

# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA



Órgano oficial de la Sociedad Venezolana  
de Puericultura y Pediatría

Volumen 78  
Número 4, Octubre - Diciembre 2015

Revista arbitrada e indizada en LILACS y en SciELO Venezuela

Depósito legal p.p. 193602DF832 ISSN:0004-0649



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## CONTENIDO

Vol. 78, N°4

Octubre - Diciembre

2015

### **EDITORIAL:**

#### **VIRUS DE ZIKA**

Leopoldo Córdova Romero ..... 103

### **ARTÍCULOS ORIGINALES:**

#### **DETERMINANTES EVOLUTIVOS EN NIÑOS MENORES DE 2 AÑOS HOSPITALIZADOS POR NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.**

Elias Kassisse, Pedro Macuarisma, Isabel Bataglini, Jorge Kassisse. .... 107

#### **METAS DE COBERTURA VACUNAL DEL PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACIONES DEL ESTADO TACHIRA. PERIODO 2007-2014**

José Franco-Soto, Greisy Ramirez, Irma Moncada, Rucely Colmenares,  
Marco Labrador, Nelsa Contreras, Noel Calderón, Alejandro Risquez..... 113

### **CASO CLÍNICO:**

#### **SINDROME DE JEUNE: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO.**

Holanda Inagas. Ysa Carrera, Olga Núñez, Ruth Salas ..... 118

#### **PROPRANOLOL EN EL TRATAMIENTO DEL HEMANGIOMA PERIOcular. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO**

Germán Rojas, Adriana Palermo, Pedro Zacarías, Nacarid Coa ..... 122

### **GUÍAS DE MANEJO CLÍNICO: CONSENSO DE PROBIÓTICOS: GENERALIDADES**

Lisett Rondon, R. Maria Añez Zavala, Anadina Salvatierra Hidalgo,  
Ruth Teresa Meneses Barrios, Maria Teresa Heredia Rodriguez ..... 123

### **PRODUCTOS Y EFECTOS**

Keyra León, Huniades Urbina-Medina, Editza Sanchez,  
Abraham Abraham, Maria Teresa Artis..... 129

### **USOS CLÍNICOS DE PROBIOTICOS EN DISBIOSIS Y EN DIARREA: AGUDA, ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS Y DEL VIAJERO.**

Rafael J. Santiago P, José Javier Díaz, Lourdes Rodríguez,  
Zhandra Durán, Digna Pinto, Dolores Pérez Abad..... 135

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA ARCHIVOS  
VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA. .... VII



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## CONTENTS

Vol. 78, N° 4

October - December

2015

### **EDITORIAL:**

#### **ZIKA VIRUS**

Leopoldo Córdova Romero ..... 103

### **ORIGINAL ARTICLES:**

#### **DETERMINANT FACTORS IN THE OUTCOME OF CHILDREN UNDER 2 YEARS HOSPITALIZED FOR COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA**

Elias Kassisse, Pedro Macuarisma, Isabel Bataglini, Jorge Kassisse . ..... 107

#### **VACCINE COVERAGE GOALS IN THE PROGRAM OF IMMUNIZATION OF TÁCHIRA STATE. PERIOD 2007-2014**

José Franco-Soto, Greisy Ramirez, Irma Moncada, Rucely Colmenares,  
Marco Labrador, Nelsa Contreras, Noel Calderón, Alejandro Risquez ..... 113

### **CLINICAL CASE:**

#### **JEUNE SYNDROME: CASE REPORT.**

Holanda Inagas. Ysa Carrera, Olga Núñez, Ruth Salas ..... 118

#### **PROPRANOLOL IN THE TREATMENT OF PERIOcular HAEMANGIOMA.**

#### **A CLINICAL CASE**

Germán Rojas, Adriana Palermo, Pedro Zacarías, Nacarid Coa ..... 122

### **CLINICAL GUIDELINES: PROBIOTICS CONSENSUS**

#### **GENERAL ASPECTS**

Lisett Rondon, R. Maria Añez Zavala, Anadina Salvatierra Hidalgo,  
Ruth Teresa Meneses Barrios, Maria Teresa Heredia Rodriguez ..... 123

#### **PRODUCTS AND EFFECTS**

Keyra León, Huniades Urbina-Medina, Editza Sanchez,  
Abraham Abraham, Maria Teresa Artis..... 129

#### **PROBIOTIC CLINICAL USE IN DYSBIOSIS, ANTIBIOTIC ASSOCIATED AND TRAVELER'S ACUTE DIARRHEA**

Rafael J. Santiago P, José Javier Díaz, Lourdes Rodríguez,  
Zhandra Durán, Digna Pinto, Dolores Pérez Abad ..... 135

#### **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS REGARDING SUBMISSION OF MANUSCRIPTS**

TO ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA. .... VII



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

FUNDADOR DE LA REVISTA  
Pastor Oropeza (†)

## COMITÉ EDITORIAL

Michelle López  
Coromoto Macías de Tomei  
Nora Maulino  
Brenda Hutton  
Ana Graciela Angulo  
Dalmacia Noguera

## ADMINISTRADORA

Maria Cristina Millán de Espinasa

## CONSEJEROS ASESORES

Ricardo Archila G.  
Alberto Bercowsky  
Héctor L. Borges Ramos  
Humberto Gutiérrez R.  
Jesús Eduardo Meza Benítez  
Nelson Orta Sibú  
Nahem Seguías Salazar  
Marco Tulio Torres Vera  
Eduardo Urdaneta (†)  
Jesús Velásquez Rojas  
Gladys Perozo de Ruggeri  
Juan Félix García  
Alberto Reverón Quintana  
Peter Gunczler  
Francisco Carrera Michelli  
Elizabeth Chacón de Gutiérrez  
Huníades Urbina-Medina

DELEGADOS DE LAS FILIALES  
PARA EL COMITÉ EDITORIAL

ANZOÁTEGUI	Maritza Marcano P.
APURE	Henry Sánchez
ARAGUA	Editza Sánchez de Sánchez
BARINAS	Mildred León
BOLÍVAR	Zandra Duran
CARABOBO	Maria Milagros Castillo
COJEDES	Carmen Marquez
DELTA AMACURO	Digna Pinto Pens
FALCÓN	Maria Añez Zavala
GUÁRICO	Carmen Cecilia Gómez
LARA	Darfel Lorena Duque
MÉRIDA	Miguel Abelardo Gómez
MIRANDA	Luis E. Mota A.
MONAGAS	Samir Hanna
NUEVA ESPARTA	German Rojas
PORTUGUESA	Analiese Cordero
SUCRE	Nuvia Blohm
TÁCHIRA	José Vicente Franco
TRUJILLO	Carmen Luisa Rosario
VARGAS	Francisco Sucre
YARACUY	Gloria Yanira Rueda Delgado
ZULIA	Noema Torres

## SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Urb. La Castellana, Av. San Felipe,  
entre 2da. Transversal, y calle José Angel Lamas,  
Centro Coinasa, Mezzanina, Local 6  
Telf.: (0212) 263.7378 / 2639. Fax: (0212) 267.6078  
e-mail: svpediatria@gmail.com  
Web Site: pediatria.org

EDICIÓN: CLARA MARGARITA ESCOBAR.  
Telf 0426-510.6795 / email: a.clarame@gmail.com

Volumen 78 / número 4 / Octubre - Diciembre / Año 2015

Depósito legal p 193602DF832 ISSN 0004-0649



# SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## JUNTA DIRECTIVA CENTRAL 2015 - 2017

Presidente: Dr. Huiñades A. Urbina Medina  
Vicepresidente: Dra. María E. Mondolfi Gudat  
Secretaria Ejecutiva: Dra. María J. Castro García  
Secretaria de Finanzas: Dra. María C. Millán de Espinasa  
Secretaria de Educación Médica Continua: Dr. Rafael J. Santiago Peña  
Secretaria de Relaciones Institucionales: Dra. Dolores F. Pérez Abad  
Secretaria de Información y Difusión: Dra. Ruth T. Meneses de Montes

Presidente  
Vicepresidente  
Secretaria Ejecutiva  
Secretaria de Finanzas  
Secretaria de Educación Médica Continua  
Secretaria de Relaciones Institucionales  
Secretaria de Información y Difusión

BOLÍVAR  
Dra. Zandra Durán  
Dra. Meridali Gómez  
Dra. Jenny Chacón  
Dra. Trina Campos  
Dra. Neudes Rojas  
Dra. Ana M. Martínez de Mavares  
Dra. Flor Plaz

Presidente  
Vicepresidente  
Secretario Ejecutivo  
Secretaria de Finanzas  
Secretaria de Educación Médica Continua  
Secretaria de Relaciones Institucionales  
Secretaria de Información y Difusión

CARABOBO  
Dra. María Milagros Castillo  
Dra. Marianella Herrera de Pages  
Dra. Milagros Estopiñan  
Dra. Silvana Romero  
Dra. Concepcion Leone  
Dr. Julio Cesar Márquez  
Dra. Violeta Castellano

## JUNTAS DIRECTIVAS DE LAS FILIALES 2015 - 2017

Presidente  
Vicepresidente  
Secretaria Ejecutiva  
Secretaria de Finanzas  
Secretario de Educación Médica Continua  
Secretaria de Relaciones Institucionales  
Secretaria de Información y Difusión

ANZÓATEGUI  
Dra. Maritza Marcano P.  
Dra. Iraida C. Zacarías N.  
Dra. Oscary J. Méndez M.  
Dra. María C. Arana K.  
Dr. Carlos M. Machuca R.  
Dr. Jesús Bonilla  
Dra. Mirlu C. Vera G.

Presidente  
Vicepresidente  
Secretaria Ejecutiva  
Secretaria de Finanzas  
Secretario de Educación Médica Continua  
Secretaria de Relaciones Institucionales  
Secretaria de Información y Difusión

COJEDES  
Dra. Carmen Márquez  
Dra. Edith Quintana  
Dra. Yadir Hernández de Lerzundy  
Dra. Nelia J. Tovar  
Dra. Marjorie Silva  
Dra. Luisa Carniato  
Dra. Reina E. Rodríguez D.

Presidente  
Vicepresidente  
Secretaria Ejecutiva  
Secretaria de Finanzas  
Secretaria de Educación Médica Continua  
Secretaria de Relaciones Institucionales  
Secretario de Información y Difusión

APURE  
Dr. Henry Sánchez  
Dra. Elizabeth Sosa  
Dra. Elibeth Andreína Carvajal  
Dra. Zaida Vielma  
Dra. Gregoria M. Martínez  
Dra. María Daniela Sojo  
Dr. Joaquín Duarte

Presidente  
Vicepresidente  
Secretaria Ejecutiva  
Secretaria de Finanzas  
Secretario de Educación Médica Continua  
Secretaria de Relaciones Institucionales  
Secretaria de Información y Difusión

DELTA AMACURO  
Dra. Digna Pinto Pens  
Dra. Oseglys Pérez  
Dr. Julio Romero Colón  
Dra. Ana León de Marcano  
Dr. Julio Maneiro  
Dra. Arevitza Salazar  
DISPONIBLE

Presidente  
Vicepresidente  
Secretaria Ejecutiva  
Secretaria de Finanzas  
Secretaria de Educación Médica Continua  
Secretaria de Relaciones Institucionales  
Secretaria de Información y Difusión

ARAGUA  
Dra. Editza Sánchez de Sánchez  
Dra. Irma Agüero Garrido  
Dra. Yolanda A. Lupi Acevedo  
Dra. Gladys Hurtado  
Dra. Iris Villalobos de Chacón  
Dra. Beatriz Segovia  
Dr. Luis Chacón

Presidente  
Vicepresidente  
Secretaria Ejecutiva  
Secretaria de Finanzas  
Secretario de Educación Médica Continua  
Secretaria de Relaciones Institucionales  
Secretaria de Información y Difusión

FALCÓN  
Dra. María Añez Zavala  
Dra. Maritza Piña Rujano  
Dra. Geraldine García  
Dra. Arelys de Oliveros  
Dra. Miriam Oduber  
Dra. Francisca Petit  
Dra. Ginette Ravelo

Presidente  
Vicepresidente  
Secretaria Ejecutiva  
Secretaria de Finanzas  
Secretario de Educación Médica Continua  
Secretario de Relaciones Institucionales  
Secretaria de Información y Difusión

BARINAS  
Dra. Mildred León  
Dra. Carmela Salazar  
Dra. Judith González  
Dra. Blanca Vega  
Dr. Carlos Castillo  
Dra. Noemí Camacho  
Dra. Mary Maldonado

Presidente  
Vicepresidente  
Secretario Ejecutivo  
Secretaria de Finanzas  
Secretaria de Educación Médica Continua  
Secretaria de Relaciones Institucionales  
Secretario de Información y Difusión

GUÁRICO  
Dra. Carmen Cecilia Gómez  
Dra. Zaida Paz  
Dr. Manuel Parra Jordán  
Dra. Ana Lugo  
Dra. Moira Nava de Aguirre  
Dra. Marvis Requena  
Dr. Ender Figueroa



# SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Presidente	LARA	Presidente	SUCRE
Vicepresidente	Dra. Darfel Lorena Duque	Vicepresidente	Dr. Nuvia Blohm
Secretaria Ejecutiva	Dra. Maria A. Cardozo	Secretaria Ejecutiva	Dr. Diego Martínez
Secretario de Finanzas	Dra. Maria Ferrer	Secretaria de Finanzas	Dr. Mercedes Crespo
Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Lazaro Ramirez	Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Rosalia Fernández
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Juan Bautista Chavez Flores	Secretario de Relaciones Institucionales	Dr. Elias Kassis
Secretario de Información y Difusión	Dra. Euridice Zabala	Secretario de Información y Difusión	Dr. Yuraima Blanco
	Dra. Daniela Useche		Dr. Luis Alfredo Blohm
	MÉRIDA		TÁCHIRA
Presidente	Dr. Miguel Belardo Gómez	Presidente	Dr. José Vicente Franco
Vicepresidente	Dra. Nolis I. Camacho Camargo	Vicepresidente	Dr. Ana Betzabé Roa Moreno
Secretaria Ejecutiva	Dra. Maria Carolina Barreto	Secretaria Ejecutiva	Dr. Delsa Dayana Delgado
Secretaria de Finanzas	Dra. Magdalena Correa de S.	Secretario de Finanzas	Dr. Lorenza Acosta R.
Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Janeth J. Calderon A.	Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Alicia Pimentel
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Jorge Isaac Alvarado	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. José de Jesús Patiño
Secretaria de Información y Difusión	Dra. Ivette J. Guillen S.	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Richard Hernandez Urdaneta
	MIRANDA		TRUJILLO
Presidente	Dr. Luis E. Mota A.	Presidente	Dr. Carmen Luisa Rosario
Vicepresidente	Dr. Lina M. Costanzo A.	Vicepresidente	Dr. Ines Ortiz Aleman
Secretaria Ejecutiva	Dra. Marianella Martinez Siso	Secretaria Ejecutiva	Dr. Migdaly Mendoza
Secretaria de Finanzas	Dra. Narvick Villegas	Secretario de Finanzas	Dr. Corrado Iacobellis
Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. David Rincon	Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Coromoto Romero
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Jose De Pablos	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Zoraida Vidal
Secretaria de Información y Difusión	Dra. Ana Salazar	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Juan J. Pinedo Casadiego
	MONAGAS		VARGAS
Presidente	Dr. Samir Hanna	Presidente	Dr. Francisco Sucre
Vicepresidente	Dra. Issis Lunar	Vicepresidente	Dr. Zaida Velasquez de M.
Secretario Ejecutivo	Dra. Marisol Coecher	Secretaria Ejecutiva	Dr. Thamara Pacheco
Secretaria de Finanzas	Dra. Xiomara Salazar	Secretaria de Finanzas	Dr. Iris Cardenas
Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Juan R. Rodulfo	Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Zoila Serrano
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Abel Flores	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Vilma M. Palma de R.
Secretaria de Información y Difusión	Dra. Vilma Carrizales	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Rosa Mendez de G.
	NUEVA ESPARTA		YARACUY
Presidente	Dr. German Rojas	Presidente	Dr. Gloria Yanira Rueda Delgado
Vicepresidente	Dra. Katuska Mata	Vicepresidente	Dr. Lucia García de Torres
Secretaria Ejecutiva	Dra. Maria Elena Amparan	Secretaria Ejecutiva	Dr. Kenelma López
Secretario de Finanzas	Dra. Maidole Ordaz	Secretaria de Finanzas	Dr. Emma Pinto
Secretaria de Educación Médica Continua	Dra. Vickleida Malaver	Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Betlys Escalona
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dra. Marimel Bejarano	Secretario de Relaciones Institucionales	Dr. Elizabeth Mikelson
Secretaria de Información y Difusión	Dra. Adriana Palermo	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Elsa Huaroc
	PORTUGUESA		ZULIA
Presidente	Dr. Analiese Cordero	Presidente	Dr. Noema Torres
Vicepresidente	Dra. Delia Lavado	Vicepresidente	Dr. Keila Paz
Secretaria Ejecutiva	Dra. Ghylliam Jimenez	Secretaria Ejecutiva	Dr. Yalitzá Moreno
Secretaria de Finanzas	Dra. Ceres Rodríguez	Secretaria de Finanzas	Dr. Aura Rincón
Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Daniel Villalobos	Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Domingo Sansone
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dra. Alba Velasquez	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Angel Parra
Secretario de Información y Difusión	Dr. Giovanni Alvarado	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Yusvelys García



# SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## COMISIÓN CIENTÍFICA

Marines Vancampenhoud      Coromoto Macias de Tomei  
    **Lourdes Rodríguez**      **Idabelis Arias de Anzola**  
    **José J. Díaz Mora**      **Ricnia Vizcaino**  
    Luis Echezuria

## ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Michelle López      Brenda Hutton  
Nora Maulino      Dalmacia Noguera  
    Coromoto de Tomei

## COMISIÓN DE INMUNIZACIONES

Juan Carrizo      Jacqueline de Izaguirre  
Adelfa Betancourt      Yecenia Perez  
    Jose Levi      Alejandro Risquez  
    Dina Figueroa      Tatiana Drumond

## COMISIÓN DE CREDENCIALES

Manuel Álvarez Gómez      Elizabeth de Pérez Carreño  
Ana Castellanos de Santana      Ramiro González

## COMISIÓN LACTANCIA MATERNA

Flor Elena Aznar      Isbelia Izaguirre de Espinoza  
Mercedes de Materán      Fanny Ramirez  
    Ana Betzabè Roa Moreno

## COMISIÓN BIOÉTICA

Gladys Velásquez      Enriqueta Sileo  
Amadeo Leyba      Alba Valero  
    Mery Castillo

## COMISIÓN PEDIATRÍA SOCIAL

Darda Ramírez      Eduardo Hernández  
Juan Maria Arroyo      Thais Cabrera

## COMISIÓN CULTURA Y DEPORTE

Elizabeth de Pérez Carreño      América González de Tineo  
    Rafael Godoy      Luis Emiro Briceño  
    Jacinta Quesada

## COMISIÓN DE ASMA

Jesús Meza Benítez      Ileana Risquez  
Julia Martinez      Maria F. Bermudez

## COMISIÓN EDITORIAL PÁGINA WEB

Roberto Fasciani      Eddy Zurita  
Paul Leisse      América Lupi

## COMISIÓN FORTALECIMIENTO Y APOYO INSTITUCIONAL

Concetta Messina      Fatima Soares  
Sonia Rodriguez      Gloria Perilla  
    Pedro Ospina      Joselit Torres  
Zelinda Mariño      Luz Marina Rondón de Burguera

## CONSEJO DE LA ORDEN A LA DOCENCIA PEDIÁTRICA

### "DR. MANUEL GORDON FAJARDO"

Humberto Gutiérrez      Jesús Velásquez Rojas  
Francys Sánchez      Enriqueta Sileo  
    María Cristina Espinasa

## CONSEJO DE LA ORDEN A LA INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA

### "DR. HERNÁN MÉNDEZ CASTELLANO"

Maritza Landaeta      Enrique Blanco  
Jaime Barboza      Tita Quesada  
    María J. Castro

## CONSEJO DE LA ORDEN AL MÉRITO "DR. GUSTAVO H. MACHADO"

Gladys Perozo de Ruggeri      Alberto Bercowsky  
Rafael Arteaga      Gloria Yamin de Barboza  
    María E. Mondolfi

## CONSEJO DE LA ORDEN AL MÉRITO "DRA. LYA IMBER CORONIL"

Mercedes E. López de Blanco      Gladys Velásquez  
Olga Figueroa      Thais Cabrera  
    Dolores Pérez

## COMISIÓN ENFERMEDAD CELÍACA

Georgette Daoud      María Natividad Pérez de Rodriguez  
Elizabeth Dini      Maira Poleo  
Mariana Mariño      Nina Colina



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUEERICULTURA Y PEDIATRÍA

Fecha de revisión: marzo 2013

Directora: Dra. Michelle López.

Dirección: Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría,  
Urb. La Castellana, Av. San Felipe, entre 2ª Transversal y calle  
José Ángel Lamas, Centro Coínasa, Mezzanina 6, Caracas,  
Venezuela. Teléfonos: (58) (0212)263.73.78 / 26.39.

Fax: (58) (0212)267.60.78. e-mail: svpediatria@gmail.com

Página Web: www.pediatria.org

### INTRODUCCIÓN:

La Revista "Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría" (AVPP) es el órgano oficial de divulgación de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría (SVPP). Su objetivo fundamental es la publicación de trabajos científicos -originales, de revisión-, casos clínicos, guías de manejo clínico, cartas al editor, informes técnicos y temas de interés general para el pediatra. Así mismo, se publican los libros de resúmenes de conferencias y trabajos libres presentados en los Congresos Nacionales de la SVPP.

### REQUISITOS GENERALES:

Enviar anexa al trabajo científico, una comunicación dirigida al Editor, la cual deberá contener lo siguiente:

- Solicitud de la publicación de dicho trabajo.
- Aceptación de todas las normas de publicación de la revista.
- Información acerca de publicaciones previas del trabajo, ya sea en forma total o parcial (incluir la referencia correspondiente en el nuevo documento), así como el envío a cualquier otra revista médica.
- Una declaración de relaciones financieras u otras que pudieran producir un conflicto de intereses.
- Una declaración donde se señale que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores y el acuerdo entre los mismos sobre el orden en que deben aparecer. Esta declaración debe ser firmada por todos los autores.

En los artículos originales y en los casos clínicos, luego del nombre y apellido del autor o de los autores, se debe colocar si dicho trabajo fue objeto de un reconocimiento en un Congreso u otro evento científico (Ejemplo: Primer Premio Póster en el LVIII Congreso Nacional de Pediatría, 2012).

### NORMAS GENERALES PARA LA PUBLICACIÓN

Para la publicación de artículos científicos en la Revista AVPP, se deben cumplir los requisitos establecidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas (Normas de Vancouver) disponibles en el siguiente enlace: <http://www.metodo.uab.es/enlaces/>

- Todo el trabajo debe ser escrito a doble espacio, con fuente Times New Roman de tamaño 11.
- Las páginas deberán ser numeradas, colocándose el número en el margen inferior derecho.

Se debe enviar al Comité Editorial de la Revista AVPP: Se debe enviar una versión electrónica del trabajo al Comité Editorial

de la Revista AVPP a través del correo electrónico de la SVPP (svpediatria@gmail.com) y/o mediante el sistema Open Journal System (<http://www.svpediatria.org/ojs/>).

### ARTÍCULO ORIGINAL:

El trabajo debe estructurarse de la siguiente manera: portada, resumen en español e inglés (Summary), palabras clave (en español e inglés: Key words), introducción, métodos, resultados, discusión, agradecimientos y referencias.

### PORTADA:

La portada es la página número uno (1) y debe contener:

- Título en español e inglés, conciso, con un máximo de quince (15) palabras con toda la información que permita la recuperación electrónica del artículo. Se sugiere enunciar en primer lugar el aspecto general y en segundo lugar el aspecto particular. Ej: se prefiere "Hipoglucemia neonatal refractaria como presentación de déficit parcial de Biotinidasa" a "Déficit parcial de Biotinidasa. Presentación de un caso clínico".
- Autores: Nombres y apellidos completos, especificando el orden de aparición de los mismos mediante un número entre paréntesis, este número se utilizará también para identificar los cargos institucionales. Autor corresponsal debe contener el nombre, dirección postal, teléfono (s), fax y correo electrónico.
- Encabezamiento de página o título abreviado (menos de 40 caracteres).

### RESUMEN Y PALABRAS CLAVE:

- La segunda página debe contener un resumen estructurado de 250 palabras como máximo, con las siguientes secciones: introducción, objetivos, métodos, resultados y conclusiones. Debe reflejar con exactitud el contenido del artículo y recalcar aspectos nuevos o importantes del estudio. Se debe anexar resumen en inglés precedido de la palabra Summary. y acompañado por palabras clave (Key Words).
- Palabras clave y key words, incluir de 3 a 6 palabras que permitan captar los temas principales del artículo utilizando: la lista "Medical Subject Headings" (MESH) del Index Medicus, los Descriptores en Ciencias de la Salud (DECS) y la clasificación de enfermedades de la OMS, o de los anuarios de epidemiología y estadísticas vitales del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS)

### INTRODUCCIÓN:

- Enunciar el problema y su justificación, los antecedentes de importancia del estudio y el objetivo (s) o hipótesis de la investigación. Se sugiere limitar la extensión a un máximo de tres (3) páginas.

### MÉTODOS:

- Se deben precisar con detalle los siguientes aspectos:
  - Diseño de investigación: tipo de estudio, años y lugar en



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

los cuales se realizó el estudio.

- Selección y descripción de los participantes del estudio y las consideraciones éticas.
- Información técnica que identifique los métodos, los aparatos y los procedimientos.
- Describir los métodos estadísticos, incluyendo el nivel de significancia utilizada

## RESULTADOS:

- Se deben presentar en una secuencia lógica, comenzando por los resultados principales o más importantes.
- Limitar las tablas y figuras al número necesario para explicar el argumento del artículo y evaluar los datos en los cuales se apoya. Se sugiere un número máximo de tablas y de figuras de seis (6). Queda a discreción del autor distribuir libremente este número entre tablas y figuras. Las mismas se deben colocar al final del artículo.
- No describir en el texto todo el contenido de las tablas ni tampoco el de las figuras.
- Los resultados se deben redactar en tiempo verbal pasado y en tercera persona, sin personalizar (por ejemplo "los resultados del presente estudio indican...", en lugar de "nuestros resultados indican...")
- No duplicar la información presentada en las tablas y en las figuras.
- Los resultados propios presentados en tablas o en las figuras no llevan fuente.
- El título de cada tabla se debe ubicar en la parte superior de la misma y el de las figuras en su parte inferior; en ningún caso deben colocarse siglas o abreviaturas.
- Cuando se presenten pruebas estadísticas, la información no se debe limitar a mencionar si una determinada diferencia resultó significativa o no; se requiere colocar el p-valor.
- Evitar el uso no técnico de términos estadísticos como "azar" (que implica un dispositivo de aleatorización), "normal", "significativo", "correlaciones" y "muestra".

## DISCUSIÓN:

- Hacer énfasis en los aspectos novedosos e importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de ellos.
- Relacionar los hallazgos obtenidos con otros estudios y con los objetivos de la investigación.
- No colocar en esta sección cifras absolutas ni porcentajes descritos en los resultados; sólo se requiere la interpretación de los mismos.
- Señalar las limitaciones del estudio y plantear sugerencias para nuevas investigaciones.
- Evitar hacer afirmaciones rotundas y conclusiones no avaladas por los resultados. Tampoco deben mencionarse aspectos que no fueron investigados en el estudio.

## REFERENCIAS:

- Las referencias deben aparecer al final del artículo, escritas con interlineado doble.
- Enumerarlas en forma consecutiva, siguiendo el orden de aparición en el texto. Verificar que la referencia coincida correctamente con la cita en el cuerpo del artículo.
- Identificar las referencias en el texto, tablas y figuras con

números arábigos, entre paréntesis utilizando el mismo tamaño de fuente empleado en el texto.

- Las referencias citadas solamente en las tablas o figuras se numerarán siguiendo la primera mención que se haga de esa tabla o figura en el texto.
- Los títulos de las revistas se abreviarán según el estilo del Index Medicus. La lista se puede obtener en el sitio Web: <http://www.nlm.nih.gov>.
- La estructura interna de cada referencia debe ajustarse a las Normas de Vancouver vigentes: <http://www.metodo.uab.es/enlaces/>
- Abstenerse de colocar referencias que no se hayan consultado.
- En el caso de un artículo en un idioma distinto al inglés, la NLM (National Library of Medicine) traduce los títulos al inglés entre corchetes y especifica el idioma original abreviado.
- En caso de que se haya tomado una referencia de otra u otras publicación(es), se debe señalar a la fuente original, a menos de que se trate de una referencia histórica o que la misma se encuentre escrita en un idioma de uso poco accesible en Venezuela. (Vague 1956. Citado en: ...)

## Normas y ejemplos de referencias:

### Autores

Colocar: El (los) Apellido (s) seguido(s) de la inicial del primer nombre. Los autores deben estar separados mediante una coma y solo se coloca un punto luego del último autor. Indicar sólo los seis primeros autores, si son más de seis después del sexto autor colocar: et al.

### Título del trabajo

Debe colocarse completo, en el idioma original, nunca entre comillas sin modificar palabra alguna.

