

HISTORIA NATURAL DEL ASMA

Tucson, EE.UU.

Estudios longitudinales recientes brindan nueva información sobre la patogenia y progresión natural del asma.

Pediatrics 109(2):362-367, 2002

Autor:

Martínez FD

Institución/es participante/s en la investigación:

University of Arizona, Tucson, EE.UU.

Título original:

[Development of Wheezing Disorders and Asthma in Preschool Children]

Título en castellano:

Desarrollo de Obstrucción Bronquial y Asma en Niños Preescolares

La identificación de distintos fenotipos y de factores de riesgo seguramente permitirá un mejor manejo de los pacientes.

Introducción

Si bien aún se desconocen múltiples aspectos de la historia natural del asma, los estudios longitudinales recientes revelan información sustancial acerca de la patogenia y la evolución natural. El asma es una enfermedad heterogénea con signos y síntomas que varían de un individuo a otro y en un mismo sujeto a lo largo del tiempo. Algunas características de la patología en la niñez persisten en la edad adulta, y aunque en algunos casos es posible la remisión completa, por lo general se trata de una entidad progresiva en muchos niños, particularmente en aquellos con asma grave.

Patrón de expresión de asma en la niñez y en la edad adulta

En 1964 se inició un estudio longitudinal en Melbourne, Australia. A partir de la cohorte inicial de 30 mil niños, 401 fueron reevaluados a los 7 años y luego cada 7 años hasta los 35 años de edad. En ese momento los participantes se categorizaron en cuatro grupos: sin asma reciente (sin broncoespasmo desde 3 años o más antes de la evaluación), broncoespasmo infrecuente (sibilancias en los últimos 3 años pero no en los 3 meses anteriores), asma frecuente (sibilancias menos de una vez por semana en los 3 meses anteriores) y asma persistente (sibilancias al menos una vez por semana en los últimos 3 meses).

La valoración sintomática a los 35 años se comparó con la categorización entre los 7 y 10 años. Se comprobó que, entre los 65 pacientes con bronquitis espasmódica leve a los 7 años, el 77% no tenía síntomas a los 35; y sólo el 23% tenía asma frecuente o persistente a esa edad. De la misma manera, de 98 pacientes con asma a los 7 años, el 50% no presentaba la enfermedad en la edad adulta, mientras que la otra mitad refería asma frecuente o persistente a los 35 años. Llamativamente, el 75% de los niños con asma grave a los 10 años tenía asma frecuente o persistente a los 35 años.

Según muestran estos resultados, en un gran porcentaje de pacientes el asma no remite y, cuanto mayor la gravedad, menor la posibilidad de remisión espontánea. El seguimiento permitió comprobar que la presencia de asma o asma grave a los 7 años se asoció con mayor deterioro de la funcionalidad respiratoria. En cambio, los participantes que a los 7 años se categorizaron con patología leve no tuvieron evidencia de obstrucción bronquial a los 35 años. De este modo, se constató que el patrón de broncoespasmo y asma en etapas tempranas de la vida habitualmente persiste en la edad adulta. Por último, se comprobó que la pérdida más importante de la función respiratoria ocurre fundamentalmente entre el año y los 6 años después del nacimiento.

Fenotipos de asma Broncoespasmo precoz transitorio (BPT)

En la mayoría de los niños el BPT remite hacia los 3 años de vida. Habitualmente, este patrón no se asocia con historia familiar positiva o con sensibilización alérgica. Se constató que los niños con BPT no tienen mayor prevalencia de hiperreactividad a la metacolina o variabilidad positiva del pico de flujo a los 11 años. La prematuridad y la exposición a otros hermanos y otros niños en guarderías parecen ser factores de riesgo de BPT; y el tabaquismo materno durante la gestación y la exposición posnatal al humo del

tabaco aumenta el riesgo en niños de menos de 3 años.

Asma no atópica (ANA)

La mayoría de los niños en edad escolar con asma tiene historia de obstrucción de la vía aérea durante los 2 o 3 primeros años de vida. La causa más frecuente son las infecciones virales, predominantemente las causadas por el virus respiratorio sincicial (VRS). El objetivo del estudio prospectivo de Tucson fue determinar si las infecciones del tracto respiratorio inferior por el VRS se representan un factor de riesgo de persistencia de asma.

En 207 de 472 niños (43.9%) se documentó infección por VRS; en el 14.4% se observó infección por virus parainfluenza, y en un porcentaje similar se comprobó infección por otros patógenos (adenovirus, influenza, Chlamydia, citomegalovirus, rinovirus, bacterias). En el 27.3% de los pacientes no se identificó ningún patógeno. El estudio mostró que las infecciones por VRS incrementan de manera significativa el riesgo de ANA durante los primeros 10 años de vida; pero el riesgo desciende con la edad y desaparece hacia los 13 años.

La infección por el VRS durante los 3 primeros años de edad no se asoció, en el transcurso de los años, con mayor riesgo de positividad cutánea a alérgenos ni con mayor nivel de IgE en comparación con otras infecciones del tracto respiratorio. No se identificó ninguna relación entre la infección del tracto inferior por VRS y sensibilización alérgica, independientemente de la historia familiar de asma. Los niños que adquirieron la infección por VRS antes de los 3 años tuvieron un flujo espiratorio forzado en el primer segundo significativamente más bajo que aquellos sin este antecedente infeccioso. Fue más probable que los pacientes infectados respondieran favorablemente a los broncodilatadores.

Aunque la investigación futura será importante para definir las alteraciones de la función pulmonar secundarias a la infección por VRS, el estudio de Tucson permitió obtener dos conclusiones esenciales. En primer lugar, si bien la infección por el VRS es un factor de riesgo de sibilancias en la infancia, la patología remite en la mayoría de los niños hacia los 13 años. En segundo término, la relación entre infección y broncoespasmo hasta esa edad no parece asociarse con mayor riesgo de sensibilización alérgica.

