

# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA



Órgano oficial de la Sociedad Venezolana  
de Puericultura y Pediatría

Volumen 79  
Número 1, Enero - Marzo 2016

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. 79, N°1

Enero - Marzo

2016

### **EDITORIAL:**

#### **DISCURSO DEL DÍA DEL PEDIATRA 2016**

Huniades Urbina ..... 1

### **ARTÍCULOS ORIGINALES:**

#### **DETECCIÓN TEMPRANA DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO Y FENILCETONURIA A TRAVÉS DEL CRIBADO NEONATAL EN EL ESTADO COJEDES**

Yudexis Danielis De Gouveia Roche, Carmen Elizabeth Márquez Herrera,  
Luisa Angela Carniato Pérez. .... 3

#### **PARCHE DE CORDÓN UMBILICAL VERSUS CIERRE PRIMARIO CONVENCIONAL EN GASTROSQUISIS Y ONFALOCELE**

Alejandro José Hernández Rivero. .... 8

### **CASO CLÍNICO:**

#### **SÍNDROME DE FANCONI- BICKEL. PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.**

Janice Verónica Mihic Díaz, María del Valle Pereira Rojas,  
Morella Vegas, Manuel Nicolás Villarroel. .... 15

#### **VALGANCICLOVIR EN LA PÚRPURA TROMBOPÉNICA ASOCIADA A INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS.**

Sara Díaz Martín, Sofía María Cesín González, José Miguel Sequí Canet ..... 19

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

#### **USOS CLÍNICOS DE LOS PROBIÓTICOS: MALABSORCIÓN DE LACTOSA, CÓLICO DEL LACTANTE, ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL, ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE, HELYCOBACTER PYLORI**

María J. Castro, Idabelis Arias, Fabiola Barboza, Darfel Lorena Duque, Daniel Villalobos ..... 22

#### **USOS CLÍNICOS DE LOS PROBIÓTICOS**

Ricnia Vizcaíno, Coromoyto Macias-Tome, Julio C. Márquez S, Anet Morales, Noema Torres ..... 29

#### **ESQUEMA DE INMUNIZACIONES PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES DE VENEZUELA RECOMENDACIONES PARA 2016-2017**

#### **SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA**

Juan T. Carrizo Ch, Adelfa Betancourt, Jacqueline de Izaguirre, Yecenia Pérez,  
Tatiana Drummond, Dina Figueroa, Alejandro Rísquez, José Levy ..... 41

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

VII



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## CONTENTS

Vol. 79, N° 1

January - March

2016

### **EDITORIAL:**

#### **PEDIATRICIAN'S DAY 2016 SPEECH**

Huniades Urbina ..... 103

### **ORIGINAL ARTICLES:**

#### **EARLY DETECTION OF PHENYLKETONURIA AND CONGENITAL HYPOTHYROIDISM WITH NEWBORN SCREENING**

Yudexis Danielis De Gouveia Roche, Carmen Elizabeth Márquez Herrera,  
Luisa Angela Carniato Pérez. .... 3

#### **UMBILICAL CORD PATCH VERSUS CONVENTIONAL PRIMARY CLOSURE IN GASTROSCHISIS AND OMPHALOCELE**

Alejandro José Hernández Rivero. .... 8

### **CLINICAL CASE REPORTS:**

#### **FANCONI-BICKEL SYNDROME. CLINICAL CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW**

Janice Verónica Mihic Díaz, María del Valle Pereira Rojas,  
Morella Vegas, Manuel Nicolás Villarroel. .... 15

#### **VALGANCICLOVIR IN THROMBOCITOPENIC PURPURA ASSOCIATED WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION**

Sara Díaz Martín, Sofia María Cesín González, José Miguel Sequí Canet ..... 19

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

#### **PROBIOTICS IN LACTOSE MALABSORPTION, COLIC, INFLAMMATORY BOWEL DISEASE, NECROTIZING ENTEROCOLITIS AND HELICOBACTER PYLORI**

María J. Castro, Idabelis Arias, Fabiola Barboza, Darfel Lorena Duque, Daniel Villalobos ..... 22

### **PROBIOTICS: CLINICAL USE**

Ricnia Vizcaino, Coromoyto Macias-Tome, Julio C. Márquez S, Anet Morales, Noema Torres ..... 29

#### **IMMUNIZATIONS SCHEME FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS IN VENEZUELA FOR 2016. VENEZUELAN SOCIETY OF PEDIATRICS**

Juan T. Carrizo Ch., Adelfa Betancourt, Jacqueline de Izaguirre, Yecenia Pérez,  
Tatiana Drummond, Dina Figueroa, Alejandro Rísquez, José Levy ..... 41

#### **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 Macias de Tomei  
Nora Maulino  
Brenda Hutton  
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  
Huniades 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 79 / número 1 / Enero - Marzo / Año 2016

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. Nelía 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. Yalitzta 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  
Lourdes Rodríguez  
José J. Díaz Mora

