal y cesárea.**

hasta alcanzar el valor de 90%. El tiempo necesario para lograr esta estabilización es más alargado cuando el niño nace por cesárea que cuando es obtenido por vía vaginal.

Hay un interés creciente en conocer la concentración precisa de oxígeno que debe administrarse al recién nacido asfixiado en la sala de partos, pues aún no hay evidencia suficiente para especificar la cantidad de oxígeno que debe ser suministrada al inicio de la reanimación (19,20). A pesar de que el uso de 100% de oxígeno para la asistencia inmediata del neonato ha sido una práctica rutinaria durante largo tiempo (1), la validez de esta conducta ha sido recientemente cuestionada, y algunos autores han sugerido que el empleo de aire ambiental puede ser tan efectivo y quizás más seguro que las altas concentraciones de oxígeno (2-5,20). Aunque la observación del color del niño se ha usado como guía para este fin, la percepción visual del color durante los primeros minutos de vida puede ser variable de uno a otro observador, y este signo clínico parece tener una pobre relación con la oxigenación corporal (21). Por ello, se ha sugerido que el oxímetro de pulso sea empleado en la sala de partos con el propósito de vigilar la respuesta a la reanimación a través de la medición continua de la  $SO_2$  (22) y de la frecuencia cardíaca (23).

Pese a que algunos estudios han evaluado el empleo de la oximetría de pulso durante la reanimación neonatal (8-12), no hay pruebas clínicas controladas en que se haya ensayado el procedimiento con y sin esta tecnología. En 1993, la Asociación Americana de Cuidados Respiratorios recomendó que la oximetría de pulso debería estar disponible durante la reanimación neonatal (24). Aunque algunos clínicos siguen esta propuesta, esta práctica aún no está estandarizada. En una encuesta hecha en 450 servicios neonatales de E.E. U.U. se reportó que sólo en 52% de ellos se usa la oximetría de pulso durante la reanimación, y únicamente en 23% se informó la obtención de una medición clínicamente útil de la  $SO_2$  dentro del primer minuto de vida (25).

En realidad, la medida rutinaria de la  $SO_2$  en el neonato

en la sala de partos debe aplicarse con algunas consideraciones previas. Como premisa fundamental, habría que establecer los valores normales de referencia de la  $SO_2$  en los recién nacidos sanos durante los primeros minutos del nacimiento. Esta información es aún limitada, y posiblemente influenciada por elementos como edad gestacional, vía de nacimiento, sitio de medición y tecnología de la oximetría de pulso.

El hallazgo de un incremento gradual de la  $SO_2$  en los primeros 5 a 10 minutos después de nacer, tal como se encontró en nuestro análisis, ha sido consistentemente documentado por varios autores. House y cols., en un estudio de 100 niños prematuros y de término, reportaron promedios de  $SO_2$  preductal de 59%, 68%, 82% y 90% a los 1, 2, 5 y 15 minutos de vida, respectivamente, sin diferencias del progreso de la  $SO_2$  según la vía de nacimiento (12). Dimich y cols. publicaron valores de  $SO_2$  algo más elevados que en el estudio anterior, 71% al primer minuto y 83% al quinto minuto, sin variaciones registradas entre parto vaginal y cesárea (15). Toth midió la  $SO_2$  preductal y posductal a los 2 minutos de vida en 50 neonatos de término, nacidos por vía vaginal. En su estudio, la  $SO_2$  preductal promedio fue 73%, hubo un lapso de 12 a 14 minutos antes de alcanzar valores de  $SO_2$  de 95% o más, y la  $SO_2$  preductal aumentó más rápidamente que la posductal (16).

Hay estudios más recientes, usando la oximetría de pulso con tecnología de extracción de señal. Mariani y cols., en una muestra de 110 neonatos argentinos sanos, demostraron que la  $SO_2$  se incrementa gradualmente al nacer y usualmente no alcanza el valor de 90% en los primeros 5 minutos de vida. Además, se evidenció la persistencia de un gradiente significativo entre la  $SO_2$  preductal y posductal hasta los 15 minutos (26). Los valores preductales de  $SO_2$  de este estudio son discretamente mayores que los encontrados en nuestra población. Kamlin y cols. certificaron que en neonatos mayores de 31 semanas hubo un aumento progresivo de la  $SO_2$  preductal durante los primeros 5 a 10 minutos de vida, incremento que ocurrió con más lentitud en los niños prematuros y en ausencia de trabajo de parto (17). Rabi y cols. reportaron la misma tendencia en recién nacidos mayores de 34 semanas, con un promedio de  $SO_2$  a los 5 minutos de 87% y 81% para neonatos nacidos por parto vaginal y cesárea, respectivamente (18). Los valores de  $SO_2$  publicados en estos dos últimos análisis son similares a los informados en nuestro estudio. El promedio de tiempo global para alcanzar una  $SO_2 >90%$  fue de 5,8 minutos en el estudio de Kamlin y 8 minutos en el artículo de Rabi; este último valor concuerda más con nuestros datos (8,4 minutos).

La diferencia del incremento de la  $SO_2$  entre niños nacidos por parto vaginal y cesárea verificada en nuestra investigación fue también comunicada por estos autores. En el estudio de Kamlin hubo un retardo de casi 2 minutos para lograr una  $SO_2 >90%$  en los neonatos obtenidos por cesárea, en comparación

a los nacidos de parto vaginal (17). En la publicación de Rabi, la  $SO_2$  promedio durante los primeros 10 minutos de vida fue 3% más elevada en los niños extraídos por parto vaginal (18). La estabilización más rápida de la  $SO_2$  luego del parto vaginal puede estar relacionada con la remoción más acelerada del fluido alveolar que ocurre por la activación de mecanismos endocrinos propios de esta vía de nacimiento (27). En un estudio anterior hecho en nuestra población neonatal, se demostró que los niños nacidos por cesárea mantienen valores menores de  $PO_2$  y de pH durante las primeras 3 horas de vida, en comparación a los nacidos por parto vaginal (28), hallazgo que puede ser consecuencia del retardo en establecer una adecuada inflamación pulmonar y de una persistencia de vasoconstricción pulmonar, situaciones que han sido asociadas al nacimiento por cesárea (29,30). Aparte de ello, en nuestro estudio es destacable que el grupo de recién nacidos extraídos por cesárea mostró un peso al nacer y una edad gestacional significativamente menores a los del grupo de parto vaginal, posiblemente como expresión de la tendencia obstétrica actual a la interrupción del embarazo a edades gestacionales más cercanas a las 37 semanas. Es conocido que el fluido alveolar disminuye progresivamente en cantidad a medida que el feto se acerca al término (27). De hecho, 13,3% de los neonatos nacidos por cesárea en la población analizada desarrollaron signos de dificultad respiratoria, posiblemente asociados a edema pulmonar.

Aunque estos hallazgos muestran algunas similitudes con nuestro estudio, hay divergencias en cuanto al diseño experimental que deben destacarse. En primer lugar, Kamlin, Rabi y Mariani (17,18,26) emplearon el nuevo equipo de oximetría de pulso especialmente confeccionado con tecnología de extracción de señal para disminuir las interferencias provocadas por estados de baja perfusión y movimientos del paciente. Esta diferencia de técnicas puede hacer que la precisión y la rapidez de la medición sea superior a lo reportado en nuestro análisis, en el que se usó un oxímetro de pulso sin esta capacidad. De hecho, en nuestra muestra hubo un número importante de niños en quienes no se pudo obtener una medición rápida de su  $SO_2$ . Precisamente, uno de los obstáculos del empleo efectivo de la oximetría de pulso de vieja tecnología en la sala de partos es la demora que puede ocurrir antes de obtener una lectura estable de la  $SO_2$  (31,32). Este retraso es aminorado cuando se emplea la nueva generación de oxímetros antes mencionada. Recientemente, se ha comunicado que la aplicación del sensor sobre la piel del niño antes de encender el equipo de oximetría incrementa la velocidad de la lectura de la medición (33). Este procedimiento no fue empleado en este estudio. Una segunda limitación de nuestra investigación es la falta de inclusión de niños prematuros, lo que restringe la proyección de los datos únicamente a la población de neonatos a término. En la actualidad está en marcha un estudio similar en niños menores de 37 semanas. Por último, en nuestra muestra no se estratifi-

caron los niños nacidos por cesárea según la presencia o ausencia de trabajo de parto, variable que en el estudio de Kamlin fue de valor predictivo para la rapidez de la estabilización de la  $SO_2$ .

En conclusión, los neonatos a término sanos de la población analizada mostraron un aumento gradual de su  $SO_2$  durante los primeros 10 minutos de vida. Este incremento ocurrió con más lentitud en niños extraídos por intervención cesárea, en los que transcurrió un tiempo promedio de 10 minutos antes de alcanzar una  $SO_2 >90\%$ . Los valores posnatales inmediatos de  $SO_2$  de estos neonatos saludables estuvieron por debajo de los tolerados como normales en las unidades de cuidados intensivos. Este aspecto debería considerarse cuando se seleccionen los niveles de  $SO_2$  a ser aceptados como objetivo durante la administración de oxígeno en la sala de partos. El uso metódico de la oximetría de pulso para la conducción de la reanimación neonatal aún no está del todo claro. La factibilidad para la aplicación sistemática de la oximetría de pulso en la sala de partos se puede entorpecer si ocurre una demora para lograr una lectura rápida y confiable de la  $SO_2$ .