Asma atópica (AA)

Más de la mitad de los casos de asma persistente comienza antes de los 3 años y el 80% lo hace antes de los 6. El inicio antes de los 3 años se asocia con patología más grave y con mayor hiperreactividad bronquial. Los enfermos con asma de inicio precoz tienen deterioro funcional más significativo; las modificaciones decisivas de la vía bronquial parecen ocurrir en esta etapa crucial de la vida. El asma de inicio precoz se asocia con atopia, predisposición genética a desarrollar sensibilización a alérgenos, que a su vez parece cumplir un papel importante en la persistencia del asma.

Un estudio realizado en casi 400 niños de Australia, de 8 a 10 años, sometidos a pruebas cutáneas con un panel de 13 aeroalérgenos permitió separar a los participantes en tres grupos según la sensibilización estuviera presente antes del reclutamiento, no hubiera sensibilización o la misma apareciera en el transcurso del estudio. La prevalencia de asma persistente fue similar en niños de las dos últimas categorías mencionadas.

Por el contrario, los infantes sensibilizados al inicio del estudio tuvieron mayor prevalencia de síntomas respiratorios y riesgo significativamente más alto de desarrollar asma respecto de los otros dos grupos. Los resultados, señala el autor, ponen de manifiesto la importancia de la sensibilización alérgica precoz en la persistencia de la enfermedad bronquial obstructiva.

Se han identificado recientemente diversos factores que reducirían el riesgo de sensibilización alérgica: el mayor contacto con otros niños, mascotas domésticas y animales de granja parecería conferir un papel protector. En 412 niños de Suecia, la exposición a mascotas durante el primer año de vida se asoció con menor incidencia de rinitis alérgica a los 7 a 9 años y menor frecuencia de asma entre los 12 y 13 años de edad; y el número de hermanos se asoció de manera inversa con el riesgo. En forma similar, un estudio realizado en Quebec mostró que los infantes que habían pasado la primera etapa de su vida en un ambiente de granja tenían, significativamente, menor riesgo de desarrollar asma, hiperreactividad bronquial y sensibilización cutánea a alérgenos; en este estudio el número de hermanos no afectó los resultados. No obstante, aún no se sabe si el efecto observado es atribuible a una verdadera protección del ambiente de granja o a la menor exposición a polutantes ambientales urbanos.

El papel protector de otros hermanos y de la exposición a otros niños quedó confirmado en un estudio de Tucson en más de mil infantes. El 12% de los niños con hermanos mayores y criados en guarderías durante los primeros 6 meses de vida desarrolló asma.

En cambio, esto ocurrió en el 21% de los infantes sin hermanos mayores y criados en el hogar.

Una investigación preliminar sugirió que el efecto de la exposición a endotoxinas en el polvo doméstico podría brindar protección contra el desarrollo posterior de sensibilización alérgica. Un grupo de Denver constató que los niños que viven en casas con concentración significativamente inferior de endotoxinas tienen mayor prevalencia de sensibilización cutánea respecto de aquellos que viven en casas con elevada concentración de endotoxinas. Asimismo, estos últimos tuvieron mayor proporción de linfocitos T productores de interferón gamma y menor porcentaje de linfocitos productores de interleuquina (IL) 4, IL-5 e IL-13. Los resultados permitieron suponer que la presencia de un nivel elevado de endotoxinas contribuiría al viraje de la respuesta inmunológica hacia linfocitos colaboradores (Th) 1 y menor sensibilización a aeroalergenos.

Asma como enfermedad progresiva

La información global apunta a la existencia de distintas formas de asma. Una de ellas está representada por enfermedad progresiva que se inicia fundamentalmente en los primeros años de vida.

Cuando las intervenciones específicas ocurren después de los 6 o 7 años, parece ser demasiado tarde como para alterar el curso natural de la enfermedad y sólo los síntomas son controlables.

Por lo tanto, la identificación de los niños con esta forma de asma es esencial para intervenir precoz y específicamente en una etapa crítica de la vida.

El Programa de Manejo del Asma en la Infancia evaluó la relación entre la gravedad de la enfermedad y su duración en más de mil niños de 5 a 12 años con asma crónica leve o moderada, atopia y función pulmonar conservada. La funcionalidad respiratoria declinó considerablemente por cada año de duración del asma.

Asimismo, los niños con mayor duración de la patología también tuvieron mayor nivel de síntomas y de demanda de albuterol durante los 28 días de observación. Los hallazgos avalan, entonces, que el asma persistente se asocia con inflamación crónica de la vía aérea, menor función pulmonar y mayor sintomatología. El estudio mencionado corroboró que los esteroides inhalados eran eficaces en la reducción de las manifestaciones asmáticas. Sin embargo, a lo largo de 4 años de estudio el curso natural de la enfermedad, reflejado por la respuesta bronquial a los broncodilatadores, no pareció alterarse en forma significativa. Estos hallazgos sugieren que las medidas preventivas y terapéuticas deben comenzar antes de los 5 a 6 años.

Conclusiones

El asma, concluye el autor, es una enfermedad heterogénea, a pesar de lo cual se han podido definir tres fenotipos esenciales.

La identificación de los factores que predisponen a cada uno de ellos es fundamental para iniciar las medidas profilácticas necesarias para modificar, en lo posible, la evolución natural.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes fenotipos de asma se asocia con mayor riesgo de persistencia de la enfermedad en etapas posteriores de la vida?

- A. Broncoespasmo precoz transitorio.*
- B. Asma no atópica.*
- C. Asma atópica.*
- D. Depende del nivel de exposición a polutantes ambientales.*

Respuesta Correcta

CLINICA, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUISTICA

Pennsylvania, EE.UU.

Los autores describen las características clínicas de la enfermedad así como aspectos esenciales del tratamiento que modificaron sustancialmente el pronóstico de estos pacientes.

Journal of Pediatrics 140: 156-164, 2002

Autores:

Orenstein DM, Winnie GB y Altman H.