Coromoto Macias de Tomei  
Idabelis Arias de Anzola  
Ricina Vizcaino

## COMISIÓN EDITORIAL PÁGINA WEB

Roberto Fasciani  
Paul Leisse

Eddy Zurita  
América Lupi

## ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Michelle López  
Nora Maulino  
Coromoto de Tomei

Brenda Hutton  
Dalmacia Noguera

## COMISIÓN FORTALECIMIENTO Y APOYO INSTITUCIONAL

Concetta Messina  
Sonia Rodriguez  
Pedro Ospina  
Zelinda Mariño

Fatima Soares  
Gloria Perilla  
Joselit Torres  
Luz Marina Rondón de Burguera

## COMISIÓN DE INMUNIZACIONES

Juan Carrizo  
Adelfa Betancourt  
Jose Levi  
Dina Figueroa

Jacqueline de Izaguirre  
Yecenia Perez  
Alejandro Riskey  
Tatiana Drumond

## CONSEJO DE LA ORDEN A LA DOCENCIA PEDIÁTRICA

### "DR. MANUEL GORDON FAJARDO"

Humberto Gutiérrez  
Francys Sánchez  
María Cristina Espinasa

Jesús Velásquez Rojas  
Enriqueta Sileo

## COMISIÓN DE CREDENCIALES

Manuel Álvarez Gómez  
Ana Castellanos de Santana

Elizabeth de Pérez Carreño  
Ramiro González

## COMISIÓN LACTANCIA MATERNA

Flor Elena Aznar  
Mercedes de Materán  
Ana Betzabè Roa Moreno

Isbelia Izaguirre de Espinoza  
Fanny Ramirez

## CONSEJO DE LA ORDEN A LA INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA

### "DR. HERNÁN MÉNDEZ CASTELLANO"

Maritza Landaeta  
Jaime Barboza  
María J. Castro

Enrique Blanco  
Tita Quesada

## COMISIÓN BIOÉTICA

Gladys Velásquez  
Amadeo Leyba  
Mery Castillo

Enriqueta Sileo  
Alba Valero

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

Gladys Perozo de Ruggeri  
Rafael Arteaga  
María E. Mondolfi

Alberto Bercowsky  
Gloria Yamin de Barboza

## COMISIÓN PEDIATRÍA SOCIAL

Darda Ramirez  
Juan Maria Arroyo

Eduardo Hernández  
Thais Cabrera

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

Mercedes E. López de Blanco  
Olga Figueroa  
Dolores Pérez

Gladys Velásquez  
Thais Cabrera

## COMISIÓN CULTURA Y DEPORTE

Elizabeth de Pérez Carreño  
Rafael Godoy  
Jacinta Quesada

América González de Tineo  
Luis Emiro Briceño

## COMISIÓN DE ASMA

Jesús Meza Benítez  
Julia Martinez

Ileana Riskey  
Maria F. Bermudez

## COMISIÓN ENFERMEDAD CELÍACA

Georgette Daoud  
Elizabeth Dini  
Mariana Mariño

María Natividad Pérez de Rodríguez  
Maira Poleo  
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 Coinasa, 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, mM 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.

## DISCURSO DEL DÍA DEL PEDIATRA 2016

Dra. María José Castro, Secretaria Ejecutiva  
 Dra. María Cristina Espinasa, Secretaria de Finanzas  
 Dr. Rafael Santiago, Secretario de Educación Médica

Continua

Dra. Dolores Pérez Abad, Secretaria de Relaciones Institucionales

Dra. Ruth Meneses, Secretaria de Información y Difusión.

Dra. Mercedes López de Blanco, epónima del Sexagésimo segundo Congreso Venezolano de Puericultura y Pediatría 2016

Dr. Antonio González Mata, recipiendario de la Orden al Mérito en Investigación "Dr. Hernán Méndez Castellanos"

Dra. Idabelis Arias, recipiendaria de la Orden al Mérito en Docencia "Dr. Manuel Gordon Fajardo"

Sra. Lylber Tovar, recipiendaria de la orden al Mérito a la Mujer "Dra. Lya Imber de Coronil"

Señores Doctores miembros de la Comisión Científica

Señores Doctores, Presidentes de las 22 filiales de la SVPP, conformados como Consejo Nacional

Sres Doctores, expresidentes de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría

Dr. Harry Acquatella y Dr. Leopoldo Briceño Iragorri, Presidente y Secretario de la Academia Nacional de Medicina, respectivamente

Invitados especiales, amigos todos, señores y señoras.

Nos encontramos una vez más para celebrar en familia el Día del Pediatra, como todos los años desde que fue instaurado el día 20 de enero para tal conmemoración, desde el año 1989 durante la presidencia del Dr. Marco Tulio Torres Vera.