### Artículo de Revista:

- Colocar el nombre abreviado de la Revista según: los Archivos del International Standard Serial
- Los datos de la revista citada deberán estar dispuestos en el siguiente orden: título abreviado, seguido del (sin punto) año en el que fue publicado, punto y coma, volumen, número de la revista entre paréntesis (opcional) seguido de dos puntos, números de páginas del artículo (utilizar números completos por Ej. 270-278, en lugar de 270-8. Si se trata de las páginas de un suplemento, los números inicial y final de las páginas deben ir precedidos de la letra S mayúscula Ej. de artículo de revista: Nweihed L, Moreno L, Martín A. Influencia de los padres en la prescripción de antibióticos hecha por los pediatras. Arch Venez Puer Ped 2004; 65:21-27.

### Libros:

- Colocar autores, luego título del libro, edición, casa editorial, ciudad y año de publicación, sin colocar punto entre ambos. Al final el número de páginas del libro, seguido de p.
- Sólo se coloca el país cuando la ciudad no sea una capital. Por ejemplo, si se trata de Madrid, no hace falta colocar España; por el contrario si fuese Valencia: colocar Valencia, España. Cuando se trate de una ciudad de los Estados Unidos de América, esta debe ser seguida por el estado correspondiente (Ej. Ann Arbor, MI). El nombre de la ciudad debe estar en el mismo idioma del resto del texto.



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Si está en inglés, debe colocarse en este mismo idioma (ejemplo: Geneva y no Ginebra en español).

Ej. de libros

Izaguirre-Espinoza I, Macías-Tomei C, Castañeda-Gómez M, Méndez Castellano H. Atlas de Maduración Ósea del Venezolano. Primera edición. Edit. Intenso Offset. Caracas 2003, 237p.

## Capítulos de un libro:

- Primero colocar el o los autores del capítulo seguido por el título del mismo, punto y seguido de En o In: iniciales seguida de puntos y el apellido del editor o editores, colocar (editor(s)). A continuación los datos del libro, al final pp. y las páginas que abarcó el capítulo (Por ej. pp. 67-98).

Ej. de capítulo de un libro

Baley JE, Goldfarb J. Infecciones Neonatales. En: M.H. Klaus, A.A. Fanaroff, (editores). Cuidados del Recién nacido de alto riesgo. 5ª Edición. Mc Graw-Hill Interamericana. México 2002, pp. 401-433.

## Trabajo aún no publicado:

- Autores luego título, nombre de la revista y al final seguido de punto y seguido colocar En prensa punto y seguido y el año.

Ej. de artículo no publicado

Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. En prensa. 2002.

- Para aceptar la referencia de un artículo no publicado, el autor debe enviar una constancia emitida por el Comité Editorial de la revista en relación a la aceptación del artículo para su publicación

## Material electrónico:

- Artículo de revista en Internet: Autores, seguido del título. Colocar entre corchetes serie en Internet, punto y seguido, luego entre corchetes citado día en números seguido del mes abreviado y luego el año, punto y coma entre corchetes el número de páginas aproximado, punto y seguido y finalmente colocar Disponible en: y la dirección electrónica donde se obtuvo.

Ej. de revista en Internet

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs: [serie en Internet]. [citado 12 agosto 2002]; [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

## Monografías en internet:

- Igual al anterior sustituyendo serie en Internet por monografía en Internet.

Ej. Monografía en Internet

Foley KM, Gelband H, Editors. Improving palliative care for cancer: [monografía en Internet]. [citado 9 jul 2002]. Disponible en: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

## Otras fuentes electrónicas:

- Página principal de un sitio Web: Cancer-Pain.org [homepage de página principal en Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [actualizado 16 mayo 2002; citado 9 jul 2002]. Disponible en: <http://www.cancer-pain.org/>.

- Página Web de una Organización, asociación etc.: American Medical Association [página web en Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002: [actualizado 1 ene 2002; citado 12 ago 2002]. Disponible en: <http://www.amaassn.org/ama/pub/category/1736.html>.

## Artículo presentado en congreso:

- Colocar autor, título, ciudad, seguido de dos puntos: tema libre presentado en (colocar el nombre del congreso) punto y coma mes y año.

Ej. de Artículo presentado en congreso

Gonzales D, Suarez A. Mortalidad materna en el Hospital Domingo Luciani, Caracas: Tema libre presentado en el XI Congreso Venezolano de Obstetricia y Ginecología; octubre 2011.

## Tesis y trabajos de grado:

- Colocar Autor. Título. Grado académico. Ciudad, País. Institución que otorga el grado, Año. Número de página consultada seguida de pp.

Ej. de tesis

Fernández F. Morbilidad y mortalidad por Diarrea Aguda: Estudio retrospectivo en pacientes hospitalizados del Hospital J M de Los Ríos. Tesis de Especialización. Caracas. Universidad Central de Venezuela, 1990. 48 pp.

## FOTOGRAFÍAS:

Enviar las fotografías digitalizadas en blanco y negro y a color, a una resolución de 300 DPI en formato TIFF o EPS, a un tamaño mínimo de 10 cms de ancho por la altura que obtenga la foto, o realizar un PDF a máxima calidad, en archivos apartes al archivo de Word. No insertar imágenes dentro del texto, colocarlas al final del artículo; así como las tablas y figuras cuando las hubiere.

Las fotos deben ser identificadas con la siguiente información: Figura, número y título.

Ejemplo: Figura 1. Estudio inmunohistoquímico.

(Por favor indicar en el texto la figura que corresponda).

Debido a la connotación legal que puede tener la plena identificación de una persona, especialmente su cara, deberá anexarse la autorización del representante legal. Si es imposible, el autor asumirá por escrito, ante el Comité Editorial, la responsabilidad del caso y sus consecuencias legales.

## UNIDADES:

Se usará el Sistema Internacional (SI) de unidades de medida para las unidades y abreviaturas de unidades. Ejemplos: s para segundo, min para minuto, h para hora, l para litro, m para metro, kDa para kilodaltons, 5mM en lugar de  $5 \times 10^{-3}$  M o 0,005 M, etc.

## ABREVIATURAS:

Deben evitarse las abreviaturas o usarse lo menos posible. Si se van a utilizar, deben ser definidas cuando se mencionen por primera vez. No deben aparecer abreviaturas en el título del artículo, de las tablas ni de las figuras.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN:

El artículo de revisión facilita la actualización y revisión de un aspecto científico, realizado por especialistas en el tema:



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

ofrece al lector interesado una información condensada sobre un tema, realiza interpretaciones y adelanta explicaciones en tópicos médicos.

El artículo requiere de, al menos, 40 referencias con prioridad de los últimos cinco (5). En caso de que esto no sea posible, deben especificarse las razones (tópicos muy poco frecuentes o muy poco investigados previamente). El texto deberá expresar con claridad las ideas a ser desarrolladas, y tratará de transmitir un mensaje útil para la comprensión del tema central del artículo de revisión.

Las secciones básicas del artículo de revisión son: página inicial, resumen, (en español y en inglés), introducción, texto, referencias bibliográficas.

La estructura del texto puede variar de acuerdo al alcance del mismo. Así, por ejemplo, en una revisión descriptiva de una enfermedad, la secuencia más apropiada es: introducción, etiología, patogenia, manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio, tratamiento, prevención o pronóstico. Si se va a revisar sólo un aspecto, por ejemplo, el tratamiento de la enfermedad, el texto tendrá las siguientes secciones: introducción, tratamiento establecido, nuevas formas de tratamiento, perspectivas terapéuticas. La discusión del tema también puede plantearse de lo general a lo particular; por ejemplo, en un nuevo tratamiento, las secciones serán: introducción, efectos sistémicos del medicamento, efectos en sistemas específicos: cardiovascular, renal, neurológico y otros. El autor o los autores de un artículo de revisión deben plasmar su interpretación crítica de los resultados de la revisión bibliográfica con claridad y precisión, y dejar siempre la inquietud sobre aquellos tópicos del tema que requieren una mayor o más profunda investigación.

La extensión de los artículos de revisión no debe ser mayor de 6000 palabras, excluyendo las referencias.

## CASO CLÍNICO:

El objetivo del reporte de un caso clínico es realizar una contribución al conocimiento médico, presentando aspectos nuevos o instructivos sobre una enfermedad determinada. Los casos clínicos considerados usualmente para un informe son aquellos que cumplen alguna o varias de las siguientes condiciones:

- Están relacionados con una enfermedad nueva o poco frecuente.
- Muestran alguna aplicación clínica importante.
- Ayudan a aclarar la patogénesis del síndrome o de la enfermedad.
- Muestran una relación no descrita previamente entre dos enfermedades.
- Describen una complicación de algún tratamiento o fármaco.
- Dan ejemplo de un enfoque práctico o novedoso para el diagnóstico y el manejo de una enfermedad.
- Representan aspectos psicosociales esenciales en el enfoque, manejo, o prevención del problema o enfermedad.

Algunos casos clínicos son ilustrativos de síndromes comunes, los cuales no son todavía muy reconocidos por el médico o el profesional de salud; pueden ilustrar también algún síndrome de baja prevalencia pero de gran importancia, o pueden emplearse para la enseñanza de alguna área de la medicina o de la salud.

Las secciones básicas del reporte del caso clínico son: resumen (en español e inglés), introducción, presentación del caso, discusión y referencias.

El resumen debe ser corto, concreto, fácil de leer (entre 100 y 150 palabras). Debe describir los aspectos sobresalientes del caso y por qué amerita ser publicado. La introducción da una idea específica al lector del tópico que representa el caso clínico y sustenta con argumentos (epidemiológicos o clínicos) el por qué se publica, su justificación clínica o por sus implicaciones para la salud pública.

La presentación del caso es la descripción cronológica de la enfermedad y la evolución del paciente. Ello incluye la sintomatología, la historia clínica relevante, los resultados de exámenes o pruebas diagnósticas, el tratamiento y la evolución. Si se utilizan pruebas de laboratorio poco usuales se deben incluir los valores normales entre paréntesis. Si se mencionan medicamentos se debe usar el nombre genérico y las dosis utilizadas.

En la discusión se hace un recuento de los hallazgos principales del caso clínico, se destacan sus particularidades o contrastes. Se debe sustentar el diagnóstico obtenido por el autor con evidencia clínica y de laboratorio, y las limitaciones de estas evidencias. Se debe discutir cómo se hizo el diagnóstico diferencial y si otros diagnósticos fueron descartados adecuadamente. El caso se compara con otros reportes de la literatura, sus semejanzas y sus diferencias. Aquí está implícita una revisión crítica de la literatura sobre otros casos informados. Se mencionan las implicaciones clínicas o sociales del caso o problema presentado. Generalmente hay al menos una conclusión, donde se resalta alguna aplicación o mensaje claro relacionado con el caso. No se deben hacer generalizaciones basadas en el caso o casos descritos.

La extensión de los reportes de casos clínicos no debe ser mayor de 2000 palabras, excluyendo las referencias.

## CARTAS AL EDITOR:

El Comité de Redacción, recibe cartas de lectores que quieran expresar su opinión sobre trabajos publicados. Estas deben tener una extensión máxima de dos cuartillas (500 palabras) y deben acompañarse de las referencias bibliográficas que fundamenten sus opiniones. Serán enviadas a los autores de los trabajos y publicadas ambas según decisión del Comité Editorial.

## GUÍAS DE MANEJO CLÍNICO

Las Guías de Manejo Clínico son un conjunto de instrucciones, directrices o recomendaciones, desarrolladas de forma sistemática, cuyo propósito es ayudar al personal de salud y a los pacientes a tomar decisiones sobre la modalidad de asistencia médica más apropiada y actualizada en presencia de cuadros clínicos específicos.

Estas guías pueden obtenerse a partir de las conclusiones de los consensos convocados periódicamente por la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría, en los cuales participan expertos en el tema a considerar. También pueden ser el resultado de revisiones realizadas por uno ó más autores en relación a distintos temas de interés pediátrico. En ambos casos, el formato exigido para su publicación es el de un trabajo de revisión, por lo cual se recomienda seguir las normas especificadas en la sección correspondiente.

## VIRUS DE ZIKA

El virus Zika fue identificado por primera vez en 1947 en el bosque Zika en Uganda en un mono Rhesus en el marco de una investigación de fiebre amarilla. Previo al año 2007 los casos de Zika en humanos eran esporádicos. Posteriormente se han descrito grandes epidemias, en la Polinesia francesa durante el año 2013-2015.

En agosto 2014, fue celebrado en Rio de Janeiro el Campeonato Mundial Va'a de Canoa de Carrera con la participación de 4 países del Pacífico (Nueva Caledonia, Polinesia Francesa, Islas Cook, Isla de Pascua), en donde el virus del Zika circuló ampliamente. La introducción de ZIKV en Brasil pudo haber sido una consecuencia de este evento.

En mayo de 2015 se confirmaron los primeros casos de transmisión autóctona de VZIK en el noreste de Brasil. Se estima que el Zika ha afectado entre 500.000 y 1.500.000 brasileños hasta fines de 2015.

Las autoridades sanitarias de nuestro país solo han reconocido 4 casos de VZIK confirmados por transmisión autóctona en el estado Bolívar. La Sociedad Venezolana de Salud Pública estima cerca de 100.000 casos de la enfermedad desde julio a diciembre 2015. Se prevé que la enfermedad continúe propagándose en toda la región latinoamericana y caribeña, especialmente en los países donde existen los vectores transmisores. Se estima que ocurrirán grandes epidemias, similar a lo ocurrido con el virus de chikungunya durante el año 2014. La enfermedad ha sido descrita en 25 países de la región.

La fiebre de Zika es causada por el virus Zika (VZIK), un flavivirus de la familia Flaviridae. Es transmitida por diferentes especies de mosquitos del género *Aedes* (*Aedes aegypti* y *Aedes Albopictus*). También se transmite por vía transplacentaria, por semen (un caso descrito) y por accidentes en trabajadores de laboratorio.

Después de un periodo de incubación de 2 a 12 días aparecen los síntomas de la enfermedad los cuales incluyen: fiebre de bajo grado ( $<38,5^{\circ}\text{C}$ ), artritis / artralgias y en algunas ocasiones inflamación de las articulaciones, principalmente en las pequeñas articulaciones de manos y pies, erupción maculo papular que a menudo se extiende desde la cara al cuerpo, conjuntivitis no purulenta bilateral, dolor retro orbital, adenomegalias cervicales en algunos pacientes, síntomas inespecíficos generales como mialgia, astenia y cefalea. La mayoría de los casos de infección por VZIK son asintomáticos; por cada persona sintomática hay 4 casos asintomáticos. La

enfermedad comparte características clínicas con el dengue y la chikungunya, pero los síntomas son menos severos. A diferencia del dengue, las manifestaciones hemo-rágicas están prácticamente ausentes.

Cuando el virus se introduce en un país, es importante la identificación del VZIK para la vigilancia activa de casos y la determinación de la propagación geográfica del virus, la extensión de la epidemia y el establecimiento de las medidas de control. La PCR en tiempo real es la prueba por excelencia para el diagnóstico de VZIK, la cual debe ser realizada durante los primeros 4 días de la enfermedad, en la etapa febril. Aunque la IgM contra el virus puede ser detectada por ELISA, es factible la reacción cruzada con otros flavivirus incluyendo el virus del dengue, requiriéndose confirmación por ensayo de neutralización. El aislamiento del virus por cultivo es costoso y requiere de laboratorios especializados. Adicionalmente, los profesionales de salud deben hacer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades las cuales cursan con fiebre, erupción y o manifestaciones musculoesqueléticas como: CMV, rubeola, sarampión, síndrome retroviral agudo por el VIH, Epstein Barr, hepatitis viral y leptospirosis, entre otras.

Las manifestaciones clínicas de VZIK durante la gestación parecen ser similares a las de la mujer no embarazada. El 28 de noviembre de 2015, el Ministerio de Salud de Brasil reconoció la asociación entre el aumento de la prevalencia de microcefalia con la infección por el virus Zika durante el embarazo. Desde el inicio de la investigación (octubre de 2015) y hasta el 13 de enero de 2016 se han reportado 3.530 casos sospechosos de microcefalia en recién nacidos en 724 municipios de 21 estados brasileños. Los recién nacidos no solo han presentado microcefalia; también se han observado otras malformaciones congénitas como calcificaciones intracerebrales y atrofia macular severa.

El síndrome de Guillain - Barré (SGB) asociado al VZIK se describió en la Polinesia francesa el año 2013 y más recientemente en Brasil. En la Polinesia francesa, desde el comienzo de la epidemia de ZIKAV, han ocurrido aproximadamente 8.200 casos de infección que fueron registrados en una población de 268.000 personas. La incidencia de SGB se elevó en 20 veces, levantando la hipótesis de una implicación causal potencial. Por cada 100.000 casos de Zika se esperarían  $\pm$  500-1.000 casos de Guillain-Barre (3,5-12% letalidad durante fase aguda). En Venezuela actualmente se encuentran

en investigación varios casos posiblemente asociados a VZIK. Se estiman 200 casos para la fecha. El promedio de casos de SGB esperados en Venezuela sería 150-300 x año, o 12,5-25 x mes. La tasa actual estimada de SGB asociada a Zika en Venezuela: 2 x 10.000 casos.

La prevención básicamente es la eliminación de los vectores, y la protección de los susceptibles a las picaduras del Aedes, el desarrollo de vacunas toma tiempo y no es una solución actual.

Cada hembra adulta de Aedes puede depositar en el agua una cantidad cercana a los 100 huevos, los cuales generan lar-

vas y pupas. El mosquito habitualmente vive en un radio de cien metros de su criadero. El horario de máxima actividad de picadura de los mosquitos es en horas de baja intensidad de la luz solar; en general, se inicia al amanecer (6:00 a 8:00 hrs.) o antes del anochecer (17:00 a 19:00 hrs.).

El Aedes aegypti en condiciones naturales sobrevive un promedio de entre 15 y 30 días. El intervalo para poner huevos es de aproximadamente cada tres días. Su alimentación puede hacerla en cualquier momento (puede picar varias veces a las personas de una casa para completar la comida sanguínea necesaria para garantizar la fertilidad de los huevos).

## DETERMINANTES EVOLUTIVOS EN NIÑOS MENORES DE 2 AÑOS HOSPITALIZADOS POR NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Elias Kassisse (1), Pedro Macuarisma (2), Isabel Bataglini (3), Jorge Kassisse (4)

Recibido: 30/6/2015  
Aceptado: 30/11/2015

### Resumen:

**Introducción:** La Organización Mundial de la Salud recomienda revisar el tratamiento antibiótico inicial a las 48 horas y realizar cambios si no se ha documentado mejoría en algunos parámetros. El objetivo de este estudio fue determinar la tasa de fracaso terapéutico y los factores relacionados con el mismo.

**Métodos:** Se estudiaron 77 niños menores de dos años, ingresados por neumonía con o sin Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS). El fracaso terapéutico se definió por la presencia de una de las siguientes condiciones: a) ausencia de cambios favorables en la temperatura, frecuencia respiratoria u oxigenación a las 48 horas de tratamiento, b) estadía hospitalaria mayor de 7 días y c) necesidad de sustituir el antibiótico seleccionado inicialmente. Se utilizaron métodos estadísticos para estimar el riesgo relativo, las variables continuas de distribución normal por t student, variables categóricas por medio de Chi cuadrado y prueba exacta de Fisher con un valor de  $p < 0,05$  como significancia estadística.

**Resultados:** Edad:  $0,94 \pm 0,52$  años, tasa de fracaso: 14,3 %. El SRIS estuvo presente en el 39% asociándose a mayor frecuencia de fracaso terapéutico. Factores asociados a SRIS: edad, nivel de instrucción materno e hipoxemia. La afectación radiológica bilateral e hipoxemia se asociaron a una mayor posibilidad de fracaso. Se registraron complicaciones en 10,4 % de los pacientes y en el 86 % se mantuvo el antibiótico indicado inicialmente.

**Conclusiones:** Se encontró una baja tasa de fracaso terapéutico. Los determinantes del fracaso terapéutico fueron: presencia de SRIS, afectación radiológica bilateral e hipoxemia.

**Palabras Clave:** factores determinantes, niños, neumonía, fracaso, tratamiento

### DETERMINANT FACTORS IN THE OUTCOME OF CHILDREN UNDER 2 YEARS HOSPITALIZED FOR COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

#### Summary:

**Introduction:** The World Health Organization recommends reviewing the initial treatment course after 48 hours and modifying antibiotic prescription if there is no documented improvement in some clinical parameters. The aim of this study was to determine failure rate and related factors.

**Methods:** Seventy seven children under two years of age admitted for pneumonia with or without Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) were included. Treatment failure was defined by one of the following conditions: a) no positive changes in body temperature, breathing rate or oxygenation within 48 hours of treatment, b) hospital stay longer than 7 days and c) the need to replace the initially selected antibiotic. The socio demographic and clinical characteristics were analyzed estimating the relative risk, continuous variables of normal distribution by the t student test, categorical variables by chi-square and Fisher exact test with a value of  $p < 0.05$  for statistical significance.

**Results:** Age was  $0.94 \pm 0.52$  years. Failure rate was 14.3%. SIRS was present in 39% of the patients and was associated to a higher frequency of therapeutic failure. Factors associated with SIRS were age, maternal education level and hypoxemia. Bilateral radiographic involvement and hypoxemia were also associated with treatment failure. Few complications were registered (10.4%). Initially selected antibiotic was maintained in 86% of the patients.

**Conclusions:** A low failure rate was present in this series. Failure rate determinants were: presence of SIRS, bilateral radiology involvement and hypoxemia.

**Keywords:** treatment failure, determinant factors, pneumonia, children

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades respiratorias agudas constituyen la principal causa de mortalidad a nivel mundial. La mayoría son debidas a neumonía y ocurren principalmente en los países en desarrollo (1-3). Globalmente, la neumonía es la causa infecciosa que lidera las muertes en niños menores de 5 años

estimándose 0,9 millones de muertes anualmente y el mayor número de estas se concentran en África (4-5).

El manejo integrado de casos propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) clínicamente estratifica a los pacientes como neumonías no severas a aquellas que solo cursan con taquipnea y severas a aquellas que requieren ser referidas por la presencia de tiraje u otros signos de alarma o peligro (6).

La implementación de la estandarización del tratamiento, así como las guías de referencia han logrado disminuir la mortalidad por neumonía en un 36 % (7).

La falla del tratamiento se define como la persistencia o deterioro de los síntomas seguidos a la iniciación del antibiótico (8). Las causas más comunes de fracaso del tratamiento incluyen un diagnóstico inicial incorrecto, comorbilidad del huésped en especial presencia de infección por VIH y malnutrición o agentes resistentes a los antibióticos inicialmente seleccionados (9).

Se han desarrollado múltiples herramientas que permiten

1. Especialista II, Hospital Santos Anibal Dominicci, Carúpano, Sucre Venezuela
2. Especialista II Hospital Antonio Patricio de Alcalá; Cumana Sucre Venezuela
3. Residente del Postgrado de Neonatología, Hospital Luis Razetti, Barcelona, Anzoátegui, Venezuela
4. Escuela de Medicina Hospital Luis Razetti, Barcelona, Anzoátegui, Venezuela

Trabajo ganador de Mención Especial en las Jornadas Orientales de la SVPP, Junio 2015

Correspondencia: Elías Kassisse  
email:ekassisse@yahoo.com Móvil +584265812707

predecir que niños con neumonías pudieran tener resultados adversos, bien sea falla al tratamiento o muerte. Los factores comúnmente encontrados asociados a falla son la menor edad del enfermo, la taquipnea y la hipoxemia bien sea medida por gasometría arterial o por saturación de oxígeno (10-14).

Un 10 % de todos los casos requieren ser hospitalizados pero existen limitaciones para reconocer que características pueden predecir la progresión y falla al tratamiento inicial (15). En una revisión de más de 6000 pacientes con la participación de 10 países se encontró una tasa de fracaso del tratamiento inicial para el sexto día del 8,5% en niños menores de 6 meses (16). Así mismo se ha encontrado que en los niños con neumonías no severas la tasa de fracaso al tratamiento osciló entre el 2 al 23 %. (17).

La OMS recomienda revisar el curso del tratamiento inicial a las 48 horas y realizar cambios en el antibiótico si no se ha documentado mejoría en la frecuencia respiratoria, el control de la temperatura y el apetito (18).

El objetivo del presente estudio es determinar la tasa de fracaso al tratamiento y los factores relacionados al mismo en el niño menor de 2 años hospitalizado por neumonía en el Hospital Antonio Patricio de Alcalá de la ciudad de Cumana.

## MÉTODOS

De manera prospectiva entre Julio a Diciembre del 2012 fueron evaluados de forma consecutiva solo aquellos pacientes menores de 2 años que ingresaron al área de hospitalización pediátrica del Hospital Antonio Patricio de Alcalá de la ciudad de Cumana, al Noreste de Venezuela, con el diagnóstico de neumonía.

Previo consentimiento por escrito para cada caso se completó un formulario tipo encuesta donde se recogieron los datos inherentes a los antecedentes personales, de inmunizaciones así como los factores de exposición ambiental.

Las características demográficas, clínicas, radiológicas y la evolución durante la hospitalización fueron recogidas por instrumentos diseñados para tal fin.

La evaluación socioeconómica se realizó por medio de la escala de Graffar.

Se definió neumonía como síndrome clínico caracterizado por tos, dificultad respiratoria y fiebre acompañado de cambios radiológicos. Se definió como neumonía grave aquella que se acompañaba de hipoxemia y Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) con la presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios: temperatura anormal, recuento anormal de leucocitos, alteraciones de la frecuencia cardíaca o alteraciones de la frecuencia respiratoria, uno de los cuales debió ser la temperatura anormal o el recuento anormal de leucocitos (19).

La muestra incluyó 77 niños menores de dos años, siendo excluidos aquellos niños con enfermedades recurrentes o crónicas, hospitalizados previamente, con diagnóstico de cardiopatías congénitas o inmunodeficiencias de cualquier tipo o

haber recibido antibióticos durante las dos semanas previas al diagnóstico.

Se definió como fracaso terapéutico si se encontraba presente al menos una de las siguientes condiciones: a) a las 48 horas no se registraban cambios favorables en la temperatura corporal, la frecuencia respiratoria o en la oxigenación (medida por oximetría persistentemente < 92%) b) estadía hospitalaria mayor a 7 días y c) necesidad de sustituir el antibiótico inicialmente seleccionado.

El análisis estadístico se realizó usando el paquete estadístico SPSS versión 17.0 (Chicago, IL 2007). Las características sociodemográficas y clínicas fueron analizadas estimándose el riesgo relativo. Las variables continuas fueron analizadas por medio de la t de Student para variables distribuidas normalmente. La prueba exacta de Fisher o Chi cuadrado fue utilizada para comparar las variables categóricas. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Se estudiaron 77 niños, la edad media fue de  $0,94 \pm 0,52$  años, la incidencia calculada fue de 9,5 casos por cada 10.000 niños < de 2 años. El 75 % pertenecían a los estratos socioeconómicos 4-5 de Graffar

Ligero predominio del sexo masculino (50,6 %), con un pico máximo entre los 6 y 11 meses, 27 casos (35 %)  $X^2$  6,9; grados de libertad 3,  $p=0,07$ . (Figura 1)

El segundo análisis que se realizó fue demostrar si el SRIS se asociaba a falla terapéutica y aumento de la estadía hospitalaria. De los 77 pacientes se determinó fracaso en 11, es decir la tasa global de fracaso terapéutico fue de 14,3 %.

De los 77 pacientes, 30 pacientes (39 %) presentaron SRIS. Los factores asociados con significancia estadística fueron: madre adolescente [OR (IC95) 16,7(2,0-14,2)], hipoxemia [OR (IC95) 8,2(2,3-28,8)  $p < 0,0001$ ] y bajo nivel de

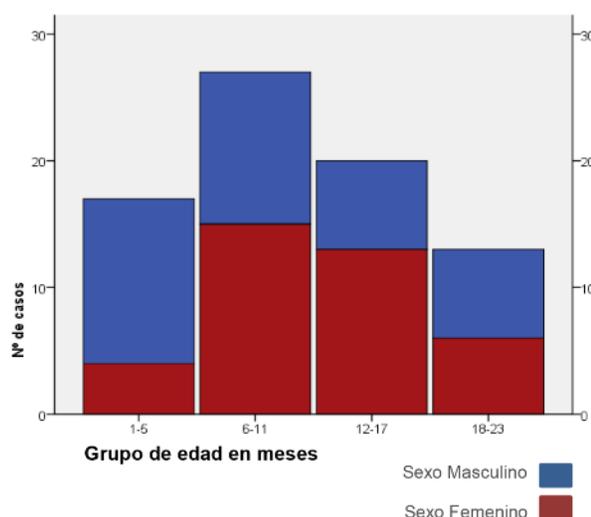


Figura 1. Neumonía adquirida en la comunidad, frecuencia por grupos de edad y sexo.

instrucción materna [OR (IC95) 3,7(0,8-16,0)]. Los pacientes que desarrollaron SRIS tuvieron dos veces más riesgo de fracaso que cuando no estuvo presente el SRIS [OR (IC95) 2,1(0,6-7,6)] y esto con significancia estadística.

La estadía hospitalaria fue de 5,7±2,1 días en promedio sin diferencias significativas entre SRIS positivo y SRIS negativo pese a que la estadía de los positivos para SRIS fue mayor (6,1±2,3 vs 5,5±2,0 respectivamente). Los factores de riesgo de SRIS se especifican en la Tabla 1

El tercer análisis se relaciona con la severidad de la neumonía; 65 % de los pacientes por definición tenían neumonías graves ya que se acompañaron de hipoxemia y cambios radiológicos bilaterales con o sin derrame pleural. Los pacientes con hipoxemia tuvieron mayor probabilidad de fracaso [OR (IC95) 2,3(2,0-14,2)] al igual que la afectación bilateral que prácticamente quintuplicó la probabilidad de fracaso [OR (IC95) 4,9(1,3-18,6)] y con esto se incrementó también el riesgo de permanecer más días hospitalizados. (Tabla 2)

Tabla 1. Factores de riesgo de SRIS en niños con neumonía adquirida en la comunidad.