Institución/es participante/s en la investigación:

Departments of Pediatrics and Pediatric Pulmonology, Antonio J. and Janet Palumbo Cystic Fibrosis Center, Children's Community Care, Children's Hospital of Pittsburgh, Pennsylvania, EE.UU.

Título original:

[Cystic fibrosis: A 2002 Update]

Título en castellano:

Fibrosis Quística: Puesta al Día al 2002

Introducción

La fibrosis quística (FQ) fue descrita en 1938 por Andersen.

En ese entonces, la sobrevida era inferior al año. En cambio, actualmente, se considera que en los Estados Unidos la sobrevida promedio es de 32 años, y mayor aún en Canadá y Dinamarca. El gen de la FQ se clonó y caracterizó en 1989 y se lo conoce con el nombre de regulador de conductancia transmembrana de la FQ (CFTR). Codifica una proteína que es el principal canal de cloro de las células epiteliales pero también es importante en el control del transporte de otros iones. Las células epiteliales de pacientes con FQ secretan menos cloro y absorben más sodio, principio en el que se basa la prueba diagnóstica en sudor. Se conoce un amplio número de mutaciones en el gen CFTR.

Características de la enfermedad

Aparato respiratorio

A nivel de tracto respiratorio superior, la pansinusitis radiográfica es casi universal aunque la forma sintomática es menos frecuente. Se observan pólipos nasales hasta en un 26% de los pacientes.

El compromiso del tracto respiratorio inferior limita la expectativa de vida y afecta considerablemente la calidad de vida. La infección está casi siempre presente, desde etapas tempranas. La obstrucción bronquial con secreciones viscosas es característica de la FQ y probablemente participe en la persistencia de la infección e inflamación. El compromiso pulmonar es inexorablemente progresivo, con un patrón de obstrucción periférica de las vías aéreas y eventual restricción e hipoxemia. Se constata hiperinsuflación, dilatación bronquial, quistes, sombras lineales e infiltrados.

Ocurre neumotórax en el 5% al 8% de los pacientes con FQ. Esta complicación, junto con la hemoptisis masiva, representan dos situaciones que comprometen en forma aguda la vida del enfermo.

El neumotórax es más común en sujetos de más edad. Sin la terapia adecuada, es común la recurrencia en los meses o años siguientes.

La hemoptisis menor es frecuente, especialmente en adultos. La hemoptisis masiva es mucho más rara pero puede ser fatal.

Casi el 84% de los pacientes con FQ tiene reactividad inmunológica frente a antígenos de *Aspergillus*. Sin embargo, menos de un 10% tiene aspergilosis broncopulmonar alérgica y casi ningún sujeto desarrolla enfermedad micótica invasiva.

La insuficiencia respiratoria es la causa habitual de muerte.

Puede desencadenarse en forma aguda en el contexto de una infección viral grave.

Manifestaciones digestivas

La insuficiencia pancreática, causa de malabsorción de grasas y proteínas, es una característica patognomónica de la enfermedad.

Se observa en el 90% de los pacientes hacia el año de vida pero sólo en el 59% de los recién nacidos con FQ. Ciertos genotipos predisponen a la insuficiencia del páncreas. Pocos enfermos desarrollan pancreatitis mientras que la diabetes suele desarrollarse en el 50% de los pacientes de más de 30 años.

El reflujo gastroesofágico es común en pacientes con FQ. La terapia física para mejorar la función respiratoria puede agravar el reflujo.

Casi un 20% de los infantes con FQ presenta, en las primeras 48 horas de vida, ileo meconial, una obstrucción distal del intestino delgado. Casi la totalidad de los neonatos con esta complicación tiene FQ. Los recién nacidos también pueden desarrollar una complicación más benigna -bloqueo del colon con meconio. Se estima que el 25% de los infantes con este cuadro tiene FQ. En la infancia posterior, adolescencia y adultez, el 10% presenta síndrome de obstrucción distal del intestino delgado. La apendicitis suele tener una incidencia menor que en la población general. En menos del 1% de los pacientes ocurre prolapso rectal cada año. Puede ser la manifestación de presentación, particularmente en los niños.

La colelitiasis sintomática se observa en menos del 5% de los casos. La colestasis neonatal -infrecuente- no evoluciona a enfermedad hepática sintomática. Luego del período perinatal, casi un tercio de los pacientes presenta elevación asintomática de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina pero casi nunca ocurre enfermedad sintomática del hígado; sólo el 2% al 5% fallece por complicaciones hepáticas.

Nutrición

Los niños afectados son, por lo general, pequeños y tienen dificultad para ganar peso. Las demandas de calorías están aumentadas por las infecciones y por el mayor trabajo respiratorio.

Afección de otros sistemas

La pubertad se retarda en muchos pacientes con FQ, en mayor medida por los problemas nutricionales. El 98% de los varones es estéril por azoospermia obstructiva. Asimismo, las mujeres con FQ pueden tener menor fertilidad pero muchas logran completar exitosamente el embarazo.

Diagnóstico

El diagnóstico sigue siendo esencialmente clínico y de laboratorio al demostrar la anormalidad epitelial en la sudoración. La prueba debe ser realizada en un centro especializado; de lo contrario son frecuentes los falsos positivos y los falsos negativos. El estudio puede realizarse desde muy temprana edad. El análisis del ADN permite confirmar la mutación del gen responsable de la FQ.

Sin embargo, agregan los autores, el mayor obstáculo en el diagnóstico de FQ está representado por la falta de sospecha en un enfermo que tal vez no reúne todos los criterios clínicos comentados. En la actualidad, puede realizarse estudio prenatal en las familias con un miembro afectado.

Tratamiento

Medidas generales

El tratamiento adecuado mejora la salud y la expectativa de vida de los pacientes con FQ. A su vez, la terapia precoz y agresiva mejora la evolución. De hecho, los enfermos que comienzan con un programa especial antes de que el compromiso pulmonar se haga sintomático tienen mucho mejor pronóstico que aquellos en quienes la terapia se inicia cuando la afectación pulmonar es obvia.