Fecha propicia, aprovechando la moda de la Memoria y Cuenta, de entregar a ustedes, nuestros agremiados un resumen de las actividades de la Sociedad durante el duro año 2015. No solo fue un año de vicisitudes y sacrificios para nuestra nación, también lo fue para la Sociedad de Pediatría, puesto que es un reflejo del país en miniatura. Recibimos una sociedad quebrada, sin embargo gracias a este magnífico equipo que me acompaña, hemos logrado remontar la cuesta, hemos saneado las cuentas de la sociedad, administrando de forma proba y con criterio de escasez, tal como lo hicimos en nuestras 2 gestiones anteriores y las cuentas se han aclarado y están a la vista de todos ustedes y son presentadas al Consejo Nacional y a la Asamblea con los soportes respectivos.

En este año dada las condiciones económicas en las que recibimos la tesorería, nuestros miembros del interior no han

podido estar presentes en las reuniones. Sin embargo nos hemos reunido vía internet y se envían las actas vía mail para que se mantengan enterados de las decisiones tomadas.

Desde el punto de vista científico participamos en el Consenso sobre enfermedad de vía aérea superior por invitación de la Sociedad de Otorrinolaringología, realizamos el primer Consenso Venezolano sobre Probióticos, el cual está en revisión para su publicación en nuestra revista Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría. Realizamos los sábados culturales y científicos en nuestra sede y participamos, los diferentes miembros de la directiva en todas las Jornadas Regionales y cursos, gracias a la colaboración de los amigos de la industria farmacéutica quienes en la mayoría de los casos colaboraron con el transporte y alojamiento de los conferencistas. Así mismo hemos mantenido la presencia internacional en eventos científicos como conferencistas en Perú, Ecuador, Estados Unidos, Nicaragua, México, Curazao e Italia.

Mantuvimos al día la publicación en la web de nuestra revista, habiendo recibido la distinción de ser incluidos en la base de datos EBSCO, gracias a la calidad de nuestro órgano de difusión, dirigido por nuestra querida amiga, colaboradora y epónima 2012, Dra. Michelle López. Gracias, Michelle por tu trabajo en unión de tu equipo.

Obtuvimos un gran logro el cual beneficia a nuestros afiliados, el hecho de haber contratado un Seguro Colectivo de HCM con la empresa Seguros Qualitas y estamos en la búsqueda de cotizaciones de seguros de vehículos en la modalidad de flota.

En relación al personal que labora en la SVPP, a pesar de la crisis económica, hicimos los ajustes y aumentos de ley, poniéndonos al día con todas las obligaciones fiscales. En relación a la sede, hicimos las refacciones necesarias que no se hacían desde 2007, en nuestra primera gestión, se limpiaron alfombras, se repararon las luminarias y se procedió a la pintura de toda la sede, se renovaron los seguros de la infraestructura y de las obras de arte, y se realizó el inventario certificado de los bienes inmuebles, lo cual no se hizo durante los últimos 4 años, contraviniendo la norma de una sana administración

Desde el punto de vista legal, finalizamos luego de un largo y engoroso proceso heredado, la venta de los 3 apartamentos del edificio la Línea, logrando frenar una demanda en ciernes contra la SVPP.

Renovamos el convenio con UNICEF para los talleres en

lactancia materna, adolescentes y atención del recién nacido, además hemos hecho asociaciones estratégicas con colaboradores para poder dar mayor alcance a nuestros programas dedicados a la comunidad. Hemos mantenido la presencia en los medios de comunicación, con denuncias sobre el estado de la salud y otros temas que afectan a la infancia como vacunas, situación hospitalaria, a través de 24 entrevistas en radio, 12 en TV y 25 en prensa escrita en medios nacionales e internacionales, de hecho agregamos el eslogan a nuestro sello, Somos la voz de la infancia venezolana.

A pesar de la situación sociedad-país, y contra todo pronóstico realizamos nuestro Sexagésimo primero Congreso de Pediatría en Maracaibo, siendo un éxito científico y de asistencia, aunque los costos se incrementaron de manera exorbitante dado la inflación galopante, lo que nos llevó a plantear el adelantar nuestro magno evento para el mes de mayo 2016, lo cual fue aprobado en Consejo Nacional.

Este año volvemos a Caracas con nuestro congreso, homenajear a esta hermosa y distinguida dama caraqueña por excelencia, investigadora, docente, trabajadora incansable, amiga a carta cabal, como le es la Dra. Mercedes López de Blanco, conocida por sus amigos y alumnos como Checheta, para quien solicito un caluroso aplauso.

Hoy homenajeamos a través del conferimiento de las órdenes al Mérito a unos excelentes profesionales como los son:

- Orden al Mérito en Investigación “Dr. Hernán Méndez Castellanos” recayendo la distinción en nuestro amigo y profesor larense, el Dr. Antonio González Mata
- Orden al Mérito en Docencia “Dr. Manuel Gordon Fajardo” siendo la beneficiaria la Dra. Idabelis Arias, docente universitaria y miembro de la Comisión Científica de la SVPP.
- Orden al Mérito a la mujer “Dra. Lya Imber de Coronil”, siendo distinguida una valerosa y emprendedora mujer quien a través de los últimos 10 años, en conjunto con un sonriente equipo ha llevado alegría a los pacientes hospitalizados con su emprendimiento Dr Yaso, payasos de hospital, siendo pionera en Venezuela y Latinoamérica en este tipo de loable actividad.