#### REFERENCIAS:

1. International Liaison Committee on Resuscitation: 2005 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care with treatment recommendations Part 7: neonatal resuscitation. *Circulation* 2005; 112:91-99.
2. Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen: a meta-analysis *Biol Neonate* 2005; 87:27-34.
3. Vento M, Asensi M, Sastre J, Garcia-Sala F, Pallardo FV, Viña J. Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates *Pediatrics* 2001; 107(4):642-647.
4. Vento M, Sastre J, Asensi MA, Viña J. Room air resuscitation causes less damage to heart and kidney than 100% oxygen *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1393-1398.
5. Davis PG, Tan A, O'Donnell CPF, Schulze A Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: follow-up at 18 to 24 months. *Pediatrics* 2003; 112(2):296-300.
6. Wiswell TE. Neonatal resuscitation. *Resp Care* 2003; 48:288-294.
7. O'Donnell CPF, Kamlin OF, Davis PG, Carlin JB, Morley CJ. Interobserver variability of the 5-minute Apgar score *J Pediatr* 2006; 149(4):486-489.
8. Heinonen K. Focus on neonatal resuscitation-NOW *Acta Paediatrica* 2005; 94:825-829.
9. Saugstad OD, Ramji S, Rootwelt T, Vento M. Response to resuscitation of the newborn: early prognostic variables *Acta Paediatrica* 2005; 94:890-895.
10. Sendak MK, Harris AP, Donham RT. Use of pulse oximetry to assess arterial oxygen saturation during newborn resuscitation *Crit Care Med* 1986; 14:739-740.
11. Maxwell LG, Harris AP, Sendak MJ. Monitoring the resuscitation of preterm infants in the delivery room using pulse oximetry *Clin Pediatr (Phila)* 1987; 26:18-20.
12. House JT, Schultetus RR, Gravenstein N. Continuous neonatal evaluation in the delivery room by pulse oximetry *J Clin Monit Comput* 1987;3(2):96-100.
13. Sola A, Chow L, Rogido M. Oximetría de pulso en la asistencia neonatal en 2005. Revisión de los conocimientos actuales *An Pediatr (Bare)* 2005; 62(3):266-281.
14. Saugstad OD. Oxygen saturations immediately after birth *J Pediatr* 2006; 148(5):569-570.
15. Dimich I, Singh PP, Adell A, Hendlr M, Sonnenklar N, Jhaveri M. Evaluation of oxygen saturation monitoring by pulse oximetry in neonates in the delivery system *Can J Anaesth* 1991; 38(8):985-988.
16. Toth B, Becker A, Seelbach-Gobel B. Oxygen saturation in healthy newborn infants immediately after birth measured by pulse oximetry *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266(2):105-107.
17. Kamlin OF, O'Donnell CPF, Davis PG, Morley CJ. Oxygen saturation in healthy infants immediately after birth *J Pediatr* 2006; 148(5):585-589.
18. Rabi Y, Yee W, Yue Chen S, Singhal N. Oxygen saturation trends immediately after birth *J Pediatr* 2006; 148(5):590-594.
19. Higgins RD, Bancalari E, Willinger M, Raju TNK. Executive summary of the workshop on oxygen in neonatal therapies: controversies and opportunities for research *Pediatrics* 2007; 119(4):790-796.
20. Sola A, Deulofeut R. Oxygen and oxygenation in delivery room. *J Pediatr* 2006; 148(4):564-565.
21. O'Donnell CPF, Kamlin OF, Davis PG, Carlin JB, Morley CJ. Clinical assessment of infant colour at delivery *Arch Dis Child Fetal & Neonatal Edition* 2007; 92(6):F465-467.
22. Kopotic R, Linder W. Assessing high-risk infants in the delivery room with pulse oximetry. *Anesth Analg* 2002; 94:531-536.
23. Kamlin OF, Dawson JA, O'Donnell CPF, Morley CJ, Donath SM, Sekhon J, Davis PG. Accuracy of pulse oximetry measurement of heart rate of newborn infants in the delivery room *J Pediatr* 2008; 152(6):756-760.
24. American Association for Respiratory Care Clinical practice guideline: resuscitation in acute care hospitals *Resp Care* 1993; 38:1179-1188.
25. Leone T, Rich W, Finer NN. A survey of delivery room resuscitation practices in the United States *Pediatrics* 2006; 117(2):164-175.
26. Mariani G, Brener Dik P, Ezquer A, Aguirre A, Esteban ML, Perez C, Fernandez-Jonusas S, Fustiñana C. Pre-ductal and post-ductal  $O_2$  saturation in healthy term neonates after birth. *J Pediatr* 2007; 150(4):418-421.
27. Ramachandrapa A. Elective cesarean section: its impact on neonatal respiratory outcome *Clin Perinatol* 2008; 35(2):373-393,vii.
28. Furzan JA, Guanipa JA. Evolución ácido-básica y adaptabilidad respiratoria en neonatos a término nacidos por cesárea y parto vaginal *Arch Ven Puer Pediatr* 1991; 54:115-120.
29. Gerten KA, Coonrod DV, Bay RC, Chambliss LR. Cesarean delivery and respiratory distress syndrome: does labor make a difference? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1061-1064.
30. Hansen AK, Wisborg K, Ulbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective cesarean section: cohort study *BMJ* 2008; 336:85-87.
31. Bucher HU, Keel M, Wolf M, Siebenthal K, Duc G. Artificial pulse oximetry estimate in neonates *Lancet* 1994; 43:1135-1136.
32. Mahle WT. Physical examination and pulse oximetry in newborn infants. Out with the old, in with the new *J Pediatr* 2008; 152(6):747-748.
33. O'Donnell CP, Kamlin CO, Davis PG, Morley CJ. Obtaining pulse oximetry data in neonates: a randomized crossover study of sensor application techniques *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; F84-F85.

## SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN: REPORTE DE UN CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Rosario Medina(\*), Mildred Rojas(\*\*), Rosa Guevara(\*\*\*), Elizabeth Cañizales(\*\*\*\*), Víctor Jaimes(\*\*\*\*\*).

### RESUMEN:

**Introducción:** El síndrome de Wolf-Hirschhorn es un trastorno cromosómico atribuible a una delección parcial del brazo corto del cromosoma 4 (4p-). Está caracterizado por hallazgos craneofaciales típicos en la infancia (“apariencia de guerrero griego” de la nariz, microcefalia, frente alta con glabella prominente, hipertelorismo, cejas muy arqueadas, filtrum corto, boca en carpa, y micrognatia, entre otros), retardo del crecimiento pre y postnatal, hipotonía y retardo del desarrollo. Los pacientes también pueden tener epilepsia y anomalías que involucran otros órganos. El diagnóstico puede ser realizado por análisis citogenético convencional, el cual detecta la mayoría de los casos. El tratamiento incluye rehabilitación, terapia de lenguaje, drogas antiepilépticas cuando son necesarias, alimentación por gavage o gastrostomía para las dificultades de la alimentación y terapia de soporte.

**Caso clínico:** Femenina de 10 meses de edad, quien presenta anomalías craneofaciales características, pie equinovaro bilateral, hipotonía, reflujo gastroesofágico, epilepsia, retardo del crecimiento y del desarrollo. El diagnóstico fue confirmado por detección de una delección de 4p que involucraba a la región crítica para este síndrome. Esta paciente recibe actualmente rehabilitación, medicación antirreflujo y ácido valproico.

**Conclusión:** Esta condición debe ser reconocida por los pediatras, a fin de poder ofrecer un adecuado manejo a estos pacientes y sus familias.

**Palabras clave:** Síndrome de Wolf-Hirschhorn, síndrome de delección de 4p, síndromes craneofaciales congénitos.

### SUMMARY:

**Introduction:** Wolf-Hirschhorn Syndrome is a chromosomal disorder attributable to partial deletion of the short arm of chromosome 4 (4p-). It is characterized by typical craniofacial features in infancy (“Greek warrior appearance” of the nose, microcephaly, high forehead with prominent glabella, hypertelorism, highly arched eyebrows, short philtrum, downturned mouth and micrognathia, among others), pre and postnatal growth retardation, hypotonia and developmental delay. Patients can also have epilepsy and abnormalities that involve other organs. Diagnosis can be made by conventional cytogenetic analysis which detects most of the cases. Treatment includes rehabilitation, speech therapy, antiepileptic drugs when necessary, gavage feeding or gastrostomy for feeding difficulties and standard management of other anomalies.

**Clinical case:** 10 month-old female who presents characteristic craniofacial anomalies, clubfeet, hypotonia, gastroesophageal reflux, epilepsy, growth retardation and developmental delay. Diagnosis was confirmed by detection of a deletion of 4p that involved the critical region of the syndrome. This patient receives rehabilitation, antireflux medication and valproic acid.

**Conclusion:** This condition must be recognized by pediatricians in order to offer adequate management to these patients and their families.

**Key words:** Wolf-Hirschhorn syndrome, deletion 4p syndrome, congenital craniofacial syndromes.

### INTRODUCCIÓN:

El síndrome de Wolf-Hirschhorn es una enfermedad rara del desarrollo, caracterizada por anomalías congénitas múltiples y retardo mental (1). Es un desorden cromosómico descrito por primera vez por Cooper y Hirschhorn en 1961, siendo en 1965 cuando este defecto llama la atención de los genetistas, profundizándose su estudio(2). Se han reportado

más de 120 casos desde la primera descripción clínica. Tiene una incidencia estimada de 1 por 50 mil recién nacidos vivos, con una proporción 2:1 femenino-masculino respectivamente, obedeciendo en la mayoría de los casos (87%) a una delección “de novo”(3,4). Puede aparecer en cualquier estrato social. Afecta principalmente cara, cráneo, músculos y huesos; además de defectos cardíacos, respiratorios, urinarios y genitales(3). Considerada una aberración cromosómica causada por una monosomía, específicamente una delección que puede variar en magnitud, con pérdida parcial del material del brazo corto (p) del cromosoma 4 (3 - 6). En la mayoría de los casos (87%) ha sido por delección crítica terminal del locus 4p16.3 de novo, de preferencia de origen paterno (2). Se ha implicado como factor etiológico la edad paterna (> 50 años); sin embargo, existen estudios que descartan esta relación (4,7). Existe en este síndrome un espectro de signos clínicos caracterizado por alteraciones craneofaciales y de otros órganos, así como alteraciones del neurodesarrollo. Entre los hallazgos clínicos por orden de frecuencia se encuentran (2-4):

- (\*) Pediatra Puericultor, Residente II, Servicio de Neuropediatría Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” IVSS.  
Correspondencia: Servicio de Neuropediatría Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” IVSS. Calle La Guayanita, vuelta del Pescozón. Urb. Bella Vista. Caracas, República Bolivariana de Venezuela. Teléfonos: (0212)4723181 Cel: (0416)6924471.  
e-mail: rosario0208@gmail.com neuropediatriahmpc@gmail.com
- (\*) Pediatra Puericultor, Residente II, Servicio de Neuropediatría Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” IVSS.
- (\*\*) Pediatra Puericultor, Residente III, Servicio de Neuropediatría Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” IVSS.
- (\*\*\*) Pediatra Puericultor, Residente II, Especialista II. Servicio de Neuropediatría Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” IVSS.
- (\*\*\*\*) Pediatra Puericultor, Neuropediatra, Jefe del Servicio de Neuropediatría Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” IVSS.