Tracto respiratorio

El objetivo esencial del tratamiento es evitar o enlentecer la progresión del daño de la vía aérea. El tratamiento está destinado a controlar la infección y la inflamación y a reducir la acumulación de moco. Debe realizarse el esquema rutinario de inmunizaciones y los pacientes deben recibir la vacuna antiinfluenza en forma anual. Pocos pacientes requieren tratamiento antibiótico continuo. Sin embargo, es habitual que demanden cursos prolongados y frecuentes de antibacterianos para controlar las exacerbaciones respiratorias.

La administración de tobramicina por vía inhalatoria mejora la funcionalidad respiratoria y reduce la necesidad de internación.

Los corticoides en días alternos y el ibuprofeno también son útiles para mejorar la función del pulmón. En algunos centros se utilizan esteroides tópicos.

Existen varias alternativas de tratamiento físico para controlar la obstrucción bronquial. No obstante, la adherencia a muchos de estos métodos es escasa. La administración de alfa dornasa por vía inhalatoria reduce la viscosidad del moco al cortar el ADN extracelular de los neutrófilos. Muchos enfermos reciben broncodilatadores a pesar de que no hay evidencia firme de su utilidad.

Las exacerbaciones pulmonares deben manejarse con antibióticos que se asocian con mejoría

respiratoria, mejor tolerancia al ejercicio y mejor calidad de vida. Los antimicrobianos orales deben cubrir fundamentalmente las infecciones por *Haemophilus*, *Staphylococcus* y *Pseudomonas*. La elección del fármaco debe basarse en los resultados de los cultivos del esputo. En las exacerbaciones leves, los antibióticos por vía oral o inhalatoria suelen ser eficaces mientras que en cuadros graves es necesaria la administración por vía parenteral. Aunque en los últimos años se tendió a que los tratamientos se efectúen en el domicilio del enfermo, los estudios demostraron que los resultados, en estas circunstancias, son inferiores a los que se obtienen con el paciente internado.

El neumotórax puede tratarse con drenaje aunque, de esta forma, no se evita la recidiva. La ablación pleural por pleurodesis química o pleurectomía quirúrgica es definitiva pero complica el trasplante pulmonar posterior. En la mayoría de los centros, la cirugía puede realizarse por toracoscopia.

Algunos pacientes con hemoptisis se benefician con el tratamiento con vitamina K y con la interrupción de las drogas que interfieren con la coagulación. La hemoptisis mayor puede requerir transfusión y monitoreo hospitalario.

El manejo de la insuficiencia respiratoria depende del curso precedente. En un enfermo terminal debe permitirse que el sujeto esté en la manera más cómoda y digna posible. La administración de oxígeno es esencial.

En cambio, en enfermos con patología leve o moderada y empeoramiento brusco de la función pulmonar, la ventilación mecánica puede ser necesaria para la recuperación. El trasplante de pulmón es el paso final en presencia de insuficiencia respiratoria irreversible. La evolución de los enfermos sometidos a trasplante de pulmón mejoró considerablemente en los últimos años: la supervivencia al año y a los 3 años es del 84% y del 61%, respectivamente. Sin embargo, menos de la mitad de los pacientes que sobreviven a los 3 años está libre de bronquiolititis obliterante, una manifestación usualmente fatal del rechazo crónico.

Aparato digestivo y nutrición

El reemplazo enzimático mejora la absorción de las grasas en el 80% de los pacientes. Muchos enfermos con FQ, recuerdan los autores, tienen hipersecreción ácida gástrica y menor secreción de bicarbonato, lo cual complica la disolución de los preparados enzimáticos. En esta situación, la supresión ácida del estómago puede ser de ayuda.

Algunos pacientes requieren, sin embargo, suplementos orales con elevado contenido de calorías ya que las medidas anteriores no son suficientes.

El ácido ursodesoxicólico parece un fármaco prometedor para retardar la progresión de la hepatopatía y probablemente esté indicado en todos los individuos con FQ, elevación de las enzimas hepáticas o evidencia de hipertensión portal.

Tratamientos futuros

La FQ es una de las enfermedades en las cuales la terapia génica es más alentadora. Sin embargo, el beneficio de este tratamiento no se ha trasladado tan rápidamente a los pacientes y, por el momento, los resultados no son los esperados. Además de la terapia génica destinada a reemplazar el gen anómalo de la FQ, parece posible mejorar las propiedades de transporte de iones de la membrana de las células epiteliales. La amilorida disminuye la absorción de sodio en las células de pacientes con FQ.

Pronóstico y papel del médico general en el manejo de pacientes con FQ Los autores recalcan que el pronóstico de pacientes con FQ ha mejorado notablemente en los últimos años. Medidas generales en el estilo de vida -como programas de actividades físicas aeróbicas- son parte importante del cambio que se ha registrado en la evolución. Asimismo, recalcan la importancia de iniciar el tratamiento adecuado lo antes posible para evitar la progresión de las lesiones pulmonares.

Las mujeres afectadas tienen supervivencia menor que los hombres y se ha visto que la colonización respiratoria con *Pseudomonas* empeora considerablemente el pronóstico. Asimismo, la infección por algunas cepas de *B. cepacia* se asocia con pronóstico particularmente adverso.

Los pacientes con FQ no están exentos de experimentar otras infecciones o enfermedades comunes. Es aquí donde el médico o pediatra general tienen un papel esencial en el manejo del enfermo. La profilaxis contra el virus sincicial respiratorio ocupa un papel importante en estos enfermos. Los pacientes tratados con dosis altas de esteroides no deberían recibir vacunas a gérmenes atenuados. Finalmente, la información en conjunto apunta a que los pacientes asistidos en centros que se dedican específicamente a esta enfermedad tienen mejor evolución.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué porcentaje de pacientes con fibrosis quística suele tener aspergilosis broncopulmonar alérgica?

