

## Resúmenes SIIC

### **RELACIONAN EXOTOXINA ESTREPTOCOCICA CON LA PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI**

Wakayama, Japón

La exotoxina estreptocócica pirogénica C podría actuar como superantígeno en la fisiopatología de la enfermedad de Kawasaki. Existe relación entre la enfermedad y el HLA DRB1

**Pediatric Research** 53(3):403-410 2003

*Autores:*

Yoshioka T, Matsutani T, Toyosaki-Maeda T y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Shionogi Discovery Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd., Osaka; Department of Pediatrics, Wakayama Medical University, Wakayama; Japón

*Título original:*

[Relation of Streptococcal Pyrogenic Exotoxin C as a Causative Superantigen for Kawasaki Disease]

*Título en castellano:*

Relación de la Exotoxina Estreptocócica Pirogénica C como Superantígeno Causal de la Enfermedad de Kawasaki

#### **Introducción**

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una enfermedad aguda de la primera infancia. Se caracteriza por la presencia de fiebre de más de 5 días de duración, edema y enrojecimiento de pies y manos, erupción cutánea eritematosa, congestión conjuntival bilateral, enrojecimiento de la mucosa orofaríngea, lengua de fresa, labios rojos con fisuras, y linfadenopatía cervical no supurativa. Si bien los síntomas son autolimitados, en 15% a 25% de los casos se presentan anomalías de las arterias coronarias.

En Japón y EE.UU., la EK es una de las causas más comunes de enfermedad cardíaca adquirida entre los niños. Se demostró que la administración intravenosa de gammaglobulina durante la fase aguda de la enfermedad puede disminuir la prevalencia de lesiones coronarias.

Los antígenos producen expansión clonal de las células T, pero los superantígenos (SAG) producidos por bacterias se unen simultáneamente a moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad y a moléculas receptoras de células T (RCT) a nivel de un dominio RCT V $\beta$  distinto del sitio de unión normal de antígenos. Por tanto, un SAG puede estimular en forma policlonal todas las células T que tengan el receptor correspondiente, así como la producción de altos niveles de citoquinas proinflamatorias que causan hipertensión, fiebre y *shock*. Los investigadores informaron que en la fase aguda de la EK hay una marcada activación de células T y monocitos/macrófagos, así como aumento de la producción de citoquinas. Estas características inmunopatológicas son similares a las producidas por las toxinas bacterianas que actúan como SAG. Los estudios clínicos e inmunológicos mostraron una similitud destacable entre la EK, el síndrome de *shock* tóxico mediado por toxinas estreptocócicas y estafilocócicas, y la fiebre escarlata.

En este estudio se confirma la expansión de linfocitos con receptores RCTBV2 y RCTBV65 en pacientes en la fase aguda de la EK, y la expansión de estas células T luego de la estimulación *in vitro* con exotoxina estreptocócica pirogénica (EEP) C.

Además, se presenta evidencia serológica de infección estreptocócica en pacientes con EK.

#### **Métodos**

Se obtuvieron muestras de sangre de 16 pacientes con EK en etapa aguda (antes del tratamiento) y de 206 controles. El diagnóstico de EK se hizo en presencia de 5 de los 6 signos clínicos principales, o 4 signos más lesiones coronarias. Se aislaron las células mononucleares de la sangre periférica (CMSP) y el plasma.

Los linfocitos fueron incubados con EEP-A y EEP-C. Además se realizó el análisis de la presencia de RCT por PCR, para determinar la expansión de las regiones RCTAV o RCTBV.

A través de la región CDR3 en RCTBV se estimó la expansión policlonal de células T luego de la estimulación *in vitro* con SAG y en pacientes con EK en fase aguda. Por PCR se realizó la genotipificación de DRB1, y por ELISA la determinación de niveles de Ig contra EEP-C. Se calculó la inhibición de la actividad mitogénica.

#### **Resultados**

Los especímenes de CMSP de 9 donantes sanos se estimularon con EEP-A y EEP-C. La expansión de las células T portadoras de RCTBV se consideró significativa cuando su frecuencia porcentual fue mayor al porcentaje promedio más 2 desviaciones estándar de CMSP no estimuladas. Aumentó en forma significativa en 8 de las 9 muestras donantes el porcentaje de células T con RCTBV2 y en 4 el porcentaje de células T con RCTBV65, al estimular con EEP-C. En el caso de la estimulación con EEP-A aumentó el porcentaje de células T con RCTBV12, RCTBV14 y RCTBV15 en todas las muestras, y de células T con RCTBV13 en 6 muestras. Estos incrementos se debieron a expansión policlonal.

Los niveles de células T con RCTBV65 aumentaron en las CMSP de 3 de los 4 donantes con HLA DRB1\*0901 luego de la estimulación.

Se investigó la presencia de RCTAV y RCTBV en las CMSP de 16 niños con EK en etapa aguda, así como en 14 niños con otra enfermedad, que actuaron como controles. La expansión de células T con RCT se definió como significativa cuando la frecuencia porcentual de células T fue mayor al porcentaje promedio más 2 desviaciones estándar en las muestras de control. Hubo expansión no selectiva de la subfamilia RCTAV en pacientes con EK. La expansión de RCTBV2 y RCTBV65 se incrementó marcadamente en 6 (38%) y 10 (63%), respectivamente, de los niños con EK, comparados con los controles. Por tanto, los niveles de células T con RCTBV2 y RCTBV65 fueron significativamente superiores en 13 (81%) de los 16 pacientes con EK en fase aguda. La expansión fue policlonal.

Individualmente, los pacientes con EK mostraron expansión de células T con RCTBV2 y RCTBV65, al compararlos con los controles.

