

Resúmenes SIIC

● CARACTERÍSTICAS DEL TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO EN NIÑOS

Ciudad del Cabo, Sudáfrica

Análisis de la etiología y los factores de riesgo, la evaluación diagnóstica y el tratamiento del trastorno por estrés postraumático en los niños.

World Psychiatry 4(2):121-125, Jun 2005

Autores:

Kaminer D, Seedat S y Stein DJ

Institución/es participante/s en la investigación:

WPA Section on Anxiety and Obsessive Compulsive Disorders; Department of Psychology, University of Cape Town, Ciudad del Cabo, Sudáfrica

Título original:

[Post-Traumatic Stress Disorder in Children]

Título en castellano:

Trastorno por Estrés Postraumático en Niños

Introducción

El trastorno por estrés postraumático (TEPT) apareció por primera vez en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, tercera edición (DSM-III) en 1980. El ímpetu para la elaboración de esta categoría diagnóstica surgió principalmente como una necesidad para explicar el conjunto de síntomas característicos surgidos en los veteranos de Vietnam en los EE.UU., de modo tal que el TEPT fue conceptualizado alrededor de adultos traumatizados. Sin embargo, hay un creciente reconocimiento de que los niños también pueden presentar reacciones graves e incapacitantes al trauma.

Diversos estudios indicaron que los niños pueden presentar TEPT después de la exposición a una amplia gama de estresantes traumáticos como delitos violentos, abuso sexual, desastres naturales y la guerra. La incidencia de TEPT entre los niños sobrevivientes a desastres específicos oscila entre el 30% al 60%. No hay estudios epidemiológicos sobre la prevalencia del TEPT entre los niños en la población general; aunque ensayos realizados en la comunidad en EE.UU. indicaron que aproximadamente 40% de los estudiantes de escuela secundaria experimentaron algún tipo de violencia doméstica o comunitaria y que entre el 3% y el 6% tuvieron TEPT. Las tasas elevadas de exposición a traumas y la evidencia de TEPT en la población pediátrica destacan la necesidad por parte de los profesionales de la salud mental de todo el mundo de reconocer las reacciones postraumáticas en los niños que requieren intervención. Esto es particularmente importante, dados los cambios sustanciales que el estrés postraumático produce sobre el desarrollo saludable, tanto físico, como cognitivo y emocional de los niños y adolescentes. Sin embargo, la aplicación directa de los criterios diagnósticos del TEPT para adultos puede resultar en un subdiagnóstico de las reacciones de estrés postraumático en los niños.

Este artículo analiza la evaluación y diagnóstico de las reacciones por estrés postraumático en los niños en diferentes períodos del desarrollo, considera los factores neurobiológicos, cognitivos, entre otros, que se cree que aumentan el riesgo de TEPT y evalúa los tratamientos psicoterapéuticos y farmacológicos del TEPT en los niños.

Evaluación y diagnóstico

El DSM-IV describe tres grupos de síntomas en el TEPT: la reexperimentación persistente del

trauma (recuerdos del episodio recurrentes e intrusivos y recurrencias vívidas de una escena pasada o *flashback*, a menudo desencadenados por la exposición a estímulos recordatorios traumáticos y pesadillas recurrentes relacionadas con el trauma); evitación de los estímulos recordatorios del trauma, como lugares, personas, conversaciones y embotamiento general de la reactividad emocional, e hiperactivación fisiológica crónica que comprende trastornos del sueño, mala concentración e hipervigilancia ante circunstancias vívidas como amenazantes. El DSM destaca que en los niños la reexperimentación puede producirse mediante el juego repetitivo que involucra temas vinculados al trauma, más que por los recuerdos, y que las pesadillas pueden ser generalizadas más que con contenido específico relacionado con el trauma. Luego de una experiencia traumática es normal y esperable tanto para los niños como para los adultos que muestren algunos síntomas intrusivos, de evitación y de hiperactivación que pueden remitir espontáneamente dentro de unos pocos días o semanas.

Para realizar el diagnóstico de TEPT deben estar presentes al menos un síntoma de reexperimentación, tres síntomas de evitación/embotamiento y dos síntomas de hiperactividad por al menos un mes y provocar distrés significativo o alteraciones funcionales. Cuando la duración de los síntomas es menor a un mes, debe hacerse el diagnóstico de trastorno por estrés agudo (TDA). El TEPT en la infancia se presta tanto al subdiagnóstico como al sobrediagnóstico, especialmente cuando las evaluaciones no son realizadas por expertos. Hay disponibles diversos instrumentos para ayudar al diagnóstico de TEPT en pediatría, como entrevistas estructuradas psiquiátricas para niños, tales como la Entrevista diagnóstica para niños y adolescentes revisada (*Diagnostic Interview for Children and Adolescent, DI CA-R*), la Entrevista Diagnóstica para Niños, IV Versión (*Diagnostic Interview Schedule for Children, Version I*

V [DISC-IV]), que incluye un módulo para TEPT, y el Inventario de Trastornos Afectivos y Esquizofrénicos para Niños en Edad Escolar (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children [K-S*

ADS]), que contiene un módulo para TEPT que refleja los criterios del DSM-III-R y del DSM-IV.

También hay algunas entrevistas específicas para el TEPT, como la Escala para TEPT Administrada por los Clínicos, Versión para Niños y Adolescentes (*Clinician-Administered PTSD Scale-Child and Adolescent Version*), la Evaluación del TEPT en la Infancia (*Child PTSD Checklist*) y la Escala de Síntomas de TEPT en Niños (*Child PTSD Symptom Scale*).

Por último, hay diversas escalas para evaluar la gravedad de los síntomas de TEPT en los niños: el Índice de Reacción al Estrés Postraumático en los Niños (*Child Post-traumatic Stress Reaction Index*), la Encuesta sobre Trauma en Niños y Adolescentes (*Child and Adolescent Trauma Survey*) y el

Registro de Síntomas de Trauma en la Infancia (*Trauma Symptom Checklist for Children*). Si bien el TEPT en los adolescentes es similar al de los adultos, hay dos limitaciones principales de los criterios diagnósticos del TEPT cuando se evalúa la patología postraumática en niños. Primero, ocho de los dieciocho criterios diagnósticos del TEPT requieren una descripción verbal de las experiencias y de los estados internos, algo que escapa a las capacidades cognitivas y de lenguaje expresivo de los niños pequeños. Los médicos deben intentar realizar inferencias a partir de las observaciones conductuales de los niños y considerar el relato de padres y maestros, aunque debe tenerse en cuenta que los padres tienden a minimizar la sintomatología de TEPT en sus hijos. Tanto las entrevistas DISC-IV, DICA-R y K-SADS toman en cuenta los relatos de los niños y de sus padres. Se recomienda la utilización de múltiples instrumentos de valoración y varios informantes para evaluar el TEPT en distintas áreas del funcionamiento.