- A. 55%**
- B. 84%**
- C. Menos del 10%**
- D. Se desconoce.**

Respuesta Correcta

ACERCA DEL USO DE FLUOROQUINOLONAS EN PEDIATRÍA

Evidencias sobre la seguridad de estos fármacos en niños.

El uso de quinolonas en pediatría se vio limitado por los efectos adversos observados en animales. Sin embargo, la evidencia -aunque todavía escasa- parece indicar que estos antibióticos son seguros en niños.

Infect Urol 15(3): 3-8, 2002

Autores:

Mormile R, Cuzzolin L y Fanos V.

Título original:

[Fluoroquinolones in Complicated Pediatric Urinary Tract Infections: A Review of the Literature]

Título en castellano:

Fluoroquinolonas en Infecciones Complicadas del Tracto Urinario en Pediatría: Revisión de la Literatura

Introducción

Hasta la fecha, el uso de las fluoroquinolonas (FQ) en pediatría se limitó a pacientes con fibrosis quística e infecciones pulmonares y a enfermos con shigelosis y salmonelosis epidémica en países en vías de desarrollo. Aunque la terapia prolongada se toleró bien y no hubo evidencia de condrotoxicidad, su uso ha sido muy cauteloso por la observación de artropatía en animales jóvenes.

La *Sociedad Internacional de Quimioterapia* sugiere que las FQ podrían utilizarse en niños con exacerbaciones broncopulmonares de la fibrosis quística causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, en infecciones del tracto urinario, en otitis media supurativa, en shigelosis o salmonelosis epidémica, en osteomielitis, en la profilaxis antibacteriana en pacientes con neutropenia e infecciones por meningococo y en enfermedad por micobacterias resistentes a los fármacos.

En la revisión, los autores analizan la información disponible en relación con el uso de FQ en infecciones del tracto urinario (ITU) en pediatría. Asimismo, comunican su experiencia con la administración de ciprofloxacina en 3 infantes con infecciones complicadas por *P. aeruginosa*.

Seguridad de las FQ en la población pediátrica

Los principales efectos adversos asociados con el uso de FQ en pediatría incluyen alteraciones del tracto gastrointestinal y de la piel. Sin embargo, las artralgias y las artropatías son las situaciones que más preocupan.

Todas las FQ analizadas producen efectos artropáticos en animales inmaduros en forma dependiente de la dosis. Hasta la fecha, el daño cartilaginoso inducido experimentalmente no se ha reproducido en las articulaciones inmaduras humanas. Hay más de 30 trabajos que describen el uso de ácido nalidíxico, ciprofloxacina, norfloxacina u ofloxacina en más de 7• 000 niños sin evidencia de efectos negativos sobre el crecimiento lineal.

Las únicas excepciones ocurrieron en pacientes con fibrosis quística en quienes es difícil separar el efecto de la medicación del inherente a la enfermedad de base.

El ácido nalidíxico se ha utilizado en infantes durante más de 2 décadas, habitualmente en tratamientos prolongados. Sin embargo, el seguimiento no reveló desarrollo de artropatías. En un estudio que comparó el efecto del ácido nalidíxico con el de la norfloxacina en 59 niños con shigelosis tampoco se registró ningún efecto secundario a nivel de las articulaciones.

Los estudios con ciprofloxacina comenzaron a principios de la década del ochenta. Una revisión que abarcó a 202 pacientes (de menos de 1 año a 17 años) sólo puso de manifiesto artralgias en 5 enfermos. Empero, cuatro de ellos tenían fibrosis quística. Por su parte, Hampel y colaboradores y otros grupos confirmaron el excelente perfil de seguridad de las FQ. Una rigurosa investigación de vigilancia en 13 pacientes prepúbereales que recibieron 30 mg/kg/día de ciprofloxacina durante 3 meses indicó, 4 a 6 meses más tarde, la falta de efecto sobre el crecimiento o de artropatía.

Asimismo, Loebstein y colegas evaluaron la toxicidad fetal de las FQ administradas a 200 mujeres embarazadas. Los autores concluyeron que estos antibióticos, utilizados durante la embriogénesis, no se asocian con mayor riesgo de malformaciones o de alteraciones musculoesqueléticas. En el contexto de infecciones urinarias complicadas durante la gestación o en presencia de micropatógenos resistentes, los beneficios de las FQ parecen superar los riesgos.

Uso racional de las FQ en ITU en pediatría

Las ITU en pediatría son problemas importantes ya que pueden originar daño del parénquima renal e insuficiencia renal crónica.

El tratamiento de niños con ITU (cistitis o pielonefritis) obliga a la rápida administración de antibióticos, a la valoración de posibles anomalías estructurales de la vía urinaria y a la prevención de las recurrencias. De hecho se ha visto que el retardo en la administración de antibióticos se asocia con mayor riesgo de defectos corticales.

Una vez curada la infección aguda, en pacientes con anomalías anatómicas del tracto urinario, como reflujo vesicoureteral u obstrucción, está indicada la profilaxis. El agente ideal no debería ser costoso y debería mantener una buena concentración en orina con bajo nivel en sangre. El desarrollo de resistencia bacteriana y de alergia limita las posibilidades terapéuticas, fenómenos que obligan a contar con otras opciones.

Dado su espectro antibacteriano y sus propiedades farmacocinéticas, las FQ pueden considerarse candidatos potenciales en niños con infecciones por organismos con múltiple resistencia o en pacientes con menor funcionalidad renal. Más del 90% de los patógenos de las ITU son gramnegativos y las FQ tienen excelente actividad frente a ellos. Asimismo, las infecciones por *P. aeruginosa* y por especies de *Staphylococcus*, frente a las cuales los antibióticos beta lactámicos y las cefalosporinas de tercera generación no son eficaces, constituyen una excelente indicación para el uso de FQ. La ciprofloxacina es particularmente eficaz frente a *P. aeruginosa*. Asimismo, en infecciones complicadas por bacterias resistentes a múltiples drogas, la combinación de rifampicina, ceftazidima o cefotaxima puede asociarse con un efecto sinérgico frente a *S aureus*, especies de *Pseudomonas* y *E. coli*, respectivamente.