Todos, como escuchamos, con calidad y méritos suficientes para hacerse merecedores de tan altas distinciones, felicitaciones a todos, nos sentimos orgullosos de todos ustedes.

Así mismo a los colegas distinguidos como miembros ho-

norarios, todos con una aquilatada trayectoria, les agradecemos el servicio prestado a la infancia venezolana.

A las filiales destacadas por su trabajo y compromiso con la sociedad y con sus comunidades, les felicitamos de corazón y al resto de nuestras filiales, los exhortamos a seguir con su magnífico trabajo y a esforzarse por lograr esta distinción para el año próximo.

Esta es la Venezuela que en realidad somos, una Venezuela, pujante, trabajadora, honesta, exitosa, dedicada a la calidad y al servicio público, aunque en los últimas décadas, han tratado de convencernos de lo contrario. Sin embargo el pueblo venezolano y nuestra sociedad, nos crecemos en la adversidad y gracias a la resiliencia que hemos desarrollado, logramos imponernos y retomar el camino correcto. Nadie dijo que sería fácil y así lo asumimos, cuando empezamos a transitar este camino, pero hoy gracias al esfuerzo mancomunado y a una sana administración podemos decir con orgullo que así como el país nuestra sociedad se está enrumbando en el camino, del cual nunca debimos salirnos, la tarea no está hecha, pero se volvieron a sentar las bases para lograr un futuro promisorio.

Es así como gerenciamos en crisis sin perder calidad y demostramos que con esfuerzo y empeño SI SE PUEDE como pudimos en diciembre y en enero.

No nos queda más que agradecer vuestra presencia el día de hoy, su solidaridad, apoyo y amistad, felicitar a los homenajeados por sus galardones, a nuestra filiales más destacadas que sigan con el ritmo exitoso y a las demás filiales invitarlas a seguir trabajando para mantener la calidad de la educación médica continuada y la asistencia a las comunidades, tal como se inició en nuestra primera gestión por allá en el año 2007, volcarnos aún más hacia nuestros vecinos, para trabajar en equipo y hablar el mismo lenguaje y poder lograr una cooperación efectiva. Es así como en conjunto con nuestras filiales hemos realizado más de 350 actividades comunitarias.

Me han preguntado, que si no hay brindis y la respuesta ha sido la misma, Venezuela y la SVPP es otra, no justificamos que los escasos fondos que hemos logrado reunir con el ahorro, para el funcionamiento de la sociedad se inviertan en un brindis que superaría los 800 mil Bs y como siempre digo y me perdonan la parte personal, prefiero que nos recuerden por la calidad y sobriedad de los eventos científicos y sociales, a que lo hagan por los años del escocés y la calidad de la uva ofrecida, sin embargo si les brindaremos... alimento para el espíritu, con el concierto de la agrupación Anhelos y Son.

Que pasen todos un muy feliz día. Señoras y señores!

# DETECCIÓN TEMPRANA DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO Y FENILCETONURIA A TRAVÉS DEL CRIBADO NEONATAL EN EL ESTADO COJEDES

Yudexis Danielis De Gouveia Roche (1), Carmen Elizabeth Márquez Herrera (2),  
Luisa Angela Carniato Pérez (3)

Recibido: 16/2/2016  
Aceptado: 20/3/2016

## RESUMEN

El hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria son trastornos del metabolismo cuyas consecuencias clínicas ocasionan un grave retardo mental, así como la aparición de secuelas físicas y neurológicas que afectan el desarrollo del niño. Una de las herramientas que fortalecen el diagnóstico precoz es el cribado neonatal. La finalidad de esta investigación es determinar en forma temprana la incidencia de casos de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria (PKU) neonatal en el estado Cojedes durante el período Enero de 2008 – Diciembre de 2014. Métodos: La investigación se enmarcó en un diseño de investigación no experimental, retrospectivo y descriptivo, dirigida a una población conformada por recién nacidos vivos a quienes se les realizó en sangre seca sobre papel de filtro la cuantificación de la hormona estimulante de tiroides (TSH) por método ELISA y prueba fluorescente para la cuantificación de la concentración de fenilalanina (PHE). La técnica de recolección de datos empleada fue la Escala de Estimación. **Resultados:** De 54.152 recién nacidos vivos en este periodo se realizó el cribado metabólico a 35.988 recién nacidos lo que representa un 66,46 % de la población sometida al mismo. Se registraron 4 casos positivos para TSH constituyendo un 0,01 %, representando el 50 % el sexo masculino y 50 % el sexo femenino, con una incidencia de 1:2276 y ningún caso para PKU. **Recomendación:** Ofrecer información de la importancia de la Pesquisa o Cribado Metabólico Neonatal de estas patologías a las mujeres embarazadas.

