11237
Ej. 4

Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FOSTGRADO EN EL CENTRO HOSPITALARIO 20 DE NOVIEMBRE
I. S. S. S. T. E.

REVISION E INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA

TESIS:

HIPOGLUCEMIA NEONATAL TEMPRANA

TESIS RECEPCIONAL

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

MEDICO PEDIATRA, PRESENTA EL:

DR. AGUSTIN A. AVILES CARRILLO

FALLA DE ORIGEN

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION.

Es bién conocido el efecto deletéreo que durante el embarazo tienen los trastornos endocrino-metabólicos sobre el binomio madre/hijo (la exacerbación de la diabétes en el embarazo se ha atribuido a la producción aumentada de lactógeno placentario). Pedersen y Cols. analizaron los factores que tienen valor pronóstico sobre el producto, se ha intentado disminuir la mortalidad perinatal con seguimientos oportunos a la hipoglucemia y evitar asi aumento en la captación hepática de glucógeno y disminuir asi mismo la sintesis de proteinas y grasas, previniendo las secuelas.

Las alteraciones patológicas de los sistemas endocrinos, las toxinas y los defectos enzimáticos hereditarios pueden ser responsables de la hipoglucemia.

Aunque el músculo, el higado y el riñón y otros tejidos no nerviosos pueden utilizar como fuente de energia otros azúcares diferentes a la glucosa, el cerebro sólo puede utilizar glucosa para sus requerimientos metabólicos. De aqui que la hipoglucemia se manifieste principalmente por signos de disfunción del sistema nervioso central. No existe una relación exacta entre los niveles de glucemia y la aparición de sintomas o su gravedad en diferentes pacientes, incluso en el mismo en diferentes momentos. El bajo nivel de la glucosa sanguinea puede ser solo un fenómeno concomitante o un acontecimiento causal en los recién nacidos son especialmente frecuentes las hipoglucemias por lo que se deberan someter a un cuidado intensivo apreciando y previendo los antecedentes y circunstancias etiopatogénicas predisponentes. Además considerando que el neonato tiene un repertorio ilimitado de respuestas neurológi

cas, es frecuente la superposición de las manifestaciones clinicas de los dis - tintos trastornos. Asi pués el diagnóstico, pronóstico depende de la comproba ción por análisis especificos de laboratorio.

METABOLISMO DE LA GLUCOSA.

a).- TERRENO METABOLICO.- La glucosa atraviesa en todo momento la barrera placentaria durante el embarazo merced a un gradiente de concentración, pués la glucosa de la vena umbilical está entre 70 y 80% del nivel venoso materno. Esta substancia representa una importante fuente de energia para el feto. Es factible que durante la vida intrauterina no haya gluconeogénesis hepática, aunque en el momento del nacimiento el higado posee las enzimas necesarias para efectuarla. (4-6-14-18-16-17).

A medida que el feto se aproxima al término se almacena glucógeno en el higado y en el corazón alcanzando entre 3 y 7% en peso a nivel del higado y entre el 2 y 4% en el miocardio. Esta energia almacenada de rápido aprovechamiento es esencial para la supervivencia durante el parto e inmediatamente después, sin embargo; estos depósitos son lábiales y en la mal nutrición o anoxia intrauterina no se acumulan o bién se catabolizan antes del nacimiento.

b).- ACCION REGULADORA.- Durante la vida fetal los niveles plasmáticos de glucosa y calcio se hallan bajo el estricto gobierno del intercambio placentario. Es probable que por esta causa los mecanismos reguladores de estas substancias sean inmaduros en el recién nacido. Como manifestación de esta inmadurez, el neonato sano exhibe rápidas modificaciones del calcio y la glucosa plasmáticas en los primeros dias de vida y tarda una a dos semanas en alcanzar los niveles caracteristicos de la madurez.

El recién nacido que posee escasos depósitos de carbohidratos tiene que alterar de manera radical su manejo de los substratos energéticos a los efectos de defender su glucosa sanguinea. La primera respuesta es una rápida

glucogenólisis en la que se consume casi la totalidad del glucógeno hepático - durante las 2 ó 3 primeras horas de vida. En este lapso los niveles plasmáticos de AGL se triplican y después continúan elevados; el cociente respiratorio desciende de modo progresivo en 2 a 3 días, porque la mayoría de los tejidos comienzan a quemar grasas. la gluconeogénesis que empieza en las primeras horas de vida, adquiere creciente importancia como fuente de glucosa para el encéfalo. En el momento del nacimiento la glucosa sanguínea fetal representa el 60 al 70% del nivel materno simultáneo, pero luego sobreviene un rápido descenso que cesa al cabo de 1 a 2 horas, seguido por un ligero incremento.

REGULACION EN LA PRODUCCION DE LA INSULINA EN EL NEONATO. - Cuando se separan las dos cadenas de aminoácidos, la actividad funcional de la insulina generalmente desaparece., se fija en los tejidos formando enlaces entre la estructura de anillo disulfuro de la cadena superior y los radicales sulfhidrilos.

El papel de la insulina en el metabolismo de los carbohidratos facilita por procesos anabólicos, removiendo glucosa del torrente sanguíneo por la célula, actuando sobre la superficie de ésta última para facilitar el paso de la glucosa desde el torrente circulatorio hacia el interior de la célula donde se convierte en energía o se almacena. Se sabe que la insulina altera las características de la membrana celular, tales como transporte de glucosa, aminoácidos y flujo de potasio; también altera la síntesis de RNA y proteínas en la célula, baja los niveles de ATP cíclico en algunos tejidos, inhibe la lipolisis en el tejido adiposo y la proteólisis en el músculo.

a). - EFECTOS. - 1)- Aumento del metabolismo de la glucosa. 2)- Dis

minución de la concentración de glucosa en sangre. 3)- Aumento de los depósitos tisulares de glucógeno. 4)- Aumenta el transporte de la glucosa en ambas direcciones a través de la membrana celular. 5)- La falta de insulina reduce el ingreso de la glucosa en la mayor parte de las células corporales a la cuarta parte de su valor normal. 6)- Aumenta considerablemente el almacenamiento de glucógeno en las células musculares, esqueleticas en todo el cuerpo y en menor grado a otras células como la piel y tejido glandular. (1-2-3).