Variables	Total 77	SRIS		OR <sup>i</sup> (IC95)	p <sup>ii</sup>
		(Si) 30	(No) 47		
Edad, años	0,9 ± 0,5	0,9 ± 0,5	1,0 ± 0,5		0,23
Sexo, Masculino	39 (50,6)	16 (53,3)	23 (48,9)	1,2 (0,5-3,0)	0,71
IMC <sup>iii</sup> , kg/m <sup>2</sup>	17,9 ± 3,1	17,7 ± 3,5	18,1 ± 2,9		0,62
Vacuna contra neumococo	7 (9,1)	1 (3,3)	6 (12,8)	0,2 (0,03-2,1)	0,24
Madre adolescente	9 (11,7)	8 (26,7)	1 (2,1)	16,7 (2,0-14,2)	0,002
Instrucción, básica	9 (11,7)	6 (20,0)	3 (6,4)	3,7 (0,8-16,0)	0,14
Lactancia materna, No	29 (37,7)	12 (40)	17 (36,2)	1,2 (0,5-3,0)	0,73
Exposición al tabaco, Si	36 (46,8)	14 (46,7)	22 (46,8)	1,0 (0,4-2,5)	0,99
Guardería, Si	6 (7,8)	2 (6,7)	4 (8,5)	0,8 (0,1-4,5)	1,00
Antibiótico previo, Si	50 (64,9)	19 (63,3)	31 (66,0)	0,9 (0,3-2,3)	0,81
Infiltrado bilateral	19 (24,7)	7(23,3)	12 (25,5)	0,9 (0,3-2,6)	0,83
Hipoxemia Sat. O2 ≤92	17 (22,1)	13 (43,3)	4 (8,5)	8,2 (2,3-28,8)	0,0001
Fracaso 48 horas, Si	11 (14,3)	6 (20,0)	5 (10,6)	2,1 (0,6-7,6)	0,32
Estancia	5,7 ± 2,1	6,1 ± 2,3	5,5 ± 2,0		0,17

OR<sup>i</sup> Odd Ratio, razón de probabilidad.

p<sup>ii</sup> Significancia estadística estimada mediante la prueba T de Student para variables continuas o mediante la prueba de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher para datos de categoría

IMC<sup>iii</sup> Índice de masa corporal

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o como número de casos (%)

Tabla 2. Neumonía adquirida en la comunidad, factores determinantes de falla terapéutica a 48 horas

Característica	Total 77	Fracaso		OR <sup>i</sup> (IC95)	p <sup>ii</sup>
		si(11)	No(66)		
Edad, años, media ± DE	0,9 ± 0,5	1,3 ± 0,5	0,9 ± 0,5		0,01
Sexo, Masculino	39 (50,6)	6 (54,5)	33 (50,0)	1,2 (0,3-4,3)	0,78
IMC <sup>iii</sup> , kg/m <sup>2</sup>	17,9 ± 3,1	17,2 ± 2,5	18,0 ± 3,2		0,41
Vacuna contra neumococo	7 (9,1)	1 (9,1)	6 (9,1)	1,0 (0,1-9,2)	1,00
Instrucción madre, básica	9 (11,7)	2 (18,2)	7 (10,6)	1,9 (0,3-10,5)	0,61
Falla de lactancia materna	29 (37,7)	5 (45,5)	24 (36,4)	0,7 (0,2-2,5)	0,74
Exposición humo tabaco, Si	36 (46,8)	6 (54,5)	30 (45,5)	1,4 (0,4-5,2)	0,75
Guardería, Si	6 (7,8)	1 (9,1)	5 (7,6)	1,2 (0,1-11,6)	1,00
Antibiótico previo, Si	50 (64,9)	7 (63,6)	43 (65,2)	0,9 (0,2-3,5)	1,00
SRIS	30 (39,0)	6 (54,5)	24 (36,4)	2,1 (0,6-7,6)	0,32
Hipoxemia	17 (22,1)	4 (36,4)	13 (19,7)	2,3 (0,6-9,2)	0,25
Infiltrado pulmonar bilateral	19 (24,7)	6 (54,5)	13 (19,7)	4,9 (1,3-18,6)	0,02
Días Hospitalización >7	12 (15,6)	5 (45,5)	7 (10,6)	7,0 (1,7-29,1)	0,01

OR<sup>i</sup> Odd Ratio, razón de probabilidad.

p<sup>ii</sup> Significancia estadística estimada mediante la prueba T de Student para variables continuas o mediante la prueba de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher para datos de categoría

IMC<sup>iii</sup> Índice de masa corporal

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o como número de casos (%)

El antibiótico inicial de primera elección fue la ampicilina/sulbactam en el 67 % de los casos, seguido de la asociación entre ampicilina/sulbactam y un macrólido en el 23 %. Por último cefotaxima como monoterapia en el 10%. Prácticamente en el 86 % de los casos el antibiótico inicial se mantuvo durante todo el período de tratamiento.

Las complicaciones fueron poco frecuentes, solo ocho pacientes (10,4 %) la presentaron. La más frecuente fue la atelectasia en 6 pacientes (7,7%), seguida de derrame pleural en 2 de ellos (2,7 %). Ningún paciente falleció. No hubo reingresos como consecuencia de neumonía en ninguno de los casos durante el periodo de estudio.

## DISCUSIÓN

La estrategia actual para reducir las muertes por neumonía se basa en el manejo adecuado de los casos, orientando a la detección precoz y al tratamiento oportuno (20). La apropiada definición de esta estrategia se ha asociado a una disminución de la mortalidad entre el 20 al 25%. Los datos reportados evidencian que el tratamiento temprano y efectivo está asociado con bajas tasas de fracaso y muy poca morbilidad y mortalidad (21).

Un estudio de comparación realizado en el Reino Unido utilizando amoxicilina oral vs penicilina intravenosa reportó una tasa de fracaso del 7 % sin mortalidad (22). Una revisión no sistemática realizada en los niños con neumonías no severas encontraron una tasa de fracaso entre el 2% al 23 % (23). La tasa de fracaso en el presente estudio es consistente con otros estudios publicados (23-28).

Algunos estudios han reportado que la presencia de taquipnea e hipoxemia contribuye a la especificidad del diagnóstico de la neumonía (29,30). Otro estudio evaluó la frecuencia de las alteraciones de la frecuencia respiratoria, la temperatura y la oxigenación en niños con neumonía severa y encontró hipoxemia en el 15,5 %, taquipnea en el 69 % y fiebre en el 23,6 % de los casos (31). En el presente trabajo se encontró un porcentaje similar para la taquipnea, mucho mayor para la fiebre y para la hipoxemia, pero con una evolución favorable a las 48 horas, con mejoría del requerimiento de oxígeno en todos los pacientes. Estos datos apoyan el uso de estas variables dentro del seguimiento para la definición de falla terapéutica tal como lo sugerido por las guías para manejo de la neumonía de comunidad en niños por la Sociedad Americana de Infectología Pediátrica y la Sociedad Británica de Tórax (32,33). Al igual que lo reportado por otros autores, el riesgo de fracaso en pacientes hospitalizados se asoció inversamente con la edad y el nivel educativo de la madre. El conocimiento materno de los síntomas está asociado con la detección y utilización de los servicios de salud de forma temprana (34-36).

La pronta normalización de las variables estudiadas en respuesta al uso de antibióticos betalactámicos en la casi totalidad de estos pacientes hace suponer la eficacia de este

grupo de antibióticos, aún en los niños que se presentan con hipoxemia y afectación pulmonar bilateral. La rápida resolución hace suponer una causa bacteriana en estos casos.

La presencia del SRIS es utilizada ampliamente como indicador objetivo de la respuesta del huésped a la inflamación. Sin embargo, este indicador podría carecer de especificidad ya que puede presentarse también en pacientes con estados no infecciosos; de hecho puede ocurrir hasta dos veces más en individuos hospitalizados con estados no infecciosos (26-28).

Las causas más comunes de SRIS de origen infeccioso son las infecciones del tracto respiratorio y la mayoría de estos diagnósticos están basados en las alteraciones de la temperatura corporal y el incremento de la frecuencia respiratoria (29). La neumonía es la causa fundamental de sepsis severa en todo el mundo (37,38).

El SRIS se ha utilizado para identificar a los pacientes con riesgo de presentar shock séptico que requieren reanimación y cuidados intensivos en aquellos pacientes que se presentan a las salas de emergencias, estimándose que pudiera estar presente hasta en el 20% de los niños (39-42). A pesar de esta alta prevalencia, su valor predictivo positivo para la enfermedad grave es bajo (43).

El SRIS en esta serie estuvo presente en un número de pacientes mucho más alto que los descritos en estudios anteriores sin asociarse a mortalidad pero con mayor riesgo de fracaso terapéutico.

Las limitaciones que pudiesen señalarse en este estudio están relacionadas primero con no ser un estudio multicéntrico que hubiese incorporado un mayor número de pacientes, y en segundo lugar el no haber investigado la etiología del proceso infeccioso.

Se necesitan más estudios sobre alteraciones de las constantes vitales en particular entre los niños menores de dos años con un diagnóstico más específico y microbiológico de la neumonía a fin de comprender la verdadera trayectoria de la enfermedad y la convalecencia.

## CONCLUSIONES.

Los datos más relevantes de este estudio son: a) La edad como factor de riesgo de mayor afectación, b) se confirmó la importancia de la vigilancia de las primeras 48 horas una vez iniciado el tratamiento c) la utilidad de los betalactámicos como terapia inicial del niño con neumonía aún con afectación de la oxigenación y cambios radiológicos bilaterales, d) los determinantes de fracaso encontrados están relacionados con el desarrollo de SRIS, hipoxemia y cambios radiológicos bilaterales.

## REFERENCIAS

- 1.- Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005; 365(9645):1147-1152.
2. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K,

- Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ.* 2008; 86(5):408–416.
3. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet.* 2010; 375(9730):1969–1987.
  4. Walker CLF, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al. Childhood Pneumonia and Diarrhoea 1 Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet.* 2013; 381(9875):1405–1416
  5. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *The Lancet.* 2015; 385(9666):430–440
  6. World Health Organization. Caring for a sick child in the community. Manual for community health workers. In: (UNICEF) WHOTUNCSF, editor. Geneva 2013.
  7. Sazawal S, Black RE. Effect of pneumonia case management on mortality in neonates, infants, and preschool children: a meta-analysis of community-based trials. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3(9):547–556
  8. Garcia MS. Early antibiotic treatment failure. *Int J of Antimicrobial Agents.* 2009; 34 (suppl 3):S14-9
  9. Grant GB, Campbell H, Dowell SF, Graham SM, Klugman KP, Mulholland EK, et al. Recommendations for treatment of childhood non-severe pneumonia. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9(3):185–96.
  10. Hazir T, Latif E, Qazi SA, Rafi M, Latif E, Ansari S, et al. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet.* 2002; 360 (9336):835–841.
  11. Addo-Yobo E, Chisaka N, Hassan M, Hibberd P, Lozano JM, Jeena P, et al. Oral amoxicillin versus injectable penicillin for severe pneumonia in children aged 3 to 59 months: a randomised multicentre equivalence study. *Lancet.* 2004; 364(9440):1141–1148
  12. Awasthi S, Kabra SK, Kulkarni M, Murali N, Niswade AK, Pillai RM, et al. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. *Brit Med J.* 2004; 328(7443):791–794.
  13. Rasmussen ZA, Bari A, Qazi S, Rehman G, Azam I, Khan S, et al. Randomized controlled trial of standard versus double dose cotrimoxazole for childhood pneumonia in Pakistan. *B World Health Organ.* 2005; 83(1):10–19
  14. Fu LY, Ruthazer R, Wilson I, Patel A, Fox LM, Tuan TA, et al. Brief hospitalization and pulse oximetry for predicting amoxicillin treatment failure in children with severe pneumonia. *Pediatrics.* 2006; 118(6): 1822–1830
  15. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ* 2004; 82(12):895–903.
  16. Matthew P, Fox, Donald M. Thea, Salim Sadruddin, Abdul Bari, Rachael Bonawitz et al. For the Pneumonia Studies Group. Low Rates of Treatment Failure in Children Aged 2–59 Months Treated for Severe Pneumonia: A Multisite Pooled Analysis. *Clin Infect Dis.* 2013; 56(7):978–987
  17. Bhutta ZA. Dealing with childhood pneumonia in developing countries: how can we make a difference? *Arch Dis Child* 2007; 92(4):286–288.
  18. World Health Organization. Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common illnesses with limited resources. World Health Organization; Geneva: 2005. Dept. of Child and Adolescent Health and Development
  19. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005 ; 6(1): 2-8.
  20. Clak JE, Hammal D, Hampton F, Spencer D, Parker L. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children seen in hospital. *Epidemiol. Infect.* 2007; 135(2):262-269
  21. Community Case Management. Documentation of mature national iCCM programs: the case of the Democratic Republic of Congo and Senegal. Disponible en: <http://www.ccmcentral.com/?q=node/318>. Fecha de consulta: 10 julio 2015
  22. Atkinson M, Lakhanpaul M, Smyth A. Comparison of oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin for community acquired pneumonia in children (PIVOT trial): a multicentre pragmatic randomised controlled equivalence trial. *Thorax* 2007; 62(12): 1102–1106.
  23. Straus WL, Qazi SA, Kundi Z. Antimicrobial resistance and clinical effectiveness of co-trimoxazole versus amoxicillin for pneumonia among children in Pakistan: randomized controlled trial. *Pakistan Co-trimoxazole Study Group. Lancet* 1998; 352(9124):270-274
  24. Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy (MASCOT) pneumonia study group. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet* 2002; 360(9336):835-841
  25. Agarwal G, Awasthi S, Kabra SK. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 328(7443):791-796
  26. Hazir T, Qazi SA, Bin Nisar Y. Comparison of standard versus double dose of amoxicillin in the treatment of non-severe pneumonia in children aged 2-59 months: a multi-centre, double blind, randomised controlled trial in Pakistan. *Arch Dis Child* 2007; 92(4):291-297
  27. Awasthi S, Agarwal G, Singh JV. Effectiveness of 3-day amoxicillin vs 5-day co-trimoxazole in the treatment of non-severe pneumonia in children aged 2-59 months of age: a multi-centric open labeled trial. *J Trop Pediatr* 2008; 54(6):382-389
  28. Awasthi S, Agarwal G, Kabra SK. Does 3-day course of oral amoxicillin benefit children of non-severe pneumonia with wheeze: a multicentric randomised controlled trial. *PLoS One* 2008; 3(4):1991-1998
  - 29.- Mathews B, Shah S, Cleveland RH, Lee EY, Bachur RG, Neuman MI. Clinical predictors of pneumonia among children with wheezing. *Pediatrics.* 2009; 124(1):29–36.
  30. Neuman MI, Monuteaux MC, Scully KJ, Bachur RG. Prediction of pneumonia in a pediatric emergency department. *Pediatrics.* 2011; 128(2):246–253.
  31. Izadnegahdar R, Fox MP, Thean DM, Qazi SA. For the Pneumonia Studies Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(8): 863–865
  32. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C et al. Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Diseases.* 2011; 53(7):617–630.
  33. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M et al. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the man-

- agement of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011; 66 (suppl 2):1–23.
34. Karalanglin T, Rakesh L, Ravindra P, Shobha B, Kalaivani M, Sushil K. Factors determining the outcome of children hospitalized with severe pneumonia. *BMC Pediatrics*. 2009; 9(15):9-15.
  35. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *WHO*.2008; 86(5):408-416.
  36. Bénét T, Sylla M, Messaoudi M, Sánchez Picot V, Telles JN, Diakite AA et al. Etiology and Factors Associated with Pneumonia in Children under 5 Years of Age in Mali: A Prospective Case-Control Study. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0145447. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687909/>. Fecha de consulta: 7 de marzo, 2015
  37. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345(19):1368–1377.
  38. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303(8):739–746.
  39. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26(Suppl 1):S64–74.
  40. Ganjoo S, Ahmad K, Qureshi UA, Mir ZH. Clinical epidemiology of SIRS and sepsis in newly admitted children. *Indian J Pediatr*.2015; 82(8):698-702.
  41. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*. 2008; 86(5):408–416.
  42. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191(10):1147–57.
  43. Horeczko T, Green JP. Emergency department presentation of the pediatric systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Emerg Care* 2013; 29(11):1153–1158.

## METAS DE COBERTURA VACUNAL DEL PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACIONES DEL ESTADO TACHIRA. PERIODO 2007-2014

José Franco-Soto (1), Greisy Ramirez (2), Irma Moncada (3), Rucely Colmenares (2), Marco Labrador (4), Nelsa Contreras (5), Noel Calderón (5), Alejandro Riskey (6)

Recibido: 30/9/2015  
Aceptado: 15/11/2015

### RESUMEN

**Introducción:** La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que en 2015, la cobertura vacunal debería alcanzar al menos el 90% a nivel nacional y al menos el 80% en cada distrito o unidad administrativa equivalente. En el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) el monitoreo y la evaluación sirve para verificar periódicamente si las coberturas vacunales se están desarrollando de acuerdo a lo planificado. El objetivo principal del siguiente estudio es evaluar las metas de cobertura vacunal del programa ampliado de inmunizaciones (PAI) administrado en el Estado Táchira y observar si estas se corresponden con los estándares establecidos por la OMS.

**Métodos:** Estudio epidemiológico, descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo donde se obtuvieron las coberturas correspondientes al período 2007 al 2014, de BCG, vacunas combinada de difteria-toxoide-pertusas de células completas- Haemophilus influenzae tipo B-hepatitis B (pentavalente), polio oral, antirotavirus y vacuna combinada de sarampión -rubéola-parotiditis (trivalente viral o SRP). Se analizaron las coberturas por inmunógenos y por distritos sanitario. **Resultados:** El año con menor cobertura global fue el 2009 con 69,38% y el de con mayor cobertura fue el año 2012 con 86,46%. El inmunógeno con mayor cobertura fue la BCG con 86,5%; y el de menor cobertura la antirotavirus con un 68,2%. Ningún inmunógeno alcanzó una cobertura mayor al 90% entre los diferentes distritos sanitarios. **Discusión:** Las metas de cobertura establecidas de acuerdo a los estándares de la OMS no se logran cumplir ni a nivel global ni en cada uno de los distritos que componen el sistema regional de salud del estado Táchira.

**Palabras Clave:** Cobertura, Inmunización, Epidemiología, Niños, Programas

### Vaccine coverage goals in the program of immunization of táchira state. Period 2007-2014

### SUMMARY

**Introduction:** The World Health Organization (who) indicates that in 2015, immunization coverage should reach at least 90 per cent and at least 80 per cent in every district or equivalent administrative unit. In the expanded programme on immunization the monitoring and evaluation is used to periodically check if coverage immunize them are developing according to plan. The main objective of the following study is to evaluate the goals of vaccination coverage of the expanded programme of immunization administered in Tachira State and see if these correspond to the standards set by the who. **Methods:** Epidemiological, descriptive, observational, cross-sectional and retrospective study where obtained coverage for the period 2007 to 2014, BCG, vaccines combined difteria-toxoide - pertussis cells complete-Haemophilus influenzae type B-hepatitis B (pentavalent), oral polio, anti-rotavirus and measles-rubeola-parotiditis combination vaccine (viral trivalent or SRP). Hedges were analyzed by immunogens and sanitary districts. Results: Was 2009 the year with lower global coverage with 69.38% and of more coverage later in 2012 with 86.46%. The vaccine with the largest coverage was the BCG with 86.5; and the less coverage the anti-rotavirus with a 68.2%. No vaccine reached one higher coverage to 90% between the different health districts. **Discussion:** The goals of coverage set according to who standards fail to meet or at the global level or in each of the districts that make up the regional health system of Táchira State.

**Key words:** Coverage, immunization, epidemiology, child, programs

### INTRODUCCION

Cada año hay 10 millones de muertes en niños menores de cinco años, y 25% de ellas son prevenibles por vacunas. Las vacunas, por lo tanto, ayudan a reducir sustancialmente la mortalidad de los lactantes y de niños menores de cinco años (1-3).

La inmunización ha pasado a ocupar un lugar central como una de las fuerzas que impulsan las actividades encaminadas a alcanzar los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), en particular el de reducir la mortalidad entre los niños menores de cinco años; siendo esta la estrategia más eficaz y costo-efectiva de nuestros sistemas de salud (4,5).

La Organización Mundial de la Salud indica que en el año 2015, la cobertura vacunal de las poblaciones destinatarias debería alcanzar al menos el 90% a nivel nacional y al menos el 80% en cada distrito o unidad administrativa equivalente (utilizando como indicador la cobertura para las vacunas que incluyan la inmunización contra la difteria, tétanos y tos ferina) (2,6).

En el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) el monitoreo y la evaluación como una herramienta clave, sirve para verificar periódicamente si las coberturas vacunales se están desarrollando de acuerdo a lo que se planteó, identificar causas de incumplimiento de las metas, y adoptar medidas pertinentes de forma inmediata y oportuna para su corrección (7).

El análisis del indicador de cobertura se hace en base a es-

- 1 Infectólogo Pediatra. Adjunto del Departamento de Pediatría Hospital Central de San Cristóbal. San Cristóbal, Estado Táchira
- 2 Pediatra. Adjunto del Departamento de Pediatría Hospital Central de San Cristóbal, Estado Táchira
- 3 Licenciada en Enfermería. Coordinadora del Programa Ampliado de Inmunizaciones del Estado Táchira.
- 4 Pediatra. Jefe de la Unidad de Docencia e Investigación. Hospital Central de San Cristóbal, Estado Táchira.
- 5 Médicos Epidemiólogos. Adjuntos de la Corporación de salud del Edo. Táchira.
- 6 Pediatra. Epidemiólogo. Cátedra de Epidemiología UCV, Caracas

Ganador del Premio Nacional de Infectología Dr. Juan Guido Tata Cumaná. Congreso de Pediatría 2015

Autor corresponsal: Dr. José Vicente Franco Soto.  
Telf.: 0276 3463778, 0416 1156181. Correo: fransoj@gmail.com

tándares definidos, por ejemplo: para eliminar el sarampión se precisan coberturas superiores al 95%. Cuando está por encima del 95% con BCG, antipoliomelítica y DPT+Hib+HVB (según aplique al país), la cobertura es óptima y la protección adecuada. Cuando está por encima del 95% para sarampión, la cobertura es buena y el riesgo de epidemia es menor. Cuando es inferior a 90 y 95% respectivamente, se deben identificar las causas a fin de abordarlas rápidamente; por ejemplo, si hay población dispersa, enviar brigadas móviles, campañas de divulgación masiva, horario de las vacunaciones. Cuando es mayor a 100%, la población asignada es mayor y debe ser ajustada o el registro de las dosis aplicadas no es de calidad (7).

Sin embargo, en 2007 a pesar de los extraordinarios progresos realizados en la cobertura de la inmunización durante el último decenio, 24 millones de niños, casi el 20% de los que nacen cada año, quedaron sin recibir todas las inmunizaciones sistemáticas previstas durante el primer año de vida. Llegar a esos niños vulnerables, que suelen vivir en zonas rurales remotas y mal atendidas, entornos urbanos pobres, estados frágiles y regiones afectadas por los conflictos, es indispensable para alcanzar los ODM de manera equitativa (4).

Análisis de la cobertura vacunal se han realizado en varias localidades del mundo, obteniéndose cifras heterogéneas que llegan en algunos casos a alcanzar las metas establecidas por la OMS (8-16).

En Venezuela los estudios realizados en muestras poblacionales conformadas por unidades escolares obtuvieron coberturas entre 70% y 100% entre los diferentes inmunógenos administrados en el PAI (12). Otro estudio realizado en 2010 en Sanare, estado Lara reportó resultados no acordes a las metas establecidas debido a carencia en la dotación de vacunas, oportunidades perdidas y la poca accesibilidad al centro de vacunación (13).

Informes de 2013 de la Red de Sociedades Médicas y Científicas, expresan cifras de cobertura para trivalente viral por debajo de los estándares establecidos por la OMS, el cual es del 95%. (14). Por otra parte algunos inmunógenos como la anti-rotavirus ha logrado tener impacto sobre la morbilidad de diarreas en menores de un año con coberturas cercanas al 65%, como lo demostró un estudio realizado en el estado Táchira (17).

En Venezuela para el año 2014 las coberturas reportadas en la Memoria y Cuenta del Ministerio del Poder Popular Para la Salud (MPPS) fueron los siguientes: antipolio oral 77%, Antihepatitis B 49%, antihemophilus influenza tipo b 76%, pentavalente: 76%, trivalente viral 87%, antiamarilica 77%, BCG 89%, antirotavirus 73%, TT-TD embarazadas: 35% (18).

En estado Táchira no hay reportes recientes y actualizados publicados que evalúe la cobertura vacunal de cada inmunógeno administrado en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI); y por tanto no se conoce cuál es la cobertura real y la eficiencia de dicho programa.

El objetivo principal del siguiente estudio fue evaluar las metas de cobertura vacunal del programa ampliado de inmunizaciones (PAI) administrado en el Estado Táchira en niños de 0 a 24 meses de edad y observar si estas se corresponden con los estándares establecidos por la OMS.

#### METODOS

Se diseñó un estudio epidemiológico, descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo donde se obtuvieron los reportes correspondientes al período 2007 al 2014, de las coberturas vacunales de BCG, vacunas combinada de difteria-toxoide-pertusas de células completas- Haemophilus influenzae tipo B-hepatitis B (pentavalente), polio oral, antirotavirus y vacuna combinada de sarampión -rubéola-parotiditis (trivalente viral o SRP).

Los registros fueron obtenidos en la coordinación Regional de inmunizaciones adscrita a la Dirección Regional de Epidemiología de la corporación de Salud del Estado Táchira. Los datos estaban contenidos en el formato del Plan Nacional de Vacunación (PNV 03) de Registro Mensual y Acumulado del año por Municipios y Parroquias, de donde se tomó información de coberturas de acuerdo al año, tipo de inmunógeno y por distritos sanitarios que conforman el Sistema Regional de Salud del estado Táchira.

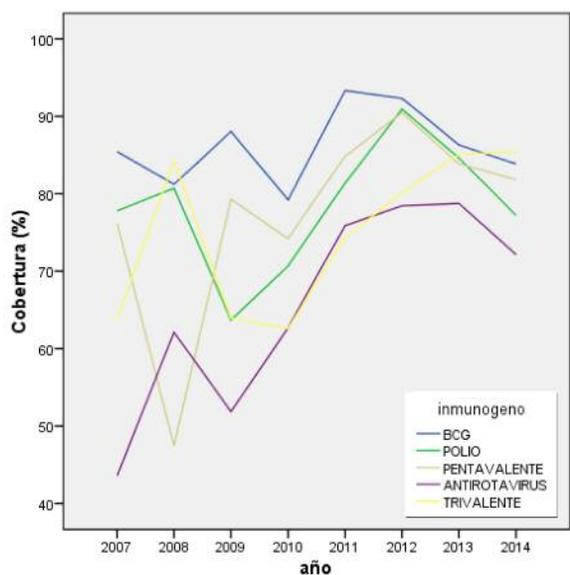
Las coberturas son indicadores que resultan de dividir el número de vacunas administradas durante un año contra BCG (única dosis), rotavirus (segunda dosis), pentavalente (tercera dosis) y polio oral (tercera dosis) entre la población menor de un año (que corresponde a la cohorte de nacimientos vivos); y en el caso de la cobertura de trivalente viral, el denominador es la población entre 12 y 23 meses. Los resultados se expresan en porcentajes. Se obtuvo la cobertura global de edo. Táchira y de cada uno de los distritos sanitarios que la componen, los cuales son los siguientes: San Cristóbal, Rubio, San Antonio, Colon, la Grita, Coloncito, Pregonero, El Piñal y Táriba.

Para el análisis de los datos se elaboraron tablas de frecuencias para el número de vacunas aplicadas, población y cobertura según año y distrito sanitario. Se diseñaron gráficos de barras para ilustrar la media y los intervalos de confianza de 95% de las coberturas para cada inmunógeno en forma global y por distrito sanitario durante el periodo estudiado. Se realizó un gráfico de líneas para ilustrar la cobertura global de cada inmunógeno en cada uno de los años estudiados.

Para lo anterior se utilizó el programa Excel 2010 de Microsoft y el programa de estadística SPSS 20.0 e IBM .