**Palabras Clave:** Cribado Metabólico Neonatal, TSH, PKU.

## EARLY DETECTION OF PHENYLKETONURIA AND CONGENITAL HYPOTHYROIDISM WITH NEWBORN SCREENING

### SUMMARY

Congenital hypothyroidism and phenylketonuria are metabolic disorders which may have clinical consequences and cause severe mental retardation, and the appearance of physical and neurological sequelae that affect child development. One of the tools that strengthen early diagnosis is neonatal screening. The purpose of this research is to determine the incidence early cases of congenital hypothyroidism and phenylketonuria ( PKU) neonatal in Cojedes state during the period January 2008 - December 2014. The research was part of a pattern of non-experimental, retrospective and descriptive research, led to a population consisting of live births who were held in dried blood on filter paper quantitation of thyroid stimulating hormone (TSH) ELISA method and fluorescent probe for quantification of the concentration of phenylalanine (PHE). The data collection technique used was the rating scale. **Results:** Of 54,152 live births in this period metabolic screening was performed at 35,988 newborns which represent 66.46 % of the population subjected to it. 4 positive cases were recorded for TSH constituting 0.01 %, representing 50% males and 50 % females, with an incidence of 1: 2276 and no case for PKU. **Recommendation:** Provide information on the importance of Neonatal Metabolic Research or screening of these diseases to pregnant women.

**Key words:** Neonatal Metabolic Screening, TSH, PKU.

## INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito (HC) es una enfermedad presente al momento del nacimiento, la cual es adquirida durante el desarrollo intrauterino, provocando un desorden metabólico, producto de la disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas; ya sea por la producción deficiente, resistencia a la acción de los órganos blancos, o bien por la alteración en el transporte (1). El hipotiroidismo congénito primario es la causa más frecuente de las alteraciones endocrinas

del recién nacido, en consecuencia, tiene efectos devastadores en el crecimiento y desarrollo, ya que dichas hormonas son esenciales en los fenómenos bioquímicos y moleculares del desarrollo del sistema nervioso central. En consecuencia, al no ser diagnosticadas precozmente resulta en un déficit neurológico y psiquiátrico, incluyendo discapacidad intelectual, espasticidad y alteraciones de la marcha y coordinación motora (2).

Los factores de riesgo de desarrollar hipotiroidismo congénito son multifactoriales; es decir, genéticos, microambientales y macroambientales (3), por lo tanto es importantes el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de dicha patología, ya que es considerada como la causa prevenible más común de retraso mental y de la aparición de secuelas físicas y neurológicas.

Por otro lado, la fenilcetonuria (PKU) es un error innato del metabolismo causado por una falta o un defecto en la enzima fenilalanina hidroxilasa hepática (PAH), la cual es responsable de convertir la fenilalanina en tirosina; cuando los

- (1) Médico Residente del Servicio de Pediatría Hospital Dr. Egor Nucete. San Carlos Estado Cojedes.
- (2) Especialista en Neumonología Pediatra. Jefe del Servicio de Pediatría Hospital "Dr. Egor Nucete". San Carlos Estado Cojedes.
- (3) Especialista en Puericultura y Pediatría. Médico Adjunto del servicio de Pediatría Hospital Dr. Egor Nucete. San Carlos Estado Cojedes.

Autor correspondiente: Luisa Carniato.  
Correo electrónico: carvina02@gmail.com.  
Telf. 0414-4840790

niveles de fenilalanina (PHE) aumentan demasiado, este aminoácido puede lesionar el sistema nervioso, causar retraso mental grave y complicaciones neuropsiquiátricas. Esta patología involucra en su atención aspectos nutricionales, clínicos, dietéticos, económicos, sociales y legales, los cuales pueden interferir en el tratamiento y respuesta a este. (4,5).

En las últimas décadas el escenario de estas enfermedades ha cambiado gracias a las nuevas metodologías de diagnóstico que permiten el reconocimiento presintomático de sus biomarcadores en etapas tempranas de la vida, y a los mejores tratamientos médicos; sin embargo, el diagnóstico debe darse a través de la realización del cribado metabólico neonatal o pesquisa neonatal, de forma precisa, anticipada e idealmente, en los primeros diez días posteriores al nacimiento.

En Venezuela, desde el año 1985 a través de la Fundación Instituto de Estudios Avanzados (IDEA) se realiza la pesquisa neonatal de estas patologías, en función de tratarse de enfermedades raras y ser, en muchas ocasiones, de difícil diagnóstico. Esto se debe a que los recién nacidos no muestran signos ni síntomas clínicos que permitan identificar dichas enfermedades, por lo cual es primordial incentivar la difusión del diagnóstico precoz a través de la pesquisa neonatal de estas patologías a las madres durante el período en que los recién nacidos se encuentran en el retén hospitalario. La frecuencia de estas enfermedades observada en la población Venezolana estudiada hasta ahora es la siguiente: Hipotiroidismo Congénito 1/2.977, Fenilcetonuria 1/35.838. (6)

En el Estado Cojedes, a través del programa de pesquisa neonatal se realiza el despistaje de estas enfermedades con la detección temprana de niveles elevados de la hormona estimulante de tiroides (TSH) y la determinación de la concentración de fenilalanina (PHE), lo que motivó a la realización de la presente investigación con la finalidad de conocer la incidencia de dichas patologías, a través de los resultados positivos del cribado metabólico neonatal.

