

Carlos Arturo Gianantonio y sus aportes al conocimiento del Síndrome Urémico Hemolítico

JULIÁN BATTOLLA^a

Resumen

Durante la segunda mitad del siglo XX, el médico argentino Carlos Arturo Gianantonio gestó una "nueva pediatría argentina" construida sobre fundamentos científicos, procurando mejorar tanto la formación del pediatra como el cuidado del niño y su familia con una visión integradora. La agudeza de su observación clínica, el pensamiento crítico y su sólida formación le permitieron a Gianantonio describir a partir de 1957 una nueva afección, el Síndrome Urémico Hemolítico (SUH), de dificultosa diferenciación hasta ese entonces, que afectaba a nuestros niños y presentaba alta mortalidad. La Argentina fue el país que presentó la más alta incidencia de esta patología. Si bien su primera descripción fue realizada por Gasser en 1955 bajo el nombre de síndrome hemolítico uremígeno, Gianantonio amplió y profundizó los aportes originales realizados, lo que permitió una mejor comprensión del cuadro clínico, el tratamiento y pronóstico del SUH, que le valieron reconocimiento mundial.

INTRODUCCIÓN

El propósito de trabajo es el de exponer los aportes del médico pediatra argentino Carlos Arturo Gianantonio al conocimiento del Síndrome Urémico Hemolítico (SUH). Las fuentes bibliográficas consultadas corresponden principalmente a sus publicaciones originales sobre el SUH. Las mismas fueron comparadas con otros trabajos contemporáneos y textos de referencia que permiten poder entender la trascendencia de sus investigaciones.

Es importante destacar que los aportes de Carlos A. Gianantonio a la pediatría argentina, no se limitan sólo al conocimiento del SUH, sino que desarrolló un

modelo de pediatría construido sobre fundamentos científicos y con una visión integradora del niño y la familia. En otras palabras, fue de los principales gestores de la pediatría moderna argentina: Médico y Maestro de la Pediatría Argentina.

Sus orígenes

Hijo de Arturo Gianantonio y Ana María Donati, Carlos Arturo Gianantonio nació el 19 de agosto de 1926, en Martínez, provincia de Buenos Aires. Realizó sus estudios primarios en el Colegio Castro Murita de Belgrano y los secundarios en el Colegio Salesiano Santa Isabel, finalizando con medalla de oro.

Sus estudios universitarios los realizó en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y las prácticas en los Hospitales de Tigre, Clínicas, Pirovano, Argerich y Gutiérrez. Siendo estudiante recibió el Premio Oliveira César de Wilde al mejor estudiante de todos los hospitales de la ciudad de Buenos Aires. En 1955 se recibió de médico y viaja luego a los Estados Unidos con una beca en el *St. Christopher's Hospital for Children*, en el Servicio de Pediatría de Waldo Nelson.

De regreso en la Argentina, en 1958 desarrolló la residencia de pediatría en el Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" y junto con un grupo de voluntarios jóvenes profesionales, en la Sala I de Clínica Pediátrica, bajo la Jefatura del Dr. Raúl Maggi para luego plasmar esta idea revolucionaria en todo el Hospital.¹

EL SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

En la década del '50 aparece una nueva afección, de dificultosa diferenciación como entidad nosológica, por lo que su tratamiento era ineficaz y su pronóstico sombrío. Había mucho por saber acerca de esta patología que afectaba a la infancia y

a. Médico Pediatra. Comité de Docencia e Investigación, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"
jbattolla@yahoo.com.ar

tenía una alta mortalidad. Si bien su distribución era mundial, Argentina fue el país donde se presentó la más alta incidencia. Era la primera causa de insuficiencia renal aguda en lactantes y primera infancia. Su primera descripción fue realizada por Gasser, Gautier, Steck y Siebenmann en 1955 bajo el nombre de Síndrome Hemolítico Uremiígeno. Fueron descritas las manifestaciones clínicas, anatomopatológicas y hematológicas en cinco pacientes pediátricos: hemólisis, nefropatía, trombocitopenia y convulsiones, hallazgos encontrados en pacientes que fallecieron y presentaron en sus necropsias necrosis cortical renal bilateral.²

En el Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" de la Ciudad de Buenos Aires, se iniciaron las primeras investigaciones hacia fines de la década del '50 en el recién inaugurado Servicio de Metabolismo y Nefrología. El equipo estaba conformado por: Vitacco, Margarita; Mendilaharsu, Javier; Mendilaharsu, Fernando; Rutty, Arnaldo y Gianantonio, Carlos A. Fue así que ese grupo de jóvenes profesionales inquietos, liderado por Carlos A. Gianantonio instaló primero un Laboratorio de Metabolismo, desarrollando técnicas que permitieron conocer en profundidad estas y otras enfermedades.

A los pocos años, el Dr. Cáceres, jefe de la sala de cirugía, les ofreció un sector con ocho camas y con el del tiempo fueron creciendo, por lo que se les otorgó una sala de internación, que pasó a llamarse Servicio de Metabolismo y Nefrología. Fue así posible profundizar las investigaciones, crecer e implementar procedimientos hasta concretar la práctica en ese entonces de difícil realización, como es la diálisis peritoneal en pediatría. El Dr. Arnaldo Rutty relató cómo fueron estos inicios:

"... Allí nació lo que después fue el descubrimiento de una enfermedad, que estaba en danza desde hacía años, que fue el Síndrome Urémico Hemolítico." "... Estábamos cansados de internar chicos que se morían tres o cuatro días después con ureas elevadas, tanto es así que le pedimos una uremia de contrabando a un chico y se la mostramos a una doctora que decía que tenía una encefalitis; ese niño también tenía urea alta y en realidad era una encefalopatía hipertensiva o urémica. Por lo que hicimos, nos llevamos el reto más grande de mi vida y casi la expulsión del Hospital. Ese episodio

pasó desapercibido y el que se dio cuenta de que realmente era una enfermedad que no estaba descrita en ese momento en los libros, fue Gianantonio".¹

Sus aportes al conocimiento del SUH

"No one in the world has seen and treated more cases of HUS than Carlos Gianantonio from Buenos Aires, Argentina. His contributions are all the more noteworthy when one takes into consideration the difficult circumstances under which he has worked and studied. Everything was in short supply-facilities, money, contact with the outside world. Indeed, for a time, he was unable to have access to current medical journals. His significant contributions, which now span nearly 30 years, were made despite a very heavy working load as a pediatrician." (Kaplan)²

La agudeza de su observación clínica, el pensamiento crítico y su sólida formación le permitieron a Gianantonio dar cuenta de una nueva enfermedad que empezaba a presentarse en forma de pequeños brotes y se manifestaba en bebés previamente sanos. Fiebre, vómitos y diarrea, frecuentemente sanguinolenta, eran los síntomas iniciales, seguido de 2 a 6 días de melena y hematemesis, oliguria, palidez creciente, somnolencia, hipertensión arterial, estupor y finalizando en algunos casos en insuficiencia renal aguda o coma, con una mortalidad del 39,2%.

Estas primeras observaciones fueron publicadas por Gianantonio en el año 1962 en *The Journal of Pediatrics*, bajo el título *"Acute renal failure in infancy and childhood"*. Allí relata su experiencia en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de 41 pacientes con falla renal aguda, de los cuales incluyó 28 bajo el nombre de Síndrome Urémico Hemolítico, por la semejanza al cuadro clínico descrito por Gasser en 1955.³

Hasta ese momento pocos eran los casos publicados en la literatura mundial, una revisión realizada por Leikin en 1964, informaba 43 casos en Norteamérica, Europa, África y Australia.⁴ Ese mismo año Gianantonio⁵ y colaboradores publicaron el seguimiento de 58 pacientes a lo largo de 6 años, siendo la serie más grande hasta el momento, realizando aportes a su comprensión fisiopatológica. Describió la edad promedio de presentación, la ausencia de afección renal previa, y debido a la falta de eviden-

cias microbiológicas demostró asimismo la no relación con la glomerulonefritis aguda. Evidenció que las condiciones sociales, manifestadas a través de las condiciones sanitarias, no estaban relacionadas significativamente con la posibilidad de adquirir la enfermedad. Adecuó un tratamiento a los hallazgos bioquímicos y hematológicos, logrando descender la mortalidad de un 50% de niños entre 1955-1959 al 7,5% en 1962. Relacionó los diferentes grados de compromiso renal hallados en la anatomía patológica como distintas expresiones de severidad de una misma enfermedad y no diferentes entidades nosológicas, como algunos manifestaban.^{2,6} Y si bien ya existía documentación clínica y anatomopatológica del síndrome antes de 1950, para Gianantonio: "... la definición de su real frecuencia recién fue posible a partir de 1960, cuando coincidió la demostración de la anormalidad hematológica con una mayor posibilidad de sobrevivida de los pacientes debido al tratamiento correcto de la insuficiencia renal aguda".⁷

Desde las primeras descripciones de la enfermedad, se consideraron distintas hipótesis etiológicas, y los agentes infecciosos fueron los más estudiados. En 1963 Norma Mettler, Carlos Gianantonio y Armando Parodi lograron aislar en la sangre de pacientes con SUH el virus Portillo, antigénicamente relacionado al virus Junín, proponiendo la posible etiología viral.⁸ La asociación definitiva nunca se logró hallar y años más tarde esta teoría queda en el olvido al demostrar Mohamed Karmali la asociación entre SUH y verocitotoxina producida por *E. Coli* en la materia fecal en el año 1983, confirmándose la etiología bacteriana del síndrome.¹

Tres años más tarde, Gianantonio y De Cristófano lograron demostrar en el Hospital Italiano de la Ciudad de Buenos Aires la relación de verotoxina libre en materia fecal y SUH descubierta por Karmali.⁹ Ese mismo año la Dra. Novillo, del Instituto Malbrán y Luis Voyer y colaboradores, del Hospital Pedro de Elizalde, presentaron en el VI Congreso Argentino de Nefrología realizado en Buenos Aires, el primer estudio en La Argentina sobre la posible asociación entre SUH y presencia de verotoxina libre en materia fecal y anticuerpos neutralizantes anti-verotoxina en sangre periférica.¹⁰

Con el advenimiento del SUH aumen-

taron los casos de insuficiencia renal aguda, de presentación no muy frecuente en pediatría hasta ese momento. La implementación de la diálisis peritoneal intermitente –terapéutica introducida en el país por Gianantonio–, logró reducir la mortalidad. En 1963 publicó junto a sus colaboradores, con un subsidio del CONyCET, su experiencia en la utilización de diálisis peritoneal en 7 pacientes; 6 de ellos tenían SUH, con fallo renal agudo que no habían respondido al tratamiento conservador. Realizó una descripción detallada del procedimiento, dio a conocer los problemas más frecuentes encontrados y la importancia de la implementación precoz del método.¹¹ Este trabajo es considerado por Bernard S. Kaplan como uno de los aportes más importantes que contribuyeron a la comprensión del SUH.²

El uso de terapéutica anticoagulante en el SUH durante el período agudo ha sido controversial. En la década del '70 se realizaron los primeros estudios acerca del uso de heparina en esta afección. En 1973 Gianantonio, Sánchez Ávalos y Vitacco demostraron en pacientes graves, que el tratamiento con heparina y el dextrán no era beneficioso y alertaron sobre los riesgos de severas complicaciones hemorrágicas.^{11,12} Sin embargo, esta terapia fue eficaz en un estudio llevado a cabo al año siguiente por Willem Proesmans en Bélgica, que logró una mayor sobrevivencia.¹ A partir de ese momento surgen distintas líneas de investigaciones sobre el uso de anticoagulantes, que al no poder demostrar sus beneficios quedaron en desuso.¹³

Gianantonio y su equipo publicaron numerosos trabajos científicos en importantes revistas internacionales obteniendo el reconocimiento mundial. Hay dos publicaciones de importante repercusión por sus aportes originales a la comprensión del SUH.

Una de ellas, publicada en 1968, habiendo pasado 6 años de su primera publicación,³ dió a conocer el estado renal de 76 pacientes que, luego de la fase aguda, fueron seguidos a lo largo de los años. Demostraron que la severidad del episodio agudo estaba definida por la duración de la oliguria, y su consecuencia sobre el riñón a largo plazo. Demostraron que el SUH producía en algunos niños fallo renal crónico, manifestándose clínicamente a través de la persistencia o aparición tardía de la hiper-

tensión arterial y en una disminución de la función renal.¹⁴ Estos hallazgos permitieron una mejor comprensión del pronóstico de la enfermedad.

