

Julio 2009



BOLETIN

Servicio de Pediatría

HOSPITAL CLÍNICO SAN BORJA ARRIARÁN

Departamento de Pediatría

UNIVERSIDAD DE CHILE. CAMPUS CENTRO

VOLUMEN 8 Nº37

CONTENIDO

EDITORIAL

Historia de la ginecología infantil en Chile

TEMA

Enfermedad inflamatoria intestinal

PREGUNTA AL ESPECIALISTA

Estudio de imágenes e infección urinaria en el niño

EDITORES

Dr. Francisco Barrera Quezada
Dra. Cristina Casado Forascepi
Dra. Marcela Godoy Peña

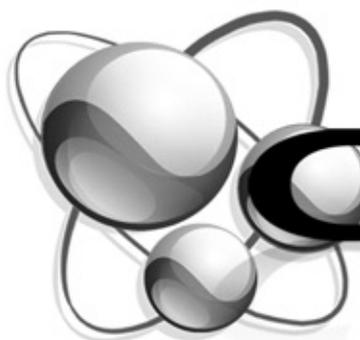
SECRETARIA

Angelina Díaz Poblete

SERVICIO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL CLÍNICO SAN BORJA ARRIARÁN
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
CAMPUS CENTRO UNIVERSIDAD DE CHILE
Santa Rosa 1234 - SANTIAGO
FONOFAX: 556 6792



www.savall.cl



CEFIRAX[®]

Cefpodoxima / SAVAL

Seguridad y Eficacia ANTIBIÓTICA Comprobable



Conveniente

Seguro

y eficaz

✓ Infecciones Respiratorias

✓ Infecciones Urinarias



comprimidos ranurados



Kit **SAVAL** de preparación

2 **Cómoda Administración**
2 veces al día
Niños y Adultos



www.saval.cl SAVAL

• EDITORIAL •

HISTORIA DE LA GINECOLOGÍA INFANTIL EN CHILE

Dra. Ruth Schneider Silva

El primer servicio de Ginecología Infantil en el mundo fue creado en Praga en 1940. Lentamente esta subespecialidad se fue extendiendo a algunos países de Europa, Estados Unidos y por fin a Latinoamérica, como una respuesta a la necesidad de crear un especialista que se abocara al estudio de la patología ginecológica de la niña y la adolescente.

En nuestro país la especialidad es mucho más reciente. En 1966, el Jefe de Servicio y Profesor de Pediatría del antiguo Hospital Manuel Arriarán, Dr. José Bauzá Frau, encomendó a la Dra. María Inés Sims Díaz, pediatra del servicio, la difícil misión de crear una Unidad de Ginecología Infantil como parte del Servicio de Pediatría. Con gran entusiasmo y tesón, la Dra. Sims cumplió su cometido, gracias a la buena voluntad de la Dra. Eliana Valenzuela, del Servicio de Ginecología del Profesor Dr. Juan Wood, quien había empezado unos años antes con un Policlínico de Niñas y Adolescentes, enseñando desinteresadamente sus conocimientos a la Dra. Sims, y posteriormente a la Dra. Ruth Schneider, también pediatra, quien se incorporó a la Unidad en 1988, dada la gran demanda asistencial. Desde esa fecha hasta la actualidad (2002) la Unidad de Ginecología Infantil del Hospital Arriarán (posteriormente Hospital Paula Jaraquemada y actualmente, Hospital Clínico San Borja Arriarán), ha funcionado en forma ininterrumpida, efectuando labores asistenciales, docentes (pre y postgrado), extensión y trabajos de investigación.

En 1976 se creó una Unidad similar en el Hospital

Pediátrico Luis Calvo Mackenna, también a cargo de la Dra. María Inés Sims, en tanto la Dra. Ivonne Rivas B. se incorporó a la Unidad de Ginecología Infantil del Hospital Manuel Arriarán.

En 1990 se inauguró la Unidad de Ginecología Infantil en el Hospital Dr. Sótero del Río, a cargo de la Dra. Nereyda Concha, pediatra con formación de Ginecología Infantil en el Hospital Arriarán.

Algunos post becados de Pediatría, con formación en Ginecología Infantil en los Hospitales Luis Calvo Mackenna y Hospital Arriarán, están ejerciendo la especialidad en provincias: Dra. Anne Campbell en Rancagua, Dra. Zunilda Gambetta en Talca, Dra. Karina Sotomayor en Valdivia y Dra. Dafne Secul en Punta Arenas. El único hospital pediátrico con Unidad de Ginecología Infantil no atendido por pediatra es el Hospital Roberto del Río, a cargo desde 1994, de la Dra. Pamela Oyarzún, post becada de Gineco Obstetricia, con beca posterior de Ginecología Infantil de la Escuela de Postgrado.

Actualmente, en Santiago, trabajan en las Unidades de Ginecología Infantil dependientes de Servicios de Pediatría las Dras. Mónica Muñoz y Patricia Romero en el Hospital Luis Calvo Mackenna, la Dra. María Rosa Olguí en el Hospital Manuel Arriarán, la Dra. Nereyda Concha en el Hospital Sótero del Río y la Dra. Pamela Oyarzún en el Hospital Roberto del Río. Todas ellas han aprobado el Examen Internacional de Ginecología Pediátrica y de la Adolescente (IFEPAG), creado por la Asociación Internacional

de Ginecología Infanto-Juvenil (FIGIJ). También ostentan el título la Dra. Karina Sotomayor, de Valdivia, y algunos gineco-obstetras.

Los Servicios antes mencionados, además de los pacientes correspondientes a sus áreas geográficas, deben atender los de las áreas y regiones que no cuentan con la especialidad.

En 1981 la Sociedad Chilena de Pediatría reconoció la subespecialidad de Ginecología Infantil y formó la Rama correspondiente.

Desde 1994 existe la Revista de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología Infantil y la Adolescencia (SOGIA).

En el directorio de la SOGIA (creada por gineco-obstetras interesados en esta disciplina), figuran, por el período 2001-2002, 3 pediatras y 5 gineco-obstetras.

La subespecialidad de Ginecología Infantil y de la Adolescencia se ha visto ampliamente justificada por la gran demanda de atención, siempre creciente, y el interés demostrado por los pediatras en conocer más a fondo algunos temas frecuentes como motivo de consulta, ya que hasta hace algunos años esta disciplina era tierra de nadie, al que todos le hacían el quite por falta de conocimientos y de destrezas para enfrentar patologías conflictivas a una edad también conflictiva.

La Ginecología Infantil puede ser la más reciente de las especialidades pediátricas. La historia recién comienza.

Nota del Editor: La Dra. Ruth Schneider Silva recibió el Premio Dr. Julio Schwarzenberg Löbeck correspondiente al año 2007.

Referencia: "Hospital Manuel Arriarán Barros: Memorias y Vivencias". En prensa

Euvirax®

OSELTAMIVIR / SAVAL

Eficacia comprobada en prevención
y tratamiento de la **influenza** tipos A y B



• TEMA •

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Dr. Gabriel Arancibia A.

Gastroenterología y Nutrición Pediátrica Pontificia Universidad Católica de Chile

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno inflamatorio crónico intestinal recurrente de etiología desconocida. Incluye la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). La evaluación clínica, de laboratorio, radiológica, endoscópica e histológica permite establecer el diagnóstico diferencial entre ambas en un 85% de los casos. En el 15% restante, con afección limitada al colon, se denomina colitis indeterminada. La CU afecta exclusivamente al colon, en extensión variable, pero de predominio distal, con carácter continuo y se caracteriza histológicamente por ulceración, hemorragia, edema, abscesos crípticos y regeneración epitelial. La inflamación afecta exclusivamente a la mucosa. La forma más común de CU es la pancolitis (60%), limitándose al colon izquierdo en el 25% de los casos y afectando exclusivamente al recto en el 15%. La EC puede afectar cualquier segmento del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano con carácter habitualmente discontinuo y transmural. La inflamación se extiende a menudo hasta la serosa y se caracteriza histológicamente por ulceraciones focales, agregados linfoides, fibrosis y granulomas no caseosos (raros en pacientes pediátricos). Las zonas afectadas alternan con áreas normales y es frecuente la formación de fístulas. El intestino delgado está afectado en alrededor del 90% de los casos, sobre todo el íleon terminal. En un 70% de los casos hay compromiso ileocólico y en un 10% de los casos está comprometido el colon en forma exclusiva. Existe compromiso anal y perianal en más del 40% de los casos

y de esófago, estómago y duodeno en el 30%.

EPIDEMIOLOGÍA

En los años 50 la incidencia de CU era el doble de la de EC. Actualmente esta proporción se ha invertido. En conjunto, la EII es más frecuente en Estados Unidos y norte de Europa con tasas de incidencia entre 3,9 y 7,3 casos por 100.000 y tasas de prevalencia entre 41,1 y 79,9 casos por 100.000. Es menos frecuentes en el centro y sur de Europa e infrecuente en Sudamérica, Asia y África. En Latinoamérica no existen estudios epidemiológicos en la edad pediátrica, pero se está produciendo un evidente aumento de la incidencia en las últimas dos décadas. La incidencia de EII es mayor en áreas urbanas y población de raza blanca, especialmente de ascendencia judía. En general, se acepta que ambos sexos se afectan por igual. El 25% de todos los casos de EC y el 20% de todos los casos de CU se presentan en las primeras dos décadas de vida.

ETIOLOGÍA

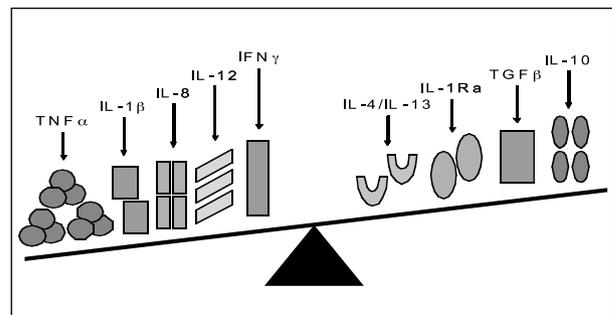
Es desconocida. El agrupamiento familiar, racial y étnico apoya la predisposición genética del trastorno. Se estima que existe familiaridad en un 10-35% de los casos de EII, especialmente en aquellos casos de inicio precoz. Estudios de tasa de concordancia muestran que los gemelos monocigotos presentan una mayor concordancia de EC comparado con los gemelos dicigotos. Se ha observado asociación con determinadas

enfermedades de base genética como síndrome de Turner, síndrome de Hermansky-Pudlak y glucogenosis tipo Ib. Se han identificado 6 loci de susceptibilidad genética (IBD1 a IBD6) en los cromosomas 16, 12, 6, 14, 5 y 19, respectivamente. Para EC el locus con mayor asociación es el IBD1 (denominado NOD2/CARD15). En general, las dos hipótesis etiológicas son: el paciente presenta una respuesta adecuada frente a una infección, antígeno o toxina no identificados o; la enfermedad es el resultado de una respuesta inapropiada ante factores luminales normales, como manifestación de un defecto en la función de la barrera mucosa o una defectuosa regulación del sistema inmune. Un desbalance de la flora intestinal normal, con sus antígenos bacterianos podría promover y perpetuar la inflamación intestinal en el huésped susceptible.

Una respuesta inmune defectuosa o inadecuada parece ser un factor fundamental en la patogenia y perpetuación de la EII. La existencia de una exagerada respuesta inmune, la eficacia de corticoides e inmunosupresores y manifestaciones extraintestinales como artritis y uveítis sugieren un papel del sistema inmune en el desarrollo del cuadro. El intestino es rico en células inmunológicamente activas (linfocitos, macrófagos, células plasmáticas) que proporcionan una función de barrera frente a noxas externas, encontrándose en un estado constante de “inflamación fisiológica”. Este estado se vuelve incontrolado en la EII, ocasionando una inflamación patológica con daño tisular. Las células inmunes activadas secretan una variedad de mediadores, incluyendo citocinas, radicales libres y factores de crecimiento. Citocinas como interleukina (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-12 e IL-18, así como factor

de necrosis tumoral (TNF)- α perpetúan la inflamación, aumentando la expresión de moléculas de adhesión vascular, las que atraen más células inflamatorias, aumentan la producción de eicosanoides, inducen la óxido nítrico sintetasa y aumentan la síntesis de colágeno. Esta cascada ocasiona destrucción-remodelación tisular con la consecuente fibrosis. A su vez, citocinas antiinflamatorias como IL-4 e IL-10 están disminuidas, perdiendo el balance normal (Figura 1).

Figura 1. Desbalance de mediadores. Inflamación crónica.



CUADRO CLÍNICO

En la CU, debido a que el compromiso inflamatorio se limita al colon, la forma más frecuente de presentación es diarrea, rectorragia y dolor abdominal. La diarrea es de inicio insidioso acompañada luego de hematoquezia. Son frecuentes la urgencia defecatoria y el tenesmo. El 50-60% de los niños presentan enfermedad leve sin síntomas sistémicos. La EC puede comprometer cualquier porción del tracto digestivo y los síntomas dependerán de la localización y extensión. Fiebre intermitente, dolor abdominal, anorexia, pérdida ponderal y retraso de talla son comunes. La existencia de lesión perianal (fisuras, abscesos, fístulas) y masa abdominal palpable son muy sugerentes. El retraso del crecimiento es el elemento central

de la EII en pediatría constituyendo un marcador clínico de diagnóstico tardío y/o tratamiento subóptimo. El compromiso nutricional puede anteceder la aparición de otros signos y síntomas. La etiología del daño nutricional es multifactorial y comprende disminución de ingesta, malabsorción, aumento requerimientos nutricionales y de pérdidas. Manifestaciones extraintestinales pueden preceder a los síntomas digestivos. Las más frecuentes son las úlceras o aftas orales. Le siguen en frecuencia las articulares. Un 7-25% de los pacientes presentará en el transcurso de la enfermedad una artropatía periférica, asimétrica, de grandes articulaciones, no deformante y migratoria. Su aparición e intensidad guardan relación con la actividad de la EII de base. Un 2-6% presentará una artropatía axial, asociada a la presencia de HLA-B27, más frecuente en varones y que sigue un curso independiente de la EII. Las manifestaciones en piel, relacionadas con el grado de actividad de la EII de base, incluyen el eritema nodoso, más frecuente en la EC (27%) que en la CU (4%), y el pioderma gangrenoso, más frecuente en la CU (1%). Las manifestaciones oftalmológicas como la episcleritis y la uveítis posterior (1-3%), pueden ser poco sintomáticas y por tanto hay que buscarlas dirigidamente. A nivel hepático puede haber tanto compromiso intrahepático (hepatitis crónica activa, hepatitis granulomatosa, amiloidosis, pericolangitis) como extrahepático (colelitiasis, colangitis clerosante). A nivel urológico se debe considerar principalmente la nefrolitiasis.

DIAGNÓSTICO

No existe ninguna prueba específica de la EII, por lo que el diagnóstico debe basarse en los

hallazgos clínicos, de laboratorio, radiológicos, endoscópicos e histológicos. En nuestro medio el diagnóstico de EII en pediatría es con frecuencia tardío, especialmente en la EC, debido a un bajo índice de sospecha y a la poca disponibilidad de estudios endoscópicos.

LABORATORIO

Las alteraciones hematológicas y bioquímicas dependerán de la actividad inflamatoria, de los trastornos de absorción y de las pérdidas intestinales. Existe anemia ferropénica en la mitad de los pacientes, por malabsorción y pérdida sanguínea intestinal. En ocasiones, la anemia es normocítica, en relación con la inflamación crónica, con ferritina sérica normal o elevada. La anemia macrocítica puede desarrollarse como consecuencia de la malabsorción de vitamina B₁₂ o ácido fólico. El déficit de folatos puede ocurrir por aporte insuficiente, daño yeyunal extenso o tratamiento con sulfasalazina. Es frecuente la leucocitosis con neutrofilia y linfopenia. La trombocitosis y el aumento de la velocidad de sedimentación y de las proteínas de fase aguda se relacionan con la actividad inflamatoria. La hipalbuminemia es un marcador de severidad. El déficit de Zinc, bien por depleción corporal o por defecto de transporte, es un hallazgo común en los niños con EC y se asocia a retraso en la maduración ósea y sexual. Son comunes las pérdidas proteicas intestinales aumentadas, más en relación con la ulceración mucosa con exudación que con la malabsorción proteica. La α 1-antitripsina fecal es un indicador sensible de pérdida proteica intestinal. El anticuerpo anticitoplasma perinuclear de neutrófilos (pANCA) se encuentra en el 70% de los pacientes

con UC (comparado con el 6% de aquellos con EC) y se piensa que representa un marcador de trastorno inmunoregulatorio, determinado genéticamente. La presencia de pANCA es concordante en familias. El anticuerpo anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) se detecta en el 50-60% de los pacientes con EC. La presencia de ASCA se correlaciona con la presencia de compromiso de intestino delgado, fibrostenosis y enfermedad perforante.

RADIOLOGÍA

El tránsito intestinal con bario está indicado ante la sospecha de EC y puede demostrar engrosamiento de pliegues, segmentos estenóticos con dilatación de asas proximales, fístulas, fisuras, irregularidad mucosa, rigidez, separación de asas por engrosamiento parietal, imagen en empedrado y peristalsis anormal. La enteroclisia con perfusión duodenal del medio de contraste parece superior y más sensible que la técnica convencional. La enteroclisia por TAC mejora la visualización de la mucosa y la pared del intestino delgado en comparación con la TAC tradicional al distender el intestino delgado con agua a gran volumen y utilizando la capacidad de ésta como contraste. Si bien puede realizarse por vía oral, con frecuencia se requiere la instalación de una sonda nasogástrica en pacientes que no son capaces de ingerir la totalidad del líquido requerido. Si se tolera, es el examen de elección debido a su baja invasividad.

ENDOSCOPIA

Hasta el 30% de los pacientes pediátricos con EC pueden tener compromiso de esófago, estómago o duodeno. Es recomendable tomar

múltiples biopsias ya que se puede encontrar lesiones histológicas aún en ausencia de lesiones macroscópicas. También se ha sugerido que los pacientes con CU debieran tener un estudio endoscópico alto previo a una colectomía, para certificar que el diagnóstico de EC no ha sido omitido, dada la superposición clínica de ambas entidades. En la colonoscopia es característico de la CU la afección continua con eritema, superficie granular, friabilidad, exudado mucopurulento, sangrado espontáneo y ulceraciones. La exploración colonoscópica periódica, buscando elementos de displasia de la mucosa, se debe realizar anualmente a partir de los 8 a 10 años del diagnóstico. En la EC el compromiso es discontinuo, alternando zonas normales y afectadas, con úlceras aftosas o lineales amplias, fisuras, fístulas, escasa o nula friabilidad, estenosis e imagen en empedrado. Siempre debiera intentarse la exploración endoscópica del íleon terminal ya que su anormalidad ayuda a confirmar el diagnóstico de EC.

HISTOLOGÍA

Se considera CU definitiva la inflamación aguda con grave distorsión de criptas y depleción difusa de células caliciformes. La inflamación es continua y limitada a la mucosa. La vascularización está incrementada. La CU es probable cuando la inflamación mucosa es difusa con sólo leve o moderada distorsión de las criptas y depleción de caliciformes. Llamamos EC probable a la inflamación focal submucosa o transmural con agregados linfocíticos y de mínima inflamación aguda. EC definitiva es cuando a los hallazgos anteriores se agregan granulomas no caseosos o fisuras (en pieza quirúrgica). Los granulomas no caseosos se encuentran aproximadamente

en el 35% de las biopsias endoscópicas; este porcentaje puede aumentar si se realizan cortes seriados de las biopsias rectales. La existencia de granulomas puede preceder en años a los cambios radiológicos. Se considera Colitis indeterminada a los hallazgos simultáneos de CU y EC en pieza quirúrgica. Cuando los hallazgos se superponen y sólo se cuenta con biopsia endoscópica se prefiere el término EII no clasificada.

TRATAMIENTO

La evaluación del estado nutricional, junto con las determinaciones de proteínas séricas, son un importante recurso de evaluación del tratamiento. El control de la actividad inflamatoria de la EII es fundamental para mejorar el estado nutricional de los pacientes. Una dieta pobre en residuos puede ser útil durante la fase sintomática, especialmente cuando hay intensa inflamación y/o estenosis del colon. Se debe indicar una dieta balanceada, hipercalórica, normoproteica, con vitaminas, minerales y elementos traza para cubrir 150% de las recomendaciones. La nutrición enteral tendría un rol en EII activa como terapia adyuvante en una crisis. Mención aparte merece el uso de nutrición enteral en EC como terapia primaria, basado en la hipótesis que dietas enterales pueden promover la curación epitelial y reducir la sobrecarga bacteriana en el intestino delgado, simultáneamente evitando los efectos de corticoides. Se ha propuesto una pirámide terapéutica en el tratamiento medicamentoso de la EII de acuerdo a la severidad del cuadro, la que debe adecuarse a cada caso en particular (Figura 2).

ANTIBIÓTICOS

Pese al rol central que se le ha atribuido a

la flora bacteriana dentro de la patogenia de la EII, hay poca evidencia en relación al uso de antibióticos como parte del tratamiento. Metronidazol y ciprofloxacino han sido usados en EC para ayudar a inducir la remisión. No hay estudios que apoyen su uso en la CU. El efecto de los antibióticos es, presumiblemente, mediante su acción sobre la flora intestinal con disminución de la carga luminal de bacterias.

CORTICOSTEROIDES

Los corticoides son la piedra angular en la inducción de la remisión, con respuesta global de 70-80%, especialmente en EII moderada a grave. La dosis inicial es metilprednisolona 2 mg/kg/día endovenoso y luego prednisona oral 1-2 mg/kg/día por 4 semanas, para luego disminuir 5 mg/semana en las siguientes 4 semanas. Los corticoides no son útiles en mantención ni en dosis única ni en terapia de días alternos. La administración tópica mediante enemas de hidrocortisona es una posibilidad de tratamiento en los casos de enfermedad limitada al recto. Los efectos tóxicos a largo plazo de los corticosteroides son la principal causa que limita su uso, los que incluyen desmineralización ósea y retardo del crecimiento. El uso de budesonida en enemas para CU y oral para EC se perfila como una terapia prometedora especialmente por presentar menos efectos adversos, incluida la supresión adrenal.

AMINOSALICILATOS

Los compuestos basados en el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) como la sulfasalazina y la mesalazina son drogas de primera línea en el tratamiento de las EII. La sulfasalazina

está compuesta por sulfapiridina más 5-ASA. Frenan el proceso inflamatorio inhibiendo la lipooxigenasa y así la formación de leucotrieno B4. La sulfazalazina actúa sobre el colon y parcialmente en el íleon terminal y es eficaz para frenar la actividad en los brotes y para mantener la remisión cuando hay afectación cólica o íleo-cólica. La mesalazina tiene más efecto a nivel local en la mucosa que por absorción sistémica. Tiene menos efectos secundarios y es más eficaz en el intestino delgado. Los niños toleran mejor agentes sin sulfa y los datos de eficacia y seguridad son similares que en adultos. La dosis inicial es 50-75 mg/kg/día y de mantención de 30 mg/kg/día, con un máximo de 4-5 gr/día. Se recomienda iniciar a dosis baja y subir en 6-8 días. Los efectos colaterales se observan entre un 10-45% de los pacientes, siendo los más frecuentes las náuseas y vómitos. También puede haber cefalea, exantema, fiebre prurito, diarrea, artralgias o hepatitis. Debido a que los salicilatos inhiben la absorción y el metabolismo del ácido fólico, éste debe siempre suplementarse.

INMUNOSUPRESORES

La azatioprina (AZA) y su metabolito 6-mercaptopurina (6-MP) son las drogas inmunomoduladoras que más se han usado en EII. Tienen eficacia y efectos colaterales similares, usándose principalmente en pacientes corticorresistentes o corticodependientes. La AZA una vez absorbida es convertida a 6-MP, la cual es transformada intracelularmente en su metabolito activo, la 6-tioguanina. Otra vía de metabolización mediada por la enzima tiopurina metil transferasa (TPMT) compite con la producción de 6-tioguanina, transformando la 6-MP en 6-metilmercaptopurina. Diferencias

farmacogenéticas en la actividad de la TPMT explican el hecho de que algunos pacientes están predispuestos a presentar citotoxicidad inducida por AZA/6-MP, mientras que otros son refractarios al tratamiento, razón por la cual, es recomendable medir la actividad de la TPMT previo al inicio del tratamiento con estas drogas. Los efectos empiezan a observarse después de 3 meses con un componente individual en la respuesta. Los efectos adversos son frecuentes e incluyen intolerancia gastrointestinal, reacciones de hipersensibilidad, infecciones intercurrentes, hepatitis, pancreatitis y leucopenia. Tanto en EC como CU se debe usar estas drogas por tiempos prolongados, ya que al discontinuarlas precozmente se produce un aumento significativo de las tasas de recaída. Se debe suspender el tratamiento si es que éste no ha resultado ser efectivo después de un año; de lo contrario, mantenerlo por un mínimo de 2 años libre de recaídas ajustando la dosis según el peso.

Los pacientes con EII, en especial los portadores de CU, que son refractarios a la primera línea de tratamiento (5-ASA y corticosteroides) o que han fallado en la terapia con AZA o 6-MP son candidatos para el uso de ciclosporina. Su indicación puede evitar una colectomía de urgencia. La terapia debe iniciarse con 2-4 mg/kg/día ev como infusión continua (agregado a dosis elevadas de corticoides), continuando por al menos 7-10 días y aumentando la dosis hasta llegar al nivel plasmático deseado. Luego se puede cambiar a terapia oral en dosis de 8 mg/kg/día en 2 dosis, por 1-3 meses. Durante todo el tratamiento deben monitorizarse los niveles plasmáticos de la droga. Los efectos colaterales más frecuentes son las parestesias y la hipertricosis, ambos reversibles a corto y mediano plazo. Los efectos más deletéreos

son el daño renal y la hepatotoxicidad.

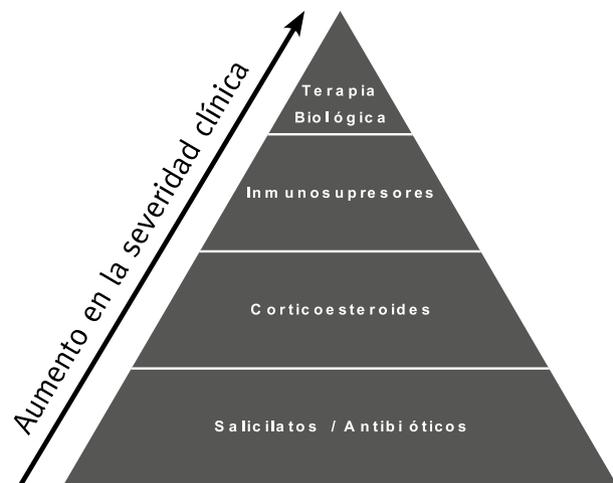
En pacientes con EC corticodependientes en los que el tratamiento con AZA/6-MP falló o fue mal tolerado es de utilidad el uso de metotrexato. No se ha demostrado su efectividad en CU. Una ventaja por sobre la AZA/6-MP es una mayor rapidez en la inducción de la remisión. Uno de los efectos nocivos más importantes es la hepatotoxicidad la cual debe ser monitorizada.

TERAPIAS BIOLÓGICAS

Infliximab es un anticuerpo monoclonal contra TNF- α . Se utiliza en pacientes con EC severa refractaria al tratamiento en dosis de 5 mg/kg en 3 dosis iniciales las semanas 0, 2 y 6 y luego dosis de refuerzo cada 8 semanas. También ha demostrado un rol en lograr disminuir el uso de corticoides. El uso de infliximab en niños con CU está en estudio y trabajos preliminares han obtenido resultados alentadores. Los efectos adversos incluyen reacción de hipersensibilidad, mayor índice de infecciones y activación de infecciones latentes como tuberculosis. El mayor temor es el riesgo aún por definir de desarrollar enfermedades linfoproliferativas y tumores. Un factor limitante en su uso es el desarrollo de anticuerpos anti-infliximab, que sería menor en niños que en adultos. El uso concomitante de terapia inmunomoduladora disminuiría su aparición.

El futuro sugiere la identificación de nuevos modificadores de la respuesta inmune, del tipo biológico tales como CDP571, IL-10, IL-11, ISIS-2302, anti-4-ab (natalizumab), adalimumab y también otros inmunosupresores como tacrolimus y micofenolato. Terapias alternativas como trasplante de médula ósea está en evaluación para niños con EC, basado en el hecho que la ablación de las células progenitoras hematológicas e inmunes del huésped podría inducir resolución de la lesión inflamatoria en el intestino (condicionamiento), y que con la reconstitución por las células normales del donante, la enfermedad inmuno-mediada podría resolverse y que posterior a la repoblación medular y de linfonodos con las células derivadas del donante, las manifestaciones de inflamación podrían regresar.

Figura 2. Pirámide terapéutica de la EII



Referencias:

1. Grover P and Kamat D. Management of Inflammatory Bowel Disease. Clin Pediatr (Phila) 2007; 46: 359-64. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol 2005;19(Suppl A):5A-36A.
2. Hyams JS. Inflammatory Bowel Disease. Pediatr Rev 2005;26:314-320.
3. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for Diagnosis – The Porto Criteria. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:1-7.
4. Jose FA and Heyman MB. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;46:124-33.
5. Report of a Working Group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. Differentiating Ulcerative Colitis from Crohn Disease in Children and Young Adults. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;44:653-74.

• PREGUNTA AL ESPECIALISTA •

ESTUDIO DE IMÁGENES E INFECCIÓN URINARIA EN EL NIÑO

Dr. Héctor Dinamarca S. (1), Dr. Enrique Álvarez L. (2)

La infección urinaria (ITU) continúa siendo la infección bacteriana más frecuente en el lactante y preescolar. A los seis años de edad, un 7% de las niñas y un 2-3% de los niños, habrá tenido a lo menos un episodio de ITU, pero es la asociación entre: ITU – reflujo véscico ureteral (RVU) - cicatriz renal (descrita hace más de 40 años), y la presunción que esta cicatriz determinaría a futuro el desarrollo de proteinuria, hipertensión arterial y finalmente enfermedad renal crónica, lo que motivó la formulación de estrictas recomendaciones de estudio de la vía urinaria con el objeto de prevenir estas complicaciones a largo plazo.

Durante los últimos 50 años, diferentes estudios de imágenes se han desarrollado con el fin de reducir el número de niños que van a desarrollar IRC, siendo motivo de debate en la última década, tanto su real utilidad como su costo.

Guías clínicas y recomendaciones sobre diagnóstico y manejo de la infección urinaria en el niño, publicadas durante las décadas del 80 y 90, insistieron en la necesidad que a todo niño luego de su primer episodio de ITU se le realice estudio imagenológico completo del tracto urinario, de acuerdo a su edad, asumiendo que la infección asociada a RVU era responsable del daño renal y que éste podía ser disminuído con el uso de antibióticos profilácticos. Posteriormente, el año 1999, la Academia Americana de Pediatría reafirmó estas recomendaciones sugiriendo investigar a todos los lactantes con ITU febriles entre 2 meses y 2 años, con una ultrasonografía renal y vesical precoz y uretrocistografía

miccional (UCG). Algunas guías además, recomendaban una cintigrafía renal con DMSA.

Estas recomendaciones de estudio se han mantenido con mínimas variaciones, a pesar de la evidencia acumulada durante los últimos años en el sentido que una importante proporción de los defectos del parénquima encontrados durante el estudio de imágenes en los niños, son congénitos y obviamente no prevenibles con la profilaxis. Además la mayoría de los niños con ITU tienen un excelente pronóstico funcional y el riesgo de hipertensión arterial secundaria es mucho menor que lo que se había estimado previamente.

Existe evidencia emergente en la literatura actual que recomiendan reducir el número de investigaciones invasivas de niños con ITU, sugiriendo que las investigaciones del tracto urinario en niños con ITU deben estar limitadas a una población seleccionada de pacientes en riesgo de desarrollar daño renal crónico.

La ultrasonografía se ha considerado un examen de primera línea para evaluar malformaciones estructurales en niños con ITU. Por otra parte, con la generalización de la ultrasonografía durante el embarazo, se han podido detectar la mayoría de las malformaciones severas del tracto urinario (valvas uretrales, estenosis pielouretrales, hipodisplasias renales, etc.) y la evidencia actual es que el aporte de la ultrasonografía en un primer episodio de una ITU no complicada, es muy pobre.

En los niños con ITU, la incidencia de RVU es variable promediando un 25-30%, y

(1) Becario Nefrología Infantil Universidad de Chile.

(2) Jefe Unidad de Nefrología Infantil, Hospital San Borja Arriarán.

prácticamente un 90% corresponde a grados I a III cuya evolución natural es a la resolución espontánea. El 8–10% restante corresponde a reflujo IV o V que habitualmente se acompañan de serias malformaciones renales y de la vía urinaria y que suelen ser de diagnóstico prenatal. Durante muchos años se ha debatido el rol del reflujo en el desarrollo de cicatriz renal después de una ITU y hay trabajos que demuestran que el 50% de los riñones con cicatrices no tenían reflujo asociado y que el 84% de los riñones con reflujo no tenían daño renal en el DMSA. Resulta claro entonces que existen otros factores de riesgo para el desarrollo de daño renal como la obstrucción, ITU febriles recurrentes, retardo en el diagnóstico, disfunciones en el vaciamiento vesical, tratamiento inapropiado, reacción inflamatoria del huésped etc.

La incidencia de IRC por reflujo en los registros del North American Pediatric Trial and Collaborative Studies (NAPRTCS) es de un 8%, aunque muchos de estos pacientes tienen riñones con alteraciones congénitas, por lo que la causa no está directamente relacionada al reflujo vésico-ureteral. En Chile, la última encuesta de Enfermedad Renal Crónica (ERC) en el niño, efectuada en el año 2007 por la Rama de Nefrología Infantil de la Sociedad Chilena de Pediatría, mostró que en un universo de 650 pacientes, un 9% correspondía a RVU y Pielonefritis, un 19% a Uropatía Obstructiva y un 25% a Hipo-displasias renales.

IMÁGENES DISPONIBLES PARA ESTUDIO DE ITU

Ultrasonografía Renal y Vesical

Define forma, tamaño, ecogenicidad y la presencia

de dilataciones. Puede describir también el volumen vesical, grosor de las paredes de la vejiga, presencia de cálculos y patología adyacente (coleciones). Su desventaja es la pobre detección de defectos del parénquima y RVU. Dilataciones pueden apreciarse en 2-5% de niños con su primer episodio de Pielonefritis Aguda, esta puede ser fácilmente identificable por eco.

En una serie de niños con su primera ITU febril presentaban 88% de ecotomografías normales, 11,5% dilatación de vías urinarias y 0,3% de nefrolitiasis, y los autores sugieren que un examen de ultrasonografía desarrollado al tiempo de primer episodio de ITU, tendría valor limitado.

Tecnecio 99 Ácido Dimercaptosuccínico Scan (Tc-DMSA)

Otorga diferente información, si se usa precozmente o en forma tardía al episodio de ITU, y puede ser de ayuda en confirmar el diagnóstico clínico de PNA. Realizado 6 meses con posterioridad a la ITU puede definir pérdida permanente de parénquima renal.

Es más sensible que ultrasonografía en el diagnóstico de PNA. Resultados de Tc-DMSA fueron concordantes con 81% de riñones con PNA. Tc-DMSA normal durante o posterior a 2 meses de PNA indica un bajo riesgo de presentar anormalidades del tracto urinario.

Uretrocistografía Miccional

Da información respecto a la presencia y grado de reflujo vésico-ureteral (RVU), la vejiga y uretra.

Renografía con Mercapto-acetyl triglicina (MAG₃)

Visualiza el paso del trazador a través del tracto

urinario. Puede dar información de función renal por separado, como también identificar áreas de mayor daño agudo o permanente.

Después del estudio inicial, en los niños con control vesical se puede realizar cistografía indirecta, mientras el trazador es seguido durante la micción. Con trazador en vejiga, se obtiene información de vaciamiento vesical, como también la respuesta del tracto superior a vejiga llena y vacía. RVU puede ser detectado de esta forma también.

Estudio de imágenes en ITU en niños

No existe un consenso claro sobre cual debiera ser el protocolo de estudio luego de un primer episodio de ITU. Es claro si, que no todos los pacientes tienen el mismo riesgo de daño renal luego de un primer episodio y existen ciertos factores clínicos que se asocian a mayor riesgo de anomalía del tracto urinario en pacientes que presentan ITU febril, y que, por lo tanto, requieren mayor investigación.

Tabla 1: Factores de riesgo (ITU complicada)

<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones recurrentes • Signos clínicos como chorro urinario débil o riñones palpables • Infección por germen inhabitual (no E. coli) • Bacteremia o septicemia • Curso clínico prolongado, con mala respuesta a tratamiento antibiótico en 48-72 hrs. • Presentación inusual, como en un niño mayor • Dilatación conocida o anomalía del tracto urinario en Eco prenatal

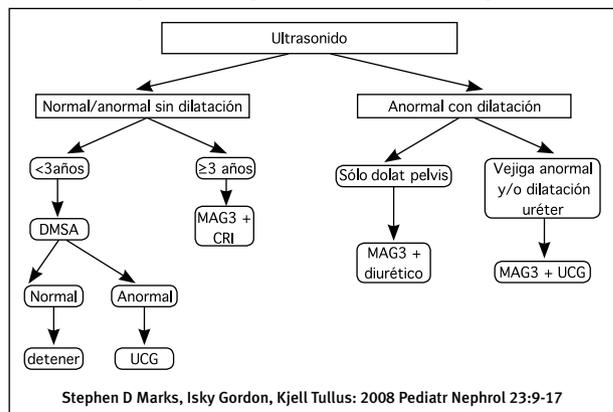
Todos los niños con factores de riesgo asociado (Tabla 1) requieren estudio de imágenes para identificar a aquellos con malformaciones

congénitas, obstrucción o anomalías del tracto o vejiga.

Niños con su primer episodio de ITU (febril o afebril), sin factores de riesgo, causada por Escherichia Coli y que responde adecuadamente a tratamiento, no requieren estudio a menos que presenten recurrencia.

Niños con ITU febril, no complicada (sin factores de riesgo) y que no dispongan de una ultrasonografía prenatal, requieren una Eco precoz.

Fig 1: Investigación en niños de riesgo



Pacientes de alto riesgo requieren estudio (fig1):

- Ultrasonido durante infección aguda
- Todo niño bajo 3 años de edad con eco normal (o anormal pero sin dilatación) requiere DMSA, si el resultado es anormal, requiere Uretrocistografía miccional.
- Todo niño de 3 años de edad o mayor, que tenga ecotomografía normal (o anormal sin dilatación) requiere cistografía radioisotópica indirecta (CRI). Esto es porque ultrasonido normal en un niño de alto riesgo no excluye la presencia de daño focal renal ni excluye disfunción vesical. Para niños mayores de 3 años y con entrenamiento miccional, MAG3

y CRI pueden dar información de función renal, drenaje en posición supina y el efecto del cambio de postura. Observando el tracto urinario en su totalidad antes, durante y después de la micción, nos da valiosa información sobre dinámica de vejiga y evita la cateterización requerida para UCG. Un MAG3 precoz da información de función de parénquima renal y tiene un 80% de sensibilidad en la detección de daño focal.

• Todo niño con hallazgos anormales en Eco renal, con dilatación va a requerir MAG3 y UCG, si presenta

una vejiga anormal y/o dilatación de uréteres; o MAG3 con diuréticos si se sospecha obstrucción pieloureteral con sólo dilatación pélvica.

Niños con bajo riesgo no necesitan imágenes a menos que desarrollen una segunda infección (considerándose ya de alto riesgo).

Se requiere, de todas formas, que estudios randomizados prospectivos evalúen estas recomendaciones, de momento se sustentan en evidencia suficiente en la literatura.

Bibliografía:

1. Stephen D. Marks, Isky Gordon, Kjell Tullus (2008) Imaging in Childhood urinary tract infections: time to reduce investigations. *Pediatric Nephrology* 23: 9-17
2. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. NAPRTCS 2006 Annual Report: Renal Transplantation, Dialysis, chronic Renal Insufficiency (2006)
3. Krepler P (1968) The incidence of radiologically detectable changes in children with urinary infections and in controls: a systematic investigation and statistical evaluation. *Z Kinderheilkd* 104:103-114
4. Starer F (1970) The radiological investigation of urinary infections in children. *Postgrad Med J* 46:11-18
5. Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, Gordon I, Prescod NP, Ransley PG, Woolf AS (2001) Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 357:1329-1333
6. Royal College of Physicians (1991) Guidelines for the management of acute urinary tract infection in childhood. Report of a working group of the research unit, Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond* 25:36-42
7. American Academy of Pediatrics. Committee on quality improvement. Subcommittee on urinary tract infection (1999) Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on quality improvement. Subcommittee on urinary tract infection. *Pediatrics* 103:843-852
8. Stefanidis CJ, Siomou E (2007) Imaging strategies for vesicoureteral reflux diagnosis. *Pediatr Nephrol* 22:937-947
9. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER (2003) Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 348:195-202
10. Zamir G, Sakran W, Horowitz Y, Koren A, Miron D (2004) Urinary tract infection: is there a need for routine renal ultrasonography? *Arch Dis Child* 89:466-468
11. Benador D, Benador N, Slosman DO, Nussle D, Mermilod B, Girardin E (1994) Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatr* 124:17-20
12. Hitzel A, Liard A, Vera P, Manrique A, Menard JF, Dacher JN (2002) Color and power Doppler sonography versus DMSA scintigraphy in acute pyelonephritis and in prediction of renal scarring. *J Nucl Med* 43:27-32
13. Jakobsson B, Soderlundh S, Berg U (1992) Diagnostic significance of 99mTc-dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy in urinary tract infection. *Arch Dis Child* 67:1338-134

Broncatox[®]

LEVODROPROPIZINA/SAVAL

BLOQUEA EL ORIGEN DE LA TOS