En Pediatría, las patologías genéticas suelen tener una mayor prevalencia, en función de que suele realizarse el diagnóstico de las mismas durante los primeros años de vida y es dependiendo del control pediátrico continuo que se realice en los centros de salud que se puede esperar trazar estrategias adecuadas para el manejo de dichas condiciones, dentro de las cuales se encuentran incluidos los Errores Innatos del Metabolismo (EIM), es decir, alteraciones en la síntesis de determinadas sustancias que condicionan a la aparición de trastornos profundos a nivel de la mayoría de los sistemas del organismo. Para Echevarría L. y Couce M. “son alteraciones génicas de la estructura o de la función de una proteína” (7) y, por ende, derivan en el desarrollo de trastornos más complejos.

A nivel global, para el hipotiroidismo congénito la prevalencia es de 1 de cada 3.000 a 1 a 4.000 recién nacidos con variación en frecuencia geográfica y poblacional (2) y la incidencia de la PKU en caucásicos es de 1 en 10.000; mientras que en afroamericanos es de 1 en 200.000. Se ha observado

que se presenta con mayor frecuencia en personas cuyos antepasados provienen del norte de Europa, en comparación con personas de origen afroamericano, judío o japonés (8).

Según Echevarría, L. y Couce, M., la incidencia de errores innatos del metabolismo es “inferior a 5 casos por cada 10.000 recién nacidos” y posteriormente explica que aproximadamente uno de cada 1.000 niños nace con un EIM y más de un tercio de ellos van a dar lugar a una enfermedad metabólica congénita (EMC). En la mayoría de las ocasiones estas enfermedades presentan las primeras manifestaciones clínicas durante los primeros años de la vida, de tal modo que se han convertido en una de las patologías prevalentes durante la infancia. (7)

En Venezuela, según se analiza de un estudio realizado por Sánchez, se detecta una condición de portador de la enfermedad en aproximadamente un veinticinco por ciento (25%) de los casos evaluados en servicios de Terapia Intensiva Neonatal, pudiéndose expresar con mayor certeza en futuras generaciones (9). Por ende, se hace necesario mejorar las condiciones diagnósticas de la enfermedad, especialmente considerando que Monterrey C. expresa que: “al programa de pesquisa neonatal le falta cobertura y eficiencia para detectar más casos” en función de la escasa información de las madres respecto a la necesidad de realizar dicha pesquisa. (10)

El cribado metabólico neonatal abarca diversos elementos fundamentales en la evaluación de los pacientes con estas patologías señaladas. En el Estado Cojedes se realiza dicho estudio a los neonatos entre uno y diez días de vida; sin embargo, en éste Estado, a nivel público, sólo se determina la presencia de estos trastornos.

Por ende, la importancia de la presente investigación radica en su valor epidemiológico desde el punto de vista del cálculo de los nuevos casos diagnosticados de estas patologías en cuanto permite abordar una problemática que no ha sido debidamente estudiada a nivel local, permitiendo determinar los elementos coyunturales que convergen en la misma, y enfocándose en su proceso de desarrollo con límites precisos desde diferentes ópticas.

En consecuencia el objetivo de esta investigación es detectar en forma temprana a través del cribado neonatal la incidencia de hipotiroidismo congénito (TSH) y fenilcetonuria (PKU), en el Estado Cojedes durante el período Enero de 2008 – Diciembre de 2014.

## METODO

Se realizó un estudio no experimental, descriptivo, retrospectivo, basado en los registros de pesquisa neonatal o cribado metabólico neonatal de 54.152 recién nacidos con la cuantificación de la hormona estimulante de tiroides (TSH) (método ELISA), y cuantificación de la concentración de fenilalanina PHE (prueba fluorescente, UMTEST PKU) en sangre fresca sobre papel de filtro, durante un periodo comprendido de Enero 2008 hasta Diciembre 2014 en el Estado Cojedes.

## RESULTADOS

En el estudio realizado durante siete años consecutivos se realizó un total de 35.988 cribados metabólicos para TSH y PHE de un total de recién nacidos vivos de 54.152, lo que representa un 66,46% de la población sometida al mismo. Se distingue que durante el año 2010, las muestras tomadas alcanzaron un 90,38 % (Fig 1). Sin embargo, se evidencia un descenso en la toma de muestras a partir del año 2011, pero se supera el 50 % en dichos años, como se observa en la Fig 2.