MECANISMOS DE ACCION SOBRE EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS EN EL HIGADO.- Todavia hay algunas dudas sobre la acción, porque esta hormona no provoca aumento inmediato del transporte de glucosa hacia las células hepáticas a diferencia de lo que ocurre en el músculo esquelético y en la mayor parte de los demás tejidos:

1).- Insulina provoca liberación inmediata de glucosa del higado hacia la sangre con la disminución correspondiente de las reservas hepáticas del glucógeno.

2).- En las horas que siguen a la administración de insulina si al mismo tiempo se inyecta al animal un exceso de glucosa se produce inversión del fenómeno mencionado y la glucosa penetra en las células hepáticas en consecuencia el depósito de glucógeno aumenta.

3).- La insulina acelera el metabolismo de la glucosa en el higado hasta 300 - 400% pero este efecto es muy lento y requiere de 12 - 24 hrs. para tener lugar en contraste con el efecto rápido que se produce en los tejidos extrahepáticos (pudiera depender de que la células hepáticas contienen grandes cantidades de glucosa 6 fosfatasa enzima que desfosforila continuamente la glucosa que previamente a sido fosforilada) en consecuencia la concentración de-

glucosa libre dentro de las células hepáticas probablemente se conserva casi - igual a su concentración en los líquidos extracelulares.

ALTERACIONES EN LA SINTESIS DEL GLUCAGON. - La segunda substancia pancreática que afecta el metabolismo de los carbohidratos, eleva la - glicemia estimulando la actividad del sistema de fosforilasa que convierte el - glucógeno en 1 fosfato de glucosa. Tanto el glucagón como la epinefrina estimulan la liberación de la fosforilasa hepática e inhiben la gluconeosintetasa - convirtiendo el glucógeno en glucosa 1 fosfato. Sin embargo el glucagón a diferencia de la adrenalina, no estimula la glicogenólisis en el músculo esquelético.

ACCION Y EFECTOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN EL RECIEN - NACIDO. - (Aumentan los niveles de glucosa sérica:

a). - Aumentando la glucogenólisis al estimular la actividad de la glucosa 6 fosfatasa y de la fructuosa 1-6 difosfatasa.

b). - Aumentando la gluconeogénesis estimulando la actividad de cier - tas transaminasas hepáticas.

c). - Disminuyendo la utilización de glucosa posiblemente inhibiendo - la fosforilación celular para la entrada de glucosa.

MECANISMOS BIOQUIMICOS DE LA HIPOGLUCEMIA. - Han comprobado que ocurren síntomas antes de que haya disminución importante de la con - centración de fosfatos ricos en energía en el encefálo (23).

La fisostigmina tiene efecto protector porque retarda el comienzo de - los síntomas y la muerte en ratones hipoxicos e hipoglucemicos (24) aunque las concentraciones de acetilcolina y adenosintrifosfato no se modifican, disminuye la síntesis de acetilcolina a partir de colina marcada., ello sugiere que la-

liberación neuronal de neurotransmisor presenta insuficiencia antes de que se agoten las reservas de adenosintrifosfato y fosfocreatina.

Otros sustratos que no son glucosa como cuerpos cetonicos y lactato - pueden contribuir de manera importante al metabolismo oxidativo total del cerebro de fetos y neonatos.

FACTORES QUE MODIFICAN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA.- Salvo durante el periodo posdigestivo inmediato, el único monosacarido pre- - sente en la sangre en cantidades apreciables es la glucosa; es debida a:

1).- Qué el 80 - 100% de los monosacaridos absorbidos del tubo digestivo son glucosa, es excepcional que fructuosa y galactosa lleguen a sumar - juntas más del 20%.

2).- Menos de una hora después de su absorción practicamente toda la -- fructuosa y la galactosa han entrado en las células y han sido transformadas en glucosa o cuando menos han sido atrapadas por el proceso de fosforilación y no pueden volver de las células al espacio extracelular. En cambio el higado devuelve a los liquidos extracelulares grandes cantidades de glucosa con lo que - contribuye al mantenimiento de una concentración elevada de glucosa en san--- gre, ya que: El higado puede producir cantidades de glucosa por gluconeogénesis un motivo importante para mantener un control sobre la glucosa.

La producción total de glucosa hepática disminuida es vista en una variedad de procesos metabólicos hereditarios: Enfermedad por almacenamiento de- glucogéno, Galactosemia e Intolerancia hereditaria a la fructuosa. (4-7-8).

El hiperinsulinismo llevando a incrementar la utilización de glucosa periférica ha sido reportada en recién nacidos de madres diabéticas y en aquellos - con eritroblastosis. En la mayoría de los recién nacidos la hipoglucemia es pasajera, los casos en que vuelve ha ocurrir es de causa desconocida; puesto que-

estos neonatos frecuentemente son prematuros; la malnutrición intrauterina - que lleva a un acumulamiento reducido de glucogéno hepático ha sido considerado un factor importante en la patogenesis. La adición de glucosa que obligatoriamente necesita el cerebro en los recién nacidos prematuros puede fomentar el vaciamiento del ya disminuido almacenamiento de glucogéno. Las elevadas concentraciones de lactato y alanina observadas durante las primeras - - 24 hrs. de la vida en neonatos pequeños para su edad gestacional sugieren un defecto en la gluconeogénesis. Los recién nacidos de madres diabéticas insulinodependientes estan propensas a desarrollar hipoglucemia severa en las primeras horas de vida, más frecuentemente que los nacidos de gestación comparable o los de madres cuyas diabétes no requieren insulina durante el embarazo. Esta severa complicación neonatal ha sido atribuida a hiperinsulinemia en base a asimilación más rápida de la glucosa (la confirmación de esta hipótesis ha sido inconclusa debido al paso trancendental de anticuerpos anti-insulina materna que interfieren con el inmunoensayo de insulina).

CORRELACION MATERNO FETAL Y NEONATAL DE GLUCOSA EN EL LIQUIQO AMNIOTICO.

Se sabe mucho acerca de la producción de insulina y del metabolismo de la glucosa en la paciente no embarazada, pero la dinámica de la insulina y su - interacción con la glucosa durante el embarazo no estan completamente definidos; entre los problemas no resueltos estan:

A). - El mecanismo de la regulación de la transferencia de la glucosa a - través de la placenta.