Esta expansión aumentó en las fases aguda y tardía de la enfermedad, en comparación con la de convalecencia.

Previamente se había informado una relación entre expansión selectiva de células T con RCTBV2 y RCTBV65 y HLA DRB1\*0901 en pacientes con EK, y luego de la estimulación *in vitro* de CMSP con EEP-C. En este estudio se realizó genotipificación de HLA DRB1 entre pacientes con EK. La frecuencia de DRB1\*04051, DRB1\*0406 y DRB1\*0901 fue superior, mientras que la de DRB1\*1101 fue inferior en pacientes con EK, comparados con los adultos sanos.

Se evaluaron los niveles de anticuerpos anti EEP-C en el suero de 38 pacientes con EK en fase aguda y en 205 controles para determinar el potencial papel patogénico que tiene EEP-C en la EK. Pacientes y controles se dividieron en 8 grupos de edad y se compararon los niveles de anticuerpos en cada grupo. La mayoría de los pacientes con EK estaba en los grupos de menos de 2 años, y el suero de estos niños con EK a edades de entre 6 meses y 2 años tenía mayores niveles de anticuerpos contra EEP-C que el promedio de los controles. Otro estudio realizado en 16 pacientes con EK y 9 controles comprobó que el suero de los participantes y la inmunoglobulina intravenosa no inducen proliferación de CMSP. Si bien los pacientes con EK mostraron altos títulos de anticuerpos anti-EEP-C, éstos no indican actividad antimitogénica.

### Discusión

La evidencia epidemiológica apoya la existencia de una causa infecciosa para la EK. Hay investigadores que informaron expansión policlonal y selectiva de células T con RCTBV2 en pacientes con EK. Los SAg han sido implicados como disparadores, si bien no se definió cuál sería el SAg causal de esta enfermedad debido a la existencia de varios SAg con capacidad para estimular RCTBV2.

Los autores habían informado con anterioridad que las células T con RCTBV2 y RCTBV65 estaban aumentadas en cerca del 80% de los pacientes con EK, y que la EEP-C estimula *in vitro* específicamente células T con estos RCT. Además, se vieron similitudes entre las citoquinas inducidas por estimulación *in vitro* de CMSP por EEP-C y las detectadas en pacientes con EK.

Esto sugiere que la EEP-C tendría un papel en la patogénesis de la enfermedad. En este estudio se confirma la expresión de células T con RCTBV2 y RCTBV65 en pacientes en la fase aguda de la EK.

Existe cierta relación entre HLA DRB1\*0901 y expansión de células T con RCTBV2 y RCTBV65 luego de la estimulación *in vitro* con EEP-C. Al estimular CMSP de donantes sanos con EEP-C se vio expansión de las células T con RCTBV2 y RCTBV65 en 3 de los 4 que tenían HLA DRB1\*0901. Esto puede deberse a diferentes afinidades de unión de la EEP-C a alelos específicos de HLA DRB1.

Las frecuencias de HLA DRB1\*0405, DRB1\*0406 y DRB1\*0901 fueron superiores y la de HLA DRB1\*1101 fue inferior en pacientes con EK, al compararlos con controles sanos. Esta alta frecuencia puede deberse a la alta afinidad de unión a SAg. Otra posibilidad es que los pacientes que tengan estos alelos sean más susceptibles a infección estreptocócica y propensos a la enfermedad.

Los sujetos con EK tienen además niveles séricos más altos de anticuerpos anti-EEP-C que los controles. Esto se pudo comprobar en este estudio, donde los niños con EK que no tenían valores tan elevados presentaban una forma incompleta de la enfermedad.

Los anticuerpos de personas saludables y la inmunoglobulina intravenosa tienen actividad neutralizante contra EEP-C, pero esta actividad no es evidente en pacientes con EK, aun si tienen anticuerpos en sangre. Otra hipótesis es que la carencia de anticuerpos efectivos contra EEP-C sea una característica de la enfermedad.

Los datos sugieren que la EEP-C podría tener un papel en la EK, pero quedan algunos interrogantes acerca de la relación entre la fisiopatología de la enfermedad y la actividad biológica de la EEP-C como SAg.

## Autoevaluación de Lectura

### ¿Con qué HLA se relaciona la enfermedad de Kawasaki?

- A. HLA DRB1.
- B. HLA B27.
- C. HLA DR2.
- D. HLA BW5.

### Respuesta Correcta

## USO DEL LANSOPRAZOL EN PEDIATRÍA

Nápoles, Italia

En los niños con enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria a los antagonistas de los receptores de histamina tipo-2 (H2), un curso corto de lansoprazol es seguro y efectivo en el control de síntomas y en la curación de la esofagitis. La dosis inicial sugerida es de 1.5 mg/kg/día

**Digestive Liver Diseases** 32:660-666 2000

*Autores:*

Franco MT, Salvia G, Terrin G y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Gastrointestinal Motility and Endoscopy, Clinical Department of Pediatrics, University of Naples "Federico II", Nápoles, Italia

*Título original:*

[Lansoprazol in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease in Childhood]

*Título en castellano:*

Lansoprazol en el Tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico en la Infancia

### Introducción

Si bien los principales mecanismos patogénicos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) involucran al esfínter esofágico inferior (EEI), la peristalsis esofágica y el retraso en el vaciamiento gástrico, la curación de la esofagitis requiere la óptima supresión de la acidez gástrica. En los adultos con enfermedad por RGE, se observó que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) de las células parietales que producen una marcada supresión de la secreción ácido gástrica demostraron ser más efectivos que los antagonistas de los receptores de histamina tipo-2 (anti-H2) en la curación de la esofagitis de grado moderado a grave y en el control de los síntomas. Sin embargo, las guías de consenso para el tratamiento de la ERGE en niños sugieren un esquema paso a paso que comprende terapia conservadora y proquinéticos para la enfermedad leve y anti-H2 para la patología grave; sólo cuando esta última fracasa se incluyen los IBP. En pediatría, la utilización de los IBP es aún limitada y en general incluye omeprazol, que fue la primera de este tipo de drogas descubierta, mientras que existe poca experiencia con las más nuevas como el lansoprazol. Este último es un potente IBP similar al omeprazol pero con mayor biodisponibilidad después de su administración oral y que al igual que éste se presenta en cápsulas que contienen gránulos con cubierta entérica. Los niños que son incapaces de deglutir las cápsulas o que requieren menos cantidad que la de una cápsula entera pueden ingerir los gránulos mezclados con una sustancia ácida para preservar la cubierta entérica. En este artículo, los autores describieron una población de niños con enfermedad por RGE grave, refractaria a los anti-H2, que fueron tratados durante 12 semanas con lansoprazol. El objetivo fue evaluar la eficacia de esta droga sobre los síntomas y las lesiones endoscópicas de esofagitis, así como determinar la dosis requerida para inhibir la acidez gástrica.

### Pacientes y métodos

Participaron del estudio niños con esofagitis documentada endoscópicamente refractaria al tratamiento con anti-H2 (ranitidina 8 a 10 mg/kg/día por 12 semanas). Antes del ensayo se realizó una evaluación sintomática y endoscópica del tracto gastrointestinal superior, manometría esofágica y prueba de medición del pH de 24 horas intragástrica e intraesofágica.

Esta última se repitió luego de una semana de terapia para monitorear el grado de supresión ácida y ajustar la dosis de la droga. La valoración sintomática y la endoscopia se repitieron al final del ensayo. Durante el curso terapéutico, los pacientes fueron evaluados clínicamente, 6 semanas después del comienzo del tratamiento. Se instruyó a los padres para que completasen un registro diario de la frecuencia y gravedad de los síntomas de RGE, así como para que no administrasen ningún otro medicamento antirreflujo. La valoración sintomática (puntaje clínico) se basó en una escala de 0 a 6. La dosis diaria inicial de lansoprazol (manufacturado como cápsulas de 15 mg y 30 mg) se suministró por la mañana, 30 minutos antes del almuerzo durante 12 semanas y se calculó en base al peso. Los niños con más de 30 kg recibieron 30 mg; aquellos entre 20 y 30 kg, 22.5 mg; entre 10 y 20 kg, 15 mg, y 7.5 mg los de menos de 10 kg. De acuerdo con las instrucciones del fabricante, la mayoría de los pacientes recibieron el contenido granular de la cápsula en unos pocos mililitros de un vehículo ácido como jugo de naranja o de toronja. La documentación del fracaso del lansoprazol por insuficiente inhibición de la acidez intragástrica (pH intragástrico debajo de 4 por más del 50% del tiempo), llevó al aumento de dosis en un 50% y ésta se administró por 12 semanas. La dosis adicional se suministró por la noche, 30 minutos antes de la cena. Se recolectaron muestras de sangre y orina al ingreso y al final del estudio. Los análisis hematológicos y bioquímicos incluyeron conteo de glóbulos blancos, eritrosedimentación, creatinina sérica, bilirrubina, fosfatasa alcalina, transaminasas, electrolitos séricos. Se determinó la concentración sérica de gastrina en ayunas a las 8 semanas del ensayo. La medición del pH se realizó luego de una noche de ayuno, previa suspensión de drogas que afectan la motilidad intestinal o reducen la secreción ácido gástrica, por lo menos 1 semana antes. Se definió RGE a la caída del pH esofágico distal a menos de 4 por lo menos durante 20 segundos. Se midieron las siguientes variables de pH gastroesofágico: tiempo de exposición esofágica al ácido (tiempo durante el cual el pH esofágico fue < 4 [% de RGE]); pH medio intragástrico, porcentaje del tiempo con pH intragástrico < 4. La manometría esofágica se realizó luego de un período de 4 horas de ayuno. Se midieron la presión basal del EEI (PEEI) en mm Hg, la amplitud de la peristalsis esofágica en mm Hg (desde la presión esofágica de reposo media hasta el pico de la onda) y los defectos motores esofágicos no específicos (ondas simultáneas, dobles, triples, anchas o irregulares). La prevalencia de estos últimos se informó como porcentaje de la actividad motora. Las contracciones en el cuerpo esofágico se definieron como el incremento en la presión esofágica de

al menos 15 mm Hg. Se determinaron al menos 10 secuencias peristálticas en cada paciente. A todos los niños se les efectuó una endoscopia gastrointestinal superior, luego de la sedación, mediante un videoendoscopio pediátrico con un canal de biopsia de 2.2 mm de diámetro. Se examinaron los especímenes de biopsia y se establecieron el grado y extensión de la esofagitis de acuerdo con una clasificación endoscópica (grados 0 a 4). Al final del ensayo, de acuerdo con los cambios en los puntajes clínicos y endoscópicos, los participantes se clasificaron como curados (disminución en más de un 75% en comparación con los niveles basales), mejorados (cambios entre un 50% a 75% respecto de los valores iniciales) y sin cambios (sin cambios o con una disminución menor al 50%). En cuanto a la metodología estadística, se utilizaron las pruebas U de Mann-Whitney para la comparación entre los datos de los diferentes grupos de pacientes, y de Wilcoxon para analizar los datos pareados. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

### Resultados

Participaron 35 niños (18 varones, con una edad entre 3 y 15 años, media 7.6 años). En 12 pacientes (grupo A) con una edad de  $7.8 \pm 3.5$  años, media 9 años, la dosis inicial de la droga se consideró efectiva (1.3 a 1.5 mg/kg/día) en base a la segunda medición del pH. En 23 pacientes (grupo B) con una edad de  $8.7 \pm 4.3$  años, media 7 años, la segunda medición del pH evidenció el fracaso terapéutico del lansoprazol y la dosis inicial (0.8 a 1 mg/kg/día) se incrementó en un 50%. Los dos grupos no difirieron en la medición del pH, los puntajes clínicos y endoscópicos basales, mientras que los niños del grupo B presentaron una mayor prevalencia de defectos motores esofágicos no específicos. La PEEI y la amplitud peristáltica fueron menores en los participantes que necesitaron un incremento en la dosis de la droga, aunque en forma no significativa. La evaluación clínica realizada en la semana 6, evidenció que 2 niños en el grupo A y 9 en el B aún presentaban síntomas y el lansoprazol se aumentó adicionalmente en un 50%. Se logró la curación al final del ensayo en 9 pacientes en el grupo A (75%) y 8 en el grupo B (53.5%),  $X^2: 3.6, p < 0.05$ , mientras que mejoraron 2 en el grupo A y 8 en el B, los cuales fueron sometidos a un mes más de terapia. No presentaron cambios 1 niño del grupo A (8.3%) y 7 del B (30.5%),  $X^2: 6.9, p < 0.01$ . No se encontraron diferencias marcadas en los parámetros clínicos, endoscópicos y en la medición del pH entre los pacientes que se curaron o mejoraron y los que no tuvieron respuesta al tratamiento, aunque los últimos mostraron mayores trastornos en la motilidad esofágica (menor PEEI, menor amplitud en la peristalsis esofágica y mayor porcentaje de defectos motores esofágicos no específicos). Ocho niños presentaron hipergastrinemia (límite superior de lo normal: 120 ng/dl) durante el ensayo con niveles entre 200 a 400 ng/dl. No se observaron efectos adversos graves que ocasionasen la suspensión de la droga; 2 pacientes tuvieron episodios transitorios de diarrea, y uno, cefalea transitoria. Tampoco se registraron alteraciones en los datos de laboratorio. Entre aquellos participantes que se curaron o mejoraron, 18 presentaron recaídas y se consideraron para el tratamiento crónico con lansoprazol, mientras que los que no tuvieron respuesta inicial fueron sometidos a cirugía.

### Discusión

Comentan los autores que se demostró, por medio de la medición del pH, que los adultos con ERGE pueden requerir dosis mayores que las usuales para controlar los síntomas y curar la esofagitis. En este estudio, un número significativo de niños que recibieron una dosis efectiva inicial de lansoprazol mejoró o se curó en comparación con aquellos cuya dosis inicial fue inefectiva. Recomiendan una dosis inicial de 1.5 mg/kg/día de lansoprazol para el tratamiento de la ERGE. Si durante el curso terapéutico los pacientes permanecen sintomáticos debe incrementarse la dosis en un 50% y debe medirse el pH para determinar la eficacia de la nueva dosis para suprimir la secreción ácida. En aquellos pacientes en los cuales el diagnóstico de ERGE se estableció claramente por endoscopia e histología es posible omitir la medición del pH basal. Destacan que los niños que no mejoraron al final del ensayo presentaron mayores trastornos en la motilidad esofágica como menor PEEI, menor amplitud en la peristalsis esofágica y mayor porcentaje de defectos motores esofágicos no específicos. El significado de las alteraciones en la motilidad esofágica en pacientes con esofagitis es controvertido, ya que algunos sugieren que son una causa predisponente de RGE y otros indican que son secundarias a la esofagitis. Cualquiera sea su naturaleza, las anomalías motoras del esófago indican un grado grave de ERGE y pueden contribuir a la escasa respuesta a la terapia antisecretoria, ya que una baja PEEI permite que un gran volumen refluya hacia el esófago y las alteraciones en la motilidad prolongan su contacto con el epitelio esofágico. Además, la persistencia de la dismotilidad esofágica puede determinar una mayor probabilidad de recaída luego del cese del tratamiento. Informes previos en niños evidenciaron que el omeprazol no revierte los defectos motores subyacentes a la ERGE, a pesar de la curación de la esofagitis. Esta observación explica la alta tasa de recurrencia, incluso en este estudio. El lansoprazol fue bien tolerado. En cuanto a la preocupación acerca del efecto de la hipergastrinemia sobre las células tipo enterocromafines y las parietales gástricas, la evidencia existente indica que los cambios observados en estas células al cabo de 5 años son mínimos, autolimitados y sin hallazgos displásicos o neoplásicos. En más de 10 años de utilización de IBP en humanos sólo se comunicó hiperplasia de las células tipo enterocromafines. En conclusión, en los niños con ERGE refractaria a los anti-H2, un curso corto de lansoprazol de 12 semanas es bien tolerado, seguro y efectivo en el control de síntomas así como en la curación de la esofagitis. La dosis inicial sugerida es de 1.5 mg/kg/día. Es necesaria la realización de más estudios para determinar la efectividad de los cursos prolongados de lansoprazol en niños con recaídas o como alternativa a la cirugía antirreflujo.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Con qué factor se asoció el fracaso del tratamiento con lansoprazol en la enfermedad por reflujo gastroesofágico?**

- A. Alteraciones en la motilidad esofágica.**
- B. Peor puntaje en la evaluación clínica.**
- C. pH medio intragástrico.**
- D Porcentaje del tiempo con pH intragástrico < 4.**

**Respuesta Correcta**

## LA COMBINACION DE AMOXICILINA CON ACIDO CLAVULANICO AUMENTA LA POSIBILIDAD DE DIARREA ASOCIADA CON ANTIBIOTICOS

Lille, Francia

La diarrea asociada con antibióticos es más común en niños de menos de 2 años, y especialmente cuando se utiliza la combinación amoxicilina/ácido clavulánico

**Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition** 37(1):22-26 Jul 2003

### *Autores:*

Turck D, Bernet JP, Marx J y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Department of Paediatrics, Lille University Faculty of Medicine and Children's Hospital; Research and Study Group in Ambulatory Paediatrics of Northern France;

### *Título original:*

[Incidence and Risk Factors of Oral Antibiotic-Associated Diarrhea in an Outpatient Pediatric Population]

### *Título en castellano:*

Incidencia y Factores de Riesgo de Diarrea Asociada con Antibióticos Orales en una Población de Pacientes Pediátricos Ambulatorios

### **Introducción**

A menudo se prescriben antibióticos (ATB) orales a los niños, especialmente para infecciones pulmonares y del tracto respiratorio superior, por temor a una infección o sobreinfección bacteriana. Los efectos adversos de los ATB incluyen varios trastornos digestivos, entre los cuales la diarrea ocupa un lugar especial: causa ansiedad en los padres, la que se justifica ante el riesgo de deshidratación al que se asocia, especialmente en niños de menos de 2 años. Si bien la diarrea asociada a ATB (DAA) ha sido estudiada en adultos internados, existe poca información disponible acerca de las características epidemiológicas en los niños. Los estudios realizados en pacientes ambulatorios reducen las dificultades de interpretación de los realizados en un hospital, fuera del entorno de la vida diaria del niño.

El objetivo de este estudio prospectivo fue evaluar la incidencia de DAA en niños ambulatorios y determinar los factores de riesgo de DAA.

### **Métodos**

El estudio fue realizado por el *Research Group in Ambulatory Paediatrics of Northern France*, e incluyó niños de entre 1 mes a 15 años y 3 meses (definición legal francesa de fin de la infancia), ambulatorios, con sospecha de infección o infección comprobada que justificara el uso de ATB por al menos 5 días, cuyas familias parecieran ser capaces de participar en el estudio. Se excluyeron los niños que habían tenido diarrea o que hubieran consumido antibióticos en las 2 semanas previas al estudio, o que tuvieran deficiencias inmunes. El protocolo del estudio incluyó dos evaluaciones: una visita inicial cuando se enrolaba a los niños, y otra evaluación (podía ser telefónica) una semana después de suspender los ATB. Se registraron las siguientes variables: género, edad, peso, altura, antecedentes clínicos y quirúrgicos, diagnóstico que justificara el uso de ATB, tratamientos indicados antes y después del uso de los ATB, y tolerancia al tratamiento. Además, los padres llevaban un registro diario de la función intestinal durante el tratamiento y hasta una semana posterior. Se les preguntaba a los padres si consideraban cada deposición como normal, blanda o líquida. Se definió DAA como la producción de al menos 3 deposiciones blandas o líquidas por al menos dos días consecutivos. El análisis de los factores de riesgo de DAA se centró en la edad del paciente, sus antecedentes clínico-quirúrgicos, el tipo de infección que presentaban, el ATB indicado, y la duración de su administración.

### **Resultados**

Fueron enrolados en el estudio 659 niños, y 650 con casos analizables se incluyeron durante un período de 11 meses consecutivos. Los 345 niños y las 305 niñas tenían en promedio 34.1 meses de edad. La duración promedio del tratamiento ATB fue de 8.6 días, con un período de control (desde el inicio del tratamiento hasta 1 semana luego de la terminación) de 15.2 días promedio. Doscientos doce niños tenían algún antecedente clínico además de la infección que llevó al uso del ATB en el estudio. El diagnóstico más común fue enfermedad infecciosa (160 niños, con compromiso del tracto respiratorio superior en 150 de ellos).

Sólo 11 pacientes tenían algún antecedente digestivo de importancia: reflujo gastroesofágico (8 niños), diarrea del lactante (2 pacientes) y fibrosis quística (1 niño).

Las principales causas de prescripción del ATB fueron amigdalitis o rinofaringitis en 310 pacientes (48%), otitis media aguda o sinusitis en 195 casos (30%), e infecciones pulmonares en 105 (16%). Otras causas fueron infecciones de la piel, infecciones del tracto urinario, y misceláneas.

Los ATB más frecuentemente prescritos fueron penicilinas A y M, cefalosporinas y macrólidos. Se utilizaron 578 medicaciones en combinación con los ATB: teofilina (18%), mucolíticos (14.5%), antitusivos (14%), analgésicos/antipiréticos (12.5%), antiinflamatorios (10%), gotas nasales (6%), otros tratamientos sistémicos (22.5%), y otros tratamientos tópicos (2.5%).

De los 650 niños, 71 (11%) tuvieron un episodio de DAA, que ocurrió en las siguientes circunstancias: sólo durante el tratamiento ATB (48; 68%), sólo durante la semana posterior a la suspensión del tratamiento (11; 15%), durante el uso de ATB y la semana posterior (12; 17%). El tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la presentación de la DAA fue de 5.3 días en promedio, con una duración de alrededor de 4 días. Si bien no se evaluó la gravedad de la DAA, ningún paciente requirió internación. En 4 de los 650 niños se suspendió el tratamiento debido a vómitos o diarrea.

La incidencia de DAA fue significativamente superior en niños menores de 2 años (61 de 336 = 18% vs. 10 de 314 = 3%). En el grupo de niños de más de 2 años, la incidencia de DAA fue superior en los más pequeños (2-7 años: 9 de 253 = 4%) que en los más grandes (> 7 años: 1 de 61 = 2%), pero la diferencia no fue significativa. Los niños que tuvieron algún episodio de diarrea eran menores que los que no presentaron ninguno.

La tasa de DAA varió mucho de acuerdo con el ATB utilizado: penicilinas G y V 3%, penicilinas A y M 11%, amoxicilina/clavulánico 23%, cefalosporinas 9%, macrólidos 8%, trimetoprima/sulfametoxazol 6%, eritromicina/sulfafurazol 16%.

Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre la tasa de DAA asociada con amoxicilina/clavulánico comparada con la de todos los otros ATB cuando la diarrea se presentó mientras se realizaba el tratamiento, pero no si ésta se manifestaba en la semana posterior. El riesgo relativo de DAA en un niño que recibía esta combinación de ATB fue de 2.43, y de 3.5 si además el niño tenía menos de 2 años.

## Discusión

En este estudio, en que el criterio diagnóstico de diarrea fue particularmente estricto porque sólo incluyó episodios que duraran al menos 2 días consecutivos, se encontró una incidencia de 11% de diarrea durante el tratamiento con ATB. Se identificaron dos factores de riesgo: la edad del niño y el tipo de droga usada.

En otros estudios se observó DAA en niños que recibían amoxicilina/clavulánico o sultamicilina.

En un ensayo controlado con placebo acerca del uso de microorganismos probióticos como el *Lactobacillus GG* para la prevención de DAA en niños de alrededor de 4 años, se observó DAA (definida como al menos 2 deposiciones líquidas en al menos 2 períodos de observación durante los 10 días del estudio) en 26% de los pacientes tratados con placebo. La definición de diarrea que utilizaron era menos estricta que la de las guías de la FDA y la OMS. En un ensayo realizado por autores que utilizaron la misma definición de diarrea que en la presente investigación, la incidencia de DAA fue del 16%.

En adultos, los estudios realizados se limitaron a pacientes internados o a diarreas por *C. difficile* en pacientes ambulatorios.

Algunos ATB se asocian con una particular incidencia elevada de diarrea. Desafortunadamente, la definición de DAA es a menudo imprecisa, o está totalmente ausente en los trabajos de investigación.

El registro diario que realizaron los padres en este estudio proporcionó la observación más confiable de la aparición de diarrea. De todos modos, esto pudo haber sido subestimado por el corto período de observación. Se sabe que puede presentarse DAA hasta 6 semanas después de la suspensión del tratamiento ATB. Se eligió un período de observación tan corto para evitar perder el seguimiento de los pacientes. La probabilidad de que la diarrea no se haya debido a los ATB es muy baja. La incidencia de DAA fue independiente del sitio de la infección, si bien fue influida por el tipo de antibiótico utilizado.

La fisiopatología de la DAA es controvertida. La alteración de la flora intestinal inducida por los ATB puede predisponer a los pacientes a la colonización por microorganismos patógenos (*C.*

*difficile* por ejemplo), o producir cambios en el metabolismo intestinal. Los datos acerca del papel del *C. difficile* en la diarrea de los niños son difíciles de interpretar, ya que a menudo los recién nacidos y los niños pequeños suelen ser portadores del microorganismo. En este estudio, las penicilinas A y M, con amplio espectro de acción, provocaron DAA con frecuencia. Se desconoce por qué el ácido clavulánico aumenta la incidencia de diarrea cuando se lo asocia con amoxicilina, concluyen los autores.

## TERAPIA CON RETINOIDES ORALES EN PATOLOGIAS DERMATOLÓGICAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Los retinoides revolucionaron el tratamiento de diversas patologías cutáneas crónicas; en dosis adecuadas se asocian con un aceptable perfil de seguridad

**Journal of the American Academy of Dermatology** 49:171-182 2003

*Autores:*

Brecher AR\* y Orlow SJ\*\*

*Institución/es participante/s en la investigación:*

\*Ronald O., Perelman Department of Dermatology; \*\*Department of Pediatrics, New York University School of Medicine, Nueva York, EE.UU.

*Título original:*

[Oral Retinoid Therapy for Dermatologic Conditions in Children and Adolescents]

*Título en castellano:*

TRATAMIENTO CON RETINOIDES ORALES EN LA POBLACION PEDIATRICA

## Introducción

Si bien los retinoides sintéticos han tenido un efecto sustancial en el tratamiento de diversas enfermedades de la piel, su uso en niños y adolescentes con acné, psoriasis o trastornos de la queratinización se encuentra limitado por los efectos adversos.

En este artículo los autores revisan la eficacia y toxicidad de los retinoides en la población pediátrica. La

toxicidad asociada con estos fármacos es similar a la observada en la hipervitaminosis A, y menos grave que la registrada en tratamientos con vitamina A en dosis altas.

### Historia

Los retinoides son compuestos naturales o sintéticos con actividad de vitamina A. Esta vitamina no puede ser sintetizada en el organismo, por lo que debe incorporarse con la dieta. En los mamíferos, la vitamina A existe en diversas formas intercambiables: retinol (forma alcohólica), retinal (aldehído) y ácido retinoico. La primera es la principal forma de almacenamiento; el retinal es el isómero 11-*cis* necesario para la visión. Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de vitamina A ilustran la importancia de los retinoides en la diferenciación epitelial.