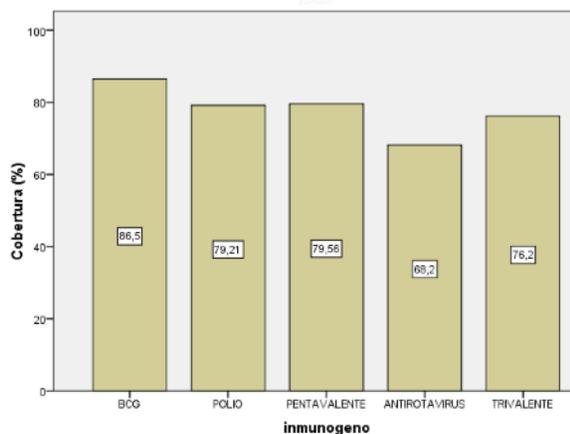
#### RESULTADOS

En la figura 1 se visualiza que el año con menor cobertura global fue el 2009 con 69,38% y el de con mayor cobertura fue el año 2012 con 86,46%. El año 2007 fue el periodo con mayor desigualdad de las coberturas entre los diferentes inmunógenos, correspondiendo a la anti rotavirus la menor cobertura (43,62%), y la BCG el de mayor cobertura (85,46%)



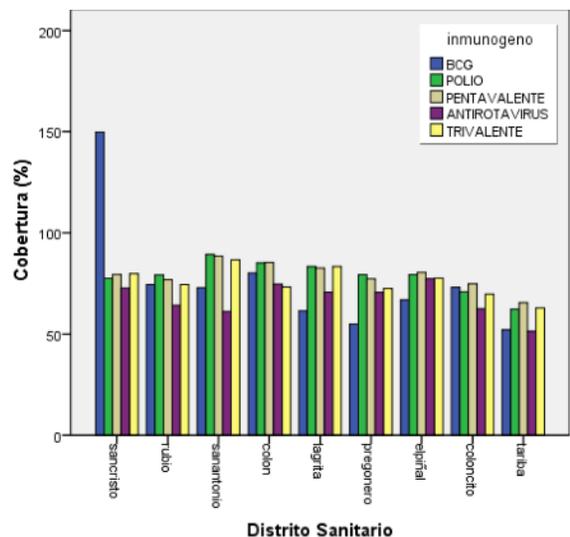
**Figura 1. Coberturas por año de los inmunógenos administrados en el programa ampliado de inmunizaciones del estado Tachira. Periodo 2007 a 2014.**

Fuente: Formato del Plan Nacional de Vacunación (PNV 03) de Registro Mensual y Acumulado del año por Municipios y Parroquias; Años 2007-2014. Ministerio de Salud, Dirección Regional de Epidemiología, Coordinación Regional de Inmunizaciones.



**Figura 2. Cobertura consolidada de los inmunógenos administrados en el programa ampliado de inmunizaciones del Estado Tachira. Periodo 2007 a 2014.**

Fuente: Formato del Plan Nacional de Vacunación (PNV 03) de Registro Mensual y Acumulado del año por Municipios y Parroquias; Años 2007-2014. Ministerio de Salud, Dirección Regional de Epidemiología, Coordinación Regional de Inmunizaciones.



**Figura 3. Cobertura de los inmunógenos administrados por distrito sanitario en el programa ampliado de inmunizaciones del Estado Tachira. Periodo 2007 a 2014.**

Fuente: Formato del Plan Nacional de Vacunación (PNV 03) de Registro Mensual y Acumulado del año por Municipios y Parroquias; Años 2007-2014. Ministerio de Salud, Dirección Regional de Epidemiología, Coordinación Regional de Inmunizaciones.

para dicho año. Durante el periodo se apreció cambios en los porcentajes de las coberturas entre los diferentes inmunógenos. Solo a partir del 2010 se pudo apreciar un incremento en las coberturas con un promedio global superior al 80%, al-

canzando su máximo incremento interanual entre los años 2011-2012 con un 4,5 %; siendo más evidente para la anti rotavirus, polio y la trivalente viral. A partir del año 2013 se observó un descenso en los porcentajes de coberturas en todos los inmunógenos a excepción de la trivalente viral.

En la figura 2 el inmunogeno con mayor cobertura fue la BCG con un promedio durante el periodo de 86,5%; y el de menor cobertura correspondió a la antirotavirus con un 68,2%. La polio y la pentavalente presentaron coberturas similares. Todos los inmunógenos presentaron coberturas superiores del 65% pero ningún inmunógeno presentó coberturas mayores a 90% durante el periodo de estudio.

En la figura 3 durante el periodo estudiado ningún inmunógeno alcanzó una cobertura mayor al 90% entre los diferentes distritos sanitarios, a excepción de la cobertura de BCG en el distrito San Cristóbal, alcanzando un porcentaje promedio de 149,71%. Los distritos San Cristóbal (91,81%), San Antonio (79,73%) y Colon (79,72%) fueron los distritos con mayores coberturas globales y Tárriba el distrito con la menor cobertura global (58,87%). La pentavalente fue el inmunógeno con mayor cobertura en cada uno de los distritos sanitarios, seguido por la polio y la trivalente viral. El inmunógeno con menor cobertura entre los distritos sanitarios fue la antirotavirus.

## DISCUSIÓN

Durante el periodo de estudio se pudo observar que las metas de cobertura establecidas de acuerdo a los estándares de la OMS no se logran cumplir ni a nivel global ni en cada uno de los distritos que componen el sistema regional de salud del estado

Táchira: el único inmunógeno que logra coberturas aceptables es la BCG, sin embargo este no está incluido como indicador de cobertura y por lo tanto no es un patrón evaluador del mismo.

La cobertura vacunal para cada inmunogeno que en su mayoría se encuentra por debajo de lo establecido tanto a nivel regional como en cada distrito sanitario; en múltiples reuniones con personal que labora en la Corporación de Salud del estado específicamente en la Dirección de Epidemiología y Dirección de Inmunizaciones, donde se revisaron boletines epidemiológicos de los años incluidos en el estudio se pudo constatar que la primera razón por el incumplimiento de la vacunación puede ser debida a la falta de homogeneidad de los inventarios en inmunobiologicos ya que no se cuenta con las dosis necesarias para cubrir la población objetivo correspondiéndose este resultado al publicado en otro estudio realizado en Venezuela. Este dato se puede reflejar por la inconsistencia de las coberturas a los largo del periodo.

Otro de los factores que influye en bajos niveles de vacunación pudiera ser el uso de proyecciones poblacionales como denominador de los nacidos vivos de la región del censo de población y vivienda del año 2001 y no la proyección de la población del censo del año 2011 el cual reporta una menor cantidad de población, ya que revisando los boletines epidemiológicos del 2012 reportan 23022 nacimientos vivos y la proyección poblacional realizada por el INE para los menores de 1 año reporto 24613 siendo ésta mayor que la verdadera población objetivo; situación similar que se evidencia a nivel internacional. (15)

Hay que considerar que los niños vacunados en centros privados, que se estima el 12% de la población vacunada, no son tomados en cuenta en el reporte de cobertura del Ministerio de Salud.

Sin embargo también se encuentran distritos donde se evidencian coberturas de más de 100% de la población, pudiéndose tratar de desplazamientos de población a diferentes distritos. La cobertura con BCG observada en el distrito sanitario San Cristóbal puede ser explicada porque allí funciona la maternidad del Hospital Central de San Cristóbal siendo centro de referencia de la atención obstétrica del estado y de estados vecinos como parte de los Estados Zulia, Barinas y Mérida. Tal es el caso donde en el año 2012 en el Distrito Sanitario 6, Pregonero, la población menor de 1 año es de 364 niños donde la ocurrencia de natalidad en este sitio solo fue de 137 niños, por lo que los 127 niños restantes que residen en esta zona nacieron en otros distritos, pudiendo explicar las altas coberturas que sobrepasan la población en algunos distritos y justificar las bajas coberturas reportadas en otros. También se aprecia que existen bajas coberturas vacunales en los distritos cercanos a la capital del estado como lo son Distrito 2 Rubio y Distrito 9 Táriba, explicando el traslado de población a diferentes centros de vacunación.

El estado Táchira es frontera con Colombia por lo que al ser vacunada población colombiana que cruce frontera, estaría aumentando el porcentaje de cobertura vacunal reportados para las zonas aledañas a la frontera, sin existir una cobertura efectiva para nuestra población objeto ya que los registros PNV 03 no discrimina si se trata de población extranjera.

Las tasas de cobertura para las vacunas incluidas en los programas nacionales han aumentado en forma sostenida entre cada año. Este mismo fenómeno se ha observado en países como Chile. (19). Otras regiones han presentado variabilidad en sus coberturas a lo largo del tiempo, pero manteniendo porcentajes por arriba del 85%. (20).

En el edo. Táchira, manteniendo ese crecimiento promedio de aumento interanual en la cobertura sería difícil cumplir la meta propuesta por el PAI o el cuarto objetivo establecido en la Cumbre del Milenio planteado para el año 2015. (2)

El inmunógeno que presentó menor cobertura en este estudio fue la antirotavirus lo cual podría atribuirse a la incorporación de este en el esquema de vacunación del país a partir del año 2006; y la falta de información de la población en general sobre el mismo lleva a incumplimiento del esquema llevando esto a presentar coberturas vacunales bajas como lo aseveran otros estudios. (12) Esta vacunación es de gran importancia para la disminución de las tasas de morbimortalidad por diarreas como lo demostró un estudio realizado recientemente en Táchira. (17)

Así mismo, es necesario concientizar a las autoridades políticas y sanitarias de dicha necesidad; pero incluso cuando se hayan alcanzado las metas mundiales, el éxito se medirá respecto de un factor más: la sostenibilidad de los logros y el fortalecimiento del esquema de inmunización con la inclusión de nuevas vacunas.

En el estado Táchira aunque se cuenta con un esquema de vacunación con los inmunogenos considerados como indicadores de cobertura vacunal establecidos por el PAI y se garantiza de manera gratuita a toda la población, se presentan fallas en la disponibilidad de producto inmunobiológico, no permitiendo cubrir la población objetivo.

Se debe mejorar la formación del personal sanitario respecto a la importancia de la vacunación mediante sesiones en los centros de salud, apoyado por otras estrategias a individualizar en cada centro de salud.

La vigilancia y el seguimiento son pilares básicos de los programas de inmunización; desempeñan un papel fundamental en la planificación de programas, el establecimiento de prioridades y la movilización de recursos, así como en el seguimiento de las tendencias de la carga de morbilidad, la valoración del impacto de los programas de lucha contra las enfermedades y el progreso hacia los objetivos mundiales.

La participación comunitaria es un factor indispensable para aumentar la cobertura con vacunas. Concientiar a la población y hacer que ésta reclame los beneficios de la inmunización es un componente indispensable de un programa de inmunización activo. No obstante, también es importante garantizar que la demanda pueda ser atendida de forma fiable.

Se necesitan inversiones ininterrumpidas por parte del Ministerio de Salud que permitan asegurar la disponibilidad del producto inmunobiológico.

Establecer un comité de vigilancia de cobertura vacunal por cada semana epidemiológica o mensual incluyendo como

instrumento de evaluación, el registro gráfico de monitoreo de coberturas de vacunación que es una herramienta extremadamente simple pero eficaz, diseñada por el señor Henry Smith, en el cual se debe tomar en cuenta los registros de vacunación de niños vacunados en centros privados así como vigilar y garantizar los adecuados registros de los biológicos aplicados. (21)

## REFERENCIAS

- 1.- Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial de inmunización. Consejo Ejecutivo. Reunión 10 de diciembre de 2007 Punto 4.11 del orden del día provisional EB122/14 122. [serie en Internet]. [Citado 20 de Noviembre 2013] Disponible en: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB122\\_2008\\_REC1/B122\\_2008\\_REC1-sp.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB122_2008_REC1/B122_2008_REC1-sp.pdf)
- 2.- OMS, UNICEF, Banco Mundial. Vacunas e inmunización: situación mundial, tercera edición. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010 [ monografía en Internet]. [Citado 20 de Noviembre de 2013]. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789243563862\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789243563862_spa.pdf)
- 3.- Verne ME. Conceptos importantes sobre inmunizaciones. Acta Med Per [serie en Internet] 2007;24:59-64. [Citado 20 de Noviembre 2013] Disponible en: [http://www.cmp.org.pe/acta-medica/2007/CMP\\_Acta\\_Medica\\_V24n1.pdf](http://www.cmp.org.pe/acta-medica/2007/CMP_Acta_Medica_V24n1.pdf)
- 4.- Organización Mundial de la Salud. Plan de Acción Mundial sobre Vacunas 2011-2020. 2013 [monografía en Internet]. [Citado 20 de Noviembre 2013] Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85398/1/9789243504988\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85398/1/9789243504988_spa.pdf)
- 5.- Rodríguez A. Programas de vacunación para todos. Conexión Pediátrica. [página web en Internet]. 2009 [Citado 20 de Noviembre 2013] Vol. 2:1. Disponible en: <http://www.conexionpediatrica.org/index.php/conexion/article/view/150/168>
- 6.- Martínez S, Carrasquilla G, Guerrero R, Gómez-Dantés H, Castro V, Arreola-Ornelas H et al. Cobertura efectiva de las intervenciones en salud de América Latina y el Caribe: métrica para evaluar los sistemas de salud. Salud pública Méx [serie en Internet]. 2011 ; 53 (Suppl 2): s78-s84. [Citado 8 de Abril de 2012] Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342011000800004&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342011000800004&lng=es).
- 7.- Tregnaghi M, Ceballos A. Manual de Vacunas De Latinoamérica. 3ra Edición. Córdoba: Asociación Panamericana de Infectología; 2005: 559-71
- 8.- Diez DJ, Pereiro BI, Ferrer SA, Fullana MA, Momparler CP, Ballester S, et al Cobertura de las vacunas administradas sistemáticamente y de la vacuna frente a Haemophilus influenzae tipo b previa a su incorporación al calendario vacunal en La Comunidad Valenciana. An Esp Ped, 1998; 49(6): 568-570.
- 9.- Acosta E, Vignolo J, Repetto M, Hernandez, S, Palomino G, Silva S. Cobertura de vacunas en niños menores de seis años, internados en el Servicio B de Pediatría del Centro Hospitalario Pereira Rossell de mayo a junio del 2000. Arch Ped Urug. 2004; 75(3): 220-223.
- 10.- Berbel HC, Morquecho GM, De la Puente CJ, Viña SM, Crespo AE, García MI et al. Cobertura vacunal documentada en los escolares de segundo curso de educación primaria de la provincia de Valladolid. Gaceta Sanitaria. 2001; 15(3): 224-229.
- 11.- Galmés TA, Ripoll AJ, Nicolau RA, Seguí ChM, Magistris SA, Bosch IC et al. Estimación de la cobertura de las vacunaciones sistemáticas en la población infantil de las Islas Baleares. 2002. Rev Esp Salud Pública 2002; 76: 301-309
- 12.- Rondon MN. Cobertura de vacunación de los niños del preescolar "El Muchachito" del Hospital Central Universitario y nivel de conocimiento de sus representantes sobre el esquema ideal de vacunación. (Tesis Doctoral) Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado. 2008
- 13.- Molinet CA, Hing LJ. Cobertura de vacunación y su impacto en lactantes con la incorporación de Barrio Adentro en Sanare. Medisan, 2011; 15(12): 1736-1742.
- 14.- Sandoval PG. Salud dice que variación en cobertura de vacunas es por baja en natalidad. [página web en Internet] Septiembre 2013 [Citado 12 Noviembre 2013] El Nacional. Disponible en: <http://www.latercera.com/noticia/nacional/2013/09/680-540788-9-salud-dice-que-variacion-en-cobertura-de-vacunas-es-por-baja-en-natalidad.shtml>
- 15.- Cardona L. Venezuela incumple estándares de vacunación. [página web en Internet] Abril 2013. [Citado 22 Septiembre 2013] El Nacional. Disponible en: [http://www.elnacional.com/sociedad/inmunizacion-inversion-minsalud\\_0\\_179382388.html](http://www.elnacional.com/sociedad/inmunizacion-inversion-minsalud_0_179382388.html)
- 16.- O. P. S., Ministerio de Salud de Argentina, O. M. S. Normas Nacionales de Vacunación.2008 [monografía en Internet]. [Citado 20 de enero de 2014]. Disponible en: <http://publicaciones.ops.org.ar/publicaciones/otras%20pub/Normas-Nacionales-de-Vacunacion-2008.pdf>
- 17.- Franco SJ, Risquez PA, Impacto de la vacunación contra el rotavirus sobre la morbilidad y mortalidad en diarreas. Arch Venez Puer Ped. 2013; 76(3): 93-98.
- 18.- Ministerio del Poder Popular para la Salud. Memoria y Cuenta 2014. Caracas. Ministerio Popular para la Salud, 2015: 129-130.
- 19.- Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Metodología y cálculo cobertura de inmunizaciones años 2005 a 2010 [monografía en Internet]. [Citado 20 de Octubre 2014]. Disponible en: <http://www.deis.cl/wp-content/uploads/2014/01/METODOLOG%C3%8DA-COBERTURA-INMUNIZACIONES.pdf>
- 20.- Plans P. Evaluación de los programas de vacunación mediante estudios serológicos y vacunas distribuidas. Gac Sanit 2005;19(6):456-62.
- 21.- Organización Panamericana de la Salud. Boletín de Inmunización. 2011, XXXIII (3). [página web en Internet]. [Citado 20 de noviembre 2013. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=16203&Itemid=](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=16203&Itemid=)

## SÍNDROME DE JEUNE: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO.

Holanda Inagas (1), Ysa Carrera (2), Olga Núñez (3), Ruth Salas (4).

Recibido: 29/10/2015

Aceptado: 15/11/2015

**RESUMEN**

El Síndrome de Jeune fue descrito en 1956 como Displasia Torácica Asfíxica (DTA). Su incidencia es de 1 por cada 100.000 recién nacidos vivos. En Venezuela el primer caso fue descrito por Urdaneta Carruyo en 1986. Forma parte de los síndromes con displasia/hipoplasia costal con/sin polidactilia. Es la insuficiencia respiratoria, por hipoplasia pulmonar, la causa más frecuente de muerte. En vista de ser un síndrome de presentación poco común con una alta mortalidad, se presenta un caso de una escolar de 11 años (diagnosticado desde los 10 meses), con tórax estrecho, braquimelia y rizomelia. Toracoplastia a los 9 años de edad en busca de una expansión torácica. Fallece a los 11 años de edad. Conclusiones: El síndrome de Jeune es una entidad poco frecuente que compromete la vida del paciente; tiene un patrón de herencia autosómica recesiva y requiere consejo genético a los padres y un equipo multidisciplinario para su abordaje y manejo.

**PALABRAS CLAVES:** Displasia Torácica Asfíxica; displasia esqueléticas, hipoplasia pulmonar.

**JEUNE SYNDROME: CASE REPORT.****SUMMARY**

Jeune Syndrome was described in 1956 as Thoracic dysplasia Asphyxiant (DTA). Its incidence is 1 per 100,000 live births. In Venezuela the first case was described by Urdaneta Carruyo in 1986. It is a member of the family of the short-rib polydactyly syndromes. Respiratory failure, secondary to pulmonary hypoplasia, it is the most common cause of death. Because DTA is a rare syndrome with a high mortality presentation, we were motivated to report the case of a 11 year old girl (diagnosed at 10 months of age), with a narrow thorax, and variable limb shortness. Thoracoplasty was performed at 9 years of age in order to achieve thoracic expansion. The patient died at 11 years of age. Conclusions: Jeune syndrome is a rare entity, which compromises the life of the patient; it has autosomal recessive inheritance pattern and requires genetic counseling to parents and a multidisciplinary management.

**KEYWORDS:** Asphyxiating Thoracic dysplasia; skeletal dysplasia, pulmonary hypoplasia.

**INTRODUCCIÓN**

El Síndrome de Jeune es conocido como Displasia Torácica Asfíxica (DTA). Fue descrita por primera vez en 1955 por Jeune y es una enfermedad autosómica recesiva rara, cuyo trastorno genético está localizado en el cromosoma 15q13 y cursa con compromiso de múltiples órganos (1-3). Estudios recientes, han determinado mutaciones en diferentes genes, entre los que incluyen IFT80, TTC21B/IFT139, IFT140, WDR19/IFT1448 y DYNC2H1 (4-9). Muchos autores describen una frecuencia de 1 caso para cada 100.000 a 130.000 nacidos vivos en los Estados Unidos (10). En Venezuela el primer caso fue descrito por Urdaneta Carruyo

en 1986 (11). Desde 1955 hasta la fecha se han reportado más de 100 casos, predominantemente en publicaciones europeas especializadas en radiología (12). El síndrome de Jeune es un miembro de las familias de ciliopatías esqueléticas, desórdenes asociados con disfunción primaria de los cilios, clasificado como 1 de 6 síndromes con costillas cortas y polidactilia (SRPS siglas en inglés Short-Rib Polydactyly Syndrome). El síndrome de Jeune junto con el síndrome de Ellis-van Creveld, son compatibles con la vida. El síndrome de Jeune es 1 de 4 subtipos de SRPS potencialmente letales (5,13,14). Su patogenia es desconocida, se considera que el hecho primario es una alteración del sistema condrocitario presente en el cartílago de crecimiento (11,15). El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y radiológicos. Se caracteriza por presentar tórax estrecho, extremidades cortas, displasia pélvica y polidactilia a predominio de segmentos proximales en manos y pies en aproximadamente 20% de los casos. Los hallazgos radiológicos típicos incluyen tórax estrecho y corto, en forma de campana, costillas orientadas horizontalmente y articulaciones costocondrales irregulares, clavículas elevadas, hueso ilíaco corto con forma de un tridente, huesos largos anchos y cortos, falanges proximales de manos y pies hipoplásicas (3,16). Los casos pueden ser clasificados como: letales, severos, moderados y formas latentes. (2, 3,16)

El objetivo de este artículo, es describir un caso clínico

- (1) Pediatra y Puericultor. Subespecialista: Neonatología. Adjunto al servicio de Pediatría y Unidad de Terapia Intensiva Neonatal.
- (2) Pediatra y Puericultor.
- (3) Pediatra y Puericultor. Adjunto al Servicio de Pediatría y Oncología Pediátrica.
- (4) Pediatra y Puericultor. Subespecialista: Endocrinología y Metabolismo. Adjunto al Servicio de Pediatría. Docente Contratado de la Universidad de Carabobo.

Segundo premio a mejor caso clínico en modalidad de poster. LVII Congreso de Pediatría "Dra. Gloria Yamin de Barboza". Maracaibo, septiembre 2011.

Correspondencia: Ruth Salas.

Tel.: 0414 1155449. 0241 8684768. Correo: ruthmsalas@hotmail.com

de una paciente portadora del Síndrome de Jeune, siendo de presentación poco frecuente y con amplio espectro clínico.

### CASO CLÍNICO

Escolar femenina de 11 años de edad, producto de II gesta, embarazo controlado, sin complicaciones. Al momento de su nacimiento se observa la presencia de costillas horizontalizadas, braquimelia (acortamiento de los miembros), rizomelia (acortamiento que afecta el segmento proximal de los miembros). Fue evaluada por genetista quien realiza estudio confirmando el diagnóstico de Síndrome de Jeune. A los 4 y 12 meses, y luego a los 2, 4 y 9 años presenta infecciones respiratorias que ameritaron hospitalizaciones repetidas. Desde los primeros meses de vida comienza a presentar signos de hipoplasia pulmonar, dados por insuficiencia respiratoria progresiva. Fue intervenida quirúrgicamente a los 9 años realizándose una toracoplastia izquierda en busca de una expansión torácica utilizando prótesis en 5 costillas. Requirió dos hospitalizaciones posteriores en unidad de cuidados intensivos pediátricos por insuficiencia respiratoria aguda. Su desarrollo cognitivo era normal con nivel académico acorde a la población infantil de su edad. Acude al Hospital Universitario



Figura 1. Radiología de tórax en proyección posteroanterior.

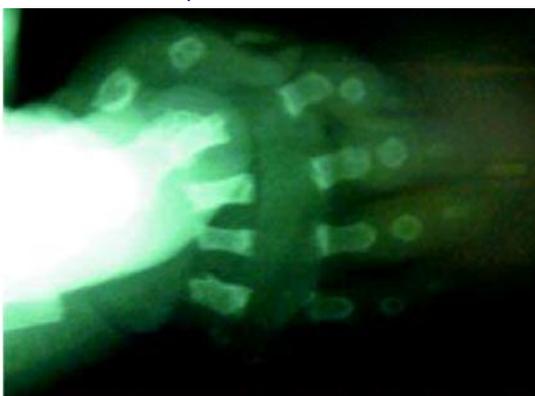


Figura 2. Radiografía de mano.

“Dr. Ángel Larralde” en el mes de Marzo del 2011 referida de otro centro hospitalario por presentar sepsis de punto de partida respiratorio por *Acinetobacter baumannii* y *klebsiella pneumoniae*. Al examen físico: Peso: 42 Kg (P50-75). Talla: 122 (<P3). Tórax asimétrico, hipoelástico, hipoexpansible, tiraje intercostal con cicatriz en tórax posterior post operatoria, ruidos respiratorios presentes en ambos campos pulmonares con crepitantes finos en ambas bases pulmonares, abdomen globoso blando con hepatomegalia no dolorosa. Sistema músculo esquelético: talla baja, extremidades simétricas, braquimelia, rizomelia, cociente segmento superior/segmento inferior: 1.3. Se solicitó radiografía de tórax posteroanterior evidenciándose tórax en campana con costillas horizontalizadas, prótesis en costillas 3,4,5,6 con imagen hipodensa heterogénea en ambas bases pulmonares a predominio derecho (Figura 1) y radiografía de mano evidenciándose polidactilia, falanges en forma de cono (Figura 2). La paciente presenta agravamiento de su insuficiencia respiratoria con un desenlace fatal consecuencia del proceso infeccioso asociado a la hipoplasia pulmonar.

Durante su estancia hospitalaria fue evaluada por un equipo multidisciplinario dado por especialistas del servicio de endocrinología, neumonología, nutrición y nefrología. Las pruebas de funcionalismo tiroideo, renal y suprarrenal resultaron normales.

### DISCUSIÓN

La Distrofia Torácica Asfixiante (Síndrome de Jeune) se hereda de forma autosómica recesiva y presenta una gran variabilidad en el cuadro clínico. Sin embargo, se caracteriza de manera particular por la presencia de tórax estrecho y corto (en forma de campana) asociado al acortamiento en grado variable de los miembros (17-19). La paciente estudiada cumple con los criterios diagnósticos para el síndrome de Jeune, siendo confirmado por estudio genético. Entre los hallazgos se encuentran tórax estrecho y corto, con costillas cortas, anchas y horizontalizadas y las uniones costocondrales no sobrepasan la línea axilar anterior, talla baja, extremidades simétricas, cortas y rizomelia. El compromiso óseo en la caja torácica explica las complicaciones en la esfera cardiopulmonar de estos pacientes. Entre las formas de presentación descritas se encuentran la neonatal, considerada potencialmente letal y la segunda forma (menos fatal) se presenta en niños que sobreviven, los cuales presentan una pared torácica estrecha; sin embargo, muestran sólo síntomas respiratorios moderados al nacer y pueden no necesitar ventilación mecánica en años. (3, 12,15). Esta última forma de presentación se corresponde con los hallazgos encontrados en la paciente presentada, aunque tuvo un desenlace fatal a la edad de 11 años, producto del proceso infeccioso asociado a la hipoplasia pulmonar. Esta evolución fue descrita por otros autores, quienes reportan que más del 80% de estos niños fallecen. (3, 17, 20,21). En una serie publicada recientemente, se demostró

que 11 de 13 casos presentaron problemas respiratorios en los dos primeros años de vida y 2 pacientes fallecen por esa misma causa. (3)

Varias complicaciones de la DTA han sido descritas en la literatura. La paciente reportada presentó además poliuria, aunque con perfil renal normal, a diferencia de otros estudios que reportan trastornos renales como: nefronoptosis, nefropatías intersticiales, poliuria, polidipsia e hipertensión arterial (3,14). Los hallazgos histológicos predominantes son: atrofia y dilatación quística de los túbulos, fibrosis intersticial difusa, fibrosis periglomerular y esclerosis glomerular. (3, 22,23)

Otras alteraciones reportadas incluyen retinopatía, agenesia del cuerpo calloso y síndrome de Dandy-Walker, y ocasionalmente mala absorción intestinal también pueden estar presentes (15). Sin embargo la paciente en estudio no presentó estas alteraciones. Ocasionalmente, se han descrito anomalías oculares, entre las cuales está la retinitis pigmentaria, siendo la ceguera nocturna el primer síntoma (3, 20,24). A nivel cardíaco se han reportado falla secundaria al incremento de la resistencia vascular pulmonar y constricción torácica. (14) En el presente caso clínico, la paciente presentó compromiso cardio-respiratorio en varias oportunidades con insuficiencia respiratoria tipo II, asociada a las malformaciones torácicas y las infecciones respiratorias bajas a repetición.

Díaz y col. han observado que ocasionalmente existe compromiso hepático y pancreático (14). Las primeras descripciones de las anomalías hepáticas fueron realizadas en autopsias y en especímenes de biopsia hepáticas. Los síntomas clínicos de disfunción hepática son poco frecuentes. Existiendo hallazgos histopatológicos como proliferación del conducto biliar, fibrosis portal y cirrosis. (3, 25)

El diagnóstico diferencial del síndrome de Jeune, se debe realizar con otras displasias esqueléticas que cursan con tórax pequeño y costillas cortas como se observa en la Tabla 1. (3,12). Las displasias esqueléticas se han clasificado interna-

cionalmente en distintos grupos. La DTA está incluida en el grupo de displasias/hipoplasias costales (con o sin polidactilia) como se demuestra en la Tabla 2 (12). Especial atención merece el síndrome de Ellis-van Creveld, por su similitud con el síndrome de Jeune. (3)

No existe tratamiento específico, sin embargo muchos autores consideran que la supervivencia depende en grado variable del soporte médico. En una serie reportada de 13 casos con DTA, han demostrado que pasados los dos años de vida, los problemas respiratorios tienden a resolverse en la mayoría de los casos. Muchos autores consideran necesario la aplicación de normas preventivas (inmunizaciones), tratar las infecciones respiratorias, diálisis peritoneal hasta trasplante renal en caso de falla renal y plástias torácicas (18, 19,26). La paciente reportada fue intervenida quirúrgicamente a los 9 años realizándose una toracoplastia izquierda en busca de una expansión torácica utilizando prótesis en 5 costillas. Con respecto a las cirugías en la pared torácica, muchas técnicas han sido descritas con resultados variables. (27,28) También se ha utilizado la presión positiva continua de las vías respiratorias de forma prolongada. (18, 19,26)

Debido a que las complicaciones renales tienden a desarrollarse de manera insidiosa, la función renal debe ser monitoreada regularmente en pacientes con DTA. El primer síntoma de disfunción renal es defecto de concentración. Algunos autores recomiendan el monitoreo de osmolaridad urinaria. Adicionalmente, se ha evidenciado alteración oftalmológica, por lo tanto se recomienda realizar examen oftalmológico en búsqueda de retinitis pigmentaria. De igual manera, es necesaria la realización de transaminasas en búsqueda de compromiso hepático (3,29). El pronóstico de estos niños portadores de DTA, es variable. Existen factores asociados, entre los cuales se encuentran la deformidad torácica lo que conlleva a la hipoplasia pulmonar. (3,4)

En conclusión, el Síndrome de Jeune es una entidad rara,

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de pacientes con restricción torácica.

	Síndrome de Jeune	Síndrome Ellis-van Creveld	Síndrome Saldino-Noonan	Síndrome Majewski	Síndrome Naumoff	Síndrome Langer
<b>Clínica</b>						
Restricción Torácica	++	+	+++	+++	+++	+++
Polidactilia	+	++	++	++	++	++
Cardiopatía	+	+	+++	+	++	++
<b>Otros</b>	<b>Enfermedad renal</b>	<b>Displasia ectodérmica</b>	<b>Anomalía genitourinaria y gastrointestinal</b>	<b>Fisura de labio palatino</b>	<b>Anomalías renales</b>	<b>Fisura labio palatino, alteración gastrointestinal y genitourinaria</b>
<b>Radiología</b>						
Acortamiento de huesos tubulares	+	+	+++	++	+++	++
Costillas hipoplásicas	++	++	+++	+++	+++	+++
Osificación defectuosa de los cuerpos vertebrales	-	-	++	-	+	++

**Tabla 2. Grupo de displasia/hipoplasia costal con o sin polidactilia**

Tipo I, Saldino-Noonan
Tipo II, Mejewski
Tipo III, Verman-Naumoff
Tipo IV, Beemer-Langer
Displasia torácica asfixiante (Jeune)
Displasia condroectodérmica (Ellis van Creveld)

que amerita seguimiento periódico, en vista de importancia del control pediátrico y multidisciplinario para detectar anomalías relacionadas con la patología. El asesoramiento genético de la familia con una información detallada y actualizada del pronóstico del cuadro debe ser la base para la toma de decisiones sobre el futuro terapéutico empleadas en cada caso en particular, para conservar la vida y la función. No existe un tratamiento específico médico o quirúrgico probado; sólo se encamina a preservar la función y a la investigación de otras anomalías (renales, del sistema nervioso central, hepático, pancreático entre otras) para anticipar el curso clínico. Es importante que el pediatra fomente el seguimiento del paciente en apoyo con otras subespecialidades, además del soporte a su grupo familiar como medio para su establecimiento como individuo en la sociedad.

## REFERENCIAS

- 1.- Elcioglu NH, Hall CM. Diagnostic dilemmas in the short rib polydactyly syndrome group. *Am J Med Genet* 2002; 111: 392-400.
- 2.- Saletti M. Relato de caso: Anestesia en paciente portador de Distrofia Torácica Asfixiante: Síndrome de Jeune. *Rev. Bras. Anesthesiol* 2012; 62:424-431.
- 3.- De Vries J. Jeune syndrome: description of 13 cases. *Monitoring Protocol Eur J Pediatr* 2010; 169:77-88.
- 4.- Beales PL. IFT80, el cual codifica una proteína transporte intraflagelar conservada, es mutada en Distrofia torácica asfixiante. *Nat Genet* 2007; 39:727-729.
- 5.- Huber C, Cormier-Daire V. Desorden ciliar del esqueleto. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012; 160C (3):165-174.
- 6.- Perrault I. Ciliopatías causadas por mutaciones de IFT140 gene. *Am J Hum Genet.* 2012; 90(5):864-770.
- 7.- Davis EE. TTC21B contribuye a la causa y a la formación de alelos modificados en el espectro de ciliopatía. *Nat Genet* 2011; 43(3):189-196.
- 8.- Schmidts M. IFT140 gene mutations in skeletal ciliopathies with progressive kidney disease. *Hum Mutat* 2013; 34(5):714-724.
- 9.- Dagoneau N. DYNC2H1 gene mutations cause asphyxiating thoracic dystrophy and short ribs and polydactyly (SRPS acronym in English ) type III syndrome. *Am J Hum Genet* 2009; 84(5):706-711.
- 10.- Friedman JM, Kaplan HG, Hall JG. Jeune syndrome in an adult. *Am J Med* 1975; 59:857-862.
- 11.- Carruyo - Urdaneta ER. Distrofia torácica asfixiante (síndrome de Jeune). Aspectos clínicos y radiológicos. *Gac Méd Car* 1986; 94: 489-493.
- 12.- Jonguitud-Aguilar A, Cano-Muñoz A, Peña-Villalba M. Síndrome de Jeune. Presentación de dos casos en hermanos y revisión de la literatura. *Perinatol Reprod Hum* 2009; 23(3):156-159.
- 13.- Novarino G, Akizu N, Gleeson JG. Ciliopatías. *Cell* 2011; 147(1):70-79.
- 14.- Díaz S, Madrid F, León J. Caso clínico displasia torácica asfixiante o Síndrome de Jeune. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* 2003; 68(4):322-326.
- 15.- Acastello E, Garrido P. Actualización de la clasificación de las malformaciones congénitas de la pared torácica: 22 años de experiencia en un hospital pediátrico. *Rev. Med. Clin. CONDES* - 2009; 20(6) 758 – 767
- 16.- Connor MB, Gallagher DP, Mulloy E. Jeune's Syndrome. *Postgrad Med J* 2008; 84:559.
- 17.- Guerrero J.; Guiote M.: Displasia Torácica Asfixiante (Síndrome de Jeune). *Revista Pediátrica.* 2001; 2: 1-3.
- 18.- Morales-Fochs L, Ribo JM, Tardío-Torío E. Malformaciones Broncopulmonares. En Cruz-Hernández M, Tratado de Pediatría 2da Ed: Barcelona España. Oceano; p.1264-1265.
- 19.- Todd DW, Tinguely SJ, Norberg WJ. A thoracic expansion technique for Jeune's asphyxiating thoracic dystrophy. *J Pediatr Surg* 1986; 21(2):161-3.
- 20.- Amirou M, Bourdat-Michel G, Pinel N. Kidney Transplant in Jeune's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:293-294.
- 21.- Morgan NV. A locus for Suffocating Thoracic Dysplasia, 15q13. *J Med Genet* 2003; 40:431-435.
- 22.- Kajantie E, Andersson S, Kaitila I. Asphyxiating thoracic dysplasia: clinical variability and impact of neonatal intensive care. *J Pediatr* 2001; 139:130-133.
- 23.- Ozcay F. A family with Jeune Syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:623-626.
- 24.- Casteels I, Demandt E, Legius E. Visual loss as a presenting sign of Jeune syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2000; 4:243-247.
- 25.- Yerian LM, Brady L, Hart J. Jeune syndrome liver findings. *Semin Liver Dis.* 2003; 23:195-200.
- 26.- Orenstein DM. Distrofia Torácica asfixiante En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Nelson Editores. Tratado de Pediatría 16 A Ed. Madrid. Mac Graw Hill; 2000. pp: 1460-1470.
- 27.- Davis JT. Lateral expansion Jeune syndrome : evidence of healed ribs and new bone formation. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:445-448.
- 28.- Sharoni E. Chest reconstruction in Suffocating Thoracic Dystrophy. *J Pediatr Surg* 1998; 33:1578-1581.
- 29.- Labrune P. Jeune syndrome and liver disease : report of three cases treated with ursodeoxycholic acid. *Am J Med Genet* 1999; 87:324-328.

## PROPRANOLOL EN EL TRATAMIENTO DEL HEMANGIOMA PERIOCULAR. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Germán Rojas (1), Adriana Palermo (1), Pedro Zacarías (2), Nacarid Coa (3)

Recibido: 30/8/2015

Aceptado: 1/11/2015

### RESUMEN

Los hemangiomas infantiles (HI) son los más comunes tumores vasculares benignos de la infancia. Más del 60% de HI ocurren en la cara, cabeza y cuello. Aunque son benignos, la localización en los párpados, punta nasal, labios y oídos pueden poner en peligro la respiración, la alimentación y la visión u ocasionar la desfiguración irreversible. El sangrado, la ulceración y la infección pueden ocurrir en hasta el 20% de los casos. Estudios anteriores han revelado que el propranolol, timolol y nadolol son eficaces en el tratamiento de los hemangiomas cutáneos, orbitales, hepáticos y subglóticos. La ambliopía es la preocupación principal por la privación del estímulo, produciendo anisometropía, estrabismo secundario o desplazamiento del globo ocular. Se presenta el caso de una paciente con diagnóstico de HI pericolar a quien se indicó tratamiento con Propranolol a 2mg/kg/día en los 6 primeros meses de vida.

**Palabras clave:** propranolol; hemangioma infantil; hemangioma pericolar; betabloqueante

### Propranolol in the treatment of periocular haemangioma. A clinical case

### SUMMARY

Infantile haemangiomas (IH) are the most common benign vascular tumors of childhood. More than 60% of IH occur on the face, head and neck. Although they are benign, the location on the eyelids, tip of the nose, lips and ears can endanger breathing, feeding and vision or lead to irreversible disfigurement. Bleeding, ulceration and subsequent infection can occur in up to 20% of cases. Previous studies revealed that propranolol, nadolol and timolol are effective as treatment of cutaneous, orbital, subglottic and liver hemangiomas. Amblyopia is the primary concern due to the deprivation of the stimulus, producing anisometropia secondary strabismus or displacement of the eyeball. We present the case of a patient with the diagnosis of periocular IH, who was treated with propranolol, 2mg/kg/day during the 6 first months of life.

**Key words:** propranolol; infantile haemangioma; periocular haemangioma; beta-blocker

### INTRODUCCION

Los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores vasculares benignos más comunes de la infancia que afectan hasta el 10% de los niños, con una relación entre mujeres y hombres de 3:1 y una mayor prevalencia en la población caucásica. La prematuridad y el bajo peso al nacer (<1500 gr) son considerados como posibles factores predisponentes. Los HI se caracterizan por una evolución clínica e histológica trifásica con un rápido crecimiento (fase proliferativa), seguida de una meseta y un lenta involución espontánea (fase involutiva). (1).

Más del 60% de HI ocurren en la cara, cabeza y cuello. Aunque son benignos, la localización en los párpados, punta nasal, labios y oídos pueden poner en peligro la respiración, la alimentación y la visión o llevar a la desfiguración irreversible. El sangrado, la ulceración y la infección subsecuentes pueden ocurrir en hasta el 20% de casos. El reconocimiento temprano y el tratamiento de lesiones críticas ayudan a la prevención o reducción al mínimo de complicaciones. Antes del 2008, el tratamiento para los HI había incluido corticosteroides sistémicos e intralesionales y  $\alpha$ -interferón, los cuales tuvieron efectos adversos significativos. (1)

En 2008, Léauté-Labrèze y cols. describieron su fortuito descubrimiento del efecto antiproliferativo del propranolol en HI graves. Los autores describen la rápida aparición de los efectos del tratamiento con propranolol como un cambio en el

color del HI del rojo al violeta dentro de las primeras 24 horas y también observaron un ablandamiento de las lesiones. Posteriormente, una serie de estudios prospectivos demostraron que los bloqueadores beta ( $\beta$ -adrenérgicos antagonistas) diferentes al propranolol (timolol y nadolol) son eficaces para detener el crecimiento de hemangiomas, con pocos efectos adversos. Estos datos revelaron que el propranolol, timolol y nadolol son eficaces en el tratamiento de los hemangiomas cutáneos, orbitales, hepáticos y subglóticos y que pueden ayudar a la resolución de los hemangiomas ulcerados. (2)

El Propranolol, un  $\beta$ -bloqueante no selectivo, ha sido ampliamente utilizado en cardiología pediátrica con efectos en diferentes sistemas y órganos. Es altamente lipofílico y se somete a un amplio metabolismo de primer paso por el hígado, llegando a la circulación sistémica sólo el 25%. Tiene una corta vida media de 3 a 6 horas, lo que demuestra el efecto pico 1 a 4 horas después de la administración. Su respuesta generalmente es más pronunciada después de la primera dosis. La dosificación comienza en 0,5 a 1,0 mg/kg/día y se divide de 2 a 3 veces al día para que se corresponda con la alimentación; aunque la facilidad de administración dos veces al día puede aumentar la adherencia. La dosis se incrementa gradualmente a la meta de 2 mg/kg al día, pero tiene un rango de 0.75 a 4 mg/kg/día. La dosis debe ajustarse siempre a los cambios de peso (3). Las dosis de 2–3 mg/kg/día se asocian con tasas de complicación variable (> 62.1%), incluyendo hipotensión, bradicardia, trastornos gastrointestinales, extremidades frías, broncoespasmo, trastornos del sueño, hiperpotasemia e hipoglicemia. Esto hace necesario en algunos pacientes reducir la dosis o suspender el tratamiento. Un meta análisis de 41 informes con una dosis promedio de 2,12 mg/kg/día reportó complicaciones en el 31% de los casos. El ré-

- (1) Pediatra adjunto, Hospital Central IVSS Dr. Luis Ortega
- (2) Cardiólogo Pediatra, Hospital Central IVSS Dr. Luis Ortega
- (3) Oftalmólogo Pediatra, especialista en estrabismo

Correspondencia: Dr. Germán Rojas Loyola,  
Cel: 0416-6950763 Fax: 0295-2423850 mail: grojasloyola@hotmail.com

gimen de escalada gradual ayuda a determinar la dosis mínima de propranolol requerida para lograr la involución acelerada del HI. Una dosis de 1,5–2 mg/kg/día es eficaz con efectos secundarios menores del 6,8%. El período de más rápido crecimiento del HI ocurre entre las 5,5-7,5 semanas de edad alcanzando la mayoría el 80% de tamaño máximo de 3 a 5 meses de edad; es posible que los pacientes puedan beneficiarse más si el tratamiento se inicia a una edad más temprana. (4)

En la localización facial se indica una dosis inicial de 1 mg/kg/día, que se incrementa a 2 mg/kg/día 2 semanas más tarde. Se describe una buena respuesta a este tratamiento con desaparición de muchas de las lesiones por completo y disminución en intensidad y volumen. (5) Otro estudio demostró que 91,2% de los individuos con HI tenían regresión del tumor con el tratamiento de propranolol y que la eficacia fue pobre sólo en el 8,8% de los casos (6).

Cuando se producen HI perioculares y no se indica tratamiento, las secuelas visuales son comunes. La ambliopía es la preocupación principal por la privación del estímulo, produciendo anisometropía (principalmente astigmatismo oblicuo), estrabismo secundario, o desplazamiento del globo ocular. Se utilizan cálculos para el riesgo ambliogénico, mediante la diferencia entre las dos refracciones de cada uno de los ojos y se expresa en una tercera refracción teórica, utilizando la fórmula de Retzlaff y cálculos comparativos de dioptrías (delta defocus equivalent DFE) de Holladay. La decisión de comenzar el tratamiento con propranolol siempre se basa en criterios clínicos; sin embargo, estos estudios son una guía apropiada, utilizada por los oftalmólogos, en apoyo de la decisión de duración de tratamiento. (7)

Los mecanismos de acción del propranolol en el HI no han sido totalmente aclarados. Estudios recientes han aportado evidencia de una variedad de ellos. Estos incluyen la promoción de vasoconstricción de pericitos mediada por la inhibición de la vasculogénesis y angiogénesis inducida por catecolaminas, la interrupción de la supervivencia celular inducida por las fuerzas hemodinámicas y la inactivación del sistema renina-angiotensina. Nuevos conceptos están surgiendo en esta área de investigación. Por otra parte, también se han propuesto varios mecanismos moleculares por los cuales el propranolol puede modificar neovascularización en HI. El efecto anti-hemangioma del propranolol no puede ser atribuible a un solo mecanismo, sino más bien a una combinación de los eventos que aún no han sido aclarados o entendidos (2).

### CASO CLINICO

Paciente femenina que acude a consulta pediátrica al mes de edad (Fig. 1), producto de II G, sin alteraciones durante el embarazo y etapa perinatal, obtenida por cesárea con peso: 2.800 gr y talla: 47 cm. Es referida a cardiólogo pediatra por soplo cardíaco y lesión periocular derecha compatible con hemangioma infantil. Se realiza diagnóstico de Comunicación Interventricular membranosa, regurgitación tricuspídea trivial y hemangioma del ojo derecho (OD), indicando propranolol, fu-

rosemida y aldactone (1 mes de edad). En el próximo control es referida a oftalmólogo pediatra por aumento de tamaño de la lesión (3 meses de edad) describiendo hemangioma del OD palpebral superior que se extiende a la ceja con nevus fresas hasta la sien, apertura palpebral disminuida, párpado superior descansa sobre borde pupilar superior, ptosis leve, eje visual libre, pupilas isocóricas normoreactivas, tensión ocular digital normal, orthotropía en PPM (posición primaria de la mirada) y posiciones diagnósticas de la mirada: ducciones y versiones normales y completas, esquiascopia bajo cicloplegia: ODI (ojo derecho e izquierdo) +4.00-2.00x180°, fondo de ojo normal, indicándose oclusión del ojo izquierdo 1 hora/día y control.

Mantiene control con sus médicos y tratamiento con propranolol a 2mg/kg/día y a los 4 meses de tratamiento se solicita RMN de ambas órbitas y es valorada por oftalmólogo especialista en órbita por hallazgos de: lesión ocupante de espacio a nivel del plano subcutáneo correspondiente a la región orbicular, así como palpebral superior derecho con extensión externa ipsilateral, la cual realza importantemente a la administración de gadolinio en forma endovenosa, ejerce ligero a moderado efecto de masa deformando ligeramente el globo ocular, así como desplazando músculos correspondientes al recto superior y oblicuo superior OD. (Fig. 2)

Con estos hallazgos de extensión orbitaria en OD se solicita TAC orbitaria con cortes axiales y coronales la cual se realiza un mes después (5 meses de tratamiento con propranolol) reportan-



Fig.1 Paciente (izquierda) de un mes de edad y tres meses de edad (derecha)



Fig.2 RMN con contraste con Gadolinio donde se realza hemangioma OD con efecto de masa que deforma ligeramente globo ocular y desplaza al recto superior y oblicuo superior OD.



Fig.3 (izquierda y arriba) TAC de Orbitas con/sin contraste. Hemangioma capilar en párpado y partes blandas de la órbita OD que se extiende en contacto con globo ocular OD, sin desplazamiento del mismo ni afectación del nervio óptico, músculos extraoculares, grasa retroorbitaria y arquitectura ósea. (abajo) la paciente clínicamente en mejoría a los 6 meses de edad.

do: densidad de tejidos blandos a nivel de párpado y partes blandas de la órbita del lado derecho que se extiende en sentido superior y externo contactando el globo ocular que se tiñe en forma homogénea, nervio óptico y músculos extra oculares lucen de aspecto normal así como la grasa retro orbitaria, arquitectura ósea de las paredes interna y externa y techos orbitarios lucen de aspecto normal, altamente sugestivo de que se trate de un hemangioma capilar, con extensión al globo ocular. Es reevaluada no impresionando compresión del globo ocular. Se evidencia mejoría de la lesión y se indica control ambulatorio. (Fig. 3) Nota: en vista de que, por la localización de la lesión no se cubrieron los ojos de la paciente para tomar las fotografías, los autores obtuvieron el consentimiento informado de los padres para ello.

## DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una paciente femenina con una tumoración periocular derecha desde el nacimiento que se diagnosticó como un HI. Las variables de sexo y edad, la incluyen en los grupos epidemiológicos de mayor incidencia y localización en cara que ocurre en el 60% de los casos reportados para todos los HI.(1) La velocidad de crecimiento se incrementó hasta a los 5 meses de edad, con tasas similares observadas en el 80% de pacientes y con picos máximos de crecimiento entre los 3 a 5 meses de edad.(4) Esto fue verificado con RNM orbital, que mostró deformidad y desplazamiento del globo y músculos oculares; hallazgos radiológicos y complicaciones observadas en pacientes con HI periocular no tratados (7). Se indicó propranolol desde el mes de edad, a 2 mg/kg/día 2 veces al día como la opción terapéutica, basándose fundamentalmente en criterios clínicos y en el menor porcentaje de complicaciones reportadas en estudios previos (3,4,5,6). Antes del inicio de la terapia, se recomienda el manejo con cardiología pediátrica, realización de electrocardiografía con o sin ecocardiograma si se evidencia bradi o taquiarritmia, signos de enfermedad cardiovascular y/o alto riesgo de falla cardíaca, antecedentes personales o familiares de arritmias, cardiopatías congénitas o historia materna de enfermedad del tejido conectivo, así como la presencia de hemangiomas que abarquen cara y cuello con sospecha de síndrome PHACE (1). No se observaron complicaciones

lesionales tales como la ulceración, hemorragias o infección observadas sólo en el 20% de los pacientes (1). Esta paciente no presentó complicaciones descritas debidas al tratamiento, tales como hipotensión, bradicardia, trastornos gastrointestinales, extremidades frías, broncoespasmo, trastornos del sueño, hiperpotasemia e hipoglicemia (4). Después de 5 meses de tratamiento con propranolol a 2mg/Kg/día y a un mes del estudio que mostró máximo crecimiento, se solicitó nuevo estudio de imagen de órbitas con y sin contraste observando involución de la lesión sin desplazamiento del globo ocular ni afectación del nervio óptico ni músculos extraoculares. Estudios publicados en HI perioculares han mostrado los primeros indicios de respuesta al propranolol después de 9 semanas de tratamiento (1). Otros autores han determinado la duración promedio de tratamiento con propranolol para los HI, de 10 a 15 meses (6,7). No habiendo recibido otro tratamiento, se evidenció el éxito terapéutico del propranolol, similar al descrito en la literatura científica. Aunque los mecanismos de acción del propranolol para los HI no están totalmente aclarados, sí se han descrito varios mecanismos potenciales (2). Es de esperar que estudios futuros continúen aportando más datos para entender estos eventos.

## REFERENCIAS:

- 1) Solman L, Murabit A, Gnarra M, Harper J, Syed S, Glover M. Propranolol for infantile haemangiomas: single centre experience of 250 cases and proposed therapeutic protocol. *Arch Dis Child.* 2014; 99:1132–1136.
- 2) Ji Y, Chen S, Xu C, Li L, Xiang B. The use of propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: an update on potential mechanisms of action. *Br J Dermatol.* 2015; 172:24–32.
- 3) Cyrulnik A, Glick S. Update on Propranolol for Infantile Hemangioma: Where Are We Now?. *NeoReviews.* 2015; 16 (1):e16-e25.
- 4) Tan C, Tintean T, Leadbitter P, Marsh R, Tan S. Low-dose propranolol regimen for infantile haemangioma. *J of Paediatrics and Child Health.* 2015; 51:419–424.
- 5) Porcel R, del Boz J, Navarro J. Delayed-Onset of Multiple Cutaneous Infantile Hemangiomas due to Propranolol: A Case Report. *Pediatrics.* 2015; 135 (4):e1064-e1066.
- 6) Luo Y, Zeng Y, Zhou B, Tang J. A Retrospective Study of Propranolol Therapy in 635 Infants with Infantile Hemangioma. *Pediatric Dermatology.* 2015; 32 (1):151-152.
- 7) Burne R, Taylor T. Monitoring propranolol treatment in periocular infantile haemangioma. *Eye.* 2014; 28: 1281–1285.

## PROBIÓTICOS: GENERALIDADES

Lisett Rondon (1), R. Maria Añez Zavala (2), Anadina Salvatierra Hidalgo (3), Ruth Teresa Meneses Barrios (4), Maria Teresa Heredia Rodriguez (5)

### RESUMEN:

La microbiota intestinal es la comunidad de microorganismos vivos residentes en el tubo digestivo. Las técnicas modernas de estudio de la microbiota nos han acercado al conocimiento de un número importante de bacterias que no son cultivables y a la relación entre los microorganismos que nos habitan y nuestra homeostasis. Queriendo modular la microbiota intestinal para beneficio del huésped se han utilizado los probióticos, microorganismos vivos que ingeridos en cantidad adecuada, ejercen efectos beneficiosos en la salud. Los microorganismos para ser catalogados como probióticos deben cumplir con ciertas características como son seguridad, que se mantengan vivos y colonicen el intestino, entre otras. Existen diferentes productos que contienen probióticos en su composición: soluciones de rehidratación oral, fórmulas infantiles y alimentos. Muchos de ellos no contienen una única cepa, sino que son combinaciones de varias especies de microorganismos, en ocasiones asociadas también con vitaminas y sustancias prebióticas. Los mecanismos de acción de los probióticos incluyen inducción a pH inferior a 4, inhibición del crecimiento de bacterias patógenas, producción de ácido láctico, disminución de la permeabilidad intestinal, aumento de la actividad de la lactasa, efecto competitivo en otras bacterias patógenas, efectos sobre la inmunidad. La utilidad clínica de los probióticos es diferente en cada caso y depende de la cepa y de la dosis administrada.

**Palabras clave:** microbiota, microbioma, colonización, probióticos, características, mecanismos de acción

### Probiotics: general aspects

### SUMMARY

The intestinal microbiota is the community of resident living microorganisms in the digestive system. Modern studies of the microbiota have brought us knowledge of an important number of not cultured bacteria and of the relation between the microorganism that inhabit us and our homeostasis. In order to modulate intestinal microbiota for their host's advantage, health benefits have been obtained with oral administration of probiotics in proper amounts. Microorganisms must meet certain safety features to be labeled as probiotics: they must be safe, they must stay alive and they must colonize the gut, among others. Different products may contain probiotics in its composition: oral rehydration solutions, infant formulas and certain foods. Many of them contain not a single strain, but a combination of several species of microorganisms, sometimes associated also with vitamins and prebiotic substances. The mechanisms of action of probiotics include: pH induction under 4, inhibition of growth of pathogenic bacteria, lactic acid production, reduced intestinal permeability, increased lactase activity, competitive effect with other pathogenic bacteria, immunological effects. Clinical application of probiotics is different in each case and depends on the strain and the dose administered

**Key words:** microbiota, microbiom, colonization, probiotics, characteristics, mechanism of action

## INTRODUCCIÓN

Hablar sobre probióticos es un tema tan complejo como interesante. Conocemos desde hace muchos años las propiedades beneficiosas que tienen sobre la salud y sus efectos potenciales se han aplicado en diversos procesos patológicos. Su evidencia clínica contrasta con su empleo en la práctica médica habitual (1).

### Microbiota

En nuestro cuerpo habitan unos cien billones de bacterias que conforman un auténtico ecosistema, el cual ejerce importantes funciones defensivas, metabólicas y tróficas,

considerándose un órgano en sí mismo (2). Se entiende por microbiota al conjunto de microorganismos que cohabitan en diferentes regiones anatómicas de individuos sanos, en un nicho ecológico determinado (3-5). Su composición es diversa y especializada, dependiente de la región o tracto donde se localiza.

La microbiota intestinal es el conjunto de organismos vivos residentes en el tubo digestivo. Las técnicas modernas de estudio de la microbiota nos han acercado al conocimiento de un número importante de bacterias que no son cultivables, y de la relación entre los microorganismos que nos habitan y nuestra homeostasis. La microbiota es indispensable para el correcto crecimiento corporal, el desarrollo de la inmunidad y la nutrición (6).

La microbiota residente en el intestino humano es una de las comunidades más densamente pobladas (4). En el intestino grueso de los mamíferos la cifra de microorganismos se eleva a  $10^{12}$ - $10^{14}$ . Este número es mayor, incluso, que el de células humanas (5). El ecosistema microbiano del intestino incluye muchas especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal, y una serie variable de microorganismos que sólo lo hacen de manera transitoria. Al

1. Policlínica Leopoldo Aguerrevere. Policlínica Santiago de León. Caracas
2. Clínica La Familia. Clínica Sagrada Familia. Punto Fijo. Edo Falcón
3. Centro Policlínico Valencia. Edo. Carabobo
4. Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá. Cumana. Edo. Sucre
5. Centro Médico Total. Clínicas Colina. Colinas de Neverí. Puerto La Cruz. Edo Anzoátegui

Autor corresponsal:

Lisett Rondon R. Correo electrónico: lisett50@hotmail.com

conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos se le denomina microbioma. (6)

El microbioma humano se refiere a la población total de microorganismos con sus genes y metabolitos que colonizan el cuerpo humano, incluyendo el tracto gastrointestinal, el genitourinario, la cavidad oral, el tracto respiratorio y la piel. El Proyecto del Microbioma Humano ha identificado aproximadamente al 30% de la microbiota intestinal, y junto con el proyecto Metagenómica del Tracto Intestinal Humano en Europa, y muchos otros grupos, trabaja activamente para identificar a todos los genes de la microbiota. (7)

A las alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta adversa del hospedero a estos cambios se le ha denominado disbiosis. La disbiosis se ha asociado con afecciones tan disímiles como el asma, las enfermedades inflamatorias crónicas, la obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (6).

#### *Colonización Intestinal.*

Es aceptado por la comunidad científica internacional que durante la gestación hay exposición intraútero a microorganismos maternos; hasta hace pocos años se consideraba que, inmediatamente después del nacimiento, se iniciaba la colonización del aparato gastrointestinal, a partir de la cavidad oral y dependiente de la exposición al medio extrauterino, pero estudios recientes han demostrado que el desarrollo de la microbiota intestinal del recién nacido se programa desde la vida intraútero (3-5). La teoría de que durante la etapa fetal el intestino se encuentra estéril y que las exposiciones a los microorganismos maternos ocurren tras el nacimiento, ha sido modificada a la luz de noveles investigaciones, que demuestran que los primeros contactos con la microbiota intestinal materna, los tiene el feto a través de la placenta y el líquido amniótico.(5) Luego, continúa la colonización masiva del intestino fetal durante el nacimiento, por contacto con bacterias maternas de la región perianal (7,8). Una vez que ocurre el nacimiento, la colonización intestinal del neonato es iniciada, en primer lugar por los microorganismos anaerobios facultativos, como: enterobacterias y lactobacilos, seguidos por otros anaerobios no facultativos, como bifidobacterium, bacteroides y clostridium (8-12).

La colonización intestinal es un proceso dinámico influido por factores como la edad gestacional del recién nacido, el tipo de parto, la alimentación del neonato y el uso de antibioterapia en la madre o en el niño (13). El parto por vía vaginal favorece la adquisición de microorganismos maternos de la región perianal (se han aislado bacterias a nivel de la nasofaringe del neonato, que están presentes en la vagina de la madre); en cambio, cuando el nacimiento se produce a través de cesárea, la exposición a estos microorganismos maternos es mínima.(13-14)

La microbiota intestinal del neonato va estar influida, en mayor medida, por los microorganismos presentes en el personal que participa en la intervención quirúrgica, y que está a

cargo de los cuidados iniciales del niño; no obstante, con el amamantamiento y el contacto físico, la madre transfiere componentes microbióticos propios al recién nacido, que complementan la programación intraútero.(7,14,15)

El impacto de la lactancia materna en la corrección de la microbiota intestinal de recién nacidos por cesárea no ha sido evaluado. Esto potenciaría la recomendación de la lactancia materna como inmunomodulador de la microbiota intestinal del recién nacido, ya que la composición inicial de esta microbiota es modificada por la alimentación que recibe el neonato.(16-18) Estudios comparativos de microbiota intestinal entre niños alimentados con lactancia materna y con fórmulas artificiales, establecen que la leche humana es un potente inductor de maduración inmunológica, ya que provee probióticos de origen materno, capaces de modular la colonización bacteriana neonatal con efecto protector sobre las enfermedades gastrointestinales infecciosas.(4,19,20)

La microbiota intestinal de recién nacidos alimentados solo con lactancia materna tiene un predominio de bifidobacterias, mientras que los niños que reciben lactancia artificial tienen una microbiota más compleja y diversa, con miembros de las familias Enterobacteriaceae y Enterococcus. (4,8,21). Se especula que esta colonización diferencial tiene efecto protector frente al microambiente inflamatorio inducido por los inmunógenos transferidos mediante la lactancia artificial; no obstante, se precisa de estudios epidemiológicos que evalúen las consecuencias que tiene la instauración de esta microbiota en el desarrollo ulterior de enfermedades inflamatorias.(22)

Si el niño nace por vía vaginal e inmediatamente después del nacimiento entra en contacto con la piel de la madre y recibe lactancia materna será “sembrado” con la microbiota mas favorable que quedara como impronta en este individuo y podrá evitar a largo plazo enfermedades crónicas como alergias, asma, enfermedades inflamatorias del intestino, diabetes mellitus, obesidad, y cáncer de colon.

La distribución de la microbiota intestinal varía en los distintos segmentos del tubo digestivo. El colon es el segmento del intestino más rico en bacterias, con una concentración de  $10^{10}$  a  $10^{12}$  bacterias por ml, siendo el doble de la del yeyuno; predominan las anaerobias como bacteroides y bifidobacterias, siendo la proporción de gérmenes anaerobios y aerobios de 1000 a 1. Una tercera parte del peso seco de las heces son bacterias. (23)

#### *Funciones de la Microbiota.*

Los estudios con colonización intestinal controlada han permitido identificar tres funciones primarias de la microbiota intestinal: (a) funciones de nutrición y metabolismo, como resultado de la actividad bioquímica de la microbiota, que incluyen recuperación de energía en forma de ácidos grasos de cadena corta, producción de vitaminas y efectos favorables sobre la absorción de calcio y hierro en el colon; (b) funciones de protección, previniendo la invasión de agentes infecciosos

o el sobrecrecimiento de especies residentes con potencial patógeno, y (c) funciones tróficas sobre la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal, y sobre el desarrollo y modulación del sistema inmune.(23)

### Probióticos

A lo largo de la historia y siempre a la luz de los resultados científicos existentes en cada época, han sido varias las definiciones propuestas para el término probiótico.

La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentos y la Organización Mundial de la Salud (WHO 2002) definen la palabra probiótico como: “organismos vivos que ingeridos en cantidad adecuada confieren un beneficio saludable en el huésped”. (25)

Para poder considerar, y utilizar, a un microorganismo como probiótico es necesario que presente una serie de características de seguridad, funcionales y tecnológicas:

1. Requerimientos de seguridad que una cepa debe cumplir durante el proceso de selección de un probiótico:
  - Las cepas para uso humano deben de ser preferentemente de origen humano.
  - Aislados de humanos sanos.
  - No patógenos ni tóxicos
  - No portar genes transmisibles de resistencia a antibióticos.
2. Características funcionales que es conveniente que presente el probiótico:
  - Sobrevivir a las condiciones del ambiente gastrointestinal
  - Adherencia a las superficies epiteliales y persistencia en el tracto gastrointestinal.
  - Inmunoestimulación, pero sin efecto proinflamatorio.
  - Actividad antagonista contra patógenos.
  - Propiedades antimutagénicas y anticarcinogénicas.
3. Aspectos tecnológicos a considerar del probiótico
  - Contener un número adecuado de cepas viables que conduzcan al efecto beneficioso demostrado.
  - Resistencia a fagos.
  - Viabilidad durante el procesado.
  - Estabilidad en el producto y durante el almacenamiento.
  - Evidencia científica: estudios controlados de eficacia en seres humanos.
  - Almacenamiento: sustancias de vehículo o relleno que no afecten a la viabilidad de la cepa.
  - Nomenclatura específica: una cepa probiótica se identifica por su género, especie, y una designación alfa numérica. La comunidad científica ha acordado una nomenclatura para los microorganismos, por ejemplo, *Lactobacillus casei* DN-114 001 o *Lactobacillus rhamnosus* GG. La comercialización y los nombres comerciales no están regulados, y las compañías pueden ponerle el nombre que quieran a sus productos probióticos, por ejemplo, LGG.

Etiqueta adjunta: donde especifique estas características de forma clara y veraz. (25-27)

Los productos que contienen probióticos han tenido un enorme éxito en Europa, Asia, y más recientemente, en otras regiones del mundo. Este éxito en la comercialización promueve el consumo, el desarrollo de nuevos productos y la investigación.

En muchos países no existen regulaciones para los suplementos dietéticos, o si las hay son mucho menos estrictas que las que se aplican para medicamentos de receta. A la fecha, los probióticos no requieren para su uso aprobación de la FDA(25). En el mercado podemos encontrar diferentes productos que contienen probióticos en su composición: especialidades farmacéuticas (medicamentos), complementos alimenticios, soluciones de rehidratación oral, fórmulas de continuación, alimentos. Muchos de ellos no presentan una única cepa, sino que son combinaciones de varias especies de microorganismos, en ocasiones asociadas también con vitaminas, sustancias prebióticas, etc.(28)

Las principales especies de probióticos que se integran en alimentos son bacterias capaces de producir ácido láctico y que pertenecen a dos géneros principalmente: *Lactobacillus*, utilizados en la fermentación de alimentos y *Bifidobacterium*, gérmenes anaerobios estrictos. También se emplean microorganismos no bacterianos, como *Saccharomyces boulardii* (levadura no patógena), y bacterias no patógenas como *Streptococcus thermophilus* y *Escherichia coli* Nissle 1917 (29)

Si bien es cierto que el principal sector asociado al uso de probióticos sigue siendo el de los productos lácteos, especialmente yogur, los progresos de la microbiología y de la tecnología de alimentos (y en particular de los procesos de microencapsulación), están permitiendo la incorporación de estos microorganismos a productos tan variados como jugos, helados, cereales, barras nutritivas, soya, queso, mantequilla, leche en polvo, mayonesa, chocolate y galletas. Los factores que deben ser abordados en la evaluación de la eficacia de la incorporación de las cepas probióticas en este tipo de productos son, además de la seguridad, la compatibilidad del producto con el microorganismo y el mantenimiento de su viabilidad a través de la elaboración de alimentos, embalaje, y las condiciones de almacenamiento. El pH del producto, por ejemplo, es un factor significativo para determinar la supervivencia y el crecimiento del probiótico incorporado, y esta es una de las razones por las que los quesos blandos parecen tener un número de ventajas sobre el yogur como sistemas de liberación para los probióticos viables al tracto gastrointestinal (30,31)

El Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) en su última publicación acerca de las fórmulas para lactantes a la cual se le añaden probióticos, concluye que su administración en fórmulas infantiles puede estar asociada con beneficios clínicos, tales como una reducción en el riesgo

de infecciones gastrointestinales inespecíficas, una disminución del riesgo secundario al empleo de antibióticos y una menor frecuencia de los cólicos y/o irritabilidad. Sin embargo, no recomienda su uso rutinario en las fórmulas infantiles debido a que los estudios disponibles actualmente varían en la calidad metodológica y las cepas específicas estudiadas (32,34).

Los alimentos que contienen probióticos pueden tener un efecto potencial en reducir el riesgo de algunas enfermedades como diabetes tipo 2 por ejemplo, sin embargo en los diferentes estudios no se puede distinguir la diferencia entre la matriz de alimentación y el contenido de probióticos además de definir la cepa, composición y estalididad; por estas mismas razones no se recomienda su uso como tratamiento (26). Para este fin se utilizan las presentaciones en cápsulas, sobres, viales que contengan la cepa específica y la cantidad suficiente de unidades formadoras de colonias para su uso en las diferentes patologías.

*Mecanismos de acción.*

1. Inducción de un pH ácido por debajo de 4: En parte por la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como acetatos, butiratos, etc. Estos AGCC pueden llegar a unas concentraciones que impidan el crecimiento de gérmenes. El pH ácido favorece el crecimiento de las bacterias tolerantes del ácido (35).
2. Restablecimiento de la microbiota normal tras una gastroenteritis aguda, disminuyendo la permeabilidad intestinal y potenciando el efecto de barrera inmunológica (37,38).
3. Los lactobacilos y bifidobacterias promueven la maduración del intestino y su integridad, y son antagonicos de patógenos contribuyendo a la modulación de la inmunidad intestinal (39).
4. Disminuyen la intolerancia a la lactosa(39) e incrementan la actividad lactásica intestinal, con la mejora del trofismo del intestino (40,41).
5. Poseen la capacidad de adherirse a enterocitos y colonocitos y afectan a la composición del ecosistema intestinal, incrementando el efecto barrera no dependiente del sistema inmunológico. En ocasiones compiten con diversos patógenos en su adhesión al epitelio por medio de ciertos determinantes adhesivos (42).
6. Los probióticos ejercen un efecto competitivo con otras bacterias, ocupando sus lugares de nidación e inhibiendo el crecimiento de especies de enteropatógenos (35).
7. Acortan el tiempo de excreción de rotavirus (43)
8. Poseen la capacidad de aumentar la expresión de las mucinas ileocolónicas MUC2 y MUC3, coadyuvando al recubrimiento del intestino de una capa de moco, mecanismo inespecífico, pero muy eficaz de la lucha antibacteriana (35).
9. Los lactobacilos y las bifidobacterias pueden segregar antibióticos naturales con amplio espectro de actividad,

como las lactocinas, las helveticinas, las curvacinas, las nicinas y las bifidocinas. De esta forma acortan la duración de la diarrea, pero en estudios recientes se ha demostrado que para ser realmente efectivos primero han de haber colonizado, por lo que sus efectos no se notarán hasta 2-3 días después de su administración (44).

10. Pueden competir con nutrientes de la microbiota intestinal patógena (35).
11. Dificultan la traslocación bacteriana, por lo que podrán ser útiles en pacientes que reciben alimentación parenteral (35).
12. Acción en el sistema inmunitario. Las bacterias probióticas productoras de ácido pueden influir y modular las respuestas inmunitarias, en parte mediadas por el tejido linfoide asociado a mucosa (gut associated lymphoid tissue [GALT]) (45).

Con el empleo de probióticos se ha demostrado:

Por parte de los linfocitos, la producción de gama interferón gamma (IFN).

Por parte de los macrófagos peritoneales, la producción de IFN- $\alpha$ .

Se ha podido demostrar un estímulo de las células T helper (Th) 1, productoras de citocinas y causantes de la inmunidad celular. Pueden modificar las relaciones entre las Th1 y las Th2 y así influir en el pronóstico y la evolución de las alergias (45,46).

13. Mecanismos de acción en el metabolismo del colesterol. (47). Uno de los mecanismos propuestos es la disminución de la actividad de la betahidroximetil glutaril-CoA hepática.

También propician el aumento de ácidos biliares en heces, lo que indica que inducen una conversión aumentada de colesterol a ácidos biliares, segundo mecanismo que justifica el descenso de colesterol (47,48).

Un tercer mecanismo estaría mediado por el estímulo en la formación de propionatos y butiratos. El acetato aumenta los niveles de colesterol en sangre y disminuye los valores de ácidos grasos, mientras que el propionato aumenta los niveles de glucosa en sangre y disminuye la respuesta hipercolesterolémica del acetato.

Un último mecanismo por el que pueden descender los niveles de colesterol es por la rápida hidrólisis de ácidos biliares que inducen (35).

14. Mecanismos de acción sobre la prevención del cáncer. Los mecanismos por los que se ejerce esta acción antioncogénica no están claros. Se ha especulado con que los lactobacilos se pueden unir a compuestos mutagénicos. Otra teoría sería la de que las "bacterias malas" pueden convertir los procarcinógenos en carcinógenos mediante varias enzimas, acción que por competición inhibirían las "bacterias buenas" y se formarían menos subproductos nocivos. También se ha especulado que los probióticos desactivan los carcinógenos impidiendo las modificaciones que ejercen en el ácido desoxirribonu-

cleico (49).

Muchos de estos trabajos se han realizado en animales y se debería comprobar si algo semejante sucede en humanos (35).

## REFERENCIAS

- 1.- Tojo R, Alvarez G. Simposio sobre probióticos y prebióticos en pediatría. *Nutr. Hosp* 2013; 28, (S1): S37-S37.
- 2.- Manrique VD, Carreras FI, Ortega AE, González SM. Probióticos: Más allá de la salud intestinal. *Nutr Hosp* 2014; 30 (S2): S63-S67.
- 3.- Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol* 2010; 10(3): 159-169.
- 4.- Thum C, Cookson AL, Otter DE, McNabb WC, Hodgkinson AJ, Dyer J, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutr* 2012; 142(11): 1921-1928.
- 5.- Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9(10): 565-576.
- 6.- Icaza-Chavez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de gastroenterología de Mexico* 2013; 78(4): 240-248.
- 7.- Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Effect of mother's weight to infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(5): 1023-1030.
- 8.- DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2012; 17(1): 2-11.
- 9.- Rouge C, Goldenberg O, Ferraris L, Berger B, Rochat F, Legrand A, et al. Investigation of the intestinal microbiota in preterm infants using different methods. *Anaerobe* 2010; 16(4): 362-370.
- 10.- Mai V, Young CM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Casella G et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PloSone* 2011; 6(6): e20647.
- 11.- Ottman N, Smidt H, de Vos WM. The function of our microbiota: Who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 104.
- 12.- Woese CR, Kandler O, Wheelis ML. Towards a natural system of organisms: Proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eukarya. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 4576-4579.
- 13.- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 7334(6052): 105-108.
- 14.- Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schutte UM, Zhong X et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Science Translational Medicine* 2012; 4(132): 132-152.
- 15.- Chang JY, Shin SM, Chun J, Lee JH, Seo JK. Pyrosequencing-based molecular monitoring of the intestinal bacterial colonization in preterm infants. *JPGN* 2011; 53(5): 512-519.
- 16.- Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108(S1): S4578-S4585.
- 17.- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473(7346): 174-180.
- 18.- Onderdonk AB, Delaney ML, DuBois AM, Allred EN, Leviton A. Extremely Low Gestational Age Newborns Study I. Detection of bacteria in placenta obtained from extremely low gestational age neonates. *Am Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008; 198(1): 1-7.
- 19.- La Rosa D, Gómez EJ. Impacto de la lactancia materna en la vacunación infantil. *Rev Cubana Pediatr* 2013; 85: 76-88.
- 20.- La Rosa D, García E, Vega-Sánchez H, Lazo-del Vallín S, Elvires Á, Escobar P et al. Estado inmunológico en niños con diarrea crónica inespecífica. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* 2013; 12: 354-63.
- 21.- Ruiz Álvarez V, Puig Peña Y, Rodríguez Acosta M. Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Rev Cubana Invest Biom* 2010; 29:364-97.
- 22.- La Rosa Hernandez D, Gomez Cabeza EJ, Sanchez Castañeda N. La microbiota intestinal en el desarrollo del sistema inmune del recién nacido. *Rev Cubana Pediatr* 2014; 86(4): 502-513.
- 23.- Duque G, Acero F. Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. *Reper Med Cir* 2011; 20(2): 74-82.
- 24.- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361(9356): 512-519.
- 25.- Guarner F, Khan A, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: Prebióticos y Probióticos. [Serie en Internet]. [Consultado 27 octubre 2015]. Disponible en: [www.worldgastroenterology.org/UserFiles/.../probiotics-spanish-2011.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/.../probiotics-spanish-2011.pdf).
- 26.- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 506-514.
- 27.- Saarela M., G. Mogensen, R. Fondén, J. Mättö & T. Mattila-Sandholm. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *J Biotechnol* 2000; 84: 197-215.
- 28.- Marzal Alfaro M.B, Manrique Rodríguez S, Fernández Llamazares CM. Empleo clínico de los probióticos y aspectos prácticos de su empleo. *Nutr. Hosp.* 2013; 28(Supl.1): 68-70.
- 29.- Román Riechmann, Álvarez Calatayud G. Empleo de probióticos y prebióticos en Pediatría. *Nutr Hosp* 2013; 28 (Supl 1): S42-S45.
- 30.- Proceedings from the 4th International Congress on Probiotics, Prebiotics and New Foods, September 2007, Rome, Italy. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 (S3 Pt 2): S155-S236.
- 31.- Kechagia M, Basoulis D, Konstantopoulou S, Dimitriadi D, Gyftopoulou K, Skarmoutsou N, et al. Health Benefits of Probiotics: A Review. *ISRN Nutrition* 2013: [serie en Internet]. [citado 12 Octubre 2015]; Article ID 481651. [aprox. 7p.]. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/481651/>
- 32.- Álvarez Calatayud G., Pérez Moreno J., Tolín M., Sánchez César. Aplicaciones Clínicas del Empleo de Probióticos en Pediatría. *Nutr Hosp* 2013; 28 (3): 564-574.
- 33.- Alvarez Calatayud G, Apiroz F. Empleo de probióticos y prebióticos en atención primaria. *Nutr Hosp* 2015; 31 (Supl 1): 59-63.
- 34.- Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, et al. Supplementation of Infant Formula With Probiotics and/or Prebiotics: A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN* 2011; 52: 238-250.
- 35.- Tormo CT. Probióticos concepto y mecanismo de acción. *An Pediatr* 2006; 04 Supl 1: 30-41.
- 36.- Cucchiara S, Falconieri P, Di Nardo G, Parcelii MA, Dito L, Grandinetti A. New therapeutic approach in the management of intestinal disease: probiotics in intestinal disease in paediatric age. *Dig Liver Dis.* 2002; 34 Suppl 2: S44-S47.

- 37.- Mangell B, Nejdors P, Wang M, Ahrne S, Westrom B, Thorlacius H, et al. Lactobacillus plantarum 299v inhibits Escherichia coli-induced intestinal permeability. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 511-516.
- 38.- Schiffrin EJ, Blum S. Interactions between the microbiota and the intestinal mucosa. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56 Suppl 3: S60-S64.
- 39.- Roberfroid MB. Prebiotics and probiotics: are they functional foods?. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 S6: S1682-S1687; discussion 1688S-1690S.
- 40.- Thoreux K, Balas D, Bouley C, Senegas-Balas F. Diet supplemented by yoghurt or milk fermented by Lactobacillus casei DN- 114 001 stimulates growth and brush border enzyme activities in mouse small intestine. *Digestion* 1998;59: 349-359.
- 41.- Droualt S, Anba J, Corthier G. Streptococcus thermophilus is able to produce a D- Galactosidase active during its transit in the digestive tract of germ free mice. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68: 938-941.
- 42.- Gusils C, Cuozzo S, Sesma F, Gonzalez S. Examination of adhesive determinants in three species of Lactobacillus isolated from chicken. *Can J Microbiol* 2002; 48: 34-42.
- 43.- Guarino A, Canani RB, Spagnuolo MI, Albano F, Di Benedetto L. Oral bacteria therapy reduces the duration of symptoms and viral excretion in children with mild diarrhea. *JPGN* 1997; 25: 516-519.
- 44.- Costa-Ribeiro H, Ribeiro TC. M, Mattos AP, Valois SS, Neri DA, Almeida P, et al. Limitations of probiotic therapy in acute severe dehydrating diarrhea. *JPGN* 2003; 36: 112-115.
- 45.- Perdigon G, Alvarez S, Rachid M, Aguero G, Gobbato N. Immune system stimulation by probiotics. *J Dairy Sci* 1995; 78: 1597-606.
- 46.- Cunningham-Rundles S, Ahrné S, Bengmark S, Johann-Liang R, Marshall F, Metakis L, y col. Probiotics and immune response. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95 S1: S22-S25.
- 47.- Matsuzaki T, Yamazaki R, Hashimoto S, Yokokura T. The effect of oral feeding of Lactobacillus casei strain Shirota on immunoglobulin E production in mice. *J Dairy Sci* 1998; 81: 48-53
- 48.- Matsuzaki T. Immunomodulation by treatment with Lactobacillus casei strain Shirota. *J Food Microbiol* 1998; 41: 133-140.
- 49.- Kato I, Endo-Tanaka K, Yokokura T. Suppressive effects of the oral administration of Lactobacillus casei on type II collagen induced arthritis in DBA/1 mice. *Life Sci* 1998; 63: 635-644

## PRODUCTOS Y EFECTOS

Keyra León (1), Huniades Urbina-Medina (2), Editza Sanchez (3), Abraham Abraham (4), Maria Teresa Artis (5)

### RESUMEN

Los beneficios terapéuticos y los mecanismos de acción de los Probióticos han sido ampliamente demostrados, siendo locales y sistémicos. *Saccharomyces boulardii*, (levadura) se encuentra disponible como liofilizado y se utiliza principalmente en el tratamiento y prevención de diarrea y otras patologías gastrointestinales. El mecanismo de acción es múltiple e incluye modificación en la célula huésped, en la respuesta proinflamatoria, la secreción hidroelectrolítica, estimulación inmunológica, neutralización de las toxinas, disminución de la adherencia de las bacterias e inhibición de la translocación de los patógenos. Los *Lactobacillus*, presentes en el tracto gastrointestinal y la vagina, son bacterias Gram positivas que producen ácido láctico como principal producto de la fermentación. *Bacillus clausii*, Gram positivo formador de esporas, produce efectos beneficiosos en el tracto gastrointestinal, por medio de la liberación de compuestos antimicrobianos y modulación de la actividad inmune, aumentando la producción de inmunoglobulina A secretora. Los efectos farmacológicos de estos probióticos, son cepa específicos, por lo que su selección se debe basar de acuerdo a los efectos demostrados a cada uno.

**Palabras clave:** mecanismo de acción, probióticos, niños, adolescentes.

### PRODUCTS AND EFFECTS

#### SUMMARY

The therapeutic benefits and mechanisms of action of probiotics have been demonstrated, mainly systemic and at the intestinal lumen. *Saccharomyces boulardii* (yeast) is available in a lyophilized form and is primarily used in the treatment and prevention of diarrhea and other gastrointestinal diseases. The mechanism of action is multiple and includes modification of the host cell, the pro-inflammatory response, electrolyte secretion, immune stimulation, neutralization of toxins, reduced adherence of bacteria and inhibition of translocation of pathogens. *Lactobacillus* present in the gastrointestinal tract and vagina are Gram positive bacteria that produce lactic acid as a major fermentation product. *Bacillus clausii*, spore-forming Gram positive, produce beneficial effects in the gastrointestinal tract, through the release of antimicrobial compounds and modulating immune activity, increasing the production of secretory immunoglobulin. The pharmacological effects of these probiotics, are specific strain, so its selection should be based according to their demonstrated effects.

**Keywords:** mechanism of action, probiotics, kids, adolescents.

### INTRODUCCION

Los beneficios terapéuticos y los mecanismos de acción de los probióticos en pacientes con enfermedad gastrointestinal han sido ampliamente demostrados (1). Afectan el ecosistema intraluminal, estimulando el sistema inmune mucosal a través de antagonismo/competencia con patógenos potenciales, modifican la composición y función de la microbiota comensal y las respuestas inmunológicas y epiteliales del huésped (2). Aunque se describen diferentes mecanismos que mejoran la salud sus beneficios comprobados son cepa específicos (3).

Los mecanismos descritos para ejercer su efecto protector

se clasifican en:

- \*\* Efectos relacionados con el sistema inmune: reforzando la barrera epitelial, disminuyendo el acceso de los microorganismos patógenos y participando en la diferenciación del sistema inmune intestinal (4). Estos mecanismos pueden ser :
  - Locales: a nivel de la luz intestinal, con disminución de la adhesión por competitividad de los diferentes patógenos, estimulación de los genes productores de mucina y liberación de metabolitos activos antibacterianos (bacteriocinas) (5). Algunas cepas de lactobacilos y bifidobacterias, solas o en combinación, han demostrado efecto antibacteriano desplazando, compitiendo o inhibiendo ciertos patógenos (ej. *E. coli*, *Clostridium difficile*) (4).
  - Sistémicos: efectos que van más allá del intestino, tales como aumento de la Inmunoglobulina A secretora, activación de macrófagos y fagocitosis, regulación de la diferenciación de los linfocitos T y secreción de citoquinas (4).
- \*\* Efectos no relacionados con el sistema inmune: modificando el pH intraluminal a través del aumento de la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los cuales permiten mantener un pH intraluminal fa-

- (1) Pediatra Gastroenterólogo., Adjunto al servicio de Gastroenterología del Hospital Domingo Luciani. Caracas
- (2) Pediatra Intensivista, Director de Postgrado de Medicina Crítica pediátrica UCV, Hospital de Niños J.M. de los Ríos. Caracas
- (3) Pediatra Adjunto del Hospital Los Samanes, Maracay. Presidente SVPP Filial Aragua.
- (4) Pediatra Gastroenterólogo, Instituto Medico La Floresta. Caracas
- (5) Pediatra Gastroenterólogo. Adjunto al Servicio de Gastroenterología. Hospital Las Garzas, Barcelona, Estado Anzoátegui

Autor corresponsal Dra. Keira Leon

Telefono: 02129080651 / Correo electrónico: keiramara@hotmail.com

vorable para conservar eubiosis. Además los AGCC resultan fuente de energía para la replicación y maduración del enterocito, favoreciendo la integridad mucosal. Por otro lado, se comportan como reguladores del equilibrio metabólico, protegiendo contra la dislipidemias y la obesidad. (6,7).

Los mecanismos de acción de los probióticos bacterias productoras de ácido láctico del genero *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*, de la levadura *Saccharomyces boulardii*, la bacteria *E. coli* Nissle 1917 y el *Streptococcus termophilus* también han sido ampliamente estudiados (8). A continuación se detallan las propiedades específicas de las cepas de los microorganismos más utilizadas en el espectro clínico de la enfermedad gastrointestinal.

### **SACCHAROMYCES BOULARDII**

Es una levadura natural no modificada genéticamente aislada de la corteza del árbol litchi en Indochina. Para su efecto terapéutico, se emplea la forma liofilizada de *Saccharomyces boulardii* como principio activo (9,10).

#### *Mecanismos de acción*

Los mecanismos de acción pueden ser clasificados en tres áreas principales:

- Acción antimicrobiana
- Acción trófica
- Acción inmunoreguladora

El mecanismo de acción mediante el cual ejerce sus efectos farmacológicos es múltiple e incluye modificación en la célula huésped de las vías de señalización implicadas en la respuesta pro-inflamatoria y en la secreción hidroelectrolítica, estimulación de la inmunidad del huésped, neutralización de las toxinas bacterianas, disminución de la adherencia de las bacterias a las células epiteliales intestinales, mantenimiento de la permeabilidad de la membrana e inhibición de la translocación de los patógenos (11).

### **USOS CLÍNICOS**

1. Profilaxis y tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos.
2. Prevención de la enfermedad recurrente asociada a *Clostridium difficile*
3. Diarrea aguda
4. Diarrea del viajero

### **SACCHAROMYCES**

#### *Saccharomyces boulardii*

Aparte de las indicaciones terapéuticas mencionadas, *S. boulardii* acredita suficiente evidencia científica en otras indicaciones, tales como diarrea asociada a nutrición enteral, enteropatía asociada al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, infección por *Helicobacter pylori* y enfermedad inflamatoria intestinal. Asimismo, hay otras patologías, tales como síndrome de intestino irritable, giardiosis y amebosis

intestinal aguda en los que *S. boulardii* también se ha investigado (12).

*Presentación disponible:* Cápsulas y sobres contienen: Liofilizado de *Saccharomyces boulardii*: 4 x 10<sup>8</sup> a 4 x 10<sup>10</sup> de células vivas 200mg.