Durante el año 2008, hubo un 63,10% de recién nacidos a los que se les realizó la pesquisa. Durante los años 2009 y 2010 los cribados realizados representaron un alto porcentaje 85,63% y 90,38% respectivamente. Sin embargo, a partir del 2011 disminuyó a un 59,58%, un 51,61% en el 2012, 53,97% en el 2013 en el 2014, mejoró nuevamente a un 61,59%.

Según los resultados obtenidos de la pesquisa realizada para TSH en los años estudiados: En el 2008 de los 4552 recién nacidos sometidos la prueba resultaron positivos 2 pacientes, lo que representa el 0,04 % y durante el 2010 de un total de 7161 recién nacidos el 0,01 % resultado positivo y en el año 2013 de los 4298 recién nacidos solo 1 resultado positivo con un 0,02 %. Para el cribado neonatal PHE ninguno de los recién nacidos estudiados resultaron positivos (Fig 3)

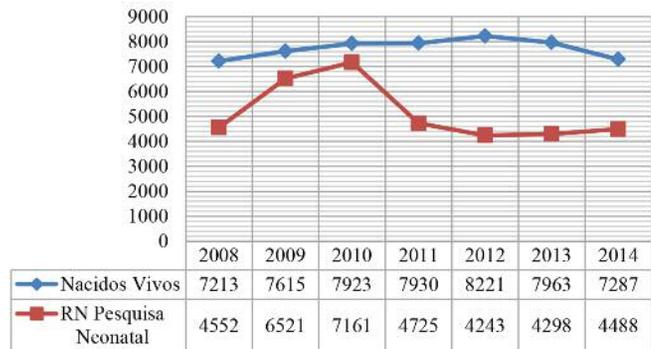
A través de los datos previamente evaluados, se hace evidente que el hipotiroidismo congénito diagnosticado en Cojedes constituye un número limitado de casos, a pesar de recibir todas las muestras aportadas por los diversos centros de salud del estado. Con un total de cuatro 4 pacientes diagnosticados por TSH durante el período estudiado, lo que representa el 0,01 % (Fig 4).

Con respecto al sexo de los pacientes, se evidencia que el cincuenta por ciento (50%) correspondió al sexo masculino, en tanto que el otro cincuenta por ciento (50%) correspondió al sexo femenino.

La totalidad de los pacientes estudiados continuaron en control en el Hospital “Egor Nucete” de San Carlos, Estado Cojedes, en función de contar con especialistas dispuestos a prestar atención médica a éste tipo de pacientes y condiciones apropiadas para su seguimiento.

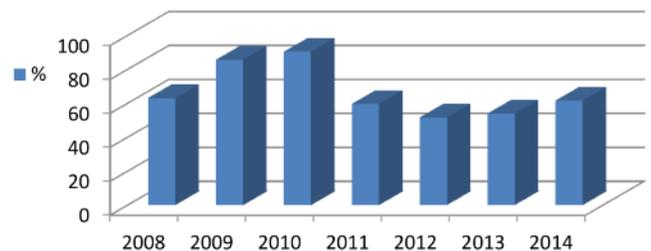
## DISCUSIÓN

El diagnóstico temprano en la edad neonatal antes de los 10 días de nacido permite detectar de manera oportuna el hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria, dos enfermedades que causan consecuencias graves en el desarrollo del ser humano, tomando en cuenta que la primera tiene riesgos multifactoriales y la segunda un error genético específico; la utilización del cribado metabólico neonatal es la clave para el diagnóstico oportuno de tales enfermedades y la herramienta de la que los médicos pueden valerse para garantizar un tratamiento apropiado, en el momento correcto y bajo las condiciones adecuadas.



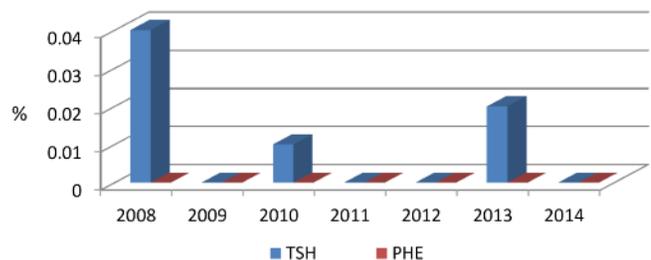
Fuente: Archivos del Laboratorio de la Dirección de Salud. Cojedes

Figura 1: Distribución absoluta. Pesquisa neonatal (TSH Y PHE) en relación a Nacidos Vivos durante el Período Enero 2008 – Diciembre 2014.



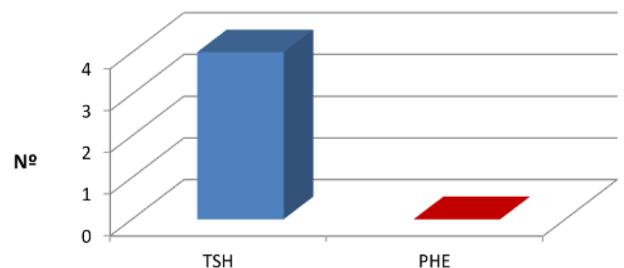
Fuente: Archivos del Laboratorio de la Dirección de Salud. Cojedes

Figura 2: Distribución de Frecuencia. Cribado Metabólico Neonatal (TSH y PHE) durante el Período Enero 2008 – Diciembre 2014. Estado Cojedes.