Diversas enfermedades cutáneas -acné, psoriasis, ictiosis, enfermedad de Darier y *pitiriasis rubra pilaris*- se caracterizan por cambios histopatológicos de la queratinización.

Originariamente se emplearon dosis altas de vitamina A en el tratamiento de estas patologías; pero las dosis terapéuticas se acompañan de efectos adversos no aceptables. El paso siguiente fue la introducción del ácido retinoico *trans* (tretinoína).

Actualmente hay 3 generaciones de retinoides sintéticos. La primera está compuesta por la tretinoína, isotretinoína y alitretinoína; la isotretinoína, sintetizada por primera vez en 1955, se utiliza en Europa desde inicios de la década del setenta para tratar pacientes con acné noduloquístico. Los retinoides de segunda generación incluyen etretinato y acitretina -retinoides aromáticos-; si bien ninguno de estos fármacos ha sido aprobado para uso pediátrico, varios trabajos reflejan su utilidad. Entre los retinoides de tercera generación se encuentran el tazaroteno y el adapaleno, aprobados para uso local en psoriasis y acné, respectivamente; el bexaroteno es un agente de tercera generación aprobado para el tratamiento sistémico de los linfomas cutáneos de células T en adultos.

### Uso de retinoides por vía oral en niños y adolescentes

**Acné** La isotretinoína es el retinoide más eficaz en el tratamiento de *acne vulgaris*. Su mecanismo de acción no ha sido dilucidado con precisión; no obstante, se considera que normaliza la queratinización folicular, que reduce la producción de sebo y que disminuye la formación de 5-dihidrotestosterona y la unión de los andrógenos a sus receptores. La isotretinoína está indicada para el acné nodular resistente al tratamiento convencional.

Aunque sólo está aprobada para pacientes mayores de 12 años, también ha sido utilizada en niños más pequeños. Las dosis habituales son de 0.5 a 1 mg/kg/día, en dosis divididas con las comidas, durante 20 semanas; los enfermos con acné quístico grave pueden requerir dosis más elevadas. Entre la segunda y la sexta semana de terapia, los pacientes pueden presentar agravamiento de las lesiones; en general, la respuesta clínica se hace evidente transcurridos los 2 meses de tratamiento. La recidiva del acné se relaciona en forma inversa con la dosis total. Se calcula que un tercio de los pacientes sufre una recaída tras la interrupción de la terapia; pero las recurrencias suelen ser menos graves y en la mayoría de los casos hay respuesta a los tratamientos convencionales.

**Psoriasis** En casi una tercera parte de los pacientes la psoriasis comienza aproximadamente a los 15 años; en niños se caracteriza por compromiso de la cara y de los pliegues. La variante generalizada pustular no es frecuente en pacientes pediátricos, al igual que la artropatía psoriásica (común en adultos).

El etretinato y la acitretina han sido aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) para el tratamiento de la psoriasis en adultos. Estos fármacos parecen muy apropiados para las formas pustular y eritrodérmica.

**Trastornos de la queratinización** Pueden ser graves y desfigurantes y comprometen considerablemente la calidad de vida. Las formas más graves pueden asociarse con ectropión, queratoderma palmoplantar con o sin dactilólisis espontánea (*ainhum*), infecciones secundarias y olor desagradable.

El abordaje de estos pacientes cambió sustancialmente con la introducción de los retinoides sintéticos por vía oral, que ejercen su efecto más notorio sobre el componente hiperqueratósico. El primer estudio en 33 enfermos de 7 meses a 15 años de edad que recibieron etretinato entre 1 y 2 mg/kg/día mostró una mejoría sustancial de las lesiones. En la hiperqueratosis epidermolítica, el índice de mejoría fue del 70% al 80% y el tratamiento fue bien tolerado. Las manifestaciones adversas mucocutáneas desaparecieron finalizada la terapia.

**Cáncer de piel** En adultos se utilizan retinoides en altas dosis para descender el nivel y frecuencia de neoplasias cutáneas en ciertos trastornos como xeroderma pigmentoso y síndrome de carcinoma de células basales, entre otros. Pero cuando se interrumpe la terapia con retinoides, el riesgo vuelve a los valores iniciales.

### Efectos adversos de los retinoides orales

**Manifestaciones cutáneas y mucosas** La toxicidad mucocutánea, la cual depende de la dosis, es la más frecuente; en general, es tratable y reversible. La queilitis es el trastorno más común (afecta a prácticamente todos los sujetos tratados) y suele responder a la colocación de emolientes tópicos. Asimismo, el 80% de los pacientes padece sequedad de piel y casi la mitad prurito, epistaxis y conjuntivitis; algunos presentan adelgazamiento del cabello o fotosensibilidad. La tretinonía ocasionalmente se asocia con erupciones similares al granuloma piógeno. A largo plazo puede observarse xeroderma, síndrome de ojo seco, artralgias y exacerbación de eccema. La toxicidad del etretinato y de la acitretina es semejante, aunque los trastornos del cabello y uñas son más comunes con esta última.

**Manifestaciones oftalmológicas** La blefaroconjuntivitis, visión borrosa y síntomas subjetivos de ojo seco son las más habituales. Algunos enfermos no toleran los lentes de contacto. Las opacidades de córnea, el edema de papila, cataratas y anomalías de la función de la retina son trastornos más graves asociados con el tratamiento con retinoides. En ocasiones el síndrome de ojo seco puede persistir una vez interrumpida la terapia.

Las alteraciones en la función de la retina (menor adaptación a la oscuridad, menor percepción del color) son consecuencia de los efectos de los retinoides sobre el ciclo de la rodopsina. Un estudio refirió que 11 de 140 pacientes, entre 17 a 42 años, presentaron ceguera nocturna permanente con el tratamiento. Los trastornos de la percepción del color remiten cuando se interrumpe la terapia.

**Teratogenicidad** Los retinoides son potentes teratógenos. La embriopatía por ácido retinoico consiste en alteraciones del sistema nervioso central, anormalidades del oído externo, cardiopatía, malformaciones faciales y oculares y anormalidades del timo y hueso. Además, se refirió nacimiento prematuro, deficiencia de hormona paratiroidea y bajo coeficiente intelectual sin otras alteraciones del sistema nervioso central. La embriopatía puede ser distinta según el retinoide.

La isotretinoína tiene una vida media en plasma de 10 a 20 horas y se elimina por completo del organismo al mes de interrumpida la terapia. El etretinato se almacena en el tejido adiposo con una vida media terminal cercana a los 100 días. Se lo puede detectar en suero en pequeña cantidad hasta 3 años de concluido el tratamiento. En cambio, la acitretina tiene una vida media de sólo 2 días.

**Alteraciones esqueléticas** Se asemejan a los efectos óseos de la hipervitaminosis A, como remodelamiento de los huesos largos, trastorno de la calcificación, calcificación progresiva de ligamentos y tendones, hiperostosis cortical, engrosamiento del periostio, cierre prematuro de las epífisis y, posiblemente, osteoporosis. Los cambios inducidos por los retinoides sintéticos simulan la hiperostosis esquelética idiopática. En niños es muy infrecuente la calcificación de ligamentos. El cierre prematuro de las epífisis óseas que se acompaña de retardo del crecimiento es una manifestación de la intoxicación crónica por vitamina A; pero se lo ha observado muy ocasionalmente en niños tratados con retinoides.

Se han referido varios casos de fracturas provocadas por trauma mínimo, aunque son muchas las investigaciones que no hallaron alteraciones óseas ni trastornos del crecimiento en niños tratados continuamente con retinoides por vía oral. La forma más eficaz de prevenir alteraciones consiste en utilizar la menor dosis posible. En la terapia de los trastornos de la queratinización la dosis de 1 mg/kg/día, y mejor aún de 0.5 mg/kg/día, minimiza el riesgo de efectos adversos a largo plazo.

En un estudio que abarcó a 217 preadolescentes con acné noduloquístico, el tratamiento con 1 mg/kg/día de isotretinoína no se asoció con manifestaciones óseas secundarias. Hubo disminución de la densidad mineral ósea lumbar en el 8% de los enfermos y de la cadera en el 10% de los casos.

**Mialgias y artralgias** El tratamiento con retinoides por vía oral se asoció con manifestaciones musculares y en menor escala articulares. En algunos casos, las modificaciones enzimáticas son compatibles con rabdomiólisis. Sin embargo, se considera que el aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK), en el contexto del tratamiento con retinoides, es una alteración benigna. No se conoce la causa del dolor lumbar asociado con retinoides.

**Manifestaciones neurológicas** En ocasiones el tratamiento con retinoides puede asociarse con cefaleas y fatiga. La presencia de cefaleas, náuseas y vómitos obliga a descartar pseudotumor cerebral. De hecho, aunque la terapia combinada con isotretinoína y tetraciclina, doxiciclina o minociclina aumenta el riesgo de esta patología, el uso de retinoides solos también se acompaña de mayor riesgo.

**Alteraciones psicológicas** El acné afecta considerablemente la calidad de vida de los enfermos. El tratamiento con isotretinoína se ha asociado con bienestar general y con menor ansiedad y depresión. Estas manifestaciones, junto con intento de suicidio, también han sido registradas en el contexto del tratamiento con retinoides orales.

No obstante, una revisión de trabajos publicados entre 1982 y 1999 no encontró que la terapia se asociara con mayor incidencia de depresión grave.

La depresión inducida por isotretinoína se caracteriza por su persistencia a pesar de la interrupción del tratamiento y por la poca respuesta a los antidepresivos. Si bien varios estudios sugieren una relación biológica entre los retinoides y la transmisión neuronal dopaminérgica en el sistema nervioso central de ratones, se desconoce la importancia neurobiológica de estas observaciones.

**Dislipemia** La dislipemia asociada con el uso de retinoides es dependiente de la dosis. La hipertrigliceridemia constituye un problema de particular importancia en pacientes con obesidad, diabetes o en sujetos que consumen alcohol en exceso; en niños resulta menos común.

**Efectos gastrointestinales** El tratamiento con retinoides puede asociarse con elevación, en general leve y transitoria, de las enzimas hepáticas. En niños no hay registro de hepatitis grave. En muy pocas oportunidades el tratamiento se asocia con diarrea, náuseas y dolor abdominal. La isotretinoína ha sido administrada sin complicaciones a sujetos con enfermedad inflamatoria del intestino.

### **Monitoreo del tratamiento. Conclusiones**

Debe realizarse un hepatograma y un perfil de lípidos antes de la terapia y periódicamente durante el tratamiento. La educación destinada a la prevención del embarazo es fundamental. La evidencia general indica que el tratamiento durante 20 semanas con isotretinoína en pacientes con acné grave resulta bien tolerado.

## **Autoevaluación de Lectura**

**¿Cuáles son los efectos adversos más comunes en asociación con el tratamiento con retinoides por vía oral?**

- A. **Mucocutáneos.**
- B. **Psicológicos.**
- C. **Gastrointestinales.**
- D. **Oseos.**

**Respuesta Correcta**