Las FQ por vía oral, por su excelente biodisponibilidad, son particularmente útiles en niños ya que permiten una actividad normal y evitan la internación. Muchas de ellas tienen una vida media larga por lo que pueden administrarse una o dos veces por día. Tienen, además, buena penetración en los sitios purulentos y alcanzan una adecuada concentración en orina. Con excepción de la trovafloxacina que se excreta primariamente por bilis, las restantes se eliminan esencialmente por orina. Finalmente, por su mecanismo de acción, parece más difícil el desarrollo de resistencia.

Revisión de los estudios clínicos de tratamiento de las ITU en pediatría Sólo se han publicado unos pocos estudios retrospectivos. En una investigación japonesa, la eficacia de la norfloxacina oral, en dosis de 6 a 16 mg/kg/día, fue del 98% en 108 pacientes con ITU documentada. Otro estudio de los Países Bajos encontró que, en 40 enfermos de 5 meses a 19 años, la norfloxacina en dosis de 9 a 14 mg/kg/día seguida de la profilaxis con 2.6 mg/kg/día se asoció con evolución exitosa a pesar de que en el 18% de los casos se produjo sobreinfección por *Enterococcus* durante la etapa de profilaxis.

Una revisión de la literatura acerca del uso de ciprofloxacina en 28 neonatos pretérmino mostró que la droga fue capaz de erradicar microorganismos de varias localizaciones, incluyendo orina en 16 neonatos con muy bajo peso al nacer e infección por gérmenes resistentes a múltiples fármacos.

En forma más reciente, los autores publicaron su experiencia en 3 niños de 15 meses a 4 años de vida con infección recurrente por *P. aeruginosa* resistente a múltiples drogas. Después del tratamiento con ciprofloxacina oral en dosis de 25 mg/kg por día, los microorganismos fueron erradicados en todos los pacientes, sin que se registraran efectos adversos.

En conclusión, las FQ aparecen como una buena opción terapéutica en distintas situaciones aunque por ahora su uso se limitó fundamentalmente a pacientes con fibrosis quística o infecciones digestivas. Sólo las investigaciones a mayor escala pondrán de manifiesto su papel en el manejo de otras afecciones, como las ITU en pediatría.

Comentario editorial: Seguridad de las FQ en Niños

A pesar de que las FQ se han asociado con el riesgo de desarrollo de efectos adversos en infantes, su uso en situaciones clínicas particulares es cada vez mayor. Las mismas incluyen pacientes con FQ y predisposición a infección por *P. aeruginosa*; niños inmunocomprometidos por quimioterapia o inmunosupresión por trasplante, infantes con anomalías complejas del tracto urinario, niños con infecciones por *Salmonella* y enfermos con infecciones por otras bacterias que no responden al tratamiento antimicrobiano inicial. Asimismo, por su alta eficacia en infecciones por *P. aeruginosa*, las FQ también fueron empleadas en estas infecciones en pacientes normales.

Los estudios en animales revelaron toxicidad articular, especialmente a nivel del cartílago.

En los últimos 15 años aumentó considerablemente el número de niños tratado con FQ. El ácido nalidixico fue la primer quinolona desarrollada y, en animales, el fármaco se asoció con toxicidad articular. Desde entonces, las restantes FQ mostraron el mismo perfil de toxicidad en animales. Sin embargo, en 1989, la Administración de Drogas y Alimentos permitió el uso de la ciprofloxacina en 2 subpoblaciones de

enfermos -pacientes con fibrosis quística y sujetos con neutropenia asociada con quimioterapia antineoplásica. Hampel y colaboradores comunicaron la evidencia a partir de 1• 795 niños que recibieron un total de 2• 030 cursos de tratamiento con ciprofloxacina. Más recientemente se dispuso de información de más de 4.5 millones de niños de menos de 18 años tratados con FQ. La evidencia en conjunto mostró una incidencia de efectos adversos similar a la que se observa en sujetos adultos y semejante a la de los controles. La ciprofloxacina fue utilizada en el tratamiento de enfermedades diarreicas, infecciones broncopulmonares asociadas con fibrosis quística, infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos, infantes con neumonía y en niños portadores asintomáticos de meningococo.

Por lo tanto, afirma el doctor Richard Grady, a pesar del temor relacionado con la posible toxicidad musculoesquelética de las FQ, estos antibióticos se han utilizado en diversas situaciones clínicas y los resultados, en conjunto, parecen sugerir que el perfil de seguridad es mayor en niños que en animales.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes es una indicación de uso de fluoroquinolonas en pediatría?

- A. *Fibrosis quística.*
- B. *Salmonelosis.*
- C. *Anomalías complejas del tracto urinario.*
- D. *Todas ellas.*

Respuesta Correcta

REVISAN UNA SERIE DE MAS DE CINCUENTA PACIENTES CON CONDUCTO TIROGLOSO

Santos, Brasil.

El conducto tirogloso es una alteración frecuente en niños aunque también puede observarse en adultos. Los autores revisan el tratamiento óptimo, complicaciones y evolución a partir de una serie de 55 enfermos.

Journal of the American College of Surgeons 194: 274-277, 2002.

Autores:

Dedivitis RA, Camargo DL, Peixoto GL y colaboradores.

Institución/es participante/s en la investigación:

Service of Head and Neck Surgery, Ana Costa Hospital, Santos, Brasil.

Título original:

Thyroglossal Duct: A Review of 55 Cases.

Título en castellano:

Conducto Tirogloso: Revisión de 55 Casos.

Los remanentes del conducto tirogloso representan la causa más común de masas en la línea media del cuello en niños, más del 75% de los casos. Aproximadamente el 7% de la población adulta tiene estos remanentes embrionarios. Los mismos pueden obliterarse o transformarse en una estructura quística, un conducto o tejido ectópico. El examen físico pone de manifiesto una masa firme y móvil en la línea media del cuello a nivel del hueso hioides o por debajo de él. Sin embargo, los autores recuerdan que el 10% al 24% de los quistes se localizan lateralmente, a menudo hacia la izquierda.

Sistrunk describió el procedimiento quirúrgico para la resección y aún se considera la técnica de elección para la remoción de los quistes del conducto tirogloso ya que se asocia con el menor índice de recurrencia. Los casos familiares son muy infrecuentes.

Se ha estimado que, en aproximadamente un 1% de los quistes, hay transformación maligna. El carcinoma es muy raro y, en la mayoría de los casos, es asintomático. El crecimiento rápido de un quiste puede ser un parámetro indicador de malignidad pero también puede ocurrir durante infecciones agudas. El adenocarcinoma papilar es la forma histológica más frecuente: 75% al 85% de los casos.

Otros tipos incluyen tumores mixtos papilares y foliculares y tumores de células escamosas. Este último representa una forma de mayor malignidad con pronóstico adverso.

Los autores revisan una serie de 55 pacientes con conducto tirogloso estudiados entre enero de 1994 y noviembre de 2000 en el Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Ana Costa de Brasil. La serie incluyó 29 hombres y 26 mujeres con una edad promedio de 20.67 años. El diagnóstico fue clínico. El síntoma principal fue un nódulo cervical o una fístula con secreción serosa intermitente en la región cervical entre el hueso hioides y el cartílago cricoides. En 13 pacientes la alteración se expresó en forma de fístula mientras que en los 42 enfermos restantes fue quística con un quiste de 2.4 cm de tamaño en promedio. El estudio ecográfico, realizado en 22 pacientes, reveló una estructura quística de contenido denso y restos tisulares en su interior.

En seis pacientes, la manifestación inicial fue un quiste abscedado, después de un episodio de infección del tracto aerodigestivo alto. Los 10 enfermos con fístula presentaron secreción salival intermitente. En ningún sujeto con fístula fue necesaria la terapia con antibióticos antes de la cirugía. Seis enfermos habían sido operados previamente.

El abordaje fue quirúrgico en todos los casos. Se efectuó cervicotomía y resección del quiste o fístula según el procedimiento descrito por Sistrunk. El drenaje posquirúrgico es habitual en el servicio.

El examen ecográfico, realizado en 12 pacientes, mostró una estructura semejante en tamaño al estimado durante la palpación.

Ningún enfermo permaneció en el hospital más de un día. Dos pacientes que no recibieron antibióticos desarrollaron infección en el posoperatorio (3.6%). La complicación evolucionó favorablemente con la administración de cefalosporinas de primera generación sin necesidad de drenaje quirúrgico.

En tres pacientes ocurrieron seromas en los primeros días que siguieron a la cirugía. El tratamiento consistió en aspiración con aguja. Sólo se encontró un caso de carcinoma papilar en el quiste.

Luego de un período de observación de 3 a 33 meses se comprobó una única recurrencia en una enferma que había sido intervenida una vez con anterioridad.

Los autores recuerdan que el conducto tirogloso puede localizarse en forma intralingual (2%), suprahioidea (25%), tirohioidea (60%) y supraesternal (13%). Aunque puede observarse una fístula, la misma suele ser complicación de un trauma, cirugía anterior o drenaje espontáneo después de una infección.

El quiste del conducto tirogloso lingual, localizado en la base de la lengua, es una variante infrecuente. Dada su ubicación orofaríngea puede ser causa de disfagia o de distrés respiratorio.

El diagnóstico es clínico; la ecografía no se realiza en forma rutinaria. En cambio, afirman los autores, siempre es conveniente evaluar la glándula tiroides, su ubicación y la presencia de nódulos.

Los quistes del conducto tirogloso tienen apariencia ultrasonográfica variable pero la presencia de infección, inflamación o hemorragia no se correlaciona con los hallazgos ecográficos. La aspiración con aguja fina es útil en la distinción de lesiones benignas y malignas.

Cuando durante el examen físico no se encuentra una glándula tiroides normal, el estudio de imágenes puede ser de utilidad para descartar glándula ectópica. El principal interrogante en el tratamiento de un carcinoma del conducto tirogloso tiene que ver con la conducta a seguir en relación con la glándula tiroides ya que sólo hay registros de unos pocos casos y no hay seguimiento a largo plazo.

Algunas investigaciones sugirieron que la terapia esclerosante con etanol es el tratamiento de elección para el quiste del conducto tirogloso. Sin embargo se requiere mayor investigación para confirmar la utilidad del procedimiento.

En conclusión, señalan los autores, el diagnóstico de la alteración es eminentemente clínico. La operación de Sistrunk se asocia con buenos resultados. En la serie, el índice de complicaciones y de recurrencia fue bajo.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la localización más frecuente de los remanentes del conducto tirogloso?

- A. Línea media del cuello.*
- B. Parte izquierda del cuello.*
- C. Parte derecha del cuello.*
- D. Supraesternal.*

Respuesta Correcta

DOLOR ABDOMINAL RECURRENTE, ANSIEDAD E HIPERALGESIA VISCERAL EN NIÑOS

Pittsburgh, EE.UU.

Se demostró hiperalgesia en niños con dolor abdominal recurrente y síndrome de colon irritable. La localización de la hiperalgesia estaría asociada con los diferentes fenotipos sintomáticos.

The Journal of Pediatrics 139:838-843, 2001

Autores:

Di Lorenzo C, Youssef NN, Sigurdsson L y colaboradores.

Institución/es participante/s en la investigación:

Departamentos de Pediatría y Medicina, University of Pittsburgh School of Medicine, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, EE.UU.

Título original:

[Visceral Hyperalgesia in Children With Functional Abdominal Pain]

Título en castellano:

Hiperalgesia Visceral en Niños con Dolor Abdominal Funcional

Introducción

Recientemente se han establecido criterios basados en los síntomas para la clasificación de los trastornos gastrointestinales funcionales (TGIF), una metodología conocida como "Roma II", en los adultos, también propuestos para los niños. Estos criterios tienen en cuenta la localización del dolor y los cambios gastrointestinales asociados. Con anterioridad al desarrollo de estos criterios, comentan los autores, se utilizaba el término "dolor abdominal recurrente" (DAR) para describir a los niños con episodios intermitentes de dolor abdominal de al menos 3 meses de duración, sin causa identificable y que interfiere con las actividades cotidianas. En general se acepta que hay una interacción entre motilidad, factores sensoriales y psicosociales que contribuye al desarrollo de diversos trastornos funcionales en niños. Los pacientes pediátricos con síndrome de colon irritable (SCI) presentan alteraciones en la sensibilidad rectal con disminución del umbral doloroso y trastornos de la motilidad. Este umbral disminuido para el dolor en respuesta a estímulos nocivos ha sido denominado "hiperalgesia".

Los autores estudiaron si los niños con dolor abdominal funcional presentan hiperalgesia visceral y si diferentes sitios con hiperalgesia se asocian con DAR o SCI. También analizaron la prevalencia de ansiedad y depresión y su posible correlación con la gravedad de los síntomas y la presencia de hiperalgesia visceral.

Métodos

Un grupo de pacientes pediátricos con dolor abdominal crónico registró diariamente sus síntomas durante 4 semanas. Se indicó a los padres que calificaran la intensidad del dolor según una escala analógica visual. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes de 8 a 14 años de edad, puntaje total de intensidad del dolor >12 durante las 4 semanas anteriores a la inclusión, diagnóstico de dolor abdominal funcional realizado por un gastroenterólogo pediátrico y exámenes complementarios normales. Los niños fueron clasificados en dos grupos: 10 pacientes con DAR y 10 con los criterios de Roma para SCI. En los primeros la duración del dolor era de 1.3 ± 0.7 años y en los segundos de 1.7 ± 0.6 años. La sensación visceral en el estómago y en el recto fue evaluada mediante un baróstato electrónico.

También se incluyeron 8 niños de control en quienes se utilizó el baróstato gástrico.

La evaluación de los pacientes incluyó la intensidad del dolor durante las 4 semanas previas al estudio (puntaje promedio de dolor por semana), puntajes de dolor en diferentes volúmenes y presiones del baróstato, distensibilidad de la pared gástrica y abdominal y puntajes obtenidos en los cuestionarios psicológicos.

Resultados

Los umbrales de percepción de dolor en el recto estaban disminuidos en los pacientes con SCI y DAR, pero eran significativamente más bajos en los primeros. Por el contrario, los niños con DAR tuvieron umbrales de dolor más bajos en el estómago. Los pacientes con SCI no exhibieron esta alteración.

En el 45% de los pacientes se registraron puntajes elevados de ansiedad, pero ninguno tuvo puntajes indicativos de depresión clínica. Una duración más prolongada de los síntomas se asoció con mayores puntajes de ansiedad y depresión, pero no se halló una correlación estadística entre el registro diario de

intensidad del dolor durante las últimas 4 semanas antes de la inclusión en el estudio y los puntajes de ansiedad o depresión.

No se observó ninguna correlación entre los puntajes de depresión y los umbrales de dolor visceral en pacientes con DAR o SCI.

Discusión

Los niños con dolor abdominal funcional estudiados tenían evidencias de hiperalgesia visceral. El sitio predominante de hiperalgesia se asoció con diferentes síntomas gastrointestinales. Estos hallazgos brindan una explicación fisiológica de los síntomas en niños con diversos trastornos funcionales del aparato digestivo. Además, los puntajes más elevados en los cuestionarios psicológicos de ansiedad y depresión se asociaron con mayor duración de los síntomas, pero no con la hiperalgesia visceral.

A partir de estos datos, los niños con DAR tienen hiperalgesia visceral generalizada, en tanto que los que padecen SCI sólo presentan hiperalgesia rectal. La hiperalgesia rectal más severa se asocia con síntomas de SCI; la hiperalgesia generalizada (aunque no tan intensa como en el recto) explicaría el dolor abdominal de los niños con DAR. El hallazgo de mayores puntajes de ansiedad no asociados con menores umbrales de dolor durante la distensión rectal sugiere que la hiperalgesia rectal representa un verdadero fenómeno biológico y no una calificación excesiva de su dolor por los niños excesivamente ansiosos.

El aumento de la percepción de ciertos estímulos viscerales, sea como resultado de una mayor sensibilidad de las vías viscerales aferentes o como consecuencia de la amplificación central de estos estímulos, es uno de los aspectos más estudiados de los TGIF. Como era de esperar, la ansiedad fue frecuente en los pacientes, lo que coincide con la asociación establecida entre dolor abdominal y ansiedad en niños. Se ignora si el aumento de este síntoma causa hiperalgesia o viceversa.

La hiperalgesia visceral está presente en niños con TGIF y su perfil sería específico del sitio en el SCI y el DAR, concluyen los autores. Otras manifestaciones concomitantes, como ansiedad y depresión, están relacionadas con la duración de los síntomas. Es posible que los TGIF se inicien como hiperalgesia visceral específica en la infancia y que las alteraciones psicológicas conduzcan al desarrollo de sensibilidad visceral más generalizada en la vida adulta.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué relación existe entre los puntajes de ansiedad en los niños y dolor abdominal recurrente?

- A. No se observa ninguna relación.*
- B. A mayor ansiedad, mayor duración de los síntomas.*
- C. A mayor ansiedad, mayor intensidad de los síntomas.*
- D. La ansiedad sólo se relaciona con la intensidad del síndrome*

Respuesta Correcta