Fuente: Archivos del Laboratorio de la Dirección de Salud. Cojedes

Figura 3: Distribución de Frecuencia. Cribado Metabólico Neonatal (TSH y PHE) durante el Período Enero 2008 – Diciembre 2014. Estado Cojedes.



Fuente: Archivos del Laboratorio de la Dirección de Salud. Cojedes

Figura 4: Distribución absoluta. Cribado Metabólico Neonatal positivos durante el Período Enero 2008 – Diciembre 2014. Estado Cojedes

La incidencia de estas patologías es bastante baja, siendo poco evaluada en los diferentes hospitales del país. Según los resultados observados en los siete años estudiados en el presente trabajo, la incidencia de hipotiroidismo congénito en los años 2008, 2010 y 2014 contrasta con los reportes de investigaciones previas: estadísticas reportadas por IDEA 1 caso por 2.977 cribados realizados (6), Paraguay 1 caso por 2.299 (11); Perú durante los años 2003 al 2005 reportó 1 caso por 2.939 (12). Estos reportes se encuentran por debajo de la incidencia a nivel mundial (1: 3000) (2); sin embargo, Chile reporta 1 caso por 3.163 cribados (13) y un estudio de prevalencia de hipotiroidismo congénito en Argentina durante los años 1997-2010 reporta 1:2367 - 1:3108 nacidos vivos (14), lo cual se asemeja a la casuística mundial. Esto en contraste con Serbia Central 1 caso en 5.943 (15), en Brazil para el año 2007 la incidencia fue de 1 caso en 1.030 (16), infiriendo que la vigilancia epidemiológica de esta patología depende del interés de políticas de salud para el despistaje de esta patología. En los últimos años Latinoamérica en especial Venezuela desde el año 1985 a través de la pesquisa neonatal ha mantenido la atención de estas enfermedades, observando en los años recientes menor cantidad de casos reportados en el Estado. En tal sentido, de los cuatro pacientes con resultado positivo para TSH el porcentaje fue inferior a cero, ello indica que, a pesar de la existencia de ésta entidad, sería conveniente continuar realizando investigaciones inherentes al tema en cuestión. Por otro lado, para la PKU en el Estado no se reportaron casos positivos en los 54.152 cribados realizados lo cual coincide con otros autores (17,18), sin embargo, en las estadísticas reportadas por IDEA se diagnosticó 1 caso en 35.838 cribados realizados. (6)

Según el estudio de los Doctores Mazzi E y Bhort V, de 1.918 pacientes cribados para TSH, 31 pruebas fueron positivas, de las cuales solamente en un neonato se confirmó hipotiroidismo congénito mediante las pruebas serológicas de función tiroidea y con el diagnóstico final de hipotiroidismo transitorio. Las 808 pruebas para la determinación de fenilalanina fueron negativas (17), coincidiendo con los resultados encontrados en esta investigación donde la fenilalanina no se encontró resultados positivos.

El cribado metabólico neonatal juega un papel importante en la salud de los niños, permitiendo la posibilidad de lograr un seguimiento apropiado, antes de que exista una complicación grave que pueda derivar en la muerte del paciente. En función de ello, no sólo con motivo de conocer su incidencia a través de la cuantificación de los resultados positivos, sino también de garantizar el manejo de los mismos en el Estado Cojedes.

Desde este punto de vista, una de las características que realmente fue desfavorable a la investigación fue la evidencia de que, en Cojedes, sólo se efectúan dos tipos de exámenes correspondientes al cribado metabólico neonatal: el TSH y el PHE, cuya finalidad es diagnosticar alteraciones en la tiroides y la fenilcetonuria; siendo evidente que éstas entidades no

constituyen los únicos trastornos del metabolismo.

Desde el punto de vista del género, no hubo diferencias en los casos reportados con respecto a TSH. La mayoría de los pacientes persistieron en control en el mismo, indicando que existe un buen manejo profesional y hospitalario, por lo que lo único que se hace necesario en este punto es garantizar a los padres y/o representantes del niño en cuestión la divulgación de la pesquisa neonatal, su importancia y justificación.

Se recomienda continuar realizando investigaciones con respecto a estas patologías, extendiendo las variables al ambiente, al individuo así como al binomio madre e hijo, de forma que se pueda garantizar a la población general un mejor conocimiento respecto a este tema. Asimismo debe ofrecerse información adecuada a las mujeres embarazadas en cuanto a la importancia de realizar la pesquisa o cribado metabólico neonatal a los recién nacidos durante los primeros diez días de vida, permitiendo así el diagnóstico oportuno.

## REFERENCIAS

- 1.- Garcia G, Armenta A, Leyva D. Prevalencia de hