

## Seguridad de los broncodilatadores $\beta$ 2-agonistas adrenérgicos de acción prolongada en el tratamiento del asma

### *Long-acting $\beta$ 2-agonist bronchodilators safety for asthma treatment*

Actualmente, los corticoides inhalados son la estrategia de tratamiento más efectiva para el control del asma persistente. Sin embargo, en pacientes con enfermedad más grave estos fármacos pueden no controlar adecuadamente los síntomas y requerirse un tratamiento adicional con broncodilatadores. Hasta 1990, los únicos disponibles eran los  $\beta$ 2-agonistas adrenérgicos de corta duración (salbutamol).

Los  $\beta$ 2-agonistas adrenérgicos de acción prolongada ( $\beta$ 2AP) aparecieron como una alternativa terapéutica eficaz para el tratamiento crónico del asma con una acción broncodilatadora de 10 a 16 h. Estos fármacos (salmeterol y formoterol), administrados en forma concomitante con corticoides inhalados, han demostrado ser muy eficaces en el control de los síntomas, en disminuir los despertares nocturnos y el riesgo de crisis, así como para mejorar la función pulmonar en pacientes asmáticos durante más de 12 h.<sup>1</sup>

Los beneficios terapéuticos se conocen claramente, pero desde su aparición, su seguridad ha sido motivo de controversia.<sup>2</sup> Existe evidencia de que el uso regular de  $\beta$ 2AP produce tolerancia a su efecto broncoprotector y disminución del efecto broncodilatador a los  $\beta$ 2-agonistas adrenérgicos.<sup>3</sup> Luego de que fueran introducidos en el mercado surgió preocupación en relación al aumento de exacerbaciones graves y óbitos por asma asociados con su uso. En 1994 se efectuó el estudio SNS (*Salmeterol Nationwide Surveillance Study*) que comparó la seguridad del salmeterol contra el salbutamol como terapia diaria.<sup>4</sup> Se incluyeron 25.000 pacientes durante 16 semanas; quienes recibieron salmeterol tuvieron 3 veces más probabilidad de muerte por episodios graves relacionados con asma que los que recibieron salbutamol (12 de 16.787 pacientes contra 2 de 8.393 pacientes). Debido a que los episodios adversos fueron infrecuentes, los resultados no fueron estadísticamente significativos ( $P=0,10$ ). En base a estos resultados, en 1996, se diseñó el estudio SMART (*Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial*).<sup>5</sup> Los pacientes recibieron salmeterol o placebo asociado a su terapéutica habitual durante 28 semanas. Este estudio fue prematuramente suspendido en 2003 luego de la inclusión de 26.000 pacientes. Los decesos atribuibles al asma fueron 4,4 veces mayores en el grupo con salmeterol que

en el grupo placebo (IC 95%: 1,3-5,3;  $P=0,02$ ). Esta complicación fue más frecuente entre afroestadounidenses con asma grave y sin tratamiento con corticoides inhalados. La Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. (FDA, por su sigla en inglés) recomendó entonces colocar avisos en los envases de los fármacos desaconsejando su empleo como monoterapia. Desafortunadamente, tanto el SNS como el SMART no fueron diseñados para evaluar la seguridad del salmeterol asociado a corticoides inhalados.

Recientemente, en 2009, se publicó un estudio en el que se evalúa la seguridad del formoterol en 68.000 pacientes. Se observaron 8 muertes relacionadas con asma entre 49.906 pacientes que recibieron formoterol contra 2 entre 18.098 pacientes que no lo recibieron, con un riesgo general de muerte de 2,32 (IC 95%: 0,30-105). Los hallazgos no fueron estadísticamente significativos; pero los autores argumentaron que la muestra no tuvo suficiente poder dada la baja prevalencia del evento buscado.<sup>6</sup>

En diciembre de 2008, la FDA convocó, a instancias del Comité Asesor en Pediatría, a una reunión de expertos para evaluar los riesgos y beneficios de los  $\beta$ 2AP en el tratamiento del asma en adultos y niños, debido a la creciente polémica relacionada con los efectos adversos graves. Se efectuó un meta-análisis que incluyó 60.954 pacientes, 11% adolescentes y 6% niños (desde 4 años). Se observaron 2,8 más episodios graves (muertes o crisis graves con intubación) por 1.000 pacientes en quienes recibieron  $\beta$ 2AP que en quienes no los recibieron. Al analizar los pacientes con corticoides, el riesgo fue de 0,25. El riesgo fue mayor cuanto menor fue la edad de los pacientes.<sup>7</sup>

Paradójicamente, en Estados Unidos se ha observado una disminución de la mortalidad global del asma desde el año 2000, momento en el que los  $\beta$ 2AP comenzaron a usarse masivamente asociados a corticoides. Durante este período se duplicó el uso de corticoides a expensas de una mayor prescripción de la combinación de ambos fármacos: en 2006, el 88% de todos los  $\beta$ 2AP y el 50% de todos los corticoides correspondían a fármacos combinados.<sup>3</sup>

Existen numerosas teorías sobre la causa de los episodios graves observados con el uso de  $\beta$ 2AP.

Un estudio controlado demostró que, con dosis decrecientes de corticoides inhalados, se incrementó progresivamente la inflamación de la vía aérea, hecho que evidencia el potencial que tienen los  $\beta$ 2AP para enmascarar la inflamación de la mucosa bronquial. Aquellos pacientes con asma y un inadecuado manejo de la inflamación (sin tratamiento o con dosis insuficientes de corticoides inhalados) tratados con  $\beta$ 2AP, son los más vulnerables al desarrollo de efectos adversos. El efecto broncodilatador del fármaco genera una sensación de bienestar con la falsa percepción de que el paciente está controlado, no estándolo.<sup>3</sup> Otros autores sostienen que existiría alguna característica genética particular que predispone a ciertos individuos al desarrollo de episodios graves, que aún no ha podido confirmarse.<sup>8</sup>

### Usos de los $\beta$ 2-agonistas adrenérgicos de acción prolongada en el tratamiento del asma

En pediatría, el 70% de la población de niños asmáticos desarrolla formas leves (asma intermitente o episódica) que sólo requieren tratamiento con broncodilatadores de acción corta en las reagudizaciones. La mayoría de aquellos niños con asma persistente son seguidos por el pediatra y lograrán un control adecuado de los síntomas con dosis bajas o moderadas de corticoides inhalados. Los pacientes con formas más graves, aproximadamente el 15% de los casos, habitualmente son seguidos por el neumonólogo. En este grupo de niños podría considerarse el tratamiento con la combinación de corticoides y  $\beta$ 2AP.

Un 90% de los beneficios del tratamiento con corticoides inhalados se logra con dosis de entre 200 y 400 mg/día.<sup>9</sup> Luego de indicados, se necesitan al menos 8 semanas para que el fármaco alcance el efecto antiinflamatorio máximo. La falta de respuesta clínica a estas dosis merece una reevaluación del paciente y no un mero aumento inmediato de la dosis de corticoides inhalados o la inclusión de  $\beta$ 2AP.

Ante la falta del control de los síntomas deben investigarse cuidadosamente algunos aspectos:

1. ¿Es correcto el diagnóstico de asma? Se deberán considerar otras patologías que cursan con sibilancias recurrentes, más frecuentes mientras más pequeño es el niño (por ej.: fibrosis quística) que no responderán al tratamiento inhalado. Asimismo, debe tenerse en cuenta que las sibilancias asociadas exclusivamente a infecciones virales no deben ser tratadas con altas dosis de corticoides y/o  $\beta$ 2AP, ya que se ha establecido claramente que no modifican los síntomas.<sup>10</sup>

2. ¿El niño recibe el tratamiento adecuadamente? Una de las causas más frecuentes de falta de respuesta terapéutica en el asma se relaciona con el no cumplimiento del tratamiento y la falta de supervisión de los padres. En el mejor de los casos, la adherencia no supera el 50%. Datos actuales demuestran que la persistencia de síntomas en un tercio a un medio de los pacientes podría explicarse sólo por la falta de adherencia al tratamiento o la coexistencia de otros cuadros diferentes al asma.<sup>11</sup>

Una vez que estas condiciones han sido adecuadamente evaluadas podría considerarse la asociación de  $\beta$ 2AP a los corticoides inhalados. Estos fármacos están recomendados sólo en aquellos pacientes mayores de 4 años.<sup>1,12</sup> No existe suficiente información para utilizarlos en niños asmáticos menores de esa edad, tanto en relación a su eficacia como a los efectos adversos. Debe recordarse que, si bien estos fármacos son muy útiles y efectivos mejorando la evolución del asma en muchos pacientes, no se han observado ventajas al incorporarlos en quienes no han recibido previamente corticoides u otra medicación preventiva para controlar la enfermedad.<sup>8</sup> Actualmente existe clara evidencia de que los  $\beta$ 2AP no deben ser usados como monoterapia, porque no controlan la inflamación de la vía aérea puesto que son fármacos broncodilatadores.<sup>1,12</sup>

Estos fármacos no están recomendados para el tratamiento de la crisis aguda de obstrucción bronquial, por lo que no deben ser indicados como parte del manejo terapéutico. El tratamiento de la crisis asmática se basa en el uso de broncodilatadores de acción corta y, eventualmente, corticoides orales.<sup>1,12</sup>

Reunida toda la información, la evidencia actual indica que el tratamiento regular con  $\beta$ 2AP está asociado con un riesgo mayor de episodios graves relacionados con el asma (crisis graves y muerte) en un grupo pequeño, aunque no despreciable, de pacientes.

Hasta tanto se publiquen nuevos estudios acerca de la seguridad de los  $\beta$ 2AP en pediatría, esta combinación de fármacos debe ser prescrita sólo en aquellos pacientes en los que hay certeza del diagnóstico de asma y en los que los corticoides inhalados no han dado resultados satisfactorios.

Verónica Giubergia

Servicio de Neumonología.

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan",

Buenos Aires

vgiubergia@garrahan.gov.ar

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Barteman E, Hurd S, Barnes P, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-178.
2. Kramer J. Balancing the benefits and risks of inhaled long-acting  $\beta$ -agonist. The influence of values. *N Engl J Med* 2009;360:1592-1595.
3. Beasley R, Martinez F, Hackshaw A, et al. Safety of long-acting  $\beta$ -agonists: urgent need to clear the air remains. *Eu Respir J* 2009;33:3-5.
4. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance a study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *Br Med J* 1993;306:1034-1037.
5. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, SMART Study group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:16-26.
6. Sears M, Ottosson A, Radner F et al. Long-acting  $\beta$ -agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials. *Eu Respir J* 2009;33:21-32.
7. Levenson M. Long-acting  $\beta$ -agonist and adverse asthma events meta-analysis: statistical briefing package for joint meeting of the pulmonary-allergy drug advisory committee, drug safety and risk management, advisory committee and pediatric advisory committee on December 10-11 2008. [Acceso: marzo 2009]. Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1-01-FDA-pdf>.
8. Martínez F. Serious adverse events and death associated with treatment using long-acting  $\beta$ -agonists. *Clin Rev Allerg Immunol* 2006;31:269-278.
9. McKenzie S, Bush A. Difficult asthma in children. *Thorax* 2002;57:915-916.
10. Dagalni S, Lenney W. Difficult asthma in pre-school child. *Ped Resp Rev* 2004;5:199-206.
11. Martínez F. Safety of long-acting  $\beta$ -agonist. An urgent need to clear the air. *N Engl J Med* 2005;353:2637-2639.
12. Consenso de asma bronquial 2007. 2ª parte. *Arch Argent Pediatr* 2007;106(2):97-192.

## Medicinas alternativas: entre el entusiasmo acrítico y el escepticismo desinformado

*Alternative medicine: between the unquestioned enthusiasm and the misinformed scepticism*

**Marco filosófico**

Ni el entusiasmo acrítico por parte de sus defensores, ni el escepticismo desinformado por parte de sus detractores, son estados adecuados para aproximarse a la comprensión de un fenómeno que por sus características se equipara en número de pacientes y en gastos de salud a la medicina convencional.

Para comprender el auge de las medicinas alternativas, especialmente en sectores sociales medios o altos, conviene interpretarlas a la luz de la filosofía posmoderna que hizo sentir su predominio en las últimas décadas del siglo XX y lo que va del XXI.

El modernismo, que se originó en el siglo XVII a partir de Descartes, creía que la razón debía ser el principio rector de la sociedad. Esta corriente valoraba el conocimiento sustentado en verdades comprobables, tomando a la ciencia y al progreso como los paradigmas del bienestar de una sociedad. El positivismo y el racionalismo se constituyeron en bases sólidas de la medicina científica. A lo largo del siglo XX la medicina científica ejerció un predominio absoluto, alcanzó un notable desarrollo y logró innegables progresos que mejoraron la vida y la calidad de vida de muchas generaciones.<sup>1</sup>

---

*Ver artículo  
relacionado  
en la  
página 293*

---

La filosofía posmoderna considera a la verdad como un valor relativo y dependiente de la subjetividad; niega la razón como argumento y utiliza, en cambio, el subjetivismo y el relativismo en la comprensión e interpretación del mundo.

Esta y otras corrientes filosóficas similares privilegian el ejercicio de la voluntad, la individualidad y los impulsos por encima de la comprensión racional del mundo objetivo. Son movimientos heterogéneos que incluyen a veces elementos alternativos con aspectos orientalizantes, o referidos a la tradición de pueblos más primitivos.

El posmodernismo tiene influencia en muchos campos de la actividad humana: política, arte, arquitectura, literatura, psicología, educación y también en la medicina.<sup>2</sup>

La aparición y proliferación de ideas filosóficas contrarias al racionalismo explica, en gran medida, el resurgimiento de las medicinas populares tradicionales y la gran difusión de las medicinas alternativas en los países de occidente.<sup>3</sup>

**Definiciones**

El conjunto de medicinas alternativas y complementarias (MAC, la sigla es CAM, en inglés),

difieren según se utilicen en lugar de (alternativas) o junto con (complementarias) la medicina científica convencional. Se definen como un grupo heterogéneo de sistemas, prácticas y productos médicos y para el cuidado de la salud, que no forman actualmente parte de la medicina occidental convencional. Ampliando este concepto, también se la denomina medicina "holística", pues intenta considerar al paciente como un todo, en el que se incluyen aspectos biológicos, psicológicos, espirituales, sociales y ambientales.<sup>4</sup>

El uso de la medicina tradicional sigue estando muy extendido en los países en vías de desarrollo, mientras que el de la medicina complementaria y alternativa está aumentando rápidamente en los países desarrollados.<sup>5</sup>

La medicina tradicional es un término amplio utilizado para referirse tanto a la medicina tradicional china o hindú, como a las diversas formas de medicina indígena o de países africanos. A diferencia de las MAC, sus conceptos y prácticas se encuentran entrelazados en la cultura y en las costumbres de sus respectivos pueblos desde hace mucho tiempo.

### **Fronteras entre la medicina convencional y las medicinas alternativas y complementarias**

Las fronteras entre estas dos medicinas son cada vez más borrosas. El interés y el uso de las medicinas alternativas por parte de los pacientes continúa creciendo, y en muchos países aumentó la oferta de personas del equipo de salud debidamente formadas y licenciadas para brindar estos cuidados. Asimismo el interés por investigar acerca de estas terapias se está expandiendo a centros prestigiosos de medicina convencional.<sup>6,7</sup>

Por su parte, la medicina convencional ha comenzado a adoptar algunas técnicas de las medicinas complementarias que están debidamente acreditadas, según las categorías de evidencia propuestas por la OMS.<sup>8</sup>

Tanto la OMS, como el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos se han ocupado de sistematizar las técnicas utilizadas y de investigar acerca de su utilidad y de la seguridad del paciente. En referencia a los pacientes pediátricos, la Asociación Estadounidense de Pediatría presenta una sección en su página sobre medicinas alternativas. De los estudios realizados, algunos figuran en sitios tan prestigiosos como la colaboración Cochrane, sobre la eficacia y seguridad de algunas técnicas empleadas por las medicinas alternativas. La revista *Pediatric Clinics of North America*, por primera vez en su existencia, dedica todo un

número en diciembre de 2007 a revisar los principios y prácticas de esas medicinas.<sup>8</sup> Los artículos publicados se refieren a tópicos en los cuales la pediatría convencional tiene dificultades en dar respuestas y que son abordados mediante medicinas complementarias.

### **En la Argentina**

En nuestro país existe también un gran crecimiento e interés por parte de los pacientes, y una variada oferta de servicios. Pero la carencia de legislación y de regulaciones para el ejercicio de la medicina alternativa, sumada a actitudes de escepticismo y más bien peyorativas por parte de la medicina "seria", han dejado espacio para la proliferación de ofertas de dudosa calidad, en manos de personas sin formación y sin escrúpulos, que utilizan estas técnicas con un exclusivo afán de lucro. Es difícil para los pacientes establecer la distinción entre estos "profesionales" y los que responsablemente se dedican a las MAC.

En ese marco de carencia de información, estadísticas y normas, resulta muy interesante el estudio de Eymann y col. en este número de *Archivos*.<sup>9</sup> Pone en evidencia una prevalencia importante de consultas pediátricas a medicinas alternativas e indaga sobre los motivos de los padres para consultar. Respecto de los motivos expresados en la encuesta, no es de importancia menor considerar el encuadre filosófico y las creencias que comparte, probablemente, el imaginario colectivo de la clase media argentina.

Cabe notar que, pese a que los pediatras creen lo contrario, la mitad de los pacientes no les comunicaron que habían efectuado esas consultas; tal situación, constituye una oportunidad perdida para lograr una mejor comunicación y mejores resultados terapéuticos, así como para prevenir efectos secundarios adversos, si los hubiera, con las medicinas complementarias empleadas.

### **Algunas reflexiones contradictorias**

La medicina convencional no ha dado respuesta a todas las preguntas y, probablemente, no todas las preguntas tengan respuesta desde una óptica exclusivamente científica.

Por otra parte, nuestro innato escepticismo nos recuerda que el 80% de las enfermedades, de acuerdo a su evolución natural, se resuelven favorablemente tarde o temprano en forma espontánea.<sup>7</sup>

No podemos dejar de mencionar aspectos económicos y legales que son esenciales para la comprensión de este fenómeno: en nuestro país, las MAC constituyen un negocio que mueve mi-

llones. Si bien existen profesionales serios y con avales académicos y científicos que la practican, en muchos casos se promocionan y realizan acciones que bordean lo delictivo. No obstante, son muchos más los médicos convencionales que resultan enjuiciados –con fundamentos o sin ellos–, que aquellos seudoprestadores de medicinas alternativas que inescrupulosamente estafan a los pacientes poniendo, muchas veces, en riesgo su salud y su vida.

Es probable que las MAC tengan aportes valiosos para ofrecer en patologías donde la medicina convencional presenta limitaciones. Entre las patologías pediátricas en las que se han utilizado MAC podríamos nombrar: obesidad, cólicos, atopía, trastornos de déficit de atención con hiperactividad, manejo del dolor, cuadros oncológicos, artritis reumatoidea, asma, constipación y encopresis.<sup>10</sup>

### Recomendaciones para los pediatras

Los pediatras tienen la responsabilidad de aconsejar a sus pacientes y sus familias sobre las acciones de salud que consideran relevantes, efectivas y seguras, ya sea que pertenezcan a la medicina científica convencional o a las medicinas complementarias y alternativas.

Conviene estar informado sobre las opciones de estas últimas medicinas para poder dialogar en forma abierta con los pacientes y sus familias.<sup>4</sup> Es necesario preguntar habitualmente a los pacientes acerca de las diferentes terapias utilizadas; a través de una actitud abierta y sin prejuicios, respetando las creencias y las decisiones de los padres.

Debe monitorizarse la respuesta a distintos

tratamientos y, por sobre todo, privilegiar la seguridad del paciente, sin olvidar jamás el viejo aforismo aprendido en la facultad de medicina: *primum non nocere*. ■

Dra. Ingrid Waisman

Instituto Privado de Neonatología y Pediatría.  
Río Cuarto, Córdoba

### BIBLIOGRAFÍA

1. Klimovsky G. Las desventuras del conocimiento científico. Buenos Aires: AZ Editora; 1995.
2. Pergola F. Cultura, Globalización y Medicina. Cap 1: El posmodernismo en Medicina. [Acceso: 20/6/09] Disponible en: <http://www.fmv-uba.org.ar/Portada/Cultura-GlobalMed/Capitulo%201.pdf>.
3. Sebrel J. El olvido de la razón. Buenos Aires: Editorial Sudamericana, 2006.
4. Kemper K, Vohra S, Walls R. The use of complementary and alternative medicine in pediatrics. *Pediatrics* 2008;122(6),dec:1374-90.
5. Organización Mundial de la Salud: Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005. [Acceso: 17/6/09] Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/collect/medicinedocs/pdf/s2299s/s2299s.pdf>
6. Wahren CG, De Cunto CL. Medicinas alternativas: un tema que no puede ser ignorado. *Arch Argent Pediatr* 2004;102(2):85-87.
7. López Guevara V, Rodríguez Pérez ML, Treviño Garza C. Medicina complementaria y alternativa. *Medicina Universitaria* 2004;6(25):264-71.
8. Rosen LD, Riley DS. Preface. *Pediatr Clin N Am* 2007;54:xv-xviii.
9. Eymann A, Bellomo M, Catsicaris C, et al. Utilización de medicina alternativa o complementaria en una población pediátrica de un hospital de comunidad. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(4).
10. Culbert T, Banez G. Integrative approaches to childhood constipation and encopresis. *Pediatr Clin N Am* 2007;54:927-47.

## Infeción urinaria y reflujo vesicoureteral: qué es necesario hacer

*Urinary infection and vesicoureteral reflux: what we need to do*

Es probable que no haya otro tema en la urología pediátrica actual que genere más dilemas y controversias que el estudio de la infección urinaria (ITU) y el reflujo vesicoureteral (RVU) en la infancia. En los tres últimos años han sido publicados cuatro trabajos científicos de investigación sobre el tema con un adecuado nivel de evidencia<sup>1-4</sup> y otros se están desarrollando.<sup>5</sup> Por lo tanto, son bienvenidos todos los esfuerzos para agregar más luz a un problema frecuente y complejo.

Manuel Díaz Álvarez y el grupo de pediatría y neonatología de Hospital Pediátrico Universitario de La Habana, Cuba han desarrollado un trabajo de neto corte epidemiológico para la detección de RVU en niños que presentaron infección urinaria sintomática comprobada en el primer mes de vida.

Es de destacar el esfuerzo realizado en utilizar al máximo la información generada por este grupo de pacientes para definir cuál es la posibilidad de que un neonato tenga RVU y que merezca

por lo tanto control y eventual tratamiento. Dos elementos diagnósticos que habrían enriquecido esta información hubieran sido determinar el porcentaje de pacientes que presentaron diagnóstico prenatal de uropatía e hidronefrosis y definir la ausencia o presencia de RVU y el tipo de lesión parenquimatosa relacionada con él, mediante un centellograma renal. El diagnóstico prenatal de hidronefrosis es cada día más frecuente y permite detectar casi un 100% de aquellos reflujos secundarios a patologías obstructivas. De ese modo podemos evaluar al grupo de pacientes con hidronefrosis neonatal que podrían tener RVU primario grave mediante datos ecográficos como la dilatación ureteral, forma y grosor de la pared vesical y cambios en el parénquima renal con hiperecogenicidad y quistes corticales. Una ecografía normal en el tercer trimestre de embarazo puede descartar casi por completo la posibilidad de una alteración estructural grave del árbol urinario y hace prácticamente innecesaria su repetición en la etapa neonatal ante un episodio de ITU, tal como ha sido nuestra experiencia clínica publicada en 2006.<sup>6</sup> El grupo de pacientes analizado por Díaz Álvarez y col. muestra en una lógica medida lo que puede ocurrir en poblaciones de embarazadas sin control ecográfico fetal adecuado, en las cuales 1 de cada 5 neonatos con infección urinaria van a presentar RVU, según la conclusión de este trabajo. Es ampliamente conocida la relación entre RVU fetal y el desarrollo de displasia e hipoplasia renal, por lo que el centellograma renal con DMSA en los primeros meses de vida es una opción diagnóstica y pronóstica para la evolución a mediano y largo plazo, ya que muestra áreas de hipocaptación congénitas por displasia y adquiridas por cicatrices pielonefríticas. En el mismo sentido, otra aproximación al problema del RVU puede ser utilizada con el fin de reducir el número de cistouretrografías negativas (un problema frecuente y de difícil manejo en los centros radiológicos pediátricos) a través de la utilización del centellograma renal con DMSA o "top-down approach" como una opción que permite identificar a aquellos pacientes con displasia renal previa y, por lo tanto, con peor pronóstico en su función renal a largo plazo.<sup>7</sup> Este hecho cobra más valor ahora debido a que sabemos que la aparición de nuevas lesiones renales o cicatrices pielonefríticas es afortunadamente menos frecuente de lo esperado.<sup>8</sup>

La gran diferencia de pacientes ingresados de sexo masculino en este estudio muestra claramente

el hecho de ser niños no circuncidados que presentan con más frecuencia ITU en el primer y segundo mes de vida con baja tasa de RVU. Esto explica el comentario de Díaz Álvarez y col. sobre la alta tasa de RVU primario en una población de pacientes circuncidados en Israel. No se pudo demostrar, como hubiera sido esperable, que los RVU diagnosticados en estos niños fueran de un grado mayor que en las niñas, probablemente por las características urodinámicas de la vejiga fetal masculina.

El diagnóstico y el tratamiento del RVU está pasando en nuestros días por una etapa de cambio y revisión de conductas médicas, en especial

en los estudios a realizar en cada paciente con ITU y en la amplia utilización de profilaxis antibiótica como parte del tratamiento. El NICE o Instituto Nacional para la Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido, publicó en 2006 una nueva guía de estudio en una población con

elevado control prenatal y redujo la necesidad de estudios complementarios. Dividió por edad (menores de 3 meses, 3 meses a 3 años y mayores de 3 años) y señaló las recomendaciones en cada grupo sobre la recolección de orina (para reducir la tasa de falsos positivos), y la indicación de ecografía renal y vesical, cistouretrografía y centellograma renal con DMSA, 4 a 6 meses después de la infección, con el fin de reducir el gran porcentaje de estudios con resultados negativos.<sup>9</sup>

La profilaxis antibiótica generalizada es profundamente cuestionada por casi todos los últimos trabajos<sup>1-4,9</sup> en especial en grados bajos y moderados de reflujo (I a III) no sólo por no ser capaz de evitar las recurrencias de ITU, sino también por generar infecciones a *E. Coli* resistentes a trimetoprima-sulfametoxazol y amoxicilina y a bacterias del grupo hospitalario (*Pseudomonas*, *Serratia*, *Klebsiella*).

El hecho de que sólo los pacientes con RVU moderado a grave (grados III y IV) podrían eventualmente beneficiarse con tratamiento médico o quirúrgico para reducir el número de ITU recurrentes con fiebre y que los pacientes con bajos grados de RVU (I y II) nunca desarrollarán una lesión renal en el centellograma con DMSA, hace inclusive dudar a un grupo de investigadores de la necesidad de estudiar con cistouretrografía a todos los niños que presentan una ITU, tal como lo plantea una revisión sistemática del grupo colaborativo Cochrane del año 2007.<sup>10</sup>

Dado que la cistografía es un estudio invasivo y con gran exposición radiológica, deberíamos optimizar su indicación determinando la asocia-

---

Ver artículo  
relacionado  
en la  
página 329

---

ción del grado de reflujo (desde ya muy importante en el pronóstico de curación espontánea) con variables urodinámicas (cistovideourodinamia) que aportan una mayor cantidad de datos al margen del grado, como son la presión y el volumen vesical al momento del episodio de reflujo, la coordinación vesico-esfinteriana, la peristalsis ureteral, la acomodación o compliance vesical y el volumen residual postmicticional.

Mientras se esperan los resultados de mejores estudios controlados y aleatorizados, que se encuentran en ejecución, será necesario mantener un criterio clínico individualizado para cada caso; tomando en cuenta no sólo las características médicas y los estudios de imágenes, sino también la estructura sanitaria en el lugar donde vive el paciente, incluyendo la posibilidad de control periódico y tratamiento médico y quirúrgico adecuado ante una ITU recidivada. ■

*Dr. Eduardo Ruiz*

*Dr. Ignacio de Badiola*

Servicio de Cirugía y Urología Pediátrica  
Hospital Italiano de Buenos Aires

## BIBLIOGRAFÍA

1. Garin EH, Olavarría F, García Nieto V, et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117(3):626-32.
2. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, et al. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007;298(2):179-86.
3. Roussy-Kesler G, Gadjos V, Idres N, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol* 2008;176(2):674-679.
4. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2008;121:e1489-e1494.
5. Greenfield SP, Chesney RW, Carpenter M, et al. Vesicoureteral reflux: the RIVUR study and the way forward. *J Urol* 2008;179(2):405-407.
6. Llera J, Caruso M, Ruiz E. Evaluación de las ecografías renales prenatal y posinfección, en niños pequeños con un primer episodio de infección urinaria. *Arch Argent Pediatr* 2006;104(4) 328-332.
7. Pohl H, Belman B. The "Top-down" approach to the evaluation of children with febrile urinary tract infection. *Adv Urol* 2009;(783409)1-5.
8. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003;348(3):195-202.
9. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence, August 2007. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk//CG54>.
10. Hodson EM, Wheeler DM, Smith GH, et al. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. jul 18(3):CD001532. Review.