Segundo, si bien los niños traumatizados a menudo muestran síntomas centrales similares al TEPT de los adultos, también pueden presentar con frecuencia un conjunto de síntomas no evaluados típicamente por las entrevistas estructuradas y escalas existentes. Estos síntomas atípicos comprenden la pérdida de las habilidades adquiridas recientemente (regresión), la aparición de nuevos temores o la reactivación de los antiguos, accidentes y conductas temerarias, ansiedad de separación y síntomas psicósomáticos como dolores de estómago y cefaleas. Además, los niños pequeños pueden expresar la ansiedad postraumática mediante hiperactividad, distracción y aumento de la impulsividad, síntomas que pueden confundirse con los del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. La persistencia de los síntomas del TEPT junto con la acumulación de adversidades postraumáticas puede producir una depresión secundaria y, cuando el contexto traumático también incluye la muerte de un familiar, el niño puede presentar un duelo complicado. Tercero, hallazgos recientes avalan la hipótesis de que los niños que no cumplen el umbral de criterios diagnósticos de TEPT no difieren significativamente de aquellos que reúnen los tres grupos de criterios (reexperimentación, evitación e hiperactividad) con respecto al distrés y alteraciones

funcionales. Esto sugiere que puede ser más preciso realizar el diagnóstico de TEPT sobre la base de la intensidad de los síntomas y su relación con las alteraciones funcionales, que sobre el número de síntomas. Finalmente, mientras los estudios prospectivos en los adultos mostraron que el TDA se asocia con TEPT posterior, hay pocos datos publicados con respecto a esta entidad en los niños.

Etiología y factores de riesgo

Debido a que no todos los niños o adultos que experimentan un trauma presentan TEPT, es crucial la identificación de los mecanismos etiológicos y los factores de riesgo para la aparición de este trastorno.

Las teorías neurobiológicas implicaron los sistemas adrenérgico, serotoninérgico, dopaminérgico, del ácido gammaaminobutírico, opioide, del N-metil D aspartato y neuroendocrino en la fisiopatología del TEPT.

Las pruebas actuales indican que los niños traumatizados, al igual que los adultos, demuestran alteraciones en el ritmo circadiano del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal, aunque hay poco consenso acerca de si los niveles de cortisol están elevados o reducidos en la población pediátrica con TEPT. Los estudios por neuroimágenes que evaluaron específicamente los efectos del trauma infantil y del TEPT sobre los volúmenes cerebrales son limitados.

Las teorías cognitivo conductuales resaltaron el compromiso del procesamiento y aprendizaje de la información en la aparición del TEPT.

Se sugirió que luego de un trauma se forma una red de estructuras de "miedo" que almacena información acerca de las fuentes de amenaza y que estas representaciones relacionadas con el trauma se activan por estímulos internos y externos.

Las formulaciones etiológicas del TEPT infantil deben incorporar la perspectiva del desarrollo, ya que la valoración subjetiva cognitiva de los eventos traumáticos varía con el nivel de desarrollo del niño, así como el modo en que los recuerdos traumáticos son almacenados y revividos.

Hay algunas pruebas de que, al igual que para los adultos, el riesgo de TEPT en los niños aumenta con la proximidad física al trauma y la exposición previa al trauma y (debido a factores biológicos o socioculturales) puede ser mayor en las niñas con respecto a los niños.

Además, para los niños, el incremento del distrés relacionado con el trauma parental aumenta el riesgo de aparición de TEPT, dado que afecta la capacidad de los padres para crear un clima postraumático de seguridad y de contención emocional para el miedo y ansiedad de sus hijos.

Tratamiento

Las intervenciones terapéuticas para los niños con TEPT son típicamente multimodales y comprenden el tratamiento del niño, las intervenciones con sus padres o cuidadores y la optimización de la red de apoyo provista por el ámbito escolar. Antes del inicio del enfoque psicoterapéutico es importante establecer la seguridad física del niño, especialmente en las víctimas de abuso. Las guías actuales recomiendan que el tratamiento de primera línea para los niños con TEPT debe ser la psicoterapia; mientras que la psicofarmacología debe considerarse como terapia adjunta en aquellos pacientes que tienen síntomas comórbidos prominentes de depresión o de pánico. Estudios recientes sugieren que algunas medicaciones pueden ser efectivas en los síntomas centrales del TEPT en los niños.

Psicoterapia

Las intervenciones psicoterapéuticas en los niños están basadas generalmente en las elaboradas para los adultos traumatizados, con modificaciones apropiadas para la edad; aunque hay menos pruebas de su efectividad en los niños con respecto a los adultos. Las intervenciones realizadas en los niños generalmente comprenden psicoeducación, exploración directa del trauma, técnicas de control de los síntomas y la exploración y modificación de las características cognitivas inadecuadas relacionadas con el trauma. La eficacia de la terapia cognitiva conductual para el TEPT en niños se demostró empíricamente, aunque los estudios aleatorizados son escasos. Típicamente, en los niños se utiliza la exposición gradual, que consiste en la discusión detallada de la experiencia traumática, los recuerdos, pensamientos y sentimientos asociados con el evento. Esto puede facilitarse mediante la descripción escrita del evento traumático por el paciente y su relectura durante las sesiones de terapia, lo cual puede ayudar al niño a presentar una sensación de dominio sobre los síntomas y sentimientos abrumadores.

También se analizan las presunciones cognitivas distorsionadas acerca del trauma, como la culpa, y se ofrecen suposiciones alternativas más realistas. Otras intervenciones psicoterapéuticas están avaladas por pruebas anecdóticas, como la terapia psicodinámica.

Hay consenso general de que los padres deben ser incluidos en las intervenciones psicoterapéuticas de los niños con TEPT. Como mínimo, las intervenciones con los padres deben

comprender la psicoeducación como la explicación de las respuestas postraumáticas y la información acerca de cómo controlarlas en el ámbito familiar. Asimismo, las intervenciones ayudarán a los padres a superar el estrés emocional consecuencia del trauma, a fin de explorar sus sentimientos y resolverlos para que puedan responder mejor a las necesidades emocionales de sus hijos. También puede brindarse psicoeducación a los maestros para que puedan comprender y responder a las necesidades emocionales de los niños y elaborar técnicas conductuales apropiadas. Poco se sabe acerca de los beneficios o daños potenciales de brindar intervenciones psicosociales tempranas en los niños en el período postraumático inmediato. Hasta la fecha, ningún estudio empírico evaluó las intervenciones psicológicas en los niños y adolescentes dentro del primer mes del evento traumático, pero datos provenientes de ensayos realizados en adultos sugieren que pueden tener peores resultados comparados con la no intervención. Sobre la base de pruebas empíricas se recomienda la terapia cognitiva conductual enfocada en el trauma como intervención temprana (1 a 6 meses posteriores al trauma) para los niños sintomáticos, especialmente aquellos víctimas de abuso sexual.

Medicación

Los agentes farmacológicos para el TEPT en niños se investigaron escasamente. Los agentes adrenérgicos (antagonistas del receptor alfa-2 adrenérgico, clonidina y guanfacina, y el antagonista betadrenérgico propranolol) reducen la activación simpática y demostraron ser efectivos en el tratamiento de la hiperactividad, reexperimentación e impulsividad. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son utilizados ampliamente para tratar el TEPT en los adultos. No hay ensayos controlados publicados sobre el uso de ISRS en niños con TEPT, pero estudios de tipo abierto demostraron la eficacia del citalopram en los adolescentes con TEPT, para los tres grupos de síntomas. Dado el amplio espectro terapéutico de los ISRS en el TEPT, y su buen perfil de seguridad, es probable que se utilicen como agentes de primera línea.