B). - El control de la producción de insulina y su secresión en el feto.

C). - La validez de indicadores comunmente usados del metabolismo de la glucosa.

Varios investigadores han notado que la cantidad de glucosa presenta en el liquido amniótico puede estar aumentada en la mujer con diabétes mellitus, permaneciendo constantes por intervalos hasta de seis semanas. La glucosa - que aparece en el liquido amniótico se deriva probablemente de varios puntos- incluyendo la secresión activa por el riñon fetal y posiblemente el intestino. - Bajo condiciones usuales de cualquier forma, uno podría esperar un umbral - renal fetal para la glucosa, que prevendría la pérdida de glucosa en el liquido amniótico por la vía urinaria; puesto que se sabe de cualquier manera que los niveles de glucosa sérica fetal siguen estrechamente a los de la madre, parece probable que la hiperglucemia materno-fetal se reflejaría en un incremento de la liberación de glucosa en el liquido amniótico.

Uno podría esperar pués hiperinsulinemia e hipoglucemia en aquellos recién nacidos que tuvieron la glucosa del liquido amniótico elevado, considerandose como proceso benigno, de acuerdo a lo oportuno conque se maneje y se - eviten manifestaciones neurologicas permanentes. (6-18-20).

En base a los hallazgos un nivel de glucosa amniótica de 30 mgs/100 ml- después de las 32 semanas de gestación sugiere que el recién nacido, pueda tener mayor riesgo a desarrollar hiperglucemia, mientras que más muestras -- brindan confirmación que los niveles se mantienen estables durante este periodo gestacional; cuando las pacientes tuvieron glucosurias recurrentes como úni ca manifestación anormal del metabolismo de glucosa, por lo que pudiera to-- marse como un paramentro para la determinación del pronóstico.

DEFINICION DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL. - Se define a la hipoglu-- cemia como una concentración de glucosa sanguinea menor de 40 mg/100 ml, - en neonatos de término y de 30 mgs/100 ml, o menos, en prematuros ó en los- recién nacidos pequeños para su edad gestacional. Estas tres desviaciones es-

tándar por debajo de los valores medios de neonatos sanos y alimentados en fecha temprana de los que se ha informado en algunos trabajos (28-36) Algunos autores han definido la hipoglucemia como concentración de azúcar inferior a 30 mgs/100 ml y a 20 mgs/100 ml en neonatos a término y prematuros, respectivamente, en tanto que otros han utilizado 20 mgs/100 ml como requisito para todos los neonatos (34-36).

Aunque la aceptación de cifras más bajas de glucosa como "normales" mejora la relación entre la aparición de síntomas y la presencia del trastorno bioquímico, este sistema puede producir noción falsa, aún no fundada en datos sólidos, de que los neonatos que tienen concentraciones algo más altos de glucosa están libres del peligro de disfunción o lesión neurológica.

Estos niveles se aplican a métodos que determinan glucosa verdadera en sangre para que el diagnóstico no pase inadvertido, se úsara una prueba como la del Clinitest para examinar la orina en busca de una substancia no reductora de glucosa, así como la prueba con reductasa de glucosa (dip-stick) y el método de glucosa oxidasa, para la valoración específica de glucosa en orina y en sangre. El método rápido y práctico para la determinación de glucosa en sangre es por medio del dextrostix, el cual es bastante seguro, con un mínimo error.

INCIDENCIA DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL.- La relación entre hipoglucemia asintomática del recién nacido y alteraciones del sistema nervioso central han sido reportadas por muchos autores. Una alta mortalidad neonatal así como un tardía morbilidad ocurren en el grupo de neonatos que desarrollan hipoglucemia. Una variedad de defectos congénitos, infección congénita y dificultades perinatales pueden presentarse; hay algunas controversias hacerca de que si las anormalidades del SNC es primaria y precede a la hipoglucemia o si la hipoglucemia sea la causa de lesiones al SNC., ambas opiniones pueden ser

válidas, hay pocos argumentos hacerca del pobre resultado en recién nacidos- que tienen primariamente enfermedad del SNC, actualmente hay datos acumulativos que hasta ahora muestran efectos destructivos en el cerebro por la --- persistencia baja de azúcar en sangre. (12-36).

Por otra parte el riesgo asociado con hipoglucemia asintomatica no está bién definida, esto puede ser una relación entre la duración de hipoglucemia -- asintomática y el comienzo de los síntomas; la incidencia de hipoglucemia en - el recién nacido de alto riesgo es difícil de evaluar porque los diferentes criterios para definir hipoglucemia y porque las diferentes poblaciones en los cuneros estudiados, en general, la incidencia varia de 1 a 5% (Pildes y Cols.) Una - alta incidencia ocurren en neonatos con retardo del desarrollo intrauterino: -- 13% manifestando síntomas en las primeras 1 a 2 hrs, después de su nacimiento (14-30-41). Entre hipoglucémicos neonatos, incluso 15% tienen antecedentes- de anomalias cerebrales (4-18-19).

Entre neonatos hipoglucémicos sintomáticos sin convulsiones y neonatos- hipoglucémicos asintomáticos, aproximadamente 75 por 100 y 80 por 100 res-- pectivamente, son normales uno a cuatro años después.

Por lo menos el 50% de los hijos de madres diabéticas presentan hipoglucemia, por lo general entre las 2-4 hrs. de vida; sin embargo menos del 10% - exhibe síntomas y hacia las 6 hrs, la mayoría de ellos estabilizan su glucosa - sanguinea en niveles aceptables, los otros que continuan con síntomas más de- 6-8 hrs. después requieren tratamiento. (4-6-10-42).

CANDIDATOS POSIBLES A PRESENTAR HIPOGLUCEMIA: (18-19)

1.- Niño de bajo peso para su edad gestacional (Sindrome de Malnutrición fetal.

2.- Hiperinsulinismo transitorio del recién nacido:

a).- Hijo de madre diabética.

b).- Eritroblastosis Fetal.

3.- Sistema Nervioso Central (Hemorragia- Infección -Malformaciones - congénitas) 15% Encefalopatias.

4.- Sindrome de Hiperviscocidad.

5.- Hemorragia Suprarrenal.

6.- Agresión por Frio.

La mayor parte de investigadores, estan de acuerdo en que el mecanismo responsable de la hipoglucemia en el hijo de madre diabética son sumamente diferentes que en los pequeños para su edad gestacional. En el primero es debido a hiperinsulinismo y en el segundo por la inadecuada gluconeogenesis - más bién que la función de insulina, por depósitos escasos de glucógeno. Aunque los hijos de madres diabéticas bién nutridos pueden apelar a su adecuado - nivel de glucógeno y en los pequeños para su edad gestacional con pocos carbohidratos y reservas grasas incapaz de mantener un adecuado nivel, de glucosa.

NEUROPATOLOGIA EN LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL TEMPRANA.- Los - cambios anatomopatologicos más tempranos son microvacualización de neuromas posiblemente resultante de tumefacción mitocondrial (15). Estudios en monos rhesus adolescentes indican que ganglios basales, corteza cerebral e hipocampo presentan ataque de manera más uniforme y grave (15). En la porción - neocortical, la región occipitoparietal es más susceptible que el hipocampo. - No hay ataque de células voluminosas en globus pallidus, células de purkinje ni células del asta anterior.

(4) Seis niños afectados por hipoglucemia neonatal: los dos primeros no tratados experimentaron lesión neuronal difusa grave. El ataque respetó relativamente las neuronas de los tubérculos cuadrigéminos inferiores y el com-- plejo vestibular, pero el resto de las neuronas en el sistema nervioso central- experimentaron destrucción prácticamente total. El ataque de la corteza occipital fue mayor que el de la temporal o capas germinativas más profundas. -- También hubo participación grave en neuronas voluminosas en médula espinal, neuroeje y núcleos sensitivos. Los últimos tres pacientes tuvieron hipogluce-- mia benigna tratada, murieron por otras causas y presentaron cambios neuropatologicos benignos e insignificantes.

a).- Microcefalia como secuela de hipoglucemia neonatal grave. (11)

b).- Pérdida neuronal cortical difusa con necrosis seudolaminar en las- capas dos y tres y pérdida neuronal en ganglios basales y talamo.

c).- 17 fallecieron por hipoxia con diferencia insignificante en combinación con los cambios anatomopatologicos con hipoglucemia. (29)

FISIOLOGIA.- Estudios en que se han medido el recambio de glucosa- indican que el indice de producción de glucosa guarda relación lineal con el pe-

so cerebral (14-36) Si bién el cerebro es el órgano principal de utilización de - glucosa en la economía, el volumen encefálico es el factor determinante princi pal de una necesidad de glucosa. Las estimaciones de la producción de glucosa en distintos grupos de edad comprobaron que ocurre disminución gradual de la rapidez relativa de la producción de glucosa según aumenta el peso corporal. - El neonato a término o el prematuro deben producir 6.5 mgs a 8 mgs de glucosa por Kg por minuto, para mantener concentraciones estables de glucosa. Asi pués, el neonato necesita recambio comparativamente mayor de glucosa para - satisfacer las necesidades de azúcar del encefálo comparativamente voluminoso.

FISIOPATOLOGIA. - La hipoglucemia puede encontrarse en una amplia- variedad de estados; en algunas enfermedades que se asocian con hipoglucemia- crónica su presencia es notoria y de fácil reconocimiento, pero en la mayoría- de los casos la hipoglucemia es transitoria y suele seguirse por largos periodos de normoglicemia. Se considera que el 80% de los requerimientos basales de -- glucosa son utilizados por el sistema nervioso central, por lo que éste seria el primer tejido que sufriria por falta de glucosa:

El bajo nivel de la glucosa sanguinea puede ser solo un fenómeno concomitante o un acontecimiento causal, la hipoglucemia es un estado en el que existe un nivel anormalmente bajo de glucosa en sangre, que es la principal hexosa circulante, fisiologicamente de elevada importancia. La célula nerviosa es la - que sufre principalmente caida de la glucemia, a su nivel y bajo la influencia - de la insulina, existen pocas reservas glucogenicas y no hay aumento del consumo de glucosa; las células del cortex son más frágiles y las del tronco cerebral; cuando se agotan las reservas se produce definitivamente lesión degenerativa, - lo que concomitantemente se explicaria el cuadro clínico; con repercusiones --

hemodinamicas secundarias, con disminución del consumo cerebral en oxigeno y desórdenes electroliticas ó metabólicas que pueden repercutir sobre otras -- visceras.

(42-35) Owen comprobó que durante el ayuno prolongado el encefálo es - capaz de emplear cuerpos cetónicos en lugar de glucosa como fuente principal- de energia (ya que los neonatos tienen mayores concentraciones de cuerpos cetónicos plasmáticos). Según las anomalias de la disponibilidad y utilización de- substrato.

Estados concomitantes con hipoglucemia Neonatal: (24-25)

Disminución de la disponibilidad del substrato	Utilización excesiva de substrato.
Niño pequeño para su edad Gestacional.	Hijos de diabéticas.
Niño prematuro "Temprano"	Hiperinsulinismo,
Niño con Insuficiencia placentaria:	Estado de alarma perinatal:
Madre hipertensa.	sepsis neonatal.
Madre toxémica.	Hipoxia.
Errores Innatos del metabolismo de carbohidratos.	Eritroblastosis.
	Policitemia.
	Insuficiencia respiratoria.

El niño pequeño para la edad gestacional es ejemplo del papel de la disminución de la disponibilidad de substrato en la producción de hipoglucemia (33) Estos niños desnutridos tienen cociente alto encefálo e higado, disminución de - la reserva calórica corporal total, deficiencia de glucógeno hepático y aumento de la concentración de algunos aminoácidos y otros precursores gluconeogéni-- cas, lo cual sugiere deficiencia relativa de enzimas gluconeogenicas (19-26). - Puede darse como ejemplo de la hipoglucemia secundaria a utilización anormal de substrato el hijo de la diabética (6-32) este pequeño responde al estimulo de carbohidratos con liberación excesiva de insulina, que produce desaparición rá pida de la glucosa e hipoglucemia reactiva. Los niños con sepsis neonatal reac

cionan al estimulo de carbohidratos con liberación adecuada de insulina, pero tienen aumento de la sensibilidad a la misma, que se manifiesta por indice de desaparición anormalmente rápido de glucosa (38).

Hasta hace poco los niveles bajos de glucosa sanguinea en recién nacidos normales fueron atribuidos a un alto rango de secreción de insulina o hipersensibilidad de los tejidos afectos a la insulina, pero la evidencia de registros directos de plasma-insulina como actividad energética y métodos repetidos de glucosa, curvas de tolerancia de glucosa-insulina sugieren que la glucosa es utilizada más lentamente que en el adulto y que el páncreas es más lento para ocultar insulina en respuesta a una carga de glucosa (5-8-29) Pero estudios recientes han mostrado que la concentración de 17 hidroxicorteroides libres en el plasma aumenta rápidamente después de la administración de HACT en los recién nacidos, puesto que el área de superficie corporal es mayor que en los adultos. Esto puede estar relacionado con el rango de la gluconeogenesis, ya que es relativamente bajo de utilización proteica en los recién nacidos prematuros, ya que los aminoacidos pueden no estar rápidamente disponibles para la sintesis de glucosa durante el periodo neonatal. Pero si la concentración de glucogéno hepático es baja al nacimiento o si el rango de oxidación de glucosa es excepcionalmente alta la concentración de glucosa en sangre caera a niveles bajos no usuales.

Los efectos metabólicos de la hipoglucemia ocurren cuando el suministro de glucosa se torna deficiente en comparación con la demanda metabólica celular. (21-37) Estudios en los cuales se utiliza 2-desoxiglucosa marcada con isótopos radiactivos indican aumento de la captación de glucosa en poblaciones neuronales activas.

La insuficiencia crónica placentaria es una de las más notables características en la fisiopatología de la toxemia-angioespasmo, no solo en la placenta y en otra parte llevan al infarto placentario. Los resultados en deteriorización del metabolismo medio de la madre y del feto como atrazo en el crecimiento fetal; el depósito de glucogeno hepático y grasa en el feto son inadecuados.

Estudios de los mecanismos bioquímicos de la hipoglucemia han comprobado que ocurren sintomas antes que haya disminución importante de la concentración de fosfatos ricos en energia en el encefálo (23) investigaciones recientes indican que el recambio de neurotransmisores disminuye antes que ocurran cambios en substratos ricos en energia (24-31) así pués la concentración neuronal de glucosa no siempre guarda relación con la glucosa en sangre en circunstancias de disfunción neuronal y descubrir concentración normal de azúcar en sangre no asegura que halla suministro adecuado de glucosa dentro del encefálo. Esta diferencia entre la concentración de glucosa en sangre y cerebro puede ser una explicación en la relación variable entre las concentraciones sanguineas bajas de glucosa y los sintomas neurologicos.

PROBLEMA CLINICO DE LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL.- Se acepta en general, que no hay signo o sintoma patognomónico de hipoglucemia (4-19-48); en algunos casos la hipoglucemia sintomática es debida a una bién definida lesión bioquimica como en las enfermedades hepáticas de almacenamiento de glucogeno, intolerancia hereditaria a fructuosa, galactosemia y deficiencia hepática para sintetizar el glucogeno, donde la ausencia de una enzima especifica es responsable por el dañino liberamiento de glucosa en el higado. En casos de intolerancia a leucina, la hipoglucemia es asociada con un gran aumento en la concentración de insulina en el plasma y a la vez. Sin embargo, las manifestaciones clinicas de hipoglucemia no se presentan en incluso 50% de los neonatos con concentra-

ción de glucosa inferior a 20 mgrs por 100 ml., los signos clínicos usualmente aparecen en las primeras 24 hrs o dos o tres días después al nacimiento, aunque pueden ocurrir en las primeras 6 - 8 hrs de vida extrauterina, (la concentración de glucosa en sangre es menor de 20 mgr/100 ml y frecuentemente menor de 10 mgrs/100 ml) ellos incluyen periodos de apnea, temblores en extremidades con reacción al moro abátido, cianosis seguidas de apatia, rechazo al ser alimentados, llanto anormal "poner los ojos en blanco", hipotonia y convulsiones por último coma., sin embargo si los sintomas desaparecen inmediatamente después de la administración de glucosa, es probable suponer que ellos fueron debidos a hipoglucemia. Los signos clinicos de hipoglucemia son frecuentemente observados en recién nacidos prematuros, pequeños para su edad gestacional hijos de madres diabéticas o con enfermedad hemolitica a causa de una gran incapacidad para ocultar la insulina en respuesta a una carga de glucosa - que se encontraba en recién nacidos normales. Por lo tanto el higado es probablemente la principal fuente de glucosa en sangre inmediatamente después al nacimiento.

Otra manifestación neonatal que corresponde dentro del neonato de alto - riesgo estuvo originalmente asociada con pre-eclampsia del embarazo pero ahora es bién conocido que es un factor predisponente por probable insuficiencia placentaria resultante de una malnutrición intrauterina, dando como resultado prematuros o pequeños para su edad gestacional. El sindrome de membrana hialina y agresión por frio son también asociados como un incremento en la tendencia a la hipoglucemia, la cual puede ser responsable de alguno de los sintomas. Pero la hipoglucemia sintomática en periodo neonatal puede también ser verdaderamente idiopática, en que ninguna explicación asociada sea conocida y más de -- 50 casos como esos han sido descritos Neligan-Lubchenco (19-25-26).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

METODOLOGIA DIAGNOSTICA DE LABORATORIO.- La glucosa es lábil en las muestras biológicas y los métodos actuales adolecen de varias fallas que deben evitarse para no ocurrir en errores importantes. (9-20-50).

1.- La glucosa de la sangre capilar puede presentar valores inferiores a las de la sangre venosa a causa de la estasis, a menos que se caliente la extremidad.

2.- Si la sangre se deja en reposo, ocurre glucólisis y la glucosa sanguinea desciende hasta 18 mgs/100 ml/hora a temperatura ambiental. Para evitar este descenso se requiere preservación con fluoruro de sodio, enfriamiento inmediato con hielo, precipitación de proteinas o centrifugado con separación del suero, con respecto al coágulo.