En más del 75% de los pacientes:

- Hallazgos cráneo-faciales típicos: Apariencia de “Yelmo de Guerrero Griego” de la nariz, en la cual el amplio puente nasal se continúa con la frente, microcefalia, frente alta con glabella prominente, hipertelorismo, epicanto, cejas muy arqueadas, filtrum corto, boca en carpa, micrognatia, y pabellones auriculares pobremente formados con apéndices preauriculares presentes; retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) y post-natal.
- Retardo mental (RM)
- Hipotonía, masas musculares hipotróficas
- Convulsiones y/o anomalías electroencefalográficas distintivas (8)
- Dificultades para la alimentación (muchos requieren gastrostomía)

En 50-75% de los pacientes:

- Cambios cutáneos: Hemangiomas, piel seca y/o marmórea
- Anomalías esqueléticas: pie equinovaro, clinodactilia, escoliosis, cifosis, retraso de la edad ósea, cresta iliaca pequeña, coxa valga, subluxación doble de primera falange, ausencia de núcleos de osificación, ausencia de osificación del hueso pubiano.
- Asimetría craneofacial: craneostenosis con braquicefalia
- Dentadura anormal: retraso en la erupción, agenesia de incisivos/caninos, retardo en la dentición definitiva.
- Deficiencia de anticuerpos (9)

En 25-50% de los casos:

- Defectos auditivos: alteraciones en la conducción auditiva atribuible a otitis media a repetición.
- Defectos cardíacos: comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV), insuficiencia aórtica, persistencia del conducto arterioso, estenosis pulmonar.
- Defectos oculares o del nervio óptico
- Labio y/o paladar hendido
- Defectos del tracto genitourinario: uropatía obstructiva, infecciones urinarias crónicas, reflujo vesicoureteral, hipospadia, agenesia renal, criptorquidia, hernia inguinal.
- Anomalías cerebrales estructurales
- Estereotipias: lavado / aleteo de manos, balanceo (10,11,12)

En menos del 25%: de los casos:

- Defectos hepáticos o de vesícula biliar
- Defectos intestinales, diafragmáticos, esofágicos, pulmonares, aórticos.

Alteraciones neurológicas: Es frecuente que aparezcan convulsiones alrededor de los 9 a 10 meses de edad. Éstas pueden ser clónicas unilaterales, focales con o sin generalización secundaria o tónico-clónicas generalizadas al inicio.

Pueden debutar con status y comportarse como convulsiones de difícil manejo a pesar de tratamiento adecuado (2,8,13). Las ausencias atípicas acompañadas de componente mio-clónico leve también pueden ser observadas.(2,13). Usualmente las convulsiones mejoran con drogas antiépilépticas y desaparecen a los 9-12 años de edad. El estudio electroencefalográfico muestra anomalías claras, éstas incluyen patrón mal definido, amplitudes extensas, puntas agudas, polipuntas, ondas complejas de 2 a 3,5 Hz usualmente difusas. En la neuroimagen se puede encontrar hasta en un tercio de los pacientes, adelgazamiento del cuerpo caloso, disminución del volumen de la sustancia blanca, marcada hipoplasia/agenesia de los lóbulos posteriores de ambos hemisferios cerebelosos, circunvoluciones hipoplásicas, arriñencefalia, entre otras (2,3). Respecto al desarrollo, la hipotonía e hipotrofia muscular particularmente de miembros inferiores se puede observar en la mayoría de los pacientes, la marcha independiente es tardía, en algunos casos con base de sustentación amplia y pobre control del equilibrio y de los movimientos coordinados de miembros superiores. Existe retraso profundo del desarrollo y retardo mental, con escaso lenguaje, el cual en la mayoría de los casos se limita a sonidos guturales y ocasionalmente modulación. La comunicación con aparente intención puede estar presente pero es limitada. Pueden alimentarse, ayudar a vestirse, pero no tienen habilidad gráfica, lo cual limita la escritura(2,3). Estereotipias como sostener las manos frente a la cara, lavado de manos, sacudidas de manos, agitación de cabeza también son frecuentes(2,3,14). El pronóstico usualmente es grave, alrededor de un tercio de los pacientes muere antes de los 2 años de edad por las complicaciones broncopulmonares y cardíacas. Se han descrito pocos casos con supervivencia superior a los 16 años(14). El diagnóstico se realiza a través de estudios citogenéticos convencionales: cariotipo, estudio citogenético de alta resolución (especial para detectar pequeñas deleciones de la banda del 4p16-3), hibridación fluorescente in situ (FISH), así como análisis comparativo de hibridación genética.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con todas aquellas entidades que cursen con facies peculiares, microcefalia, asimetría craneal y retardo mental (RM), tales como:

Cromosomopatías con facies sindrómica:

- Deleción 5p-, Síndrome de Lejeune o Cri-du-chat: cara redonda, microcefalia, oblicuidad palpebral (2,15,16).
- Trisomía 13 o Síndrome de Patau: facies de boxeador (nariz aplastada) (15,16).
- Síndrome XXX: hipertelorismo, epicanto, mirada fija, trastorno de conducta (15,16).
- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz: hiporecambio pre y postnatal, microcefalia, RM y anomalías faciales y genitales (15, 16).
- Trisomía 18 o Síndrome de Edwards: retraso psico-

motor y pondo- estatural, malformaciones variadas (15, 16).

- Trisomía 8: dismorfia facial, labios gruesos, labio inferior invertido, camptodactilia y RM (15,16).

Otros síndromes que deben ser considerados:

- Síndrome de duplicación del cromosoma 4: orejas grandes, microcefalia, glabella prominente, puente nasal ancho, retardo del crecimiento, RM severo, convulsiones, escoliosis, clinodactilia del 5º dedo, contracturas en flexión e hipospadia (2,3).
- Síndrome 4p "proximal": delección proximal del brazo corto del cromosoma 4, con RM moderado, peso normal, fisura palpebral corta, orejas y nariz grandes, manos anchas, dedos cortos y defectuosos, microcefalia y defectos cardíacos congénitos (2,3).
- Síndrome de Seckel: enanismo, microcefalia, nariz prominente, micrognatia, escoliosis y clinodactilia, entre otros (2,3).
- Síndrome Pitt-Rogers-Danks: raro desorden autosómico recesivo, caracterizado por retraso en el crecimiento prenatal y postnatal, microcefalia, facies característica, retraso en el desarrollo. Hay microdelección del brazo corto cromosoma 4 banda 4p16 reportándose en algunos estudios recientes que se trata del mismo síndrome de Wolf Hirschhorn con manifestaciones clínicas menos severas (3, 5,6).
- Síndrome de Apert: craneosinostosis, hipocrecimiento, RM, hipertelorismo, estrabismo, pabellón auricular anormal, predisposición a otitis media, fisura palatina, erupción dentaria retrasada, cardiopatía congénita, criptorquidia y agenesis del cuerpo calloso (15, 16).
- Síndrome de Crouzon: frente abombada, hipertelorismo, estrabismo, fisura labial y palatina, sordera de conducción, coloboma del iris, RM, agenesis del cuerpo calloso (15,16).

El tratamiento de estos pacientes incluye rehabilitación personalizada con especial atención en el desarrollo motor, cognitivo, comunicacional y social (3). Las convulsiones se tratarán con Fármacos Antiepilépticos (FAE) convencionales, siempre atendiendo al tipo de crisis para elegir el FAE más adecuado (4,3,8). Las dificultades para la alimentación pueden tratarse con terapia de alimentación y medidas antirreflujo en los casos más leves, hasta gastrostomía o fundoplicación gastroesofágica en los más severos (3). El tratamiento de las anomalías esqueléticas atenderá al requerimiento particular de cada paciente, así como los trastornos cardíacos, oculares, auditivos, urinarios, inmunológicos, u otros (3,9-12,17).

Respecto al pronóstico, recientemente se ha descrito una mayor supervivencia de los pacientes, probablemente debido al mejor manejo interdisciplinario de los diferentes trastornos

asociados; así como la creación de grupos de apoyo, la cual ha sido en algunos países una estrategia importante en la orientación de los grupos familiares con miembros afectados por esta condición. Invariablemente se ha observado mejoría evolutiva en las habilidades motoras y cognitivas a medida que el niño crece, siendo factible en muchos casos la marcha independiente o asistida y la incorporación a las tareas domésticas (2, 3, 14).

#### CASO CLÍNICO:

A continuación se expone un caso de Síndrome de Wolf Hirschhorn diagnosticado por parámetros clínicos con confirmación genética.