Otros agentes serotoninérgicos como la nefazodona y la ciproheptadina se emplearon en adolescentes, pero no hay datos acerca de su seguridad. Los estudios clínicos aleatorizados realizados demostraron la eficacia de los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminooxidasa en los adultos con TEPT, pero no hay ensayos de este tipo en la población pediátrica. El agente antagonista de dopamina risperidona y el anticonvulsivo carbamazepina mostraron resultados promisorios en pequeños ensayos de tipo abierto en niños y adolescentes con TEPT crónico, respectivamente. No se estableció la utilidad de las benzodiazepinas para el TEPT pediátrico. Su ausencia de eficacia en la reducción de los síntomas de TEPT y TDA en adultos y su perfil desfavorable de efectos adversos convierten estos agentes en una opción menos ideal en niños y adolescentes. Hay pocos estudios controlados sobre cómo orientar el uso de la medicación en pacientes pediátricos con TEPT.

Conclusión

El TEPT se reconoce cada vez más como un trastorno prevalente e incapacitante en niños y adolescentes, tanto en los países desarrollados como subdesarrollados. Si bien todavía queda mucho por descubrir, se realizaron importantes avances en la comprensión de los factores de riesgo y la patogénesis. Las investigaciones en cuanto a la evaluación y tratamiento del TEPT son todavía nuevas en este grupo etario y es necesaria la realización de estudios controlados y aleatorizados.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el tratamiento de primera línea en los niños con trastorno por estrés postraumático?

- A. Psicoterapia.**
- B. Farmacoterapia.**
- C. Psicoterapia y farmacoterapia.**
- D. Ninguno.**

Respuesta Correcta

● EL IBUPROFENO DEBE RESERVARSE PARA LOS NIÑOS CON FIEBRE ELEVADA

Lille, Francia

Debido a los posibles efectos adversos, el ibuprofeno debería reservarse para los niños con fiebre elevada y mal tolerada que no respondan a la monoterapia adecuada con el paracetamol. AR9085

Archives de Pédiatrie 12(8):1209-1214, Ago 2005

Autores:

Charkaluk ML, Kalach N, El Kohen R y Kremp O

Institución/es participante/s en la investigación:

Clinique de Pédiatrie Saint-Antoine, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Université Catholique, Lille, Francia

Título original:

[Utilisation Familiale de l'Ibuprofène chez l'Enfant Fébrile: Une Étude Prospective aux Urgences d'un Hôpital Lillois]

Título en castellano:

Empleo Domiciliario del Ibuprofeno en el Niño Febril: Estudio Prospectivo en la Guardia de un Hospital de Lille

Introducción

La fiebre es motivo de consulta frecuente en el niño y, en general, se indica tratamiento sintomático a base de medidas físicas como el desvestido o los baños tibios, o bien el tratamiento farmacológico. Las drogas antipiréticas representan una de las prescripciones más importantes en pediatría, y sólo 3 moléculas cuentan con autorización en Francia para indicarse como antipiréticas en los niños: la aspirina, el paracetamol y el ibuprofeno. Esta última se encuentra disponible para su indicación en forma bebible a partir de la edad de 3 meses.

El objetivo del presente estudio consistió en reseñar las prácticas familiares en el tratamiento farmacológico de la fiebre y cuantificar y precisar las circunstancias en las cuales se recurre al ibuprofeno.

Material y métodos

El estudio se efectuó en el Departamento de Urgencias Pediátricas del Hospital *Saint-Vincent-de-Paul* en forma prospectiva entre el 5 de abril y el 29 de mayo de 2004. Fue suministrado un cuestionario anónimo a los padres que acudían a la consulta con sus niños menores de 15 años, que presentaban fiebre aislada o asociada a otros síntomas. Las preguntas se relacionaron con el medio ambiente sociodemográfico del niño, los antecedentes médicos, el nivel y la duración de la fiebre, los medicamentos antipiréticos pediátricos disponibles en el domicilio, la primera medicación antifebril aplicada al niño con fiebre y la segunda medicación eventual. El diagnóstico de la enfermedad causal debía efectuarlo el médico que tomaba a su cargo el tratamiento del niño. Las variables cuantitativas se expresaron por medio de los valores de la media y 2 desviaciones estándar, y se empleó el *test t* de Student bilateral para la comparación de 2 valores de la media cuando la distribución pudo considerarse normal.

Resultados

Fueron recogidos 156 cuestionarios distribuidos a 185 familias, y se estimó que aproximadamente 80% de los niños febriles que acudieron habían recibido un antipirético antes de la consulta. La media de edad de los niños fue de 22 meses y se analizaron los datos de 77 varones y 78 mujeres. Los medicamentos disponibles en el domicilio para tratar la fiebre de los niños fueron el paracetamol en supositorios en el 71% de los casos y en forma oral en el 62%. El 11% de las familias tenían aspirina y el 51% ibuprofeno en forma de suspensión bebible pediátrica. El paracetamol fue el fármaco administrado en primera instancia al niño febril en el 78% de los casos en forma de supositorios; el 17% empleó el ibuprofeno bebible y el 4% la aspirina. La edad de los niños difirió en forma significativa según el fármaco utilizado en el inicio, dado que los niños que recibieron los supositorios de paracetamol fueron los más pequeños, mientras que los que ingirieron la aspirina eran mucho más grandes ($p < 0.001$). Esa primera medicación había sido prescrita por un médico en el 92% de los casos y en el 8% restante, adquirida directamente en la

farmacia.

El 71% de los padres declararon estar satisfechos con el resultado obtenido, si bien el 47% informó haber administrado inmediatamente otro fármaco antipirético, sin encontrarse relación estadística entre los 2 hechos.

Los niños que recibieron biterapia se encontraban más febriles en forma significativa, y la duración de la fiebre fue mucho mayor antes de la consulta en la guardia. La frecuencia de recurrir a la biterapia fue mucho mayor elevada cuando el primer medicamento utilizado fue el ibuprofeno, si bien la satisfacción con el resultado obtenido, paradójicamente, fue mejor con esta droga que con las otras utilizadas.

El 37% de los pacientes incluidos en el estudio había recibido ibuprofeno; entre ellos, el 31% presentaba antecedentes de alergia o de asma y el 48% consultaba por fiebre asociada con diarrea o vómitos.

Discusión

Si bien el paracetamol fue el primer medicamento antipirético pediátrico utilizado por las familias, el ibuprofeno ha conseguido –desde su lanzamiento en el mercado farmacéutico hace 10 años– un lugar preponderante. En el presente ensayo fue administrado al 37% de los niños menores de 15 años que consultaron en la guardia por presentar fiebre y que antes habían recibido por lo menos 1 antipirético. En 83% de los casos, el ibuprofeno se empleó como biterapia junto con el paracetamol, y ese recurso aumentó con el nivel y la duración de la fiebre.

La biterapia fue prescrita por el médico tratante para el episodio febril en curso o para un episodio precedente.

El ibuprofeno es un fármaco antipirético evaluado como más eficaz que el paracetamol en un metaanálisis reciente y, además, sería más eficaz en cuanto a la mejoría del bienestar del niño. El paracetamol ha demostrado su inocuidad con excepción de las situaciones de intoxicación, no existe toxicidad hepática en particular con las dosis terapéuticas y son pocos los casos de efectos secundarios informados en la bibliografía frente la utilización antigua y masiva de esa molécula. No es el caso del ibuprofeno, dado que los efectos gastrointestinales de los antiinflamatorios no esteroides se conocen desde hace mucho tiempo, y los más frecuentes son las náuseas y la sensación de plenitud abdominal.

El ibuprofeno fue casi siempre prescrito en el curso de una biterapia con el paracetamol (83% de los casos) y en el presente ensayo esa biterapia parece más un hábito que el resultado del fracaso de la monoterapia. De todas maneras, la eficacia y la inocuidad de esa asociación no han sido estudiadas ni demostradas.

La biterapia implica un riesgo de error en el curso de la aplicación familiar, por la posibilidad de sobredosificación y el problema de identificación de la molécula responsable en el caso de aparición de reacción alérgica. Por lo tanto, esa biterapia debería reservarse para los niños con cuadros febriles muy elevados, mal tolerados y resistentes a la monoterapia, de acuerdo con las recomendaciones de los grupos de consenso pediátricos internacionales.

Además, el presente estudio demuestra la muy escasa participación de la automedicación en el tratamiento de la fiebre de los niños, dado que en más del 90% de los casos la medicación administrada había sido prescrita por un médico en el curso de un episodio febril reciente o durante el episodio actual. Por lo tanto, una mejor información de los prescriptores llevaría a un cambio efectivo y a reducir el número de indicaciones inadecuadas, comentan los autores.

Conclusión

El ibuprofeno es ampliamente utilizado como antipirético en pediatría, en general dentro del marco de la biterapia junto con el paracetamol. Esta biterapia o alternancia terapéutica resulta inútil y potencialmente riesgosa. El empleo del ibuprofeno aparece más como el resultado de una prescripción dada por el médico del niño que como una automedicación, aunque de acuerdo con la noción de precaución, este medicamento debería reservarse para los niños con cuadros febriles muy elevados, con hipertermia mal tolerada y con respuesta adversa a la monoterapia indicada en forma correcta por medio del paracetamol. Los prescriptores deberían estar bien advertidos de las precauciones para su empleo e, inclusive, de las contraindicaciones para aplicar esa molécula: varicela, enfermedades con riesgo de hipovolemia como los vómitos o la diarrea y, quizá, antecedentes de asma o alergia. En conclusión, los autores señalan que el presente ensayo destacó la necesidad de brindar buena información a los médicos sobre los temas mencionados.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes métodos se utiliza para disminuir la fiebre en los niños?:

- A. Paños fríos.
- B. Baños tibios.
- C. Medicamentos.
- D. Todos los anteriores.

Respuesta Correcta

● EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS CON INFECCIÓN POR HIV

Bangkok, Tailandia

La terapia antirretroviral de alta eficacia fue segura y efectiva en niños con infección por HIV en estadios avanzados sin tratamientos antirretrovirales previos, en un ámbito con recursos limitados como Tailandia. CC915

Clinical Infectious Diseases 41(1):100-107, Jul 2005

Autores:

Puthanakit T, Oberdorfer A, Akarathum N y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai; Ministry of Public Health, Bangkok; Tailandia

Título original:

[Efficacy of Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Children Participating in Thailand's National Access to Antiretroviral Program]

Título en castellano:

Eficacia de la Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia en Niños Tailandeses con Infección por HIV que Participaron en el Programa Nacional de Acceso al Tratamiento Antirretroviral

Introducción

La terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART [*highly active antiretroviral therapy*]) prolongó la supervivencia de las personas infectadas por el HIV, pero hasta ahora las drogas resultan demasiado onerosas para la mayoría de los pacientes en los países en vías de desarrollo. En el año 2002, el Ministerio de Salud Pública de Tailandia lanzó un programa nacional de acceso a la terapia antirretroviral para las personas con HIV/SIDA (NAPHA [*National Access to Antiretroviral Program for People living with HIV/AIDS*]) con el objetivo de brindar tratamiento a todos los pacientes tailandeses con infección por HIV. El programa utiliza 2 nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (NRTI [*nucleoside reverse-transcriptase inhibitors*]) y un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido (NNRTI [*nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor*]) como régimen de primera línea para la HAART.

A fin de reducir los costos y facilitar la utilización de estos fármacos, se utilizó una combinación de drogas genéricas en dosis fijas y se alentó el uso de formulaciones no pediátricas en los niños. El NAPHA recae principalmente en una combinación de dosis fijas de estavudina, lamivudina y nevirapina (GPO-VIR) producidas por la Organización Farmacéutica del Gobierno Tailandés. El objetivo de este estudio consistió en la descripción de los efectos (seguridad, eficacia y viabilidad) de la HAART basada en el régimen NNRTI en niños con HIV sin tratamiento antirretroviral previo en un ámbito de recursos limitados.

Materiales y métodos

Entre agosto de 2002 y julio de 2003 se incorporaron en el estudio los niños menores de 15 años con un porcentaje de células CD4 < 15% y sin antecedentes de tratamientos antirretrovirales. Los

pacientes recibieron regímenes basados en nevirapina o efavirenz. La elección del esquema terapéutico quedó a criterio del pediatra, principalmente sobre la base de la disponibilidad de las drogas. Sin embargo, en los niños menores de 3 años no se prescribieron regímenes basados en efavirenz debido a la ausencia de datos acerca de la dosis apropiada. Para el régimen basado en nevirapina se utilizó la combinación GPO-VIR (30 mg de estavudina, 150 mg de lamivudina y 200 mg de nevirapina en comprimidos). La dosificación se calculó para liberar una dosis de 150 a 200 mg/m² cada 12 horas. A fin de minimizar los efectos adversos de nevirapina, se indicó la mitad de la dosis diaria durante los primeros 14 días. El régimen basado en efavirenz consistió en estavudina (comprimidos de 30 mg), lamivudina (comprimidos de 150 mg) y efavirenz (comprimidos de 50 mg y 200 mg). Las dosis de estavudina y lamivudina fueron de 1 mg/kg y 4 mg/kg cada 12 horas, respectivamente. Las dosis de efavirenz fueron de 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg y 600 mg cada 24 horas para niños con pesos de 10 a < 15 kg, 15 a < 20 kg, 20 a < 25 kg, 25 a < 32 kg, 32 a < 40 kg o > 40 kg, respectivamente. Las evaluaciones se realizaron al comienzo del tratamiento (semana 0) y a las semanas 2, 4, 8, 12, 18, 24, 32, 40, 48 y 72, en las cuales se revisó la historia clínica, el examen físico, se valoraron los efectos adversos y la adhesión al tratamiento. El estadio clínico de la enfermedad se determinó de acuerdo con la clasificación revisada de los centros para el control y la prevención de las enfermedades de los EE.UU. (CDC [

US Center for Disease Control and Prevention]) de 1994. El peso y la altura se expresaron como puntajes Z de peso para edad y altura para edad. En las semanas 0, 8, 24, 48 y 72 se obtuvieron muestras de sangre para determinar los parámetros hematológicos, bioquímicos, el recuento de células CD4 y la carga plasmática de ARN del HIV. En los pacientes con respuesta virológica subóptima, se realizaron pruebas de resistencia genotípica.

En cuanto a la metodología estadística, los puntajes Z de peso para edad y altura para edad, el recuento de linfocitos CD4 y la carga viral antes y después de la HAART se compararon mediante las pruebas de la t de *Student* o de Wilcoxon, cuando fue apropiado. El éxito virológico se definió como un nivel plasmático de ARN del HIV < 50 copias/ml. Las variables categóricas se evaluaron mediante el análisis X² o la prueba exacta de Fischer, cuando fue apropiado. Se utilizó un modelo de regresión logística para evaluar la importancia de los factores de riesgo para predecir la probabilidad de éxito virológico a la semana 72. Un valor de p < 0.05 se consideró significativo en el aspecto estadístico.

Resultados

Participaron del estudio 107 pacientes. La media de edad al inicio del tratamiento fue de 7.7 años (2.1 a 13.8 años), los niños tratados con el régimen basado en nevirapina fueron, en promedio, 1.4 años más jóvenes y sólo 5 niños tuvieron menos de 3 años en el momento del ingreso al estudio. A nivel basal, la mediana del porcentaje de células CD4 fue de 3% y de copias de ARN plasmático del HIV fue de 5.4 log₁₀ copias/ml. Sesenta y un pacientes recibieron el régimen basado en nevirapina y 46 el basado en efavirenz; 5 niños tratados en el inicio con el régimen basado en nevirapina pasaron al basado en efavirenz debido a las reacciones adversas. Las características basales fueron similares en ambos grupos (datos demográficos, clínicos, inmunológicos y virológicos). Se produjeron 4 fallecimientos por enfermedades relacionadas con el HIV (tasa de mortalidad 3.7%, intervalo de confianza del 95%: 1% a 9.3%). El porcentaje de pacientes que recibió el 95% o más de la medicación indicada durante el intervalo entre cada visita de seguimiento fue del 86% (85% para los regímenes basados en nevirapina y 86% para los basados en efavirenz, p = 0.80). Entre las semanas 0 y 72, las medias de los puntajes Z de peso para edad y altura para edad (± desvío estándar) se incrementaron de -1.9 ± 0.9 a -1.3 ± 0.9 (p < 0.0001) y de -2.3 ± 1.5 a -2 ± 1.4 (p < 0.0001), respectivamente. La media del nivel de hemoglobina aumentó de 10.1 ± 1.6 mg/dl a 12.5 ± 1.3 mg/dl (p < 0.0001). Se presentaron 4 casos de enfermedad grave relacionada con el HIV en el grupo tratado con el régimen basado en nevirapina y 7 en el basado en efavirenz; 4 de estos 11 niños fallecieron, 3 de los 4 mostraron una buena respuesta virológica a la HAART, aunque el porcentaje de células CD4 permaneció bajo. Luego de 72 semanas de HAART, la mediana del porcentaje de células CD4 aumentó al 21%, un total de 81 pacientes (76%) tuvieron carga viral de < 50 copias/ml de ARN del HIV (64% en el régimen basado en nevirapina y 91% en el basado en efavirenz, p = 0.001) y la media de la disminución del nivel de carga viral plasmática del HIV respecto del valor basal fue de 3.3 ± 0.9 log₁₀ copias/ml. Se manifestó una diferencia significativa en el aspecto estadístico en la media del decremento del nivel de ARN del HIV entre los 2 grupos (3.1 ± 1.4 log₁₀ copias/ml para los niños tratados con el régimen basado en nevirapina y 3.6 ± 0.5 4 log₁₀ copias/ml para aquellos tratados con el régimen basado en efavirenz (p = 0.007). En el análisis multivariado, el régimen terapéutico y la adhesión al tratamiento fueron factores predictivos estadísticamente significativos de éxito

virológico. Luego de 24 semanas de terapia, 14 niños (13%) presentaron > 1 000 copias/ml de ARN del HIV (1 tratado con el esquema basado en efavirenz y los 13 restantes con los basados en nevirapina). Los patrones de mutación más comunes se asociaron con resistencia a lamivudina y a NNRTI. En 5 pacientes el virus manifestó múltiples mutaciones de resistencia al régimen basado en NRTI.

Los efectos adversos más comunes asociados a las drogas incluyeron erupciones cutáneas y alteraciones transitorias en el sistema nervioso central (cefalea, mareos, somnolencia y sueños vívidos). Diecisiete niños (16%) presentaron un exantema de grado 2 (n = 14, 23% de los tratados con el régimen basado en nevirapina y n = 3, 7% de los tratados con el régimen basado en efavirenz); mientras que 13 (12%) manifestaron alteraciones en el sistema nervioso central de grado 1 que ocurrieron durante las primeras 2 semanas de tratamiento (n = 1, 2% que recibió el régimen basado en nevirapina y n = 12, 26% de los tratados con el régimen basado en efavirenz). Cinco niños tratados con el régimen basado en nevirapina presentaron reacciones graves como erupción y fiebre por drogas, compromiso mucoso, neutropenia grado 3 y aumento de las enzimas hepáticas de grado 2. En cuanto a los parámetros de laboratorio, se produjeron incrementos en los niveles de alanina aminotransferasa de grado 1 y 2 (n = 14), de aspartato aminotransferasa de grado 1 (n = 8) y de fosfatasa alcalina (n = 1); no se presentó ningún caso de hepatitis clínicamente aparente.

Discusión

Los autores comentan que su estudio demostró la eficacia de los regímenes de HAART basados en NNRTI en el tratamiento de niños y adolescentes con infección por HIV en estadios avanzados, con incrementos en el porcentaje de células CD4 y disminución de la carga viral. La eficacia de estos regímenes de HAART basados en 2 NNRTI en niños es comparable a la de los adultos. Los niños tratados con regímenes basados en efavirenz indicaron una tasa mayor y significativa de éxito virológico que aquellos tratados con el régimen basado en nevirapina (91% *versus* 64%, respectivamente). Este hallazgo se confirmó en el análisis multivariado aunque, debido a que el estudio no fue aleatorizado, estos resultados estarían afectados por factores de confusión.

La frecuencia de reacciones adversas fue similar a informes anteriores.

En conclusión, la HAART con regímenes basados en NNRTI fue segura y efectiva en niños con infección por HIV en estadios avanzados, sin tratamientos antirretrovirales previos en un ámbito con recursos limitados.

Autoevaluación de Lectura

¿En qué porcentaje de pacientes se logró el éxito virológico (nivel plasmático de ARN del HIV < 50 copias/ml) con la terapia antirretroviral de alta eficacia, con regímenes basados en nevirapina o efavirenz, en pacientes pediátricos con HIV en estadios avanzados?

- A. Aproximadamente 50%.**
- B. Aproximadamente 75%.**
- C. Aproximadamente 35%.**
- D. Aproximadamente 60%**

Respuesta Correcta

EVALUACION DE CITOTOXICIDAD DE DROGAS EN LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

Detroit, EE.UU.

La utilización de la prueba de sensibilidad a las drogas por citometría de flujo, basada en la apoptosis, es fácil, práctica y reproducible en la leucemia linfoblástica aguda de células T pediátrica.

Leukemia & Lymphoma 46(6):833-840, Jun 2005

Autores:

Savasan S, Buck S, Özdemir Ö y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Children's Hospital of Michigan, Division of Hematology and Oncology, Barbara Ann Karmanos Cancer Institute, Wayne State University, Detroit; University of Rochester, Rochester; University of Mississippi, Jackson; EE.UU.

Título original:

[Evaluation of Cytotoxicity by Flow Cytometric Drug Sensitivity Assay in Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia]

Título en castellano:

Evaluación de la Citotoxicidad por Medio del Ensayo de Sensibilidad a las Drogas por Citometría de Flujo en Niños con Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T

Introducción

La relación entre la sensibilidad *in vitro* a las drogas y la respuesta clínica a la quimioterapia se investigó en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA). La prueba con metiltiazoltetrazolio (MTT) se utilizó ampliamente para tal fin y se observaron diferencias en la sensibilidad a las drogas *in vitro* entre la LLA de precursores de linfocitos B (LLA-Bp) y la LLA de células T (LLA-T). En la LLA-Bp, el perfil de resistencia a drogas *in vitro* fue un marcador pronóstico independiente y se correlacionó con enfermedad residual mínima luego de la inducción. Sin embargo, no se pudieron establecer comparaciones similares para la LLA-T y la leucemia mieloide aguda (LMA), quizá debido a ciertas dificultades técnicas con este método, principalmente la poca supervivencia *in vitro* (luego de 72 a 96 horas de incubación) de los linfoblastos T en la LLA-T y la presencia de poblaciones mixtas en médula ósea de la LMA.

La citarabina y antraciclinas tales como doxorubicina y daunorrubicina, utilizadas para el tratamiento de la LLA-T y la LMA, inducen la apoptosis de las células leucémicas. La determinación *in vitro* de las tasas de apoptosis inducidas por drogas puede usarse como un marcador de sensibilidad. La unión de la anexina V (AnnV) a la fosfatidilserina expresada por las células que sufren apoptosis puede utilizarse para detectar las células apoptóticas mediante citometría de flujo. El agregado de yoduro de propidio (IP) a la tinción para AnnV permite la detección de diferentes estadios de las células apoptóticas, dado que las células que pierden su integridad de membrana retienen el IP.

La citometría de flujo posee ventajas diversas, como el análisis de las células individuales dentro de una población y la determinación de valores promedio y características de distribución. Además, es posible medir la apoptosis espontánea y corregir los cálculos de citotoxicidad por ésta. Los autores utilizaron un nuevo método de citometría de flujo para calcular la citotoxicidad *in vitro* de las drogas (ensayo de sensibilidad a las drogas por citometría de flujo [FCDSA, *flow cytometric drug sensitivity assay*]), mediante la detección de células viables residuales por la marcación de AnnV e IP luego del tratamiento. En este estudio, se cuantificó la apoptosis inducida por drogas en los especímenes de LLA-T para evaluar la citotoxicidad *in vitro* por medio de FCDSA y comparar los resultados obtenidos con los correspondientes al ensayo MTT y a los casos de LMA.

Materiales y métodos

Se estudiaron las muestras de médula ósea o sangre periférica recogidas en el momento del diagnóstico en 68 pacientes pediátricos con LLA-T. Con propósitos comparativos, se analizaron 87 muestras de casos de LMA. Se determinó el inmunofenotipo de las células blásticas mediante anticuerpos monoclonales. Para el análisis de la apoptosis con FCDSA, las células mononucleares se incubaron con o sin drogas durante toda la noche a 37° C en 5% de CO₂ antes de la determinación de la apoptosis. En un grupo de muestras, se utilizaron 2 concentraciones

clínicamente alcanzables de citarabina (Ara-C, 2.5 y 10 μm) y daunorrubicina (DNR, 0.1 y 0.5 μm). Las células se tiñeron con AnnV-FITC e IP y se analizaron por citometría de flujo. Las incubaciones sin drogas sirvieron como controles para determinar las tasas de apoptosis espontánea *in vitro*. Los eventos se analizaron en la población blástica. La población AnnV (-) e IP (-) representó las células viables, mientras que la población AnnV (+) e IP (-) representó a las células con apoptosis inicial, y aquella Ann V (+) e IP (+) correspondió a la etapa final de la apoptosis o a la muerte celular. Para el cálculo de la citotoxicidad de cada droga se empleó una fórmula corregida por las tasas de apoptosis espontánea. El cálculo de citotoxicidad se basó en el porcentaje de población viable que representa a todas las células factibles, independientemente del estadio apoptótico. Los valores de citotoxicidad de las drogas se expresaron como unidades arbitrarias (UA) y se calculó la citotoxicidad transversal y acumulativa. Para la realización de la prueba con MTT, las células mononucleares se incubaron en 96 placas con alícuotas de drogas quimioterápicas durante 48 horas a 37° C en 5% CO₂, luego de lo cual se agregó MTT. Se calcularon los valores IC₅₀ para cada droga. La reproducibilidad de los resultados obtenidos en las muestras en fresco se evaluó por el análisis de la prueba con MTT y citometría de flujo en muestras refrigeradas por más de un año en 19 casos. En cuanto a la metodología estadística, se utilizó el análisis de correlación de Pearson y la prueba de la U de Mann Whitney para 2 muestras independientes. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Las tasas de apoptosis espontánea se correlacionaron con los valores transversales de citotoxicidad para Ara-C y DNR obtenidos por FCDSA ($r = 0.347$, $p = 0.005$ y $r = 0.453$, $p < 0.001$, respectivamente); pero no se correlacionaron con los valores IC₅₀ de Ara-C o DNR obtenidos por la prueba con MTT.

Existió una relación dosis-respuesta significativa entre las concentraciones utilizadas para Ara-C a 2.5 y 10 μm ($n = 10$, $r = 0.603$, $p < 0.006$) y para DNR a 0.1 y 0.5 μm ($n = 10$, $r = 0.975$, $p < 0.001$). La citotoxicidad transversal de Ara-C se correlacionó con la de DNR en los casos individuales ($r = 0.426$, $p < 0.001$). Sin embargo, se identificaron 3 grupos distintos cuando se compararon las citotoxicidades de Ara-C y DNR para los casos individuales: baja para ambas drogas (doble resistencia), baja para Ara-C y alta para DNR, y alta para ambas (doble sensibilidad). Existió una correlación entre la citotoxicidad transversal y la acumulativa *in vitro* para Ara-C ($r = 0.434$, $p = 0.008$) y DNR ($r = 0.332$, $p = 0.048$).

Los resultados por FCDSA y los valores IC₅₀ de la prueba de MTT mostraron una correlación para la detección de resistencia para Ara-C en una amplia variancia, pero no para DNR en 46 casos (69%). No se presentó una correlación significativa en el aspecto estadístico entre los valores de IC₅₀ de Ara-C y DNR en los casos individuales, a diferencia de los resultados obtenidos mediante FCDSA. En 19 pacientes existió una correlación de los resultados del análisis de citotoxicidad por FCDSA entre las muestras en fresco y las refrigeradas, tanto para Ara-C ($r = 0.622$, $p = 0.004$) como para DNR ($r = 0.865$, $p < 0.001$). Sin embargo, cuando se compararon los valores de IC₅₀ obtenidos por MTT, se indicó una correlación significativa entre las muestras en fresco y las refrigeradas para DNR ($r = 0.840$, $p < 0.001$), pero no para Ara-C.

No existió una diferencia significativa en la citotoxicidad transversal de Ara-C y DNR con la edad o el recuento inicial de glóbulos blancos analizada por cualquiera de los 2 métodos. Los blastos leucémicos tuvieron una mayor sensibilidad a DNR en la LLA-T comparado con los 87 casos de LMA; mientras que los blastos de la LMA fueron más sensibles a la Ara-C respecto de los de la LLA-T *in vitro* y con ambos ensayos. La mediana de la citotoxicidad medida por FCDSA para Ara-C fue de 8 UA (0 a 47 UA) para los especímenes de LLA-T y de 27 UA (0 a 81 UA) para las muestras de LMA; mientras para DNR fue de 79 UA (5 a 100 UA) y 34 UA (0 a 98 UA, respectivamente, $p < 0.001$). La citotoxicidad de DNR medida por FCDSA resultó mucho mayor en los casos con expresión de CD13, CD33, HLA-DR ($p < 0.001$) y CD34 ($p = 0.002$). La expresión de CD13 se asoció con menor citotoxicidad para Ara-C ($p = 0.001$). No se observaron correlaciones acerca de la expresión de estos fenotipos en la prueba con MTT. El fenotipo de células T doble positivo (CD4+ y CD8+) se asoció con una mayor sensibilidad a la DNR *in vitro* ($p = 0.022$), pero ni la expresión CD1a o CD10 influyeron sobre la citotoxicidad *in vitro* de Ara-C o DNR.

Discusión

A diferencia de la LLA-Bp, el recuento de glóbulos blancos en la LLA-T en el momento del diagnóstico no fue un factor pronóstico de riesgo, lo cual indica la necesidad de definir otros criterios como la sensibilidad a drogas *in vitro*. La demostración de una relación dosis-respuesta con FCDSA tanto para Ara-C como para DNR avala la fiabilidad de este método. La correlación positiva entre la apoptosis espontánea *in vitro* y la respuesta a las drogas (aumento de la

apoptosis espontánea y sensibilidad a las drogas) en las células de la LLA-T se relacionaría con una biología celular más normal en los casos más sensibles a las drogas y con mayor expectativa de supervivencia, en los cuales se produce un acople de la proliferación celular y la apoptosis. La documentación de sensibilidad cruzada entre Ara-C y DNR es compatible con el concepto de sensibilidad a múltiples drogas, aunque se observaron 3 grupos distintos. Al respecto, la ausencia de casos con sensibilidad alta a Ara-C, pero baja a DNR, sugiere una función limitada para la Ara-C *in vitro* en la predicción de la sensibilidad a estas 2 drogas. La causa para la falta de correlación entre los resultados del FCDSA y de la prueba con MTT para DNR no es clara. La mayor sensibilidad para DNR en la LLA-T y para Ara-C en la LMA requiere mayor investigación. En conclusión, el presente estudio probó que la medición de apoptosis es una medida de citotoxicidad a las drogas. La utilización del FCDSA para la evaluación de la citotoxicidad basada en la apoptosis es fácil, práctica y reproducible, dado que requiere menor número de células y de incubación, menos trabajo y es independiente de la supervivencia de las células T *in vitro*. Además, concluyen los autores, brinda información adicional como la tasa de apoptosis espontánea.

Autoevaluación de Lectura

¿Cómo es la correlación entre las tasas de apoptosis espontánea y la sensibilidad a citarabina y daunorrubicina determinada por citometría de flujo con respecto a la prueba con metiltiazoltetrazolio (MTT) en blastos de leucemia linfoblástica aguda de células T en niños?

- A. Positiva, no significativa.
- B. Negativa, significativa.
- C. Negativa, no significativa.
- D. Positiva, significativa.

Respuesta Correcta

● EFECTOS DEL SILDENAFIL ORAL EN LA HIPERTENSION PULMONAR EN NIÑOS

Toronto, Canadá

El sildenafil oral mejoró significativamente la hemodinamia pulmonar y la capacidad de ejercicio hasta durante 12 meses en niños con hipertensión pulmonar primaria y secundaria, con buena tolerancia.

Circulation 111(24):3274-3280, Jun 2005

Autores:

Humpl T, Reyes JT, Holtby H y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Departments of Critical Care Medicine, Anesthesia and Population Health Sciences and the Division of Cardiology, Hospital for Sick Children and University of Toronto Medical School, Toronto, Canadá

Título original:

[Beneficial Effect of Oral Sildenafil Therapy on Childhood Pulmonary Arterial Hypertension: Twelve-Month Clinical Trial of a Single-Drug, Open-Label, Pilot Study]

Título en castellano:

Efectos Beneficiosos del Sildenafil Oral como Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar en Niños: Ensayo Clínico de Tipo Abierto, de Doce meses de Duración, con Droga Unica

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HP) es una enfermedad progresiva que, tanto en adultos como en niños, conduce inexorablemente a la insuficiencia ventricular derecha y a la muerte. Las

opciones terapéuticas comprenden la infusión endovenosa continuada de prostaciclina, bloqueantes orales de los canales de calcio y anticoagulantes; las terapias más nuevas incluyen bloqueantes de los receptores de endotelina, inhalación continua de óxido nítrico (ON) y prostaciclina y análogos por vía inhalatoria. Las desventajas del uso de algunos de estos tratamientos comprenden el costo, las reacciones adversas sistémicas, complicaciones asociadas con la permanencia durante un tiempo prolongado de catéteres endovenosos y la HP de rebote. Recientemente se demostraron los efectos vasodilatadores de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 en animales con HP experimental, seres humanos con HP primaria y secundaria y voluntarios sanos con vasoconstricción pulmonar hipóxica. La fosfodiesterasa tipo 5 es una enzima abundante en el lecho vascular pulmonar (células del músculo liso) y tiene regulación en más (*upregulation*) en la HP. El sildenafil es un inhibidor altamente selectivo y potente de la isoenzima fosfodiesterasa tipo 5 específica del GMP cíclico. A nivel celular la vasodilatación involucra alteraciones en las señales de calcio, lo que se debe, en parte, a la apertura de los canales BK_{CA} en seres humanos con HP. Los autores postularon que el sildenafil oral puede disminuir los síntomas de HP y mejorar la hemodinamia vascular pulmonar de manera selectiva en niños con HP crónica. Por lo tanto, los objetivos de este estudio fueron evaluar los efectos de la administración oral prolongada de sildenafil sobre la capacidad de ejercicio (prueba de caminata de 6 minutos) y la hemodinamia pulmonar en este tipo de pacientes.

Métodos

Se realizó un ensayo clínico piloto, de tipo abierto, de 12 meses de duración, con sildenafil oral como única droga en pacientes pediátricos con HP sintomática. Los criterios de inclusión fueron HP secundaria a enfermedad cardíaca congénita cuya HP persistió después de la corrección quirúrgica o fue considerada inoperable y HP primaria que no respondió al ON inhalado o a los bloqueantes de los canales de calcio o pacientes que rechazaron la terapia permanente con prostaciclina endovenosa. El principal criterio de valoración fue la distancia caminada en 6 minutos; mientras que el criterio de valoración secundario fue el índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP) estimado durante el cateterismo cardíaco.

En todos los niños se configuró la historia clínica inicial, y se efectuó examen físico completo, electrocardiograma, ecocardiograma, radiografía de tórax, centellograma de ventilación/perfusión, tomografía computarizada de alta resolución, prueba de caminata de 6 minutos y cateterismo cardíaco. Las evaluaciones de seguimiento comprendieron prueba de caminata de 6 minutos a las 6 semanas y a los 3, 6 y 12 meses, cateterismo cardíaco, determinaciones de laboratorio –como hemograma completo, urea, creatinina y pruebas de función hepática– y valoración de la agudeza visual y de la visión de colores. Se efectuaron evaluaciones adicionales de acuerdo con la evolución clínica. El sildenafil se administró por vía oral en dosis inicial de 0.25 mg/kg 2 veces al día y se aumentó a 0.5 mg/kg por dosis 4 veces por día. Se mantuvieron las terapias adyuvantes –como cumadina, prostaciclina inhalada, digoxina, furosemina y L-arginina–.

En la metodología estadística se realizó el ANCOVA para valorar la diferencia en la distancia caminada en 6 minutos a nivel basal, a los 6 meses y 12 meses. Los valores de probabilidad para comparaciones múltiples se ajustaron por el método de Tukey Kramer. La distancia caminada en 6 minutos se presentó como media \pm desvío estándar. La correlación entre la distancia caminada en 6 minutos y el IRVP se evaluaron mediante la prueba de Pearson. Los datos hemodinámicos y de laboratorio se analizaron con la prueba de Wilcoxon y se presentaron como mediana y rango. El nivel de significación estadística se estableció en el 5%.

Resultados

Participaron del estudio 14 niños con HP y una mediana de edad de 9.8 años (5.3-18 años). Los diagnósticos fueron HP primaria en 4 niños y HP secundaria en 10 (luego de la reparación de defectos congénitos cardíacos en 7 o por síndrome de Eisenmenger en 3). Al momento del diagnóstico, a 4 pacientes se los incluyó en la categoría de clase funcional II según la *New York Heart Association* (NYH

A), a 6 en la clase funcional III y a 4 en la IV. Al final del período de estudio, a 9 niños se los clasificó en la clase funcional I, a 2 a la clase funcional II y a 3 en la clase funcional III.

Durante la terapia con sildenafil, la media de la distancia caminada en 6 minutos a las 6 semanas, 12 semanas, 6 meses y 1 año fue de 331 (\pm 112), 355 (\pm 91), 443 (\pm 107) y 432 (\pm 156) metros, respectivamente. Se produjo una mejoría en la distancia caminada en 6 minutos entre el nivel basal y los 6 meses ($p = 0.02$) y entre el valor basal y los 12 meses ($p = 0.005$), con una meseta entre los 6 meses y 12 meses ($p = 0.48$). No se realizó el cateterismo cardíaco antes de la terapia con sildenafil ni durante el seguimiento en 5 pacientes. En los 9 niños restantes, se efectuó el cateterismo cardíaco a nivel basal y se repitió luego de una mediana de seguimiento de 10.8

meses (6-15.3 meses). En el cateterismo cardíaco basal, la mediana del porcentaje de disminución del IRVP en respuesta al ON inhalado fue del 8% (+2% a -17%). En el cateterismo cardíaco de seguimiento en respuesta al tratamiento con sildenafil se redujeron significativamente la presión pulmonar sistólica de 86 mm Hg (69 a 136 mm Hg) a 70 mm Hg (54 a 120 mm Hg) ($p = 0.014$), la presión pulmonar media de 60 mm Hg (50 a 105 mm Hg) a 50 mm Hg (38 a 84 mm Hg) ($p = 0.014$), y la presión pulmonar diastólica de 46 mm Hg (30 a 81 mm Hg) a 30 mm Hg (17 a 60 mm Hg) ($p = 0.022$).

El IRVP disminuyó de 15 unidades Wood m^2 (9 a 42) a 12 unidades Wood m^2 (5 a 29) ($p = 0.024$). La saturación de oxígeno de la vena cava superior aumentó de un 66% (57% a 74%) a 69% (60% a 81%) ($p = 0.033$). No hubo cambios significativos en la presión arterial sistémica, el índice de resistencia vascular sistémica, el índice cardíaco, las presiones auriculares derecha e izquierda, la hemoglobina, el consumo de oxígeno, la saturación aórtica de oxígeno y los gases en sangre. No se observó correlación entre el cambio en el IRVP y la distancia caminada en 6 minutos a las 6 semanas, 6 meses y 12 meses.

La mediana de la dosis de sildenafil al comienzo de la terapia fue de 0.5 mg/kg (0.3-0.7 mg/kg) y a los 12 meses fue de 0.5 mg (0.3-1). Al inicio del tratamiento la dosis de sildenafil fue de 0.25 mg/kg y, si era bien tolerada, se incrementó a 0.5 mg/kg en la dosis siguiente. Todos los niños recibieron las primeras 4 dosis en el hospital. El sildenafil fue bien tolerado y no se produjeron interrupciones del tratamiento. No hubo cambios en los valores de creatinina, urea, pruebas de función hepática o recuento plaquetario. Dos pacientes presentaron sangrados menstruales importantes con la menarca, que respondieron al tratamiento con progesterona; y 2 tuvieron hemorragias nasales autolimitadas. No hubo cambios en la agudeza visual o la visión de colores durante el período de estudio. Un paciente no toleró la dosis de 1 mg/kg, pero los síntomas de intolerancia (rubor facial, cefaleas y mareos en posición ortostática) desaparecieron con la reducción de la dosis a 0.5 mg/kg. No hubo muertes durante el período de seguimiento de 12 meses, pero 5 niños fallecieron luego de una mediana de seguimiento de 20.2 meses (12 a 30 meses); todos ellos habían presentado una mejoría durante el primer año en la prueba de caminata de 6 minutos.

Discusión

Los datos de su estudio demuestran que el sildenafil oral puede mejorar tanto la tolerancia al ejercicio como la hemodinamia vascular pulmonar en niños y adolescentes con HP. La distancia caminada en 6 minutos aumentó durante los primeros 6 meses de terapia y se mantuvo por 12 meses. El tratamiento a largo plazo no se asoció con ningún efecto adverso. Se informó que la distancia caminada en 6 minutos tuvo buena correlación con el pronóstico de la HP.

Entre las limitaciones del ensayo los autores señalan el escaso número de participantes y la falta de aleatorización y de inclusión de un grupo placebo para comparación. Sin embargo, históricamente, pacientes similares con HP con falta de respuesta a tratamientos previos no sobrevivieron 1 año, y sólo el 37% de todo el grupo de HP había sobrevivido al año. En este estudio, con la terapia con sildenafil la supervivencia al año fue del 100% y se observó mejoría en la capacidad de ejercicio en todos los niños, aunque se produjeron muertes luego de una mediana de 20 meses a pesar de la mejoría inicial. Se requieren mayores investigaciones para determinar las razones de estas muertes tardías. Es posible que sea necesario el aumento de las dosis de sildenafil con el tiempo y que en ciertos niños puedan ser útiles las terapias combinadas. Se registró mejoría en la hemodinamia pulmonar durante el seguimiento, a pesar de la ausencia de respuesta aguda al ON inhalado. El efecto primario del sildenafil puede deberse a vasodilatación, remodelamiento vascular, o ambos.

En conclusión, el sildenafil por vía oral puede mejorar la hemodinamia pulmonar y la capacidad de ejercicio hasta por 12 meses en niños con HP primaria y secundaria. Es esencial confirmar estos resultados en estudios aleatorizados y controlados.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué efecto tuvo la terapia con sildenafil sobre la capacidad de ejercicio en niños con hipertensión pulmonar primaria y secundaria luego de un año de tratamiento?

- A. Ninguno.**
- B. Mejoría significativa.**
- C. Mejoría no significativa.**
- D. Empeoramiento no significativo.**

Respuesta Correcta

Trabajos Distinguidos, Serie Pediatría, integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continuada