3.- Además de glucosa, la sangre neonatal contiene hasta 60mgs/100ml de sustancias reductoras; por lo tanto, deben emplearse métodos especificos para la glucosa o azúcar verdadera.

4.- Los niveles de glucosa plasmática exceden a las de la sangre total en un 15%.

5.- El dextrostix en particular en manos inexpertas, no es un recurso de selección satisfactoria. Es útil para seguir al recién nacido que esta en tratamiento.

TECNICA DE TOMA Y CONSERVACION DE LA MUESTRA-METODO DEXTROSTIX:

A).- Lo ideal es que la sangre venosa o del talón entibiado o caliente se preserve con desinfectante o con fluoruro de sodio, haciendo masaje suave y libremente de delante a atrás sin presionar la zona elegida.

B).- Puncionar con lanceta en la porción postero-externa del talón en ángulo para la obtención de una buena gota de sangre o muestra.

C). - Aplicar el dextrostix del lado del filtro para recoger la muestra - de sangre y empezar a medir el tiempo apenas la primera gota de sangre caiga sobre la tira reactiva.

D). - A los 60 segundos exactamente, después de depositada la muestra- en la tira reactiva del dextrostix, lavaría con agua cuidadosamente durante 60- segundos.

E). - Posteriormente comparar el calor de la tira reactiva con el que -- aparece en la guía calorimetrica; registrando los hallazgos y referir el infor-- me de la muestra analizada para cuantificar la verdadera hexosa en ese momento.

..... El diagnóstico clinico de alteraciones metabólicas en neonatos es- difícil porque las manifestaciones neurológicas pueden ser ambiguas y a menu-- do coexisten muchos trastornos. Asi pués el diagnóstico depende de comproba- ción por análisis especificos de laboratorio. (4-12-14-25-49)

Los antecedentes y los datos de exploración física de dismadurez, hacen obvio este diagnóstico. En hipoglucemia es imprescindible tanto detectarla co-- mo determinar su etiología. A veces, aunque se establezca el diagnóstico de hipoglucemia, nunca se puede determinar la causa. No hay ningún procedimiento de rutina para el diagnóstico de hipoglucemia, sino que es el conjunto de los -- datos que aporta una buena historia clinica más las pruebas especiales de laboratorio. (22-25-35-40-50).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL EN NEONATOS CON EPISODIOS CLINICOS A HIPOGLUCEMIA.

Sistema Nervioso Central:

Defecto congénito
Traumatismo de parto, anoxia
Infección.
Kernicterus.

Sepsis.
Cardiopatias
- Congénita
- Adquirida,
- Arritmias.

Iatrogénicas
- Drogas a la madre
- Sobrecalentamiento

Hemorragia suprarrenal.
Policitemia
Metabólicas
- Hipocalcemia
- Hiponatremia
- Hipernatremia
- Deficiencia de piridoxina.

Déficit de magnesio.
Uremia.
Hipoglucemia sintomática neonatal. (6-8-10-22-37-43-45)

TRATAMIENTO DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL.

Esta sección parte de que todo aquel recién nacido tiene como fundamento una concentración de glucosa sanguinea menor de 20 mgs%.

Siempre que sea posible, el tratamiento de la hipoglucemia debe estar dirigido hacia la causa especifica, el manejo de la hipoglucemía es un tema complejo porque incluyen diferentes circunstancias, en general todos los recién nacidos hipoglucémicos sintomáticos requieren tratamiento inmediato para mantener la glucosa sanguinea por arriba de 30 mgs%. Cuando es debido a otros problemas graves (Hemorragia al SNC, sepsis) debe tratarse porque puede ser una importante causa secundaria de lesión del SNC., los neonatos asintomáticos que presentan hipoglucemia en muestreos reiterados también deben tratarse (4-6-18-45-47).

MEDIDAS PREVENTIVAS:

- Los niveles de glucosa deben vigilarse cada 1 a 2 hrs al principio del tratamiento, porque puede ocurrir hipo ó hipergiicemia.

- El goteo de glucosa debe disminuirse en forma lenta y paulatina una vez que el neonato tolera la alimentación por V.O., jamás se debe permitir que el goteo termine apresuradamente, porque puede originar una hipoglucemia de rebote y la insulina liberada después de la inyección de glucosa I.V. inhibe la producción de cuerpos cetónicos.

- Los recién nacidos asintomáticos propensos a la hipoglucemia podrán recibir solución glucosada, seguida por alimentación láctea desde las 2-4 hrs de vida extrauterina.

- Glucagón-moviliza las reservas de glucogéno hepático y es eficaz como tratamiento de urgencia en los hijos de madres diabéticas ó en los neonatos con exitroblastosis (a dósis 300 g/Kg/M)

- Al reconocer los sintomas hipoglucémicos, debe comenzarse el tratamiento con urgencia en forma de boto, seguido de inyección I.V. continua de glucosa al 10%.

- A causa de la frecuente aparición de otros trastornos metabólicos deberan buscarse cuidadosamente otras causas susceptibles de tratamiento de disfunción neuronal.

..... La determinación de los niveles de glucosa amniótica puede ser significativos para el pronóstico con sospecha anormal del metabólismo de glucosa.

..... A causa de la indole recurrente de muchos sindromes hipoglucémicos en los recién nacidos, es de importancia crucial obtener sangre para documentar la hipoglucemia antes de emprender el tratamiento con glucosa al 10%.

..... El mantenimiento de los niveles normales de glucosa sérica dependen del equilibrio entre los factores que la tienden a elevar y los que la disminuyen. Son importantes las observaciones cuidadosas del pequeño y las mediciones frecuentes de glucosa sanguinea, en tanto se corrige el trastorno. (4-7-27-34-39).

SECUELAS DE LA HIPOGLUCEMIA:

Las secuelas de hipoglucemia son más frecuentes después de la hipoglucemia sintomática que trás la asintomática. Sin embargo, es difícil de valorar el peligro de la hipoglucemia para un pequeño en particular, por diversos motivos:

Entre hipoglucémicos neonatos, incluso 15% tienen antecedentes de anomalías cerebrales (23-34).

Además a menudo se acompañan de otros trastornos metabólicos que pueden contribuir al resultado definitivo (9-44). Por último, el diagnóstico y el tratamiento tempranos de la hipoglucemia disminunuirán la frecuencia de las secuelas de la misma.

Se ha informado como secuelas de la hipoglucemia encefalopatias caracterizadas por combinaciones variables de retardo mental, trastornos convulsivos, espasmos y ataxia (42-44-48).

El factor determinante más crítico para la aparición de sintomas neurológicas en la hipoglucemia neonatal, es la duración de este estado y como corolario el tiempo trascurrido antes de emprender el tratamiento.

TRATAMIENTO CONVENCIONAL.

- Durante el periodo agudo de hipoglucemia (se efectuan determinaciones de glucosa sérica cada 2 a 4 hrs.)
- Inmediato: 1 a 2 mlKg IV Dextrosa al 50% ó bién 2 a 3 ml/Kg IV dextrosa al 20% (75 a 85 ml/Kg/dfa)
- Mantenimiento: 75 a 85 ml/Kg/24 hrs. de dextrosa al 15% en las primeras 48 hrs, continuando con dextrosa al 10% en solución salina al - 0.2% (100 a 110 ml/Kg/24 hrs.)
- La alimentación por V.O. se instala tan pronto como sea posible.
- Corticoides: Si la glucosa sanguinea continuá por debajo de 30 mgs/100 ml entre las 6 y 12 hrs de tratamiento con glucosa I.V., agregese Hi-

drocortisona: 5 mgs/Kg/12 hrs ó bién ACTH 4 U/Ka 12 hrs,). (4-18-31-37-47)

PRONOSTICO.- En terminos generales, es imposible hablar de pronóstico en los pacientes que presentan hipoglucemia, ya que esto es muy variable. En general el pronóstico es más malo mientrás más pequeño sea el niño, mientras más grave sea la hipoglucemia y más difícil su control. En general también es más malo en el niño dismaduro y en el que presenta hiperinsulinismo. Finalmente el pronóstico depende también de la rapidez con que se hace el diagnóstico y se controlan las crisis de hipoglucemia.

La Hipoglucemia es un episodio grave del neonato que sino se trata puede provocar todos los grados de lesiones al S.N.C., inclusive muerte.

El seguimiento a largo plazo de recién nacidos con hipoglucemia neonatal sintomática transitoria revela una incidencia de 30 al 50% de compromiso neurologico ydel 10% de hipoglucemia recurrente. Sin embargo en los tratados con energia, los cocientes intelectuales medios y las tallas no difieren mayormente con respecto a testigos no hipoglucémicos similares. Los recién nacidos hipoglucémicos asintomáticos evolucionan bién. También sucede lo mismo con los hipoglucémicos acompaña a un error congénito del metabolismo, en cambio ó se presenta con el sindrome de Beck With., el pronóstico es muy malo. (3-5-7-21-27-28-31).

BIBLIOGRAFIA

1.- Arthur C. Guyton, Levine R.: "Concerning the mechanism of insulim action Diabetes" 10: 421, 1961

2.- Morgan, H. E. Henderson, M.J., Regan D.M. y Park, C.R., Arthur C.- Guyton "Regulatión of glucose uptake in muscle, I. The efects of insulin - and anoxia on glucose transport and phosphorylatión in the insolated perfused heart of normal rats" J. Biol. Chem 236, 253., 1961.

3.- Park C. R. Reinwein, D., Henderson M.J. Cadenas, E. y Morgan H.E.- "The actión of insulin on the transport of glucose through the cell membra" Amer j. Med 26, 674, 1959.

4.- Beard, A. Corblath, M. Gentz, J. y Cols.: "Neonatal hypoglycemia a discussión" J. Pediat 79, 314, 1971.

5.- R.S. Pildes, M.D., Daksha A. Patel, M. D., and Menachem Nitzan, M.- D. "Glucose disappearance rate in symptomatic neonatal hypoglycemia" - Pediatrics 52, 75., 1973.

6.- Corblath, M., and Schwartz, R.: "Disorders of Carbohydrate Metabolism in newborn Philadelphia" W.B. Saunders Co. 1966.

7.- Cornblath M., Segal, S. and Smith, C.A.: "Carbohydrate and energy metabolism in the newborn an international exploratión" Pediatrics 39, 582, 1967.

8.- Combs, J., Grunt, J. y Brondt, I.: "New Syndrome of neonatal hypoglycemia" new Eng. J. Med., 275, 236, 1966.

9.- Ek, J. y Daae, L.: "Whole blood glucose determinatión in newborn infants, Comparisión and evaluatión of live different methods" Acta Paediat. Scond 56, 461, 1967.

10.- Farguhar, J.: "Metabolic changes in the infant of the diabetic mother" --- Pediat Clin. N. Amer., 12, 743., 1965.

11.- Barker B.Q.: "The neuropathological effects of anoxia and hypoglycemia - in the newborn." Rev. Med. Child Neurol 9: 544., 1967.

12.- Guthrie, R., Van Leeuwen, G. y Glenn, L.: "The frequency of asymtomatic hypoglycemia in higy- risk newborn infants" Pediatrics, 46, 933, 1970.

13.- Hawortk J.: "Carbohydrate metabolism in the fetus and the newborn" Pe-- diat Clin. Nor. Amer. 12, 573, 1965.

14.- Bier D.M. Leake K. D. Arnold, K.J.: "Glucose production rates in infancy and child hood". Pediat. Res. 10, 405., 1976.

15.- Brierley J. B., Brown A.W., and Meldrum, B.S. "The neuropathology of insulin induced hypoglycemia in a primate (M. Mulatta) Topography and cellular nature. In Brierley J.D. and Meldrum B.S. (eds) Brain Hypoxia.- Philadelphia J.B. Lippincott 1971, p. 207.

16.- Mintz, D., Chez, R. y Harger, E., III.: "Fetal insulin and growth hormone metabolism in the subhuman primate" J. Clin. Invest. 48, 176., - 1969.

17.- Obenshain, S., Adam, P.: King K y Cols.,: "Human fetal insulin response to sustained maternal hypoglycemia" New. Eng. J. Med., 278, 1163, 1968.