Lactante menor femenina de 10 meses de edad, quien fue llevada a consulta por retardo global del desarrollo, evidenciándose dismorfias craneofaciales e hipotonía generalizada. Fruto de pareja no consanguínea y sana, II gesta; RCIU y pie equinovaro bilateral diagnosticados por ultrasonido obstétrico desde el segundo trimestre de la gestación. Obtenida por cesárea electiva a las 39 semanas, llanto y respiración espontánea al nacer, peso: 2200grs, sin complicaciones en el período neonatal. Antecedentes personales: reflujo gastroesofágico desde el nacimiento, controlado con medidas generales y medicación antirreflujo, bronquiolitis a los 6 meses de edad, requiriendo hospitalización durante 7 días; desde los 11 meses de vida presentó crisis caracterizadas por supravversión ocular e hipotonía generalizada, las cuales recurrieron en varias oportunidades, siendo tratadas con ácido Valproico con adecuado control de las mismas. Acude regularmente a rehabilitación en un centro de desarrollo infantil. Antecedentes familiares no contributorios. Presenta retardo global del desarrollo, logrando sostén cefálico a los 5 meses, rolado a los 7 meses y sedestación en proceso; sonrisa social al tercer mes y vocalización al séptimo mes, no hay silabeo. Al examen físico se evidencia: microcefalia (PC: 41 cms, <P3), frente prominente, puente nasal amplio y deprimido, hipertelorismo, hemangioma plano frontal medio, paladar ojival, filtrum corto y acentuado, labio superior en carpa (Figura 1), desproporción corporal con tronco alargado y miembros cortos, además, pie equinovaro bilateral (Figura 2). Presenta exotropía bilateral, hipotonía generalizada con reflejos miotáticos conservados. Paraclínicos: cariotipo: 46 XX, del (4) (p15.3-pter). EEG a los 11 meses: anormal, lento e inmaduro para la edad con descargas paroxísticas difusas. Resonancia magnética cerebral con imágenes sugestivas de discreta atrofia cortical difusa e hipoplasia del cuerpo calloso. (Figura 3).

#### DISCUSION:

En el caso de esta paciente, el diagnóstico de Síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS) fue sugerido por la facies característica, microcefalia, el retardo en el crecimiento y desarrollo psicomotor, así como epilepsia; posteriormente con-



Figura 1.



Figura 2.

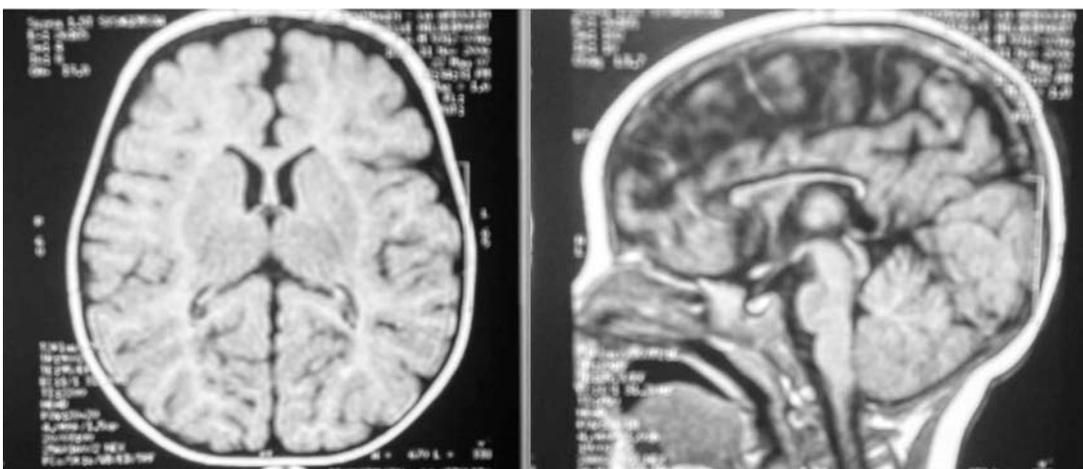


Figura 3.

firmado por el análisis citogenético, el cual reportó delección pura del cromosoma 4 p desde el locus p15.3 hasta pter, lo cual incluye a la llamada “región crítica” para la expresión del fenotipo (4p16.3) y que se corresponde con el método de detección para la mayoría de los casos (2-4,7).

Como ya se ha referido, la incidencia de este trastorno es baja y es más frecuente en el sexo femenino, tal como ocurrió en nuestra paciente. A pesar de lo raro de esta patología, ya ha sido reportado por lo menos otro caso femenino en nuestro medio (18).

En cuanto a los hallazgos clínicos, la paciente presentaba mu-

chas características frecuentes y algunas menos frecuentes de las que se describen para el síndrome.

Se ha intentado establecer una correlación entre la magnitud del defecto cromosómico y la severidad del cuadro clínico, sin embargo ésta no se ha encontrado, de modo que pacientes cuyo defecto cromosómico es tan pequeño que se necesitan técnicas de hibridación para exponerlo, pueden cursar con un fenotipo más florido que otros, cuyo defecto sea fácilmente identificable por técnicas de citogenética convencional (19-24). Tal es el caso de esta paciente, quien a pesar de tener pérdida de parte considerable del 4p, no ha presentado hasta el presente, condiciones graves de salud que indiquen un pronóstico ominoso.

**CONCLUSIONES:**

A la luz de las actuales alternativas diagnósticas y terapéuticas es importante el reconocimiento precoz de trastornos como el WHS por parte de los pediatras generales y su adecuada identificación entre todos aquellos síndromes que cursan con alteraciones craneofaciales y del neurodesarrollo; ello

puede permitir un abordaje integral precoz, de modo de obtener el mayor provecho del potencial genético de estos pacientes y mejorar su calidad de vida.

## REFERENCIAS

- 1.- Arias D, Passarge E, Engle MA, German J. Human chromosomal deletion: two patients with the 4p- syndrome *J Pediatr*. 1970; 76:82-8.
- 2.- Battaglia A, Carey JC, Cederholm P, Viskochil DH, Brothman AR, Galazo C. Natural history of: experience with 15 cases. *Pediatrics* 1999; 103: 830-6.
- 3.- Battaglia A, Carey JC, Viskochil DH, Cederholm P, Opitz JM. Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS): a history in pictures *Clin Dysmorphol*. 2000; 9: 25-30.
- 4.- Anvret M, Nordenskjold M, Stolpe L, Johansson L, Brondum-Nielsen K. Molecular analysis of 4p deletion associated with Wolf-Hirschhorn syndrome moving the "critical segment" towards the telomere *Hum Genet*. 1991; 86: 481-3.
- 5.- Wiczorek D. Wolf-Hirschhorn syndrome *Orphanet encyclopedia*. 2003. (fecha de la consulta: 27-09-07). Disponible en: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-WHS.pdf>.
- 6.- Cabrera-López JC, Martí-Herrero M, Fernández-Burriel M, Toledo L, De Andrés-Cofiño R, Orera M. Síndrome de Pitt-Rogers-Danks familiar: dos nuevos casos *Rev Neurol*. 2001; 33(5):439-43.
- 7.- Bergemann AD, Cole F, Hirschhorn K. The etiology of Wolf-Hirschhorn syndrome *Trends Genet*. 2005; 21:188-95.
- 8.- Kagitani-Shimono K, Imai K, Otani K, Kamio K, Okinaga T, Toribe Y, et al. Epilepsy in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-). *Epilepsia* 2005; 46: 150-5.
- 9.- Hanley-Lopez J, Estabrooks LL, Stiehm R. Antibody deficiency in Wolf-Hirschhorn syndrome *J Pediatr*. 1998; 133: 141-3.
- 10.- Lesperance MM, Grundfast KM, Rosenbaum KN. Otologic manifestations of Wolf-Hirschhorn syndrome *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 124: 193-6.
- 11.- Wu-Chen WY, Christiansen SP, Berry SA, Engel WK, Fray KJ, Summers CG. Ophthalmic manifestations of Wolf-Hirschhorn syndrome *JAAPOS*. 2004; 8: 345-8.
- 12.- Ulual SO, Wright CG, Pawloski KS, Roland PS. Histopathological basis of hearing impairment in Wolf-Hirschhorn syndrome *Laryngoscope*. 2004; 114: 1426-30.
- 13.- Unalp A, Uran N, Giray O, Ercal D. A case of Wolf-Hirschhorn syndrome progressing to resistant epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2007; 37: 140-43.
- 14.- Opitz JM Twenty-seven-year follow-up in the Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet*. 1995; 55: 459-61.
- 15.- Cruz M, Bosch J. Síndromes Pediátricos Barcelona, España: Espaxs 1998; p.599.
- 16.- Jones K. *Recognizable Patterns Human Malformation* Philadelphia, US. Elsevier. 2006; p. 36-7.
- 17.- Sharathkumar A, Kirby M, Freedman M, Abdelhaleem M, Chitayat D, Teshima IE, et al. Malignant hematological disorders in children with Wolf-Hirschhorn syndrome *Am J Med Genet*. 2003; 119A: 194-9.
- 18.- Méndez O, Rodríguez Y, Figueroa R, Rodríguez A. Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Descripción de caso clínico *Arch Venez Puer Ped*. 2005; 68 (Supl 1):67-8.
- 19.- Guthrie RD, Aase JM, Asper AC, Smith D The 4p- syndrome *Am J Dis Child*. 1971; 122: 421-25.
- 20.- Van Buggenhout G, Melotte C, Dutta B, Froyen G, Van Hummelen P, Marynen P, et al. Mild Wolf-Hirschhorn syndrome micro-array CGH analysis of atypical 4p16.3 deletions enables refinement of the genotype-phenotype map *J Med Genet*. 2004; 41: 691-8.
- 21.- Rauch A, Schellmoser S, Kraus C, Dorr HG, Trautmann U, Altherr MR, et al. First known microdeletion within the Wolf-Hirschhorn syndrome critical region refines genotype-phenotype correlation *Am J Med Genet*. 2001; 99: 338-42.
- 22.- Meloni A, Shepard RR, Battaglia A, Wright TJ, Carey JC. Wolf-Hirschhorn syndrome: correlation between cytogenetics, FISH and severity of disease *Am J Hum Genet*. 2000; 67: 149.
- 23.- Wiczorek D, Krause M, Majewski F, Albrecht B, Horn D, Riess O, et al. Effect of the size of the deletion and clinical manifestation in Wolf-Hirschhorn syndrome: analysis of 13 patients with a de novo deletion *Eur J Hum Genet*. 2000; 8: 519-26.
- 24.- Zollino M, Di Stefano C, Zampino G, Mastroiacovo P, Wright TJ, Sorge G, et al. Genotype-phenotype correlations and clinical diagnostic criteria in Wolf-Hirschhorn syndrome *Am J Med Genet*. 2000; 94: 254-61.

## COMBINACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN PEDIATRÍA

Jesús Veitía Velázquez(\*), Juana Salgado de Velázquez(\*\*), Francisco Valery Márquez(\*\*\*)

**RESUMEN:**

La mayoría de las infecciones bacterianas en el paciente pediátrico pueden ser tratadas con un solo antibiótico, especialmente en el caso de infecciones susceptibles de tratamiento ambulatorio. Sin embargo, en pacientes hospitalizados con infecciones potencialmente severas, existen situaciones especiales en las cuales es necesario combinar antibióticos, ya que con ello se obtienen ventajas destacadas. En esta breve revisión describiremos las indicaciones generales de combinaciones de antibióticos y ejemplos particulares para cada indicación.

**Palabras clave:** Combinación de Antibióticos- Antibioticoterapia- Pediatría

**SUMMARY:**

Most bacterial infections can be treated with a single antibiotic, especially in cases of infections susceptible of ambulatory treatment. However, in hospitalized patients with potentially serious infections, there are special situations, in which it is necessary to combine antibiotics because it has outstanding advantages. In this brief review, we will describe the general indications and particular examples of each indication.

**Key Words:** Antibiotics combinations- Antibiotic therapy- Pediatrics.

**INTRODUCCIÓN:**

El tema sobre el uso de combinación de antibióticos se ha descrito poco en la literatura médica, especialmente la pediátrica. En los libros de texto más conocidos, sólo aparece una breve reseña sobre este tópico o no se incluyen nuevas indicaciones sobre este relevante aspecto.

Trataremos de describir en forma precisa, sencilla y clara las indicaciones sobre el uso de combinaciones de antibióticos en infecciones bacterianas en pediatría, mencionando ejemplos particulares de la indicación general, que nos permitan entender mejor la situación.

En pacientes pediátricos con infecciones bacterianas, susceptibles de tratamiento ambulatorio, generalmente sólo se necesita un antibiótico o una sola presentación farmacéutica que combine 2 drogas, por ejemplo trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilina-acido clavulánico y ampicilina-sulbactam,(1,2). Sin embargo, en las discusiones docentes con los estudiantes de pre y postgrado, ante la aseveración anterior de indicar un solo antibiótico en pediatría ambulatoria, nos plantean que “toda regla tiene su excepción” y que sí puede haber combinación de antibióticos en la atención pediátrica ambulatoria, y el mejor ejemplo es el de la tuberculosis, donde se utilizan 3 ó 4 antibióticos combinados. Sin duda, que esta es una verdad relativa, ya que los niños con sospecha de tuberculosis, se hospitalizan, se estudian, se inicia tratamiento hospitalario una vez establecido el diagnóstico y luego se egresan con tratamiento ambulatorio.

Las verdaderas indicaciones de antibióticos combinados, se aplican principalmente en algunas situaciones en pacientes hospitalizados(1,2). Basados en la revisión de la literatura y en nuestra experiencia, nos permitimos sugerir ocho indicaciones generales, que justifican el uso de combinación de antibióticos en el paciente pediátrico (Cuadro 1). Explicaremos por qué está justificada la combinación de antibióticos en cada caso, y se darán algunos ejemplos clínicos particulares de la respectiva indicación general.

**Infecciones graves a germen desconocido:**

Ésta es la indicación más frecuente y justificada del uso combinado de antimicrobianos, con la finalidad de lograr una amplia cobertura contra los probables patógenos productores del proceso sistémico, hasta que se obtenga el resultado del cultivo y la sensibilidad del germen. Generalmente, no es necesario utilizar más de dos drogas para el tratamiento empírico inicial de una infección grave, aun cuando en casos seleccionados podemos hacerlo. Es importante recalcar, que una vez identificado el microorganismo y establecida su sensibilidad, se debe continuar con monoterapia, utilizando el antibiótico efectivo menos tóxico y de menor costo. Si no hay aislamiento de germen, debemos continuar con la cobertura inicial combinada, a menos que no se obtenga una respuesta adecuada al tratamiento, en cuyo caso habría que re evaluar y decidir otro esquema antimicrobiano contra el patógeno o. También se debe tener presente que la monoterapia antimicrobiana se debe basar en el resultado del cultivo y no en el resultado de la tinción de Gram o de las pruebas rápidas para detección de antígenos bacterianos, ya que estas últimas pueden dar resultados erróneos y no determinan la sensibilidad del germen a los antibióticos. Existen múltiples ejemplos de esta indicación general. Citaremos algunos para comprender mejor la situación:

Meningitis bacteriana en el recién nacido: ¿Cuál es el es-

(\*) Pediatra Infectólogo, Jefe de Servicio. Profesor de Pediatría Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela

(\*\*) Pediatra Adjunto II. Servicio 3-Infectología. Hospital Pediátrico “Dr. Elías Toro”, Caracas.

(\*\*\*) Pediatra Infectólogo. Adjunto II. Servicio 3-Infectología. Hospital Pediátrico “Dr. Elías Toro”, Caracas.

### Cuadro 1: Indicaciones para el uso de combinación de antibióticos en el paciente pediátrico

- Infecciones graves, a germen desconocido
- Obtener sinergismo, incluyendo combinación de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas
- Evitar la aparición de microorganismos resistentes
- Infecciones mixtas (polimicrobianas)
- Disminuir la toxicidad de uno de los antimicrobianos de la combinación
- "Efecto inóculo" o "efecto Eagle"
- Efecto no antibacteriano (inmunomodulador) combinado con el efecto antibacteriano
- Bacterias multi-resistentes

quema antimicrobiano inicial en este caso? La respuesta es ampicilina+cefotaxima. ¿Por qué? Siempre debemos saber por qué indicamos un esquema antimicrobiano para un determinado proceso infeccioso, y en este caso, la razón está dada por los probables patógenos productores de meningitis neonatal precoz (< de 7 días). En nuestro medio, los más frecuentes son los bacilos aeróbicos Gram negativos, principalmente *Echerichia coli* y menos frecuentemente *Klebsiella*, *Proteus* y *Enterobacter*. Otros patógenos, también pueden producir la enfermedad, como es el caso del Streptococo del Grupo B, *Listeria monocytogenes* o Enterococo (4,5). Con cefotaxima tenemos cobertura antimicrobiana contra Gram negativos e incluso contra el Streptococo del Grupo B (aunque para este último el antibiótico de elección es la penicilina); pero no actúa sobre *Listeria* ni Enterococo; por ello combinamos con ampicilina hasta obtener el resultado del cultivo. Si éste reporta, por ejemplo *E. coli* sensible e cefotaxima, se continúa con monoterapia con este antibiótico y se omite ampicilina. En caso de *Listeria*, se mantiene ampicilina combinado con un aminoglucósido (efecto sinérgico) y se omite la cefalosporina, ya que ninguna de ellas actúa sobre *Listeria*, así como tampoco actúan sobre Enterococo (4-7).

Neumonía con derrame pleural en el lactante: ¿Cuál es el esquema antimicrobiano inicial? la respuesta es: oxacilina+cefotaxima o ceftriaxona, aun cuando puede haber otros es-

quemas alternativos, e incluso monoterapia con cefuroxime. ¿Por qué esa combinación?: debido a los probables patógenos, que en este caso son Neumococo (el más frecuente), *Haemophilus influenzae* tipo b (si el paciente no ha recibido inmunización contra este germen) y *Staphylococcus aureus* (2-8). Importante recordar en este punto, que además de los antibióticos son necesarias las medidas generales y el drenaje del derrame pleural (toracocentesis o toracotomía). Si el resultado del cultivo reporta un Neumococo sensible a penicilina, se indica ésta y se continúa luego con terapia oral y así, dependiendo del agente etiológico. Hay buena experiencia con la terapia secuencial parenteral-oral en pacientes con infecciones moderadas o severas, incluyendo neumonía con o sin derrame pleural, infección osteo-articular, celulitis y otras patologías (2,3,8-11).

#### **Obtener sinergismo contra el microorganismo causal:**

En este caso se justifica la combinación de antimicrobianos para potenciar su efecto inhibidor o bactericida. Dos antimicrobianos combinados producen sinergismo, cuando el efecto combinado es superior a la suma de los efectos individuales. Este fenómeno ha sido demostrado extensamente "in vitro" por diversos métodos de laboratorio. El prototipo de combinación de antibióticos para obtener sinergismo es penicilina+aminoglucósido en endocarditis por Enterococo.

Si estos antibióticos se administran por separado no tienen igual eficacia en esos casos. También se ha demostrado el sinergismo "in vitro" contra bacterias como *Streptococcus viridans*, *Pseudomona aeruginosa*, *Listeria monocytogenes* y otros microorganismos (2-12).

Otro mecanismo de sinergismo se observa por bloqueo de una vía metabólica microbiana por 2 o más antimicrobianos. El ejemplo típico de esta situación es la combinación de trimetoprim y sulfametoxazol. El mecanismo que explica esta situación es la inhibición secuencial de la vía del ácido fólico bacteriano, la cual es necesaria para la síntesis de DNA. El trimetoprim inhibe la enzima reductasa del dehidrofolato y el sulfametoxazol compite con el ácido paraminobenzoico (1). También en este caso, se ha comprobado que existe inhibición "in vitro" sobre bacilos Gram negativos como *Salmonella* y otros gérmenes como *Pneumocystis jirovecii*.

Un tercer mecanismo de sinergismo antibacteriano es la asociación, en una misma presentación de un antibiótico con escaso o nulo efecto antimicrobiano con otro antibiótico que había perdido su efecto terapéutico específico; con la finali-

dad de evitar su inactivación y restituirle la propiedad perdida. Estos agentes son el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam, que actúan como inhibidores suicidas de las betalactamasas (principalmente las mediadas por plásmidos) producidas por las bacterias (2,13-14). Actualmente, el tratamiento de pacientes que presentan infecciones causadas por bacterias productoras de betalactamasas se ha complicado, debido al gran número de estas enzimas que son producidas por los microorganismos (15-17). Las bacterias Gram positivas producen betalactamasas en una proporción menor que las bacterias Gram negativas. Éstas son capaces de producir enzimas más especializadas, transmitir las genéticamente de una a otra generación e incluso de manera horizontal entre bacterias de una misma generación y además utilizar varias betalactamasas, lo cual las hace más difíciles de tratar. Estas betalactamasas han sido clasificadas por Bush, Jacoby y Medeiros (8,16-19). Entre las de mayor prevalencia se encuentran las del Grupo o Tipo 1, denominadas betalactamasas tipo AmpC, las cuales son transmitidas cromosómicamente, inducibles, pueden desreprimirse ante la presencia de antibióticos betalactámicos de la clase de las cefalosporinas y no son inhibidas por el ácido clavulánico. Pueden expresarse en mayor o menor grado, dependiendo de la bacteria afectada. En cepas de *Escherichia coli* se expresan a bajo nivel, pero en especies de *Citrobacter* y *Enterobacter* son más importantes como mecanismo de resistencia.

Con relación al tratamiento de las infecciones causadas por bacterias productoras de este tipo de betalactamasas, es importante señalar, que éstas no son fenotípicamente resistentes a cefotaxima, debido a que esta cefalosporina es inductora débil de la producción de dichas enzimas, a diferencia de ceftazidima, que produce mayor inducción. Sin embargo, ninguna de las cefalosporinas de tercera generación es considerada una opción terapéutica para el tratamiento de este tipo de infecciones, ya que en el paciente con bacteriemia, son capaces de estimular la hiperproducción y desrepresión de las betalactamasas tipo AmpC, incrementando la resistencia fenotípica hasta 20 ó 30%.

Generalmente, las enzimas tipo AmpC, tienen actividad pobre sobre las cefalosporinas de cuarta generación como cefepima o ceftiproma, aun cuando algunas mutantes de las enzimas mencionadas, pueden hacer el tratamiento ineficaz. Por lo tanto, se debe considerar que cefepima es una opción terapéutica válida, no obstante, el paciente debe ser vigilado estrictamente durante el tratamiento, para descartar la posible aparición de resistencia en el curso del mismo (20-23). Los carbapenemes, tanto imipenem/cilastatin como meropenem son opciones adecuadas, siendo este último menos inductor y más estable ante la producción de las betalactamasas desreprimadas. El aztreonam es otra alternativa terapéutica válida, a pesar de la poca experiencia que existe en pediatría. Las fluoroquinolonas también se han utilizado con éxito, principal-

mente ciprofloxacina, el medicamento de este grupo, con el que mayor experiencia existe en el ámbito pediátrico. Por último, los aminoglucósidos son drogas con alguna acción sobre este tipo de betalactamasas, pero al igual que las fluoroquinolonas, tienen un porcentaje variable de resistencia.

Otras betalactamasas muy conocidas en la actualidad, son las denominadas betalactamasas de espectro extendido o expandido (BLEE), nombradas por sus siglas en inglés ESBLs (24-26). La mayoría son resistentes a penicilinas y a las cefalosporinas de segunda o tercera generación. También son resistentes al aztreonam. Con relación a cefepima, independientemente de que las bacterias puedan ser reportadas como sensibles in vitro a este medicamento, deben considerarse resistentes in vivo, cuando se utilizan para el tratamiento de infecciones sistémicas graves (sepsis, bacteriemia) en las cuales el inóculo bacteriano supera las 10<sup>6</sup> ó 10<sup>7</sup> UFC. En estos casos, cefepima no es un antibiótico eficaz; siendo sólo útil en caso de infecciones localizadas, como por ejemplo en infecciones urinarias. La sensibilidad de estas bacterias a cefamicinas o a ácido clavulánico tiene mayor valor como técnica diagnóstica que como orientación terapéutica. Los carbapenemes (imipenem/cilastatin y meropenem) son generalmente drogas de gran utilidad en el tratamiento de este tipo de infecciones, y la aparición de resistencia está asociada a otros mecanismos (cierre de porinas o bombas de eflujo). La resistencia de los gérmenes productores de BLEE a ciprofloxacina y aminoglucósidos es variable, y su patrón de sensibilidad puede variar dependiendo de la familia a la que pertenezcan y a las mutaciones a las que hayan estado sometidas. Por ejemplo, las 150 variantes que pertenecen a la familia TEM (TEM-1 y TEM-2) y las 90 variantes pertenecientes a la familia SHV, son primariamente penicilinas sin actividad significativa sobre las cefalosporinas de amplio espectro y susceptibles a los inhibidores de betalactamasas, tazobactam y ácido clavulánico. Sin embargo, algunas variantes de estas enzimas poseen mutaciones adicionales, que las hacen capaces de hidrolizar a las cefalosporinas (cefotaxima y ceftazidima) y hacerse resistentes a la acción de los inhibidores de betalactamasas. Otra familia multi-alélica de betalactamasas de espectro extendido mediadas por plásmidos, es la conformada por las enzimas CTX-M. Se han definido más de 50 variantes en 5 subgrupos filogenéticamente distintos. Son primariamente cefotaximas con mayor actividad sobre cefotaxima que sobre ceftazidima. Sin embargo, las variantes mutagénicas también pueden conferir resistencia a la ceftazidima.

Por las razones antes señaladas, el antibiótico de elección para infecciones por bacterias productoras de BLEE debe ser imipenem/cilastatin o meropenem, generalmente asociados a un aminoglucósido para obtener sinergismo (24-33). La ciprofloxacina debe utilizarse con cautela debido al rango variable de sensibilidad, pero constituye una alternativa válida.

Consideramos necesario aclarar algunos términos, tales como, betalactamasas transmitidas cromosómicamente, betalactamasa inducible y betalactamasa desreprimada. La capacidad de producir betalactamasas puede transmitirse de una generación de bacterias a otra generación de bacterias; es decir, verticalmente, y a través de este mecanismo la información genética que las hace resistentes, se transmite cromosómicamente de unas bacterias a otras. A este tipo de resistencia se le denomina constitutiva, porque está incorporada a la estructura de la bacteria desde sus orígenes; por ejemplo, la resistencia de enterobacterias Gram negativas a vancomicina o del *Enterococcus sp* a las cefalosporinas (24-33). Sin embargo, esta capacidad también puede transmitirse cromosómicamente entre generaciones de bacterias; una vez incorporada a la estructura genética de las bacterias madres, como es el caso de *Streptococcus pneumoniae* una vez que se han hecho resistentes a la penicilina. Ahora bien, la capacidad de producir betalactamasas también puede transmitirse de forma extracromosómica. En este caso, las bacterias pueden intercambiar información genética entre sí, a través de plásmidos, bacteriófagos, integrones y transposones. Para ello se requiere que las bacterias utilicen los mecanismos de conjugación, transformación y transducción, mediante los cuales incorporan a otras bacterias viables el material genético procedente de sus congéneres. Las bacterias, en este caso, incorporan la información genética necesaria para que aparezca la resistencia a determinados antibióticos; incluso a varios antibióticos simultáneamente (multiresistencia). Esta capacidad puede manifestarse en el curso del tratamiento con antibióticos, a los cuales las bacterias eran inicialmente susceptibles, debido a la aparición de betalactamasas inducidas por la exposición de la bacteria a algunos betalactámicos, como por ejemplo, algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* a ceftazidima. Por otra parte, en ocasiones no sólo se manifiesta este fenómeno, sino que la producción de algunas betalactamasas supera con creces lo esperado y por lo tanto el antibiótico se hace aún más ineficaz. A este mecanismo se le conoce con el nombre de hiperproducción de betalactamasas y ocurre generalmente en bacterias que producen enzimas del tipo AmpC (Grupo 1 de la clasificación de Bush, Jacoby y Medeiros), las cuales no sólo se producen en exceso, sino que una vez producidas se represan, y ante el estímulo que supone la exposición de ciertas bacterias a algunas cefalosporinas de tercera generación, se desrepriman (o liberan) haciendo ineficaces a un amplio grupo de medicamentos (cefalosporinas de tercera generación, inhibidores de betalactamasas, algunos aminoglucósidos e incluso quinolonas). Estas bacterias son: *Providencia sp*, *Serratia marcescens*, *Proteus indol positiva*, *Citrobacter sp* y *Enterobacter sp* (30-34).

Por último, además de las BLEE, diversas carbapenemasas pertenecientes a las clases moleculares A, B y D comienzan a emerger como mecanismos de resistencia importantes en bacterias no fermentadoras, especialmente es-

pecies de *Pseudomonas* y *Acinetobacter*, así como también en otras enterobacterias (25,26). Estas enzimas en conjunto con algunas metalobetalactamasas descritas en el pasado, originan que estas bacterias sean prácticamente resistentes a todos los antibióticos conocidos (incluso los carbapenemes). Esto ha determinado que hoy se utilicen algunos antibióticos que ya no eran utilizados, como son la Colistina y la Polimixina B, generalmente en combinación con otros antimicrobianos.

#### **Evitar la aparición de resistencia a los antibióticos:**

La demostración más contundente sobre uso de combinación en esta posibilidad, es durante el tratamiento de la tuberculosis (2,35,36). En esta patología, si se utiliza un solo antimicrobiano (aun cuando la micobacteria sea sensible), puede aparecer resistencia en el curso del tratamiento en una subpoblación de los microorganismos. Por lo tanto, para impedir la aparición de esta resistencia, se debe utilizar una combinación, que incluya 2, 3 ó hasta 4 drogas, por ejemplo isoniacida rifampicina+pirazinamida+estreptomina. En los casos más severos, como es el caso de la meningitis tuberculosa, pueden ser necesarios cuatro antimicrobianos (2,37). Otro ejemplo demostrativo de esta indicación, es en los casos de infecciones por *Pseudomonas*, donde la combinación de un betalactámico con un aminoglucósido, evita la aparición de resistencia del germen. En consecuencia, además de la actividad sinérgica, por la combinación, se evita que se presente resistencia (2).

#### **Infecciones mixtas o polimicrobianas:**

Son infecciones producidas por varios microorganismos que pueden ser aislados de un mismo cultivo. Los gérmenes involucrados pueden ser aeróbicos y anaeróbicos, tanto Gram positivos como Gram negativos. El ejemplo más conocido es la peritonitis secundaria a una apendicitis perforada (2,38-40). En estos casos existen varios esquemas con 2 ó 3 antibióticos. Entre los esquemas más utilizados están: clindamicina+aminoglucósidos (gentamicina o amikacina) o metronidazol+aminoglucósidos. Los primeros antibióticos para anaerobios Gram negativos (*principalmente Bacteroides fragilis*) y los segundos (aminoglucósidos) para aerobios Gram negativos. Nuevamente, la respuesta clínica y el resultado del cultivo en medios apropiados para aerobios y anaerobios determinarán si se continúa ó se cambia el esquema inicial.

Otro ejemplo de infección mixta es la fascitis necrotizante polimicrobiana, que puede incluir *Streptococcus B hemolítico* Grupo A, *Staphilococcus aureus*, bacilos gram negativos aerobios y anaerobios. En estos casos la combinación sería clindamicina+ceftazidima o clindamicina+cefepime (41,42).

#### **Disminuir la toxicidad de uno de los antibióticos en la combinación:**

El caso típico de esta situación clínica está relacionado con el uso de antimicrobianos en infecciones micóticas, como en los casos de meningitis por *Cryptococcus neoformans*. En

esta patología, la combinación de una dosis baja de anfotericina B con 5 fluocitocina es más efectiva y de menor toxicidad que la de una dosis alta de anfotericina B (2). Actualmente se utiliza poco esta combinación, ya que existen otras alternativas terapéuticas tan eficaces y menos tóxicas, incluyendo antibióticos empleados como monoterapia(43).

#### **Efecto inóculo o efecto "Eagle":**

El efecto "Eagle" debe su nombre al Dr. Harry Eagle, quién en 1952, demostró en estudios experimentales que en los casos de infecciones severas por *Streptococcus B* hemolítico Grupo A (miositis, fascitis necrotizante etc.), la penicilina puede fracasar en la erradicación de la infección (41,42). Esto se explica por el efecto del inóculo bacteriano y no por resistencia del germen al antibiótico. Cuando el germen se encuentra en concentraciones mayores a 10<sup>7</sup> unidades formadoras de colonias, la penicilina puede ser menos efectiva. Estas altas concentraciones se encuentran en procesos infecciosos severos, como los mencionados anteriormente. ¿Por qué fracasa la penicilina en estas situaciones? Es debido a que grandes inóculos bacterianos pueden tener una fase de crecimiento rápido y luego una fase de crecimiento estacionario. En esta última fase disminuyen los niveles de proteínas de unión de penicilinas (PBP) en la pared celular bacteriana. En 1988, Stevens y colaboradores demostraron, en un estudio experimental con ratones, que en los casos de miositis por *Streptococcus* *â* hemolítico del Grupo A, el 100% de los ratones murieron cuando el tratamiento con penicilina se inició 2 horas después de la inoculación bacteriana; mientras que 80% de los ratones sobrevivieron cuando se utilizó clindamicina como tratamiento, aun después de varias horas de retraso terapéutico (42). ¿Cuál puede ser la explicación más adecuada a este resultado? La clindamicina tiene varias ventajas con relación a la penicilina, en este tipo de infecciones. Realiza su efecto antibacteriano, por inhibición de la síntesis proteica, por lo tanto su efecto no depende de las PBP en la pared celular. Además, la inhibición de la síntesis proteica, puede bloquear la producción de proteína M, exotoxina pirógena y proteasas, las cuales están implicadas en el daño tisular en pacientes con celulitis o fascitis necrotizante. Es importante recordar también que en las patologías mencionadas es indispensable el tratamiento quirúrgico (necrectomía), además del tratamiento antimicrobiano. En conclusión: sobre la base de las investigaciones realizadas en animales de experimentación y también en estudios clínicos, varios expertos sugieren el uso de la clindamicina sola o combinada con un betalactámico (principalmente penicilina), en los casos de infecciones severas por *Streptococcus B* hemolítico del Grupo A (41,42).

#### **Efecto no antibacteriano (inmunomodulador) combinado con el efecto antibacteriano:**

En los últimos años, diversos estudios han sugerido que la combinación de antibióticos, puede ser superior al uso de

monoterapia en los casos de neumonía neumocócica severa. Han sido descritos varios mecanismos que apoyan el beneficio de la terapia combinada, especialmente la relacionada al efecto no antibacteriano de los macrólidos (44). El aspecto más importante de los macrólidos, es su efecto inmunomodulador, el cual es independiente de su efecto antibacteriano. Se ha demostrado que la eritromicina reduce la producción de citoquinas (TNF e IL6) después del estímulo con células de neumococos muertos. También se demostró en ratas que reduce el daño pulmonar mediado por IgG. Experimentalmente, también se ha demostrado el efecto inmunomodulador de la claritromicina. Además, la claritromicina parece aumentar la actividad de polimorfonucleares contra neumococos, aun cuando los aislamientos sean resistentes a macrólidos. Tanto la eritromicina como la claritromicina impiden la adherencia del neumococo a las células del epitelio respiratorio. Algunas evidencias sugieren que las cefalosporinas de tercera generación pueden ser superiores a la penicilina como componente no macrólido de la combinación antimicrobiana. En conclusión, en relación a este punto hay evidencias que soportan el uso de la terapia combinada; al menos en los casos de neumonía neumocócica severa con bacteriemia. La combinación que se asocia con mayor sobrevivencia, es la de una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) con macrólidos (claritromicina o azitromicina) (44-46). La combinación tiene la ventaja, de que en las situaciones ocasionales de infecciones mixtas por neumococo y mycoplasma, los dos patógenos quedan cubiertos por el espectro antibacteriano de la combinación. En este caso no hay abuso en el uso de los antibióticos, sino uso adecuado para disminuir la morbilidad y mortalidad por la patología mencionada (47-49).

#### **Combinación de antibióticos para bacterias multirresistentes:**

En los últimos años se ha observado que ciertos patógenos son resistentes a todos los antibióticos disponibles (50,51). En estos casos, se utilizan combinaciones "especiales" debido a que su acción terapéutica es superior a la inactividad de los antibióticos por separado. Por lo tanto, se puede obtener un efecto de actividad aditiva por la combinación en los casos de bacterias multirresistentes o resistentes a todos los antibióticos. En estas situaciones la rifampicina es el actor principal, en combinación doble o triple con otras drogas. En 1983, Zuraleff y colaboradores demostraron que cepas aisladas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a la combinación de ticarcilina + tobramicina, son destruidas cuando se le agrega rifampicina al tratamiento (52). Entonces, a pesar de de la resistencia del patógeno a cada uno de los tres antimicrobianos por separado, la muerte bacteriana se obtuvo con la combinación triple. La eficacia de este tratamiento ha sido demostrada en estudios clínicos. Podemos precisar, que así como popularmente se dice que "la experiencia hace la diferencia"; en estas situaciones se

puede afirmar que la combinación con rifampicina hace la diferencia. Se han descrito múltiples combinaciones para gérmenes altamente resistentes, especialmente *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* (50-53), tales como polimixina B +rifampicina, polimixina B+ imipenem + rifampicina, rifampicina + azitromicina, una triple combinación de polimixina+ imipenem + rifampicina o ampicilina-sulbactam + rifampicina. El mecanismo exacto de la interacción entre los diferentes antimicrobianos generalmente no se conoce. También es conveniente puntualizar, que se ha observado éxito terapéutico con otras combinaciones que no incluyen rifampicina, pero el germen generalmente es sensible a uno de los antimicrobianos, por ejemplo polimixina B.

#### **Desventajas de la combinación de antibióticos**

En el caso de la combinación de antibióticos, se cumple también la Ley de la Compensación: tiene ventajas evidentes y demostradas, pero también potenciales desventajas (1,2,54,55). Entre ellas tenemos:

- 1.- Antagonismo entre los antibióticos
- 2.- Aumento del riesgo de reacciones adversas.
- 3.-Incremento de la colonización de microorganismos resistentes y super infecciones.
- 4.- Aumento del costo global del tratamiento.

Para terminar la revisión de este importante tema, queremos dejar un mensaje amplio en cuanto al uso racional de los antimicrobianos, necesario por el abuso que se comete persistentemente con los nuevos antibióticos; al extremo de ser utilizados en infecciones bacterianas leves o moderadas, en las cuales son igualmente efectivos los antibióticos tradicionales: "Más vale uno o varios antibióticos, viejos, buenos, conocidos, que nuevos, buenos, recién conocidos o por conocer; a menos que la resistencia de los gérmenes señale lo contrario".

#### **REFERENCIAS:**

- 1.- Allan JD. Antibiotic Combinations. Med Clin North Am. 1987;71:1079-91.
- 2.- Veitia JR. Antimicrobianos. En: Miranda F. Pediatría Fundamental Ed. Disinlimed. Caracas. Cap. 75, páginas 415-438. 2001.
- 3.- Haslam DB. Managing the child with fever and neutropenia in an era of increasing microbial resistance J Pediatr. 2002;140:1-4.
- 4.- Veitia JR. Avances en el manejo de la Meningitis Bacteriana 2000. Arch Venez Puer Ped.2000; 63:100-112.
- 5.- Delgado A. Meningitis Bacteriana. Ann Esp Pediatr 2002; 57(supl 1): 1-20
- 6.- Saez-Llorens X, Mc Cracken G. Bacterial Meningitis in Children Lancet 2003; 361:2139-2148.
- 7.- Moreno M, Vargas S, Poveda R, Sáez-Llorens X. Neonatal Sepsis and Meningitis in a developing Latin American Country Pediatr Infect Dis J 1994;13:516.
- 8.- Nelson JD. Community acquired Pneumonia in Children: Guidelines for treatment Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 251-53.
- 9.- Bradley J. Management of Community Acquired Pneumonia in an era of increasing antibiotic resistance and conjugates vaccines 2002 Pediatric Infect Dis J 2002; 21:592-98.
- 10.- Bachur R, Pagon Z. Success of short-course parenteral antibiotic therapy for acute osteomyelitis of childhood Clin Pediatr 2007; 46:30-35.
- 11.- Mullen CA, Buchanan GR. Early Hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenic: Identification and management of low risk patient J Clin Oncol 1990;8:1998-2004.
- 12.- Milazzo AS, Li JS. Bacterial endocarditis in infants and children Pediatr Infect Dis J 2001;20:799
- 13.- Easton J, Noble S, Perry CM. Amoxicillin / Clavulanic acid: A review of its use in the management of pediatric patients with acute otitis media Drugs 2003; 63: 311-340.
- 14.- Itokazu GS and Danziger LH. Ampicillin-Sulbactam and Ticarcillin-Clavulanic acid: A comparison of their in vitro activity and review of their clinical efficacy Pharmacotherapy 1991; 11:382-414.
- 15.- Bush K. New  $\beta$ -lactamases in Gram-Negative Bacteria: Diversity and Impact on the Selection of Antimicrobial Therapy Clin Inf Dis 2001; 32:1085-1089.
- 16.- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1211-1233.
- 17.- Kaye KS; Cosgrove S, Harris Eliopoulos GM, Carmeli Y. Risk factors for emergent of resistance to broad-spectrum cephalosporins among Enterobacter spp Antimicrob Agents Chemother 2001;45: 2628-2630.
- 18.- Lindberg F, Lindquist S, Normark S. Inactivation of the AmpD gene causes semiconstitutive overproduction of the inducible Citrobacter freundii  $\beta$ -lactamases J Bacteriol 1987; 169:1923-1928.
- 19.- Morosoni MI, Negri MC, Shoichet B, Baquero MR, Baquero F, Blázquez J. An extended-spectrum AmpC-type beta-lactamases obtaneid by in vitro antibiotic selection FEMS Microbiol Lett 1998;165:85-90.
- 20.- Barnaud G, Labia R, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, Philippon A et al. Extension of resistance to cefepime and ceftazidime associated to six amino acid deletion in the H-10 helix of the cephalosporinase of an Enterobacter cloacae clinical isolate. FEMS Microbiol Lett 2001;195:185-190.
- 21.- Vakulenko SB, Golemi D, Geryk B, Suvorov M, Knox JR, Mobashery S et al. Mutational replacement of Leu-293 in the class C Enterobacter cloacae P69 beta-lactamases confers increased MIC of cefepime Antimicrob Agents Chemother 2002;46: 1996-1997.
- 22.- Barnaud G, Benzerara Y, Gravisse J, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, Labia R et al. Selection during cefepime treatment of a new cephalosporinase varian with extended-spectrum resistance to cefepime in an Enterobacter aerogenes clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:1040-1042.
- 23.- Mammeri H, Poirel L, Berner P, Drugeon H, Nordmann P. Resistance of cefepime and ceftazidime due to a 4-amino-acid deletion in the chromosome-encoded Amp-C  $\beta$ -lactamases of a Serratia marcescens clinical isolate Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:716-720.
- 24.- Jacoby G, Munoz-Price LS. The New  $\beta$ -lactamases N Engl J Med 2005; 352 (4): 380-391.
- 25.- Livermore DM, Woodford N. Carbapenemases a problem in waiting? Curr Opin Microbiol 2000; 3:489-495.
- 26.- Nordmann P, Poirel I. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes Clin Microbiol Infect 2002; 8:321-331.
- 27.- Wong-Beringer A, Hindler J, Loeloff M, Queenaan AM, Lee N, Pegues DA et al. Molecular Correlation for the treatment

- Outcomes in Bloodstream Infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to Ceftazidima *Clin Inf Dis* 2002;34: 135-146.
- 28.- Schwaber MJ, Cosgrove SE, Gold HS, Kaye KS, Carmeli Y. Fluoroquinolones Protective Against Cephalosporin Resistance in Gram- Negative Nosocomial Pathogens *Emerg Infect Dis* 2004; 10 (1):94-99.
  - 29.- Walther-Rasmussen J, Hoiby N. Cefotaximases (CTX-M-ases), an expanding family of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases *Can J Microbiol* 2004;50:137-165
  - 30.- Bonnet R. Growing group of extended-spectrum betalactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1-14.
  - 31.- Hall BG. Anti-infectives: predicting the evolution of antibiotic resistance genes *Nat Rev Microbiol* 2004; 2:430-435.
  - 32.- Fiett J, Palucha A, Miaczynska B, Stankiewicz M, Przondo-Mordarska H, Hryniewicz W et al. A novel complex mutant  $\beta$ -lactamases, TEM-68, identified in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from an outbreak of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases producing *Klebsiella* *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1499-1505.
  - 33.- Bradford PA. Extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase-mediated in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:933-951
  - 34.- Petrosino J, Cantu CI, Palzkill T.  $\beta$ -Lactamases: protein evolution in real time *Trends Microbiol* 1998; 6:323-327.
  - 35.- Zignol M, Hosseini MS, Wright A, Weezenbeek CL, Nunn P, Watt CJ et al. Global Incidence of Multidrug Resistant Tuberculosis *J Inf Dis* 2006; 194:479-485
  - 36.- Shingadia D and Baumen JH. Tuberculosis. Diagnosis, Management and Prevention *Arch Dis Child Educ Pract* 2007; 92:27-29.
  - 37.- Waeker NJ, Connor JD. CNS Tuberculosis in children: A review of 30 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 539-543.
  - 38.- Goldin AB, Sawin RS, Garrison M, Zerr DM, Christakis DA. Aminoglycoside based triple antibiotic therapy versus Monotherapy for children with rupture appendicitis *Pediatrics* 2007; 119: 905-911.
  - 39.- Nhary M, Seppanen J, Heikkinen E. Imipenem- Cilastatin Vs Tobramycin and Metronidazol for Appendicitis related Infections *Pediatr Infect Dis J* 1992;11. 445-450.
  - 40.- Kaplan S. Antibiotic usage in Appendicitis in Children *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1047-1048.
  - 41.- Brogan TV, Nizet V, Waldhausen JH, Rubens CE, Clarke WR. Group A Streptococcal Necrotizing Fasciitis Complicating Primary Varicella: A Series of Fourteen Patients. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:588-593.
  - 42.- Stevens DL, Gibbons AE, Bergstrom R, Winn V. The Eagle Effect Revisited: Efficacy of Clindamycin, Eritromycin and Penicillin in the treatment of Streptococcal Myositis *J Infect Dis* 1988; 158:23-8.
  - 43.- Blyth C, Palasanthiran P, Obrien T. Antifungal therapy in children with invasive fungal infection: A systematic review *Pediatrics* 2007; 119:772-784.
  - 44.- Tamaold J. The effects of Macrolide on inflammatory cells *Chest* 2004; 125:41s-50s.
  - 45.- Ortqvist A, Hedlund J and Kalin M. Streptococcus pneumoniae: Epidemiology, Risk Factor and Clinical Features *Sem Resp Crit Care Med* 2005;26:563-574.
  - 46.- Waterer G, Sones and Wunderink R. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia *Arch Intern Med* 2001; 161:1837-1842.
  - 47.- Martínez J, Horcajada J, Almela M, Marco F, Soriano A, García E et al. Addition of Macrolide to a Betalactam based empirical antibiotic regimen is associated with lower in Hospital Mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumoniae *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389-395.
  - 48.- Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:440-444
  - 49.- Brown R, Lannini P, Gross P, Kunkel M. Impact of antibiotic choice on clinical outcomes in community acquired pneumonia *Chest* 2003; 123:1503-1511.
  - 50.- Yoon J, Urban C, Terzian C, Mariano N, Rahal JJ. In Vitro Double and Triple Synergistic Activities of Polimixin B, Imipenem and Rifampicina against Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii* *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:753-757.
  - 51.- Rahal J. Novel Antibiotic Combinations against Infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006; 43(Suppl 2):S95-S99.
  - 52.- Zuravleff JJ, Yu VL and Yee RB. Ticarcilin, Tobramycin, Rifampicina: In Vitro Synergy of the Triple Combination against *Pseudomonas aeruginosa* *J Lab Clin Med* 1983; 101:896-902.
  - 53.- Hogg GM, Barr JG, Webb CH. In Vitro Activity of the Combination of Colistin and Rifampicina against Multidrug Resistant Strains of *Acinetobacter baumannii* *J Antimicrob Chemother* 1998; 41:494-5.
  - 54.- Rybac MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of Vancomycin alone and with Aminoglycoside *J Antimicrob Chemother* 1990; 25:679-687.
  - 55.- Pauly DJ, Musa D, Lestivo MR, Lindstrom MJ, Hetsko CM. Risk of nephrotoxicity with combination Vancomycin -Aminoglycoside antibiotic therapy *Pharmacotherapy* 1990;10:378-82.