*Dosis recomendada:* 1 cápsula o un sobre, dos veces al día.

Al ejercer un efecto local, en tubo digestivo, sin absorción a la circulación sistémica, no es necesario ningún ajuste de la dosis por razón de insuficiencia hepática o renal. No se recomienda el uso de *S. boulardii* en lactantes menores de 2 meses (13).

*Administración:* es vía oral, al ser administrado de esta manera regularmente, *S. boulardii* no se instala en el tracto gastrointestinal, sino que lo recorre manteniendo su forma viable a un nivel estable de concentración a partir del 3er día de administración. La levadura desaparece de las heces 48 horas después de interrumpir la terapia (12).

*Contraindicaciones:* No se debe administrar *S. boulardii* con medicamentos antifúngicos orales o parenterales, ni con bebidas alcohólicas. Son pocos los casos reportados en los que se ha vinculado a *S. boulardii* con cultivos de heces positivos y fungemia. En los casos documentados, todos los pacientes tuvieron un catéter venoso central permanente y es posible que su condición inmunocomprometida haya exacerbado, en algunos casos, la expresión de los síntomas (13).

La fungemia causada por *S. boulardii* desapareció, ya sea espontáneamente con la discontinuación del producto o como consecuencia del tratamiento antimicótico, y en algunos casos también fue necesario retirar el catéter. La infección del catéter durante la manipulación de los sobres o cápsulas parece ser el mecanismo etiopatogénico más probable. En consecuencia, la administración de *S. boulardii* liofilizada fue contraindicada en los pacientes con catéter venoso central permanente (13).

*Efectos adversos:* entre los que han sido descritos se encuentran mayoritariamente el estreñimiento e hipersensibilidad a alguno de sus componentes (10).

*Interacciones:* la administración concomitante de *S. boulardii* y fármacos antifúngicos en el intestino puede disminuir su eficacia. No se recomienda su administración concomitantemente con alimentos a temperatura muy elevada (> 50° C) (10).

### **LACTOBACILLUS**

Lactobacillales es una de las órdenes con mayor diversidad filogenética de bacterias productoras de ácido láctico. En general las bacterias ácido láctico (BAL) son cocos o bacilos de longitud variable, Gram positivos, no esporulados, no móviles, anaeróbicos, microaerófilos o aerotolerantes; producen ácido láctico como el único o principal producto de la fermentación de los carbohidratos (14).

En el grupo de las BAL, se han caracterizado más de 150 especies y subespecies aunque no en todas se ha logrado demostrar efectos terapéuticos en patologías específicas (15).

La cepa más estudiada de BAL es *Lactobacillus rhamnosus* GG, en la cual se han determinado diferentes mecanismos de acción para sus efectos benéficos en el humano. Más recientemente, se ha evaluado la respuesta del uso del *Lactobacillus reuteri* en patologías gastrointestinales en niños, especialmente el cólico infantil. Estos aun no se encuentran disponibles actualmente en Venezuela. A pesar de que se han hecho estudios con *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35 y con *Lactobacillus acidophilus*, hasta el momento las únicas cepas con mayor nivel de recomendación en las patologías gastrointestinales más comunes en pediatría son *Lactobacillus* GG y *L. reuteri* (5).

*Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), esta cepa está registrada en la American Type Cell Collection (ATCC) con el número 53103 (Valio Ltd Finlandia), fue aislado en 1983 originalmente a partir de muestras fecales de un adulto sano por Sherwood Gorbach y Barry Goldwin, explicando sus típicas letras del apellido GG. Inicialmente clasificados como *L. acidophilus* GG posteriormente fue reclasificado como una cepa de *L. rhamnosus* (4,16).

Mecanismo de acción:

- Defensa intestinal
- Efecto de barrera
- Modulación de la respuesta inmune
- Tolerancia inmunológica

El *Lactobacillus rhamnosus* GG se ha aislado de una microbiota intestinal humana sana, se adhieren temporalmente a la membrana mucosa y permanecen en el sitio durante una semana. También puede ser encontrado en el tracto urinario y genital. La colonización no es permanente, porque genera una respuesta inmunitaria en la mucosa que previene la colonización permanente, con el incremento de linfocitos con los cuales interactúan a nivel de los receptores linfocitarios de la inmunidad innata y otras subpoblaciones de linfocitos. Esto conlleva a la síntesis de citoquinas reguladoras con capacidad de favorecer tolerancia inmunológica e inducir una respuesta inmune frente a patógenos intestinales no comensales de la microbiota intestinal normal. Su permanencia en el tracto intestinal por más tiempo, facilita la resistencia inespecífica del huésped y la exclusión de patógenos del intestino. A estos mecanismos que contribuyen en la defensa intestinal se denominan efecto de barrera, que modifican la respuesta a los antígenos, aumenta la secreción de IgA específica frente a rotavirus. Produce además, enzimas hidrolíticas que previene o disminuye la inflamación y muerte celular programada del revestimiento de las células epiteliales intestinales. También al adherirse a las células de la mucosa, pueden competir por los nutrientes y produce una sustancia que inhibe las bacterias y cambios fecales  $\beta$ -glucuronidasa, que puede ser un marcador de metabolismo bacteriano intestinal. LGG induce la producción de óxido nítrico, afectando los mecanismos de la diarrea (4, 17).

En conclusión, LGG puede suprimir el crecimiento intestinal de un patógeno y reducir su translocación a la circu-

lación sanguínea y los órganos, mejorar las respuestas inmunitarias sistémica y local, estabilizar la barrera mucosa durante una infección, reduciendo así las infecciones y mejorando la recuperación.

*Usos clínicos y dosis:* Ha sido una de las cepas probióticas más ampliamente estudiada, utilizadas en una variedad de productos probióticos comercialmente disponibles. Los efectos beneficiosos de esta cepa han sido ampliamente estudiados en ensayos clínicos y estudios de intervención humana (18).

La dosis diaria suficiente de *L. rhamnosus* GG para provocar efectos en la salud es entre 10<sup>8</sup> y 10<sup>10</sup> ufc/día, en función del parámetro de resultados que se considere.

*Diarrea aguda*, asociada a menudo a rotavirus, a dosis de 3 x 10<sup>9</sup> unidades formadoras de colonias (UFC), dos veces al día por un máximo de 6 días (19). También se han postulado dosis de 10<sup>10-11</sup> UFC dos veces al día, 200 mg cada 8 horas o de 5 a 40 x 10<sup>9</sup> UFC. LGG ha sido suspendido en las formas de leche, solución de rehidratación oral o agua, por vía oral dos veces por día o ad libitum (según la demanda) en formulas infantiles, administradas a los pacientes, durante siete días o hasta la salida del hospital. (4, 20)

*Diarrea aguda asociada a antibióticos (DAA)* puede ser prevenida si se comienza en forma precoz, sin efectos secundarios destacables en niños previamente sanos a una dosis alta (entre 5 x 10<sup>9</sup> y 40 x 10<sup>9</sup> UFC/día). No existen datos que sugieran que los probióticos sean eficaces en el tratamiento de la DAA una vez establecida. Para la diarrea (*Clostridium difficile*), se informó el uso de 5 x 10<sup>9</sup> bacterias de LGG vivas por gramo de polvo liofilizado por vía oral en una dosis de 125 miligramos dos veces por día durante dos semanas (20-23)

*Manifestaciones alérgicas de alergia, eccema y atopía:* Hay estudios que avalan la disminución de dermatitis atópica, cese de la presencia de hematoquecia en las heces, acelerar la adquisición de tolerancia a la proteína leche de vaca cuando *Lactobacillus* GG (1.4x10<sup>7</sup> UFC/100 ml) fue incorporado a una fórmula con su proteína extensamente hidrolizada. También hay estudios que demuestran la disminución de la dermatitis atópica en lactantes cuando las madres recibieron una cápsula que contenía 1 x 10<sup>9</sup> UFC de *Lactobacillus* GG, 2 a 4 semanas previas al parto y que se continuaba durante 6 meses después del nacimiento en casos de alto riesgo de alergia (4, 24, 25).

*Dolor abdominal funcional:* 3 x 10<sup>9</sup> de LGG por vía oral dos veces por día durante cuatro semanas (20).

*Síndrome de intestino irritable:* 10<sup>10</sup> – 10<sup>11</sup> UFC, dos veces al día por 4 a 8 semanas (18,20).

Puede ser útil para disminuir el riesgo de enfermedades respiratorias en los niños que concurren a guarderías infantiles o en quienes están expuestos al riesgo de infecciones nosocomiales y también los niños que reciben 100 ml de una fórmula que contenía 10<sup>9</sup> UFC de *Lactobacillus* GG. Se están haciendo estudios evaluando la posibilidad de disminuir las exacerbaciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística. (4, 23, 26).

*Se han presentados trabajos sobre el uso de LGG para disminuir:* la frecuencia de caries dentales, disminución de actividad clínica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (28), recuperación inmunonutricional de niños desnutridos graves (28).

*Presentación:* Se consumen en muchos tipos de productos, por ejemplo en forma de cápsula (2,5, 6, 10, 15, 20 y 30 x 10<sup>12</sup> x UFC) así como en tabletas masticables (1,5 y 2,5 x 10<sup>12</sup> UFC y con recubrimiento entérico, sobres con polvo liofilizado (5 x 10<sup>12</sup> UFC y 6 x 10<sup>9</sup> UFC), contenidos en yogur y quesos, leches fermentadas o fórmulas extensamente hidrolizadas (1.4x10<sup>7</sup> UFC/100 ml).

*Seguridad:* La seguridad de *L. rhamnosus GG* se ha estudiado más extensamente que la de cualquier otra bacteria probiótica. *L. rhamnosus GG* tiene un seguro historial de uso, incluso en comidas y esto se ha documentado repetidamente en estudios experimentales y clínicos. Precaución en pacientes inmunosuprimidos y en aquellos con intestino corto (18, 24).

### **LACTOBACILLUS REUTERI**

Fue descubierto en la leche de una madre peruana y clasificado erróneamente como una cepa de *L. fermentum*. En 1980 fue identificado como una especie distinta y se le asignó el nombre de reuteri en recuerdo a su descubridor, Gerhardt Reuter. *L. reuteri* se caracteriza por sintetizar una molécula con estructura química simple a partir del glicerol, el β-proionaldehído, que recibió el nombre de reuterina y posee potente actividad antibacteriana para numerosos enteropatógenos pero que no alteraría la microbiota residente del intestino (4).

En 2008, análisis del genoma de *L. reuteri* ATCC 55730 determinó que era portador en su ADN cromosómico de un gen para una beta-lactamasa, pero que, adicionalmente, era capaz de transferir esta resistencia a antibióticos a otras bacterias de la microbiota. Posteriormente se obtuvo una cepa derivada, la cual recibió la denominación de *L. reuteri* DSM 17938. Pruebas adicionales in vitro confirmaron que las características de la cepa original de *L. reuteri*, incluso aquellas que la caracterizaban como un probiótico, se mantenían en la nueva cepa (4).

*Mecanismo de acción y usos:* Entre sus características más importantes es que posee resistencia a los antibióticos. Además mejora la respuesta inmune en el tracto intestinal, tiene efecto terapéutico en los pacientes con diarrea aguda y disminuye los efectos secundarios asociados a la terapia antibiótica para *Helicobacter pylori* (29). Su uso más importante se ha descrito en los pacientes con cólico infantil, donde su efecto parece estar relacionado con la inhibición del crecimiento de la microbiota coliforme productora de gas, mejorando el vaciamiento gástrico y modificando la percepción del dolor por mecanismos que aun no se encuentran bien definidos (30,31).

*Presentaciones disponibles y administración:* *L. reuteri* DSM 17938 se distribuye a nivel mundial en presentación de

0,2x10<sup>8</sup> UFC por gota y la dosis es 5 gotas al día por 28 días (32). Hasta ahora no está disponible en Venezuela.

*Efectos secundarios:* Se considera inocuo. Solo se ha reportado flatulencia como efecto secundario a su uso.

### **BACILLUS CLAUSII**

Es un germen Gram-positivo, estrictamente aeróbico que tolera el medio alcalino, no patógeno, móvil, flagelar, formador de esporas y como la mayoría de las bacterias del género Bacillus, lo hace en forma de barras o listones con márgenes filamentosos de aspecto blanco cremoso. De presencia ubicua incluyendo el intestino humano, está rodeado por una pared celular de buen espesor cuyo componente es un peptidoglicano. Existe en forma de bacilo incluyendo el intestino humano y en forma de spora, altamente resistente a condiciones físicas y químicas adversas. La temperatura óptima de crecimiento 40°C y pH 9,0 y se encuentra en las deposiciones del 80% de los sujetos sanos, pero en concentraciones mucho más bajas que otras bacterias intestinales, lo cual sugiere es un componente menor de la microbiota intestinal (33-35).

#### *Taxonomía*

Pertenece a la familia de los Firmicutes, de la clase Bacilos cuya orden pertenece a los Bacillales. Familia: Bacillaceae, género: Bacillus, especie: Clausii, cepa: KSM-K16. Su secuenciación genética tiene un nivel de calidad 6 y está concluido (36).

#### *Farmacocinética.*

*B. clausii* tiene mucha afinidad por sustancias o medios alcalinos –se les denomina alcalifílicas- y produce una clase de enzimas llamadas subtilisinas conocidas como proteasas de alto poder básico (37). Justamente, la naturaleza alcalifílica del organismo ha demostrado ser útil en la prevención y el tratamiento de diversos trastornos gastrointestinales (38).

*B. clausii* durante la esporulación puede conducir a efectos positivos en el tracto gastrointestinal. Se encontró que las cepas liberan compuestos antimicrobianos y modulan la actividad inmune aumentando la producción de inmunoglobulina A secretora.

La resistencia de las esporas a los antibióticos hace que sea especialmente útil para su uso en conjunto con el tratamiento antimicrobiano. Las esporas y sus formas vegetativas son resistentes a antibióticos como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos, clindamicina, tetraciclina, rifampicina y cloranfenicol (39,40).

Este microorganismo se puede encontrar en muchos ambientes alcalinos, incluyendo el suelo y el hábitat marino. Sin embargo, en forma de esporas resiste el medio ácido artificial y humano por lo menos durante 2 horas a una temperatura de 37°C, por lo que pasan al duodeno en ese lapso de tiempo, intactas. También resisten las sales biliares por 24 horas y al calor húmedo a 100°C por 20 a 30 minutos y al calor seco la supervivencia es 1000 veces mayor (41).

*Usos Clínicos:* Coadyuvante en el tratamiento de diarrea

provocada por alteraciones de la microbiota intestinal.

*Presentación comercial disponible:* Vial y cápsulas duras. Esporas de *Bacillus clausii*: 2 billones UFC. Vehículo 5ml cbp.

*Dosis recomendadas:* 1 vial cada 12 horas en lactantes y menores de 12 años. Mayores de 12 años y adultos: 1 vial o 1 capsula 3 veces al día.

*Administración:* Sólo vía oral.

*Contraindicaciones:* Hipersensibilidad a algunos de los componentes de la fórmula.

*Precaución general:* Ninguna en particular

*Efectos adversos:* Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, erupciones cutáneas y urticaria.

*Interacciones medicamentosas:* No se conocen medicamentos o alimentos que modifiquen su efecto.

## REFERENCIAS

- Ng S, Hart AL, Kamm M, Stagg A, Knight S. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:300–310
- Sander M, Guarner F, Guerrant R, Holt P, Quigley E, Sartor R, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* 2013; 62:787-796.
- Mugambi M, Musekiwa A, Lombart M, Young T, Blaauw R. Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. *Nutr J* 2012; Oct (4) 11- 81.
- Datillo A, Saavedra J. Probiotics in pediatrics: A review of concepts, mechanisms, and benefits. *Clin Nutr Highligths* 2009;5 (1):
- Cruchet S, Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F, et al. The Use of Probiotics in Pediatric Gastroenterology: A Review of the Literature and Recommendations by Latin-American Experts. *Pediatr Drugs* 2015; 17 (3): 199-216.
- Sanchez M, Panahi S, Tremblay A, Childhood Obesity: A Role for Gut Microbiota? *Int J Environ Res Public Health* 2015;12 (1): 162-175
- Escobedo G, Lopez-Ortiz R, Torres-Castro I. Gut microbiota as a key player in triggering obesity, systemic inflammation and insulin resistance. *Rev Invest Clin* 2014; 66 (5): 450-459
- Belisario J, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front Microbiol* 2015; 6: 1050
- McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16(18):2202-2222.
- Dossier Hospitalario Ultra-Levura. *Saccharomyces Boulardii* [en línea]. 2011 Disponible en: <http://www.elprobiotico.com/wpcontent/uploads/2013/10/dossier-hospitalari-ul-final>. [Fecha de consulta: 03 Jun 2015].
- Tormo Carnicé R. Probióticos. Concepto y mecanismos de acción. *An Pediatr* 2006; 4(1):30-41. Disponible en: <http://www.analesdepediatría.org/es/probioticos-concepto-mecanismos-accion/13092364>. [Fecha de consulta 03 Jun 2015];
- Buts JP. Ejemplo de un medicamento probiótico: *Saccharomyces boulardii* liofilizada. *Rev Gastroenterol* 2005; 25:176-188.
- Berni R, Cucchiara S, Cuomo R, Pace F, Papale F. *Saccharomyces boulardii*: a summary of the evidence for gastroenterology clinical practice in adults and children. *Europ Rev Med Pharm Sci* 2011; 15:809–822.
- Akhondi-Meybodi M, Rahimian M, Salmanroghani H, Ambirbeigy M, Baghbanian M, Ghelmani S. Study of the effect of probiotic *saccharomyces boulardii* on the treatment of irritable bowel syndrome. *J Biol Today's World* 2014; 3(7):152–156.
- Ramírez J, Rosas P, Velasquez M, Ulloa J, Arce M. Bacterias lácticas: importancia en alimentos y sus efectos en la salud. *Rev Fuente* 2011; 2 (7): 1-16.
- Brunser O. Las posibilidades del empleo de lactobacilos en la gastroenterología y la nutrición humana. *Rev Chil Nutr* 2013; 40 (3): 290 – 302.
- Goldstein E, Tyrrell L, Citron D. *Lactobacillus* Species: Taxonomic Complexity and Controversial Susceptibilities. *Clin Infect Dis* 2015;60 (Suppl. 2): S98-S107
- Chauhan SB, Chauhan R. Role of *Lactobacillus Rhamnosus* GG & *Saccharomyces Boulardii* in Antibiotic Associated Diarrhea. *J Prob Health* 2015; (131): 2- 5.
- Vandenplas Y, Huys G, Daube G. Probiotics: an update. *J Pediatr* 2015;91:6-21.
- Ahmadi E, Alizadeh-Navaei R, Sadegh M. Efficacy of probiotic use in acute rotavirus diarrhea in children: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med* 2015;6(4):187-195
- Panisello J. Probióticos y prebióticos en la edad pediátrica: de la evidencia a la práctica clínica. *Form Act Pediatr Atenc Prim* 2014;7(4):196 – 207
- Pérez C. Probióticos en la diarrea aguda y asociada al uso de antibióticos en Pediatría, *Nutr Hosp* 2015;31 (Supl. 1):64-67
- Szajewska H and Kotodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic - associated diarrhea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1149 – 1157
- Michail S, Boutros A. Harb R. An Update on Probiotic Safety and Efficacy. *Ann Pediatr Child Health* 2015; 3(2):1042-1049
- Martínez V. Uso de probióticos y prebióticos en las fórmulas infantiles. *Nutr Hosp* 2015;31(Supl. 1):72-77
- Canani R, Di Costanzo M, Pezzella V, Cosenza L, Granata V, Terrin G, et al. The Potential Therapeutic Efficacy of *Lactobacillus* GG in Children with Food Allergies *Pharmaceuticals* 2012; 5: 655-664
- De Araujo GV, de Oliveira J, Peixoto DM, Sarinho ES. Probiotics for the treatment of upper and lower respiratory-tract infections in children: systematic review based on randomized clinical trials. *J Pediatr* 2015; 91:413-427.
- Owaga E, Hsieh R, Mugendi B, Masuku S, Shih C, Chang J. Th17 Cells as Potential Probiotic Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Diseases *Int J Mol Sci* 2015 16: 20841-20858
- Sevilla R. Zalles L, Erostequi C, Olguin A, Sevilla G. Efecto del *Lactobacillus rhamnosus* GG en la recuperación inmunonutricional de niños desnutridos graves. *Gac Med Bol* 2011; 34 (2): 71-75
- Ojetti V, Bruno G, Ainora ME, Gigante G, Rizzo G, Roccarina D, Gasbarrini A. Impact of *Lactobacillus reuteri* Supplementation on Anti-*Helicobacter pylori* Levofloxacin-Based Second-Line. *Ther Gastroenterol Res Pract Ther* 2012. doi:10.1155/2012/740381
- Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Locatelli E, Di Gioia D, Oggero R, et al. Antagonistic effect of *Lactobacillus* strains against gas-producing coliforms isolated from colicky infants. *BMC Microbiol* 2011;11:157, 1- 7
- Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. Effects of probiotic and prebiotic on gastrointestinal motility in newborns. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60(Suppl. 6):27–31.
- Sung V, Hiscock H, Tang ML, Mensah FK, Nation ML, Satzke

- C, et al. Probiotics to improve outcomes of colic in the community: protocol for the Baby Biotics randomised controlled trial. *BMC Pediatrics* 2012;12:135: 1-11
34. Hoa NT1, Baccigalupi L, Huxham A, Smertenko A, Van PH, Ammendola S, Ricca E, Cutting AS. Characterization of *Bacillus* species used for bacteriotherapy and bacteriophylaxis of gastrointestinal disorders. *Appl Env Microbiol* 2000;66 (12): 5241-5247
  35. Dugas B1, Mercenier A, Lenoir-Wijnkoop I, Arnaud C, Dugas N, Postaire E Immunity and probiotics. *Inmunol Today* 1998; 20 (9): 387-390.
  36. Dugas B, Mercenier A, Lenoir-Wijnkoop I, Arnaud C, Dugas N, Postaire E. Immunity and probiotics. *Immunol Today* 1999; 20(9): 387-390.
  37. Hecht G. Innate mechanism of epithelial host defense. Spotlight on intestine. *Am J Physiol-Cell Physiol* 1999, 277 (3)C351-C358
  38. Kageyama Y, Takaki Y, Shimamura S, Nishi S, Nogi Y, Uchimura K, et al. Intragenomic diversity of the V1 regions of 16S rRNA genes in high-alkaline protease-producing *Bacillus clausii* spp. *Extremophiles* 2007 Jul;11(4):597-603.
  39. Senesi S, Celandroni F, Tavanti A, Ghelardi E. Molecular characterization and identification of *Bacillus clausii* strains marketed for use in oral bacteriotherapy. *Appl Environ Microbiol* 2001; 67: 834-839.
  40. Kobayashi T, Hakamada Y, Adachi S, Hitomi J, Yoshimatsu T, Koike K, et al. Purification and properties of an alkaline protease from alkalophilic *Bacillus* sp. KSM-K16. *Appl Microbiol Biotechnol* 1995; 43:473-481.
  41. Nielsen P, Fritze D, Priest G. Phenetic diversity of alkaliphilic *Bacillus* strains: proposal for nine new species. *Microbiology* 1995; 141: 1745-1761.

## USOS CLÍNICOS DE PROBIÓTICOS EN DISBIOSIS Y EN DIARREA: AGUDA, ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS Y DEL VIAJERO.

Rafael J. Santiago P (1), José Javier Díaz (2), Lourdes Rodríguez (3), Zhandra Durán (4), Digna Pinto (5), Dolores Pérez Abad (6)

### RESUMEN

La disbiosis se presenta cuando ocurre un desequilibrio en la microbiota intestinal, como consecuencia de: cambios en la alimentación, usos de antibióticos de amplio espectro, procesos inflamatorios crónicos, cirugía o radiación, el manejo se realiza con la prevención de estos factores etiológicos, uso de probióticos, prebióticos y de forma prometedora en trasplante fecal. La diarrea aguda es un problema de salud pública y los probióticos como tratamiento coadyuvante, han demostrado producir un efecto en la prevención y en el tratamiento, siendo mejor con microorganismos vivos, siendo cepa y dosis dependientes. El *Lactobacillus casei* GG, y *Sacharomyces boulardii* han demostrado disminuir la duración y la frecuencia de la diarrea aguda, similar efecto se ha demostrado en la Diarrea Asociada a Antibióticos y en la Diarrea del Viajero.

**Palabras clave:** Probiótico, Disbiosis, Diarrea Aguda, Diarrea Asociada a Antibióticos, Diarrea del Viajero, niños.

### PROBIOTIC CLINICAL USE IN DYSBIOSIS, ANTIBIOTIC ASSOCIATED AND TRAVELER'S ACUTE DIARRHEA

#### SUMMARY

Dysbiosis occurs when an imbalance in the intestinal microbiota occurs: changes in diet, use of broad-spectrum antibiotics, chronic inflammatory processes, surgery or radiation. Treatment includes preventing these etiological factors, use of probiotics, prebiotics and, in a promising way, fecal transplant. Acute diarrhea is a public health problem and probiotics as adjunctive therapy have shown a beneficial effect on prevention and treatment. Results are better with living microorganisms and effects are, apparently, strain and dose dependent. *Lactobacillus casei* GG and *Sacharomyces boulardii* have been demonstrated to decrease the duration and frequency of acute diarrhea. Similar effects have been demonstrated in antibiotic-associated diarrhea and traveler's diarrhea.

**Key words:** Probiotic, Dysbiosis, Acute Diarrhea, Antibiotic-associated diarrhea, traveler's diarrhea, children.

### USO DE PROBIÓTICOS EN DISBIOSIS

Las bacterias del tracto gastrointestinal y genital maternas son las primeras colonizadoras después del parto natural, mientras que las bacterias de la piel y el entorno parecen ser los primeros colonos tras cesárea (1). En lactantes alimentados con leche humana, la microbiota parece estar dominada por los miembros de género *Bifidobacteria*, considerado benigno y se han postulado efectos beneficiosos sobre la salud del huésped (1).

El tracto gastrointestinal saludable es hogar de una comunidad microbiana densa y diversa, está dominada por anaero-

bios obligados pertenecientes a los Phylum Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria y anaerobios facultativos del Phylum Proteobacteria, pero su estructura varía ampliamente entre diferentes personas y en diferentes sitios anatómicos a lo largo del tracto digestivo (2).

Cuando se produce un desequilibrio de la composición de la microbiota intestinal normal se denomina disbiosis y algunas enfermedades se han asociado con cambios en la composición de ésta. El riesgo se incrementa con diferentes condiciones clínicas como, extremos de edad, comorbilidad, uso y duración de antibióticos de amplio espectro oral, episodios anteriores de diarrea asociada a antibióticos y hospitalización (3); cambios en la dieta, cirugía mayor abdominal y radiación también están relacionados, dando como resultado alteraciones en la microbiota normal, esto puede originar sobrecrecimiento bacteriano con la posibilidad de colonizar patógenos externos. El crecimiento excesivo de estas bacterias podría conducir a posterior translocación de bacterias no patógenas comensales y su supervivencia en sitios distantes extraluminal, tales como los ganglios linfáticos mesentérico (4).

No existe especie o grupo de especies, que sea aceptada universalmente como un biomarcador definitivo de disbiosis, la variación interindividual en la composición de la microbiota es una característica común y se puede alterar en numerosos procesos, siendo más evidente en las enfermedades del tracto gastrointestinal. Sin embargo, existe evidencia que la vincula con trastornos generales: diabetes, obesidad, síndrome metabólico, asma, enfermedades cardiovasculares y atopia (1).

- (1) Gastroenterólogo Pediatra. Profesor de Fisiología y Patología Digestiva. Coordinador Docente de Postgrado de Pediatría, Escuela de Medicina Extensión Valera. Universidad de Los Andes. Hospital Universitario de Valera, "Dr. Pedro Emilio Carrillo". Valera, Estado Trujillo.
- (2) Gastroenterólogo Pediatra. Clínica del Niño Mérida, Estado Mérida.
- (3) Pediatra Puericultor MPPE – Zona Educativa del Estado Sucre. Policlínica Sucre. Cumaná, Estado Sucre.
- (4) Pediatra Puericultor. Especialista en Lactancia Materna y Bancos de Leche Humana. Coordinadora del Banco de Leche Humana. Hospital Universitario Ruíz y Páez. Ciudad Bolívar, Estado Bolívar.
- (5) Pediatra Puericultor. IPASME-PODELCA. Tucupita, Estado Delta Amacuro.
- (6) Pediatra Puericultor. Clínica Profertil. Barcelona, Estado Anzoátegui.

Autor corresponsal: Dr. Rafael José Santiago Peña  
Teléfono: 0424 -7484861 / Correo: rafaeljsantiagoop@yahoo.com

A pesar de la variación interindividual de la microbiota, la reducción de la diversidad bacteriana es una característica recurrente de la disbiosis y se ha demostrado que es severa en la diarrea asociada a antibiótico y enfermedad por *Costridium difficile*, pudiendo tener importante impacto en la gama y el volumen de los metabolitos que son producidos por las bacterias en el colon, como la producción reducida de ácidos grasos de cadena corta (1).

Teniendo en cuenta los efectos antiinflamatorios postulados del butirato, es posible que su agotamiento en disbiosis pueda ser un factor que contribuye a la inflamación (1). Las bacterias anaerobias productoras de butirato están significativamente reducidas en infección nosocomial y diarrea por *C. difficile*; las anaerobias pueden reforzar barreras de defensa colónica mediante el aumento de los niveles de péptido antimicrobiano y producción de mucina. Por lo tanto, para la diarrea nosocomial, el agotamiento de los organismos productores de butirato puede resultar en disfunción epitelial y aumento de la carga osmótica dentro del lumen intestinal, llevando a la diarrea (5).

La inflamación puede ser un factor clave del fracaso para resolver disbiosis. Los niveles elevados de bacterias patógenas crean una situación donde un ciclo proinflamatorio es generado, estos ciclos necesitan ser rotos con el fin de interrumpir la disbiosis y restaurar la homeostasis (1,6). Las opciones terapéuticas potenciales prometedoras son:

1. Tratamiento con antimicrobianos: muchos antibióticos de amplio espectro pueden tener efectos no deseados sobre la microbiota intestinal. Antibióticos selectivo sobre bacterias patógenas, como es la fidaxomicina (macrólido), se ha utilizado con éxito en el tratamiento de *C. difficile* relacionadas a disbiosis, con tasas de curación similares a los obtenidos con antibióticos de amplio espectro. En otros trastornos relacionados con disbiosis como enfermedad inflamatoria intestinal el uso de antibiótico es una herramienta terapéutica (1).

2. Probióticos: Eliminar las especies perjudiciales del intestino, manipulando la microbiota por inoculación o reforzar el crecimiento de especies benéficas con probióticos es una forma potencial de alcanzar estos objetivos. Preparaciones probióticas con mezclas de bacterias como los *Lactobacilos* y las *Bifidobacterias* y levaduras como *Saccharomyces* (1).

La evidencia actual sobre la eficacia de los probióticos es variable y es confusa por el hecho de que los regímenes de tratamiento a través de diferentes estudios son altamente heterogéneos, con diferentes especies/variedades, dosis, duración de tratamiento y administración, a eso se asocia la alteración de la colonización e invasión de patógenos, muchos probióticos colonizan al huésped sólo transitoriamente. Sin embargo, hay cierta evidencia que sugiere que los probióticos específicos pueden ser las opciones de tratamiento eficaz para los trastornos relacionados con disbiosis. Los recientes meta-análisis de ensayos controlados aleatorios sugieren cierta eficacia de los probióticos en la prevención de la enterocolitis

necrosante en recién nacidos y en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos (1).

Estudios en los países escandinavos en los últimos diez años en síndrome de intestino irritable, enfatizan el papel de los probióticos en la modulación de la microbiota intestinal y como consecuencia en la regulación de la motilidad y la hipersensibilidad del tracto digestivo, siendo estos estudios diferentes en diseño, dosis y duración del probiótico, algunos estudios muestran mejoría de los síntomas (6).

Los intentos para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal con probióticos han generado resultados mixtos y actualmente, no hay ninguna evidencia concluyente para apoyar su uso para estos trastornos. Se han sugerido preparados de probióticos que contengan los miembros de las bacterias anaerobias obligatorias que forman la mayor parte de la microbiota saludable (7).

Las correlaciones entre la microbiota intestinal y el cambio en la composición corporal indican que los probióticos pueden influir en el metabolismo energético en la obesidad, desempeñando un papel importante en la prevención de la producción de endotoxinas, que puedan conducir a disbiosis de la microbiota asociada a la obesidad (7).

3. Prebióticos: la respuesta de la microbiota intestinal a las intervenciones dietéticas está influenciada por la composición de la microbiota predominante y en cierta medida, las respuestas pueden ser específicas al individuo. Una ventaja potencial podría ser la disminución en el tiempo de tránsito intestinal y por lo tanto, reducir la exposición de la luz intestinal a compuestos tóxicos o nocivos (1).

4. Trasplante fecal: también conocido como bacteroterapia fecal, el objetivo de esta terapia es reemplazar o reponer la microbiota intestinal de un individuo enfermo mediante el trasplante de la microbiota de un donante sano, han reportado una tasa de éxito del 90 % cuando el trasplante fecal se utiliza para tratar infección refractaria por *C. difficile* (1,8).

## USO DE PROBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN DE DIARREA AGUDA

La Organización Mundial de la Salud recomienda lactancia humana exclusiva durante los primeros seis meses de vida, ésta promueve el desarrollo de la microbiota intestinal del lactante que contribuye en la prevención de enfermedades comunes en la infancia como los son las infecciones gastrointestinales, respiratorias y prevención de alergia (9).

Debido a las diferencias en la composición entre la leche humana y la fórmula infantil estándar, existe un amplio consenso en que la composición de la microbiota gastrointestinal difiere, dependiendo del tipo de alimentación. La cantidad de bifidobacterias es significativamente mayor en los lactantes alimentados con leche humana (10). En 1906, Tissier observó que gran colonización fecal por bifidobacterias ejercía efecto protector contra el desarrollo de diarreas. En general, las bacterias lácticas aisladas de leche humana parecen mostrar un gran potencial para colonizar y/o para producir sustancias an-

timicrobianas en las mucosas (11-13).

El uso de probióticos en prevención de diarrea es promisorio, Shirota en un estudio controlado, doble ciego realizado en la India, que incluyó una población mayor de 3000 pacientes entre 1 y 5 años de edad que recibieron *Lactobacillus casei*, demostró la reducción de los episodios de diarrea en un 14 % (14). Tres grandes ensayos controlados aleatorios (ECA) proporcionaron evidencia de un efecto modesto, estadísticamente significativo, pero de dudosa importancia clínica, con algunas cepas probióticas (*L. casei* GG, *L. reuteri* y *B. lactis*) en la prevención de la diarrea adquirida en la comunidad (15). Estudios posteriores, evidenciaron que los probióticos producen un modesto beneficio en la prevención de las infecciones gastrointestinales agudas en lactantes y niños sanos (16).

Se ha demostrado que la levadura probiótica *S. boulardii* es más eficaz que los alimentos fermentados (17) y puede reducir hasta 50 % un nuevo episodio de diarrea en los 2 meses posteriores a su administración durante un cuadro de diarrea aguda (18). *Lactobacillus rhamnosus* GG se asoció con una reducción en la duración y gravedad de la diarrea (19,20). Algunos estudios indican la necesidad de establecer la duración, cepa y dosis del probiótico para evaluar su actividad clínica.

#### USO DE PROBIÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE DIARREA AGUDA

El uso de probióticos es siempre controversial, y aunque es un tema de actualidad, su indicación ha sido evidenciada desde los tiempos antiguos; en Roma (76 d.C.), Plinio ya recomendaba el uso de leche fermentada para el tratamiento de la diarrea aguda (21-23).

El creciente conocimiento sobre la relación entre el microbioma intestinal y la salud humana, ha incrementado el interés por los probióticos (24). Los microorganismos utilizados como probióticos, incluyen a la levaduras *Sacharomyces cerevisiae* y especialmente, a bacterias de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, aunque algunas formulaciones pueden incluir algunas cepas de *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Propionibacterium*, *Bacillus* y *Escherichia*. El uso preferencial de *Lactobacillus* y bifidobacterias se debe por una parte, a que se les considera avirulentos y de hecho, muchas especies gozan del estatus GRAS (Generally Recognized As Safe) de la FDA; por otra parte, que son los organismos que más se han empleado en las pruebas de aptitud probiótica y en consecuencia, sus propiedades beneficiosas están más contrastadas (25). Estos géneros pertenecen al grupo de bacterias ácido lácticas, por su capacidad de producir ácido láctico (ver Tabla 1). También se describen otras bacterias y levaduras, como por ejemplo *Sacharomyces boulardii*.

La indicación de probióticos en enfermedades gastrointestinales se ha basado en que pueden modificar la composición de la microbiota y actuar contra los patógenos entéricos.

Tabla 1. Principales bacterias de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* usadas como probióticos

<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>
<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. bifidum</i>
<i>L. delbrueckii bulgaricus</i>	<i>B. infantis</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. animalis</i>
<i>L. rhamnosus</i> GG	<i>B. brevis</i>
<i>L. reuteri</i>	<i>B. longum</i>
<i>L. plantarum</i>	<i>B. adolescentes</i>

Fuente: Manrique Vergara et al, 2014 (26).

En cuanto a los puntos potenciales de modificación de las alteraciones fisiopatológicas de las diarreas mediante probióticos se destacan:

- Corregir alteraciones de microbiota intestinal
- Reforzar la barrera intestinal
- Evitar la translocación bacteriana
- Impedir la adhesión de patógenos a las células del epitelio mucoso intestinal
- Producir inmunomodulación e inmunostimulación local y sistémica
- Corregir la dismotilidad (26,27).

Múltiples estudios y meta análisis que evalúan el uso de probióticos en la gastroenteritis aguda, se identificó un efecto significativo en relación con la duración media de la diarrea, disminución del riesgo de diarrea de 4 días o más y disminución de la frecuencia de evacuaciones para el segundo día. El efecto es cepa específico y solamente está demostrada para *Lactobacillus casei* GG, *Lactobacillus reuteri* y *Sacharomyces boulardii*. No se observaron diferencias significativas del efecto entre los tres tipos de probióticos, lo que demuestra su equivalencia terapéutica (28).

Otro estudio reportó efecto beneficioso, estadísticamente significativo y clínico moderado de *Lactobacillus* GG, en su mayoría y *S. boulardii* en el tratamiento de la diarrea acuosa aguda y en particular, principalmente en las producidas por Rotavirus, reduciendo en un día la duración de la diarrea, el efecto es dependiente de la cepa y de la dosis (29).

Ensayos Controlados Aleatorios (ECA) con *L. reuteri* DSM 17938 y *L. reuteri* ATCC 55730, en niños hospitalizados de 3 a 60 meses; en comparación con el placebo o ningún tratamiento, demostraron reducción de la duración de la diarrea y aumento de la probabilidad de curación en el día 3. De igual manera tres ECA, señalan que en comparación con placebo, la administración de *Lactobacillus rhamnosus* GG durante la estancia hospitalaria se asoció con tasas significativamente más baja de diarrea y gastroenteritis por Rotavirus (10, 30, 31).

Un ECA abierto en niños paquistaníes con gastroenteritis aguda se demostró que con el uso de *S. boulardii* durante 5 días redujo significativamente la frecuencia de las evacuaciones y duración de la diarrea (3.5 vs 4.8 días, p = 0,001) 0

% (18). Los probióticos parecen tener claros efectos en la reducción, duración y frecuencia de la diarrea aguda, con equivalencia terapéutica entre *Lactobacillus casei* GG, *Lactobacillus reuteri* y *Saccharomyces boulardii* siendo más efectivos los microorganismos vivos (31).

Una mezcla de *L. acidophilus*, *B. bifidum* (*B. lactis*) y *L. bulgaricus* no disminuyó la duración de la diarrea. Dos metaanálisis concluyeron que la mayoría de los estudios se realizaron en el mundo desarrollado, y que LGG, *L. acidophilus* y *L. bulgaricus* no tenía eficacia (30).

Los microorganismos vivos disminuyeron significativamente la duración de la diarrea frente a los muertos. Los probióticos que han demostrado claramente su eficacia son fundamentalmente *Lactobacillus rhamnosus* GG y *S. boulardii*. Este efecto parece ser dosis dependiente, siendo más eficaces las dosis más elevadas y más útiles cuando se emplean precozmente en el curso de la diarrea (21).

La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología, y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) recomienda considerar el uso de LGG y *Saccharomyces boulardii*, junto con la terapia de rehidratación, en niños con diarrea aguda. Recomendación débil para *L. reuteri* DSM 17938 y para *L. acidophilus* LB (cepa de probiótico inactivada por el calor) (30-34).

En la Tabla 2 se registran los probióticos y las dosis recomendadas en las guías de práctica clínica de la ESPGHAN (13). La segunda versión de la Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana ha realizado una gradación de la evidencia para el articulado de las recomendaciones, sistema GRADE (clasificación de las recomendaciones de la evaluación, desarrollo y grupo de trabajo de evaluación) y se establecen en función de la calidad metodológica de los estudios, la consistencia de los resultados entre los estudios, el nivel de extrapolabilidad, el balance riesgo beneficio y el análisis costo beneficio. Dispone de 4 categorías de la calidad de la evidencia (alta, moderada, baja y muy baja) y 2 categorías de la fuerza de la recomendación (fuerte o débil) (32).

Tabla 2. Probióticos para tratamiento de la gastroenteritis aguda

Probióticos con recomendación	Calidad de evidencia	Recomendación	Dosis Positiva
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Baja	Fuerte	≥ 1010 UFC/día (5-7días)
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Baja	Fuerte	250-750mg/día (5-7días)
<i>Lactobacillus reuteris</i> DSM17938	Muy baja	Débil	108 a 4 x 108 (5-7días)
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LB (inactivado por calor)	Muy baja	Débil	Min: 5 dosis de 1010 UFC >48h Max: 9 dosis de 1010UFC (4,5d)

Fuente: Guarino A et al, 2014 (32).

### USO DE PROBIÓTICOS EN LA DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS (DAA)

La diarrea asociada con antibióticos (DAA) se define como un cuadro diarreico que ocurre en relación a la administración de antibióticos (34). Los antibióticos pueden dar

lugar a diarrea por dos mecanismos: el primero es su propio efecto tóxico directo en el intestino, y el segundo, una alteración de la microbiota intestinal, reduciéndose ciertas poblaciones de bacterias intestinales con funciones particulares sobre el metabolismo de los carbohidratos o permitiendo que puedan multiplicarse bacterias resistentes que producen la diarrea, el *Clostridium difficile* es parte de la microbiota intestinal, en condición de disbiosis causa síntomas como: diarrea leve o aguda, disentería y enfermedad pseudomembranosa (35).

La diarrea asociada a antibióticos puede aparecer desde pocas horas de iniciado el tratamiento antibiótico hasta dos a seis semanas de terminado el tratamiento (36). Cualquier antibiótico puede causar esta afección. Entre los fármacos responsables del problema la mayoría de las veces se encuentran: la clindamicina, ampicilina, amoxicilina y cefalosporinas (independientemente de la vía de administración) (35).

Meta-análisis de 19 estudios aleatorizados, demuestra que los probióticos reducen de forma significativa el riesgo de desarrollar diarrea asociada a la toma de antibióticos en 52 % (p <0,001) (37). Este beneficio aumenta cuando la toma de probióticos comienza en las primeras 72 horas del tratamiento antibiótico, las especies que se han evaluado están *L. rhamnosus*, *L. acidophilus* y *S. boulardii* (8). Estudio realizado en Polonia, quienes recibieron tratamiento antibiótico con adición de 250 mg de *Saccharomyces boulardii* o placebo, reduciendo significativamente la prevalencia de diarrea el grupo que recibió el probiótico 8 % frente a 23 % de los que reciben placebo (p <0,001) (38). Un estudio diseñado para evaluar el impacto de los probióticos en el tratamiento contra *Helicobacter pylori*, evidencio que el grupo que recibió probióticos (*Bacillus clausii*) en conjunto con la triple terapia, presento menor incidencia de diarrea que los del grupo control (solo triple terapia) (p<0,00001) (41).

Morales González y colaboradores afirmaron "Se ha comprobado que la toma de agentes probióticos reduce la incidencia de diarrea por antibióticos" (35). Se ha planteado que en humanos el mecanismo protector de los probióticos se asocia a la producción de ácidos orgánicos, bacteriocinas y péptidos, que interferirían con la acción de patógenos gastrointestinales y al efecto inmunoestimulante e inmunomodulador ya descrito (39,40). Otro autor concluye que a pesar de la heterogeneidad en la cepa del probiótico, la dosis y la duración, así como en la calidad de los estudios, las pruebas generales sugieren un efecto protector de los probióticos en cuanto a la prevención de la DAA (42). La combinación de probióticos con antibióticos disminuyen el riesgo de diarrea asociada (43). Sin embargo, por el momento no se dispone de estudios concluyentes para recomendar de manera rutinaria el empleo conjunto de probióticos y antibióticos, aunque algunas cepas, principalmente

*Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus* GG, han demostrado su eficacia disminuyendo la incidencia de DAA.

Hay un expreso señalamiento en la Guía Práctica de Probióticos y Prebióticos de la Organización Mundial de Gastroenterología (44) con respecto que en la diarrea asociada a los antibióticos, existen fuertes evidencias de la eficacia de *S. boulardii* o *L. rhamnosus* GG en adultos o niños que reciben antibióticos. La investigación reciente indicó la eficacia de *L. casei* DN-114 001 en pacientes adultos hospitalizados para la prevención de la diarrea asociada a los antibióticos y diarrea por *C. difficile* (44), sin embargo es prematuro establecer conclusiones acerca de la eficacia y la seguridad de otros agentes probióticos para la DAA en los niños (42).

### USO DE PROBIÓTICOS EN LA DIARREA DEL VIAJERO

La diarrea aguda es la enfermedad más común que afecta a los viajeros que van a regiones del mundo de bajos recursos. Aunque la mejoría de la higiene ha reducido el riesgo, en muchos destinos, sigue siendo alto, del 10 a 40 % (45) y genera grandes impactos en la salud y en la economía (30), para la Sociedad Internacional de Medicina del Viajero (ISMT), la diarrea del viajero es la enfermedad más común, relacionada con los viajes en los niños (46). Se reportan 12 millones de casos cada año y las tasas varían de 5 a 50 %, dependiendo del destino, siendo los países ecuatoriales los poseedores de las tasas más altas; generalmente ocurre como casos esporádicos, pero se pueden producir brotes, en grupos de viajeros ubicados juntos (47). El sur de Asia, África occidental y central siguen siendo los destinos con mayor riesgo; las tasas han ido disminuyendo en América del Sur, en el este y sudeste de Asia, en África del Norte, los riesgos estimados varían desde intermedio a riesgo alto (45).

Además del destino y la duración de la exposición, el estilo del viaje en particular y del presupuesto disponible para el mismo, se consideran factores de riesgo. La diarrea del viajero suele transmitirse por alimentos o agua contaminada. Las bacterias enteropatógenas son las más importantes agentes etiológicos, en orden decreciente: *Escherichia coli* enterotoxigénica, enteroadherente, enteroadherente, los virus Norwalk, Rotavirus, especies de *Salmonellas*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Bacteroides fragilis* y especies de *Vibrio* y parásitos (*Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*), *Cryptosporidium* y especies de *Microsporidium* (42,47).

El tratamiento comprende medidas preventivas tales como: evitar los alimentos y bebidas que puedan estar contaminados, el lavado de manos frecuente (da protección muy modesta); la disminución probablemente se refleja mas por las prácticas de saneamiento en los establecimientos de comida (42,47), es importante, la elección adecuada de los restaurantes, evitando los bufets (45).

El uso de probióticos se ha evaluado en la prevención de la diarrea del viajero, meta-análisis de 12 ECA de varios pro-

bióticos (incluyendo *S. boulardii*, lactobacilos y las mezclas de diferentes cepas de probióticos) para la prevención de la diarrea del viajero, encontró una reducción significativa en el riesgo (RR=0,85, 95 % un intervalo de confianza (CI) 0,79-0,91) (48). Se reportan efectos beneficiosos con el uso de *S. boulardii* en términos de reducción de la incidencia de la diarrea, que ha demostrado ser dependiente de la dosis y de la localización geográfica (30); en viajeros que recibieron *S. boulardii* a dosis de 250 mg/día, comenzando el tratamiento 5 días antes de viajar y durante todo el viaje, la incidencia fue de 34 % en comparación con 43 % en los pacientes que recibieron placebo, y para dosis de 1 gr/día de 39 bajó a 29 % (47,48); en otro estudio realizado con *S. boulardii*, la diarrea del viajero se desarrolló en el 43 % de los pacientes que recibieron placebo y significativamente menos en los que recibieron la dosis baja de *S. boulardii* 34% y los que recibieron dosis más alta *S. boulardii* 32 % (47).

Otros dos ECA controlados con placebo doble ciego concluyen que preparados con *L. rhamnosus* GG durante 1-2 semanas, podría prevenir la diarrea del viajero, mostrándose reducción del 11,8 % en la incidencia de la misma, con un efecto diferencial dependiente de la ubicación de los viajes (30,48). Otro estudio publicado que hizo seguimiento a viajeros finlandeses hacia Turquía mostró que, en 1 de 2 hoteles, donde recibían *Lactobacillus* GG le confirió una tasa significativa de protección, de 39,5 y 27,9 %, en las semanas 1 y 2 del estudio, respectivamente. En el otro hotel, no se observó ninguna protección con el consumo de *Lactobacillus* GG. (49). *Lactobacillus rhamnosus* (LGG), ha demostrado que disminuye la diarrea del viajero, sin embargo, preparaciones con probióticos no viables de *Lactobacillus*, no tienen efectividad (50). Ensayos que utilizaron *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) mostraron resultados negativos en la prevención de la diarrea del viajero (30). Mezcla de cepas de probióticos redujo significativamente la incidencia de diarrea del viajero a turistas que viajaban a Egipto, de 71 % en el grupo placebo al 43 % en el grupo con el tratamiento (51).

Aunque los probióticos pueden ser útiles en el tratamiento de la diarrea aguda infantil, su papel en el tratamiento de la diarrea del viajero no ha sido establecido; hay muy pocos estudios bien diseñados disponibles para hacer recomendaciones (45). Probaron *S. cerevisiae* (Alemania), ó *S. boulardii* (fuera de Alemania), para el tratamiento de los viajeros que habían desarrollado diarrea del viajero en Túnez. Se les dio de manera aleatoria 600 mg de *S. cerevisiae* durante cinco días, de 60 pacientes, 43 completaron el ensayo, pero la duración de la diarrea no fue significativamente diferente. Ningún otro ensayo se ha hecho para el tratamiento de la diarrea del viajero utilizando *S. boulardii*. Los estudios, aún cuando son limitados, indican que los probióticos pueden ser más eficaces en prevenir la diarrea del viajero, en lugar de su tratamiento, una vez que se vuelve sintomática (47).

## REFERENCIAS

1. Walkera AW, Lawley TD. Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis. *Pharmacol Res* 2013; 69: 75–86.
2. Pham TA, Lawley TD. Emerging insights on intestinal dysbiosis during bacterial Infections. *Curr OpMicrobiol* 2014; 17: 67–74.
3. Robles Alonso V, Guarner F Linking the gut microbiota to human health. *Br J Nutr* 2013; 109: S21–S2.
4. Wang H, Zhang W, Zuo L, Dong J, Zhu W, Li Y, et al. Intestinal dysbacteriosis contributes to decreased intestinal mucosal barrier function and increased bacterial translocation. *Letters in Applied Microbiology* 2013; 58: 384-392.
5. Antharam VC, Li, EC, Ishmael A, Sharma A, Mai V, Rand KH, et al. Intestinal Dysbiosis and Depletion of Butyrogenic Bacteria in *Clostridium difficile* Infection and Nosocomial Diarrhea. *J Clin Microbiol* 2013; 51(9): 2884–2892.
6. Banquet Jiménez M. Treatment of irritable bowel syndrome with probiotics. An etiopathogenic approach at last?. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101(8): 553-564.
7. Lee SJ, Bose S, Seo J, Chung W, Lim CHY, Kim H. The effects of co-administration of probiotics with herbal medicine on obesity, metabolic endotoxemia and dysbiosis: A randomized doubleblind controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2014; 33: 973-981.
8. Landy J, Al-Hassi HO, McLaughlin SD, Walker AW, Ciclitira PJ, Nicholls RJ, et al. Review article: faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:409–415.
9. OMS-UNICEF. Estrategia mundial para la Alimentación del Lactante y del niño pequeño.e maternidad. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2002. [Consultado 20/11/15] Disponible en: [www.who.int/nutrition/publications/gi\\_infant\\_feeding\\_text\\_spa.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/gi_infant_feeding_text_spa.pdf)
10. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. Análisis del desarrollo de la flora intestinal en los lactantes alimentados con fórmula y mediante el uso de métodos de identificación y detección molecular. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 61-67.
11. Martín R, Olivares M, Marín ML, Fernández L, Xaus J, Rodríguez JM. Probiotic potential of 3 lactobacilli strains isolated from breastmilk. *J Human Lact* 2005 ;21:8-17.
12. Martín R, Jiménez E, Olivares M, Marín ML, Fernandez L, Xaus J, Rodríguez JM. Lactobacillus salivarius CECT 5713, a potential probiotic strain isolated from infant feces and breastmilk of a mother-child pair. *Int J Food Microbiol* 2006; 112:35-43.
13. Beasley SS, Saris, PEJ. Nisin-producing *Lactococcus lactis* strains isolated from human milk. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 5051-5053.
14. Sur D, Manna B, Niyogi SK, Ramamurthy T, Palit A, Nomoto K, et al. Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum. *Epidemiol Infect* 2010; 30:1-8.
15. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42:454-475.
16. Thomas DW, Greer FR, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics* 2010; 126:1217-1231.
17. Kurugöl Z, Koturoğlu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Pediatr* 2005; 94:44-47.
18. Billoo AG, Memon MA, Khaskheli SA, Murtaza G, Iqbal K, Shekhani M, Siddiq A. Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *World J Gastroenterol* 2006; 12(28):4557-4560.
19. Eren M, Dinleyici EC, Vandenplas Y. Clinical efficacy comparison of *Saccharomyces boulardii* and yogurt fluid in acute non-bloody diarrhea in children: a randomized, controlled, open label study. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82: 488-491.
20. Guarino A, Lo Vecchio A, Canani RB. Probiotics as prevention and treatment for diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25:18-23.
21. Vandenplas V, De Greef E, Devreker T, Veereman-Wauters G, Hauser B. Probiotics and prebiotics in infants and children. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15:251-262.
22. Floch Martin H. Recommendations for Probiotic Use in Humans-A 2014 Update. *Pharmaceuticals* 2014;7(10):999-1007.
23. Floch MH, Walker WA, Madsen K, Sanders ME, Macfarlane GT, Flint HJ, et al. Recommendations for Probiotic Use-2011 Update. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:S168-171.
24. Álvarez Calatayud G, Apiroz F. Empleo de probióticos y prebióticos en atención primaria. *Nutr Hosp* 2015; 31(1): 59-63.
25. Rodríguez JM. Probióticos: del laboratorio al consumidor. *Nutr Hosp* 2015; 31(1):33-47.
26. Manrique Vergara D, Carreras Ferrer I, Ortega Anllo E, González Sánchez ME. Probióticos; más allá de la salud intestinal. *Nutr hosp* 2014; 30(2):63-67.
27. Tojo Sierra R, Álvarez Calatayud G. Simposio sobre probióticos y prebióticos en pediatría. IV Workshop Probióticos, Prebióticos y Salud: Evidencia Científica. *Nutr Hosp* 2013; 28(1):3-70:37.
28. Allen SJ, Martínez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD003048.
29. Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhoea. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 (1):49-53.
30. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F, et al. The Use of Probiotics in Pediatric Gastroenterology: A Review of the Literature and Recommendations by Latin-American. *Paediatr Drugs* 2015; 17(3):199-216.
31. Salazar-Lindo E, Polanco Allue I, Gutierrez Castellon P y Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la diarrea aguda. Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana sobre el manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: tratamiento farmacológico. *An Pediatr (Barc)* 2014; 80(1):15-22.
32. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel, Lo Vecchio A. Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59:132-152.
33. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. On Behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics, Use or Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58(4):531-539.
34. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346:334-340.
35. Morales S., Navazo L. Diarrea por antibióticos. *Rev Esp Enf Digest* 2006; 98 (7): 550-559. [Citado 11 de abril 2015] Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-01082006000700008&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082006000700008&lng=es).

36. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de America. Colitis pseudomembranosa. [Actualizado 15 mayo 2014]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000259.htm> [Consultado el 11 abril 2015].
37. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhea: a meta-analysis of masked, randomized placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(6):374-382.
38. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(5):583-590.
39. De Roos NM, Katan MB. Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism, and carcinogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:405-411.
40. Gill HS, Rutherford KJ, Cross MI, Gopal PK. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 833-839.
41. Salvatierra A, Gutiérrez J. Experiencia clínica con el uso de probiótico en pacientes pediátricos infectados con *Helicobacter pylori* en Venezuela. *Rev Fac Med UC* 2012 (comunicación personal)
42. Johnston B, Goldenberg J, Vandvik P, Sun X, Guyatt G. Probióticos para la prevención de la diarrea asociada con antibióticos en niños (Revision Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827
43. Szajewska H, Wanke, M Patro B. Meta-analysis: the effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:1079-1087.
44. Organización Mundial de Gastroenterología (OMGE). Guías prácticas: Probióticos y Prebióticos 2008. Disponible en: [www.worldgastroenterology.org/.../19\\_probioticos\\_prebioticos\\_es.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/.../19_probioticos_prebioticos_es.pdf). [Fecha de consulta: 11 abril 2015].
45. Steffen R, Hill D, DuPont H. Traveler's Diarrhea. A Clinical Review. *JAMA* 2015; 313 (1):71-80.
46. Hagmann S, Leshem E, Fischer P, Stauffer W, Barnett E, Christenson J. Preparing Children for International Travel: Need for Training and Pediatric-Focused Research. *J Travel Med* 2014; 21:377-383.
47. Mc Farland L. Systematic Review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16(18):2202-2222.
48. Goldin BR, Gorbach SL. Clinical Indications for Probiotics: An Overview. *CID* 2008; 46 (2):96-100.
49. Pasariello A, Agricole P, Malfertheiner P. A critical appraisal of probiotics (as drugs or food supplements) in gastrointestinal diseases. *Curr Med Res Op* 2014; 30 ( 6):1055-1064.
50. Graves N. Acute Gastroenteritis. *Prim Care Clin* 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2013.05.006>. [Fecha de consulta: 15 abril 2015].
51. Wolvers D, Antoine JM, Myllyluoma E, Schrezenmeir J, Szajewska H, Rijkers G. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics *J Nutr* 2010. Disponible en: <http://jn.nutrition.org/cgi/content/full/jn.109.113753/DC1>. [Fecha de consulta: 23 marzo 2015].