18.- Cornblath, M. Joassin, G. Weisskopt, B.: "Et al Hipoglycemia in the newborn" Pediat Clin. North. Amer. 13, 905, 1966.

19.- Cornblath M. Wybregt, H., Beans G. S., et al "Symptomatic neonatal hypoglycemia" Pediatrics 33, 388., 1964.

20.- Ditchborn R. K., Wilkinson, R. H., Davies., PA et al "Plasma glucose - levels in infants weighing 2500 g and less fed inmediately after birth with-breast milk biol neonate., 11., 29. 1967.

21.- Dulfy T.E. Howse, D.C. and Plum F. "Cerebral energy metabolism during experimental status epilepticus" J. Neurochem., 24: 925, 1975.

22.- Etheridge, J. E. and Millichap J.G. "Hypoglycemia and seizures in childhood neurology" 14., 397... 1964.

23.- Ferrendelli, J. A. and Chang, M. Brain "Metabolism during hypoglycemia" Arch. Neurol 28, 173... 1973.

24.- Gibson G. E. and Blass J. P. "Impaired synthesis of acetulcholine in brain accompanying wild hipoxia and hypoglycemia" J. Neurochem 27, 37, 1976.

25.- Haworth J. C. Coodin F. J. Finkel K.C. et al "Hypoglycemia associated - with symptomas in the newborn period Canad" Med. Assoc. J. 88, 23, -- 1963.

26.- Haymond M.W. Karl I. E. and Pagliara A. S.: "Increased gluconeogenic-substrates in the small- for- gestational- age infants" New. Eng. J. Med. 291, 322., 1974.

27.- Knoblock, H. Sotos, J. F, Sherard, E.S. etal "Prognostic and etiologic -- factors in hypoglycemia" J. Pediat. 70, 876., 1967.

28.- Ingrom TTS. Stark G. D. and Blackbum I.: "Ataxia and other neurological disorders as sequels of severe hypoclycemia in childrood brain" Brain 90, 851., 1967.

29.- Laurence, K. M. and Griffiths, A. D. "Hypoglycemia in the newborn" Arch Dis. Child. 49, 76., 1974.

30.- Lubchenco, L. D. and Bard H. "Incidence of hypoglycemia in newborn re--- fants classified by birth weigth and gestational age" Pediatrics 47 831 1971.

31.- Mayman C. I. and Tijerina M. L.: "The effect of hypoglycemia on energy --- reserves in adult and newborn brain In Brierley J. B. and Meldrum B. S. --- (eds) Brain Hypoxia Philadelphia J. B." Lippincott 1971 pág. 242.

32.- Mestyan J. Soltesy, G. Schultz Ketal; "Hyperaminoacidemia due to tke - --- acumulatión of gluconeogenic amino acid precursors in hypoglycemia small for gestational age infants" J. Pediat. 87., 409... 1975.

33.- Neligan, G. A. Robson, E. and Watson J.: "Hypoglucemia in the newborn- Asequel of intrauterine malnutritión" Lancet I: 1282 1963.

34.- Nervez C.T., Shott, R.J., Bergstrom, W.H. et al.: "Prophylaxis against- hypocalcemia in low - birth - weigth infants requering bicarbonate infusión" J. Pediat. 87, 439... 1975.

35.- Patel, M.S., Johnson, C. A., Rajan, R., et al.: "The metabolism of ketone bodies in developing human brain: development of ketone utilizina ensumes - and ketone bodiez as precursors for lipid syntests" j. Neurochem 25, 905.

36.- Pildes R., Forbes, A.E. O'Connor, S.M. et al "The incidence of neonatal - hypoglycemia -A completed surney" J. Pediat 70., 76... 1969.

37.- Wasterlain C.E. and Duffy T.E.: "Neonatal Status epilepticus decreasein - brain glucose without decrease in bood glucose" Neurology 25, 365 ... 1975.

38.- Yeung C. Y. Lee, W. Y. and Yeang C. M.: "Glucose disappearance rate in neonatal infectión" J. Pediat. 82, 486, 1973.

39.- Gary P. Wood, M. D. Donald M. Sherline, M. D.: "Amniotic fluid glucose A maternal, fetal and neonatal correlatión" Obstet Gynecol 41, 323, 1973.

40.- Pedersen, J.: "Glucose content of the amniotic fluid in diabetic pregnan--- cieas" Acta Endocrinol 15, 342., 1954.

41.- Lula O. Lubchenco, M. D., and Harry Bard, M.D.: "Incidence of hypoglycemia in newborn infants classified by bierth weith and gestational age" Pediatrics Vol. 47 No. 5 May. 1971.

42.- Adam, P. A.S., Raiha, N. Rahiala E. etal.: "Oxidatión of glucose and D. B. OH butyrate by the early human fetal brain" Acta Paediat Scand 64, 17 1975.

43.- Raivio K.O.: "Factors affecting the development of symptoms in neonatal hypoglycemia" Ann Paediatrics Fenn. I:105... 1969.

44.- Chantler C. Baunn J.D., Norman D.A.: "Dextrostix in the diagnosis of - neonatal hypoglycemia" Lancet 11 1395... 1967.

45.- Young C.: "Hypoglycemia in neonatal sepsis" J. Pediat. 77, 812... 1970.

46.- Mizrahi, A. London, R. y Gribetz, D. "Neonatal hypoglycemia: its causes and treatement" New Eng. J.Med. 278, 1163 1968.

47.- Campbell, M.A., Ferguson, I.C. Hutchinson, J.H., and Kerr M.M.: - -- "Diagnosis and treatement of hypoglycemia in the newborn" Arch Dis Child 42 353... 1967.

48.- Fluge, G.: "Clinical Aspects of neonatal hypoglycemia" Acta Pediatrics No. 63: 6, 826, 32 Nov. 1975.

49.- Harver Dr. et, al.: "The use of dextrostix and dextrostix reflectone meters in the diagnosis of neonatal hypoglycemia" J. Pediat y Perinat. Med. 4:2, -- 106... 10 1976.

50.- For Re. Et, al.: "Sources of error in glucose determinatión in neonatal - - blood by glucose oxidase methods incluiding, dextrostix" A.M.J. Clin. Patho logy 66: 4. 658 66 Oc. 1976.