El segundo trabajo publicado en 1973, describe las características clínicas y patológicas del episodio agudo en 678 pacientes tratados en el Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez",¹⁵ siendo la serie más larga estudiada en el mundo.

CONCLUSIONES

Carlos A. Gianantonio ha realizado importantes aportes originales al conocimiento del SUH. Cabe destacar que sus logros se obtuvieron bajo condiciones "no ideales" para un investigador, sobre todo por la falta de apoyo económico. Su agudeza visual, pensamiento crítico y sus sólidos conocimientos le permitieron identificar esta nueva entidad clínica y hacer una descripción detallada acerca de las manifestaciones clínicas, que fueron fundamentales ya que reunió en sus primeros trabajos más pacientes que la suma de los publicados en el mundo por sus contemporáneos. Identificó que el grado de compromiso renal agudo era un factor importantísimo en el pronóstico del enfermo a largo plazo.

Implementó la diálisis peritoneal intermitente en forma temprana logrando una mejor sobrevida en sus pacientes y se opuso al uso de anticoagulantes por su falta de eficacia y las complicaciones. Si bien sus estudios sobre una probable etiología viral fueron descartados más adelante, sus aportes al conocimiento del SUH le han valido el reconocimiento de sus pares tanto a nivel local como mundial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jankilevich A. Carlos Gianantonio en el 25° del Departamento de Pediatría del Hospital Italiano. Hospital y Comunidad. Vol. 5. N° 5. Año 5. Octubre-noviembre 2002.
2. Kaplan BS, Trompeter RS, Moake L. (Editors). Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. New York, Marcel Inc., 1992.
3. Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharzu F, Mendilaharzu J, Ruty A. Acute renal failure in infancy and childhood. *J Pediatr* 61;660: 1962.
4. Leikin L. Sanford. Aspectos hematológicos de las nefropatías. *Clin. Pediat* Agosto, 1964.
5. Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharzu F, Gallo G. The hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 64;478:1964.
6. Brain MC, Dacie JV, Hourihane OB. Microangiopathic Haemolytic Anaemia: The Possible Role of vascular Lesions in Pathogenesis. *Brit J Haem* 1962;8:358.
7. Gianantonio C. Cinco preguntas sobre el Síndrome Urémico Hemolítico. Revista del Hospital de Niños. Año VII. N° 28, diciembre 1965.
8. Mettler N, Gianantonio CA, Parodi AS. Aislamiento del agente causal del Síndrome Urémico Hemolítico. *Medicina*. Vol 23. N°3; 139-142, 1963.
9. De Cristófano MA, Fayad A, Ferraris JR, Cortinez C, Ramirez J, Ascione A, Gianantonio CA. Síndrome Urémico Hemolítico de la infancia. Su relación con la presencia de Verotoxina libre fecal. *Arch Arg Pediatr* 84:339. 1986.
10. Novillo A, Voyer L, Cravioto R, Freire M, Corti S, Castaño G, Wainstein R, Quadri B, Binsztein N. Asociación de citotoxina en materia fecal y antitoxina circulante en el SUH. VI Congr. Arg. Nefrol. Buenos Aires. 12-18/10/86.
11. Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharzu F, Ruty A, Mendilaharzu J. Diálisis peritoneal en niños con fallo renal agudo. *Medicina* Vol. 23. N° 2. 93-101:1963.
12. Vitacco M, Sánchez Ávalos JC, Gianantonio CA. Tratamiento anticoagulante en el síndrome urémico hemolítico. *Medicina*. Vol. XXX. 1970; N°1:76-77.
13. Voyer LE. Síndrome Urémico Hemolítico. Buenos Aires, Lopez Editores, 1996.
14. Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharzu F, Gallo G. The hemolytic-uremic syndrome. Renal status of 76 pacientes at the long-term follow up. *J Pediatr* 1968;72:757.
15. Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharzu F, Gallo GE, Sojo ET. The Hemolytic-Uremic Syndrome. *Nephron* 1973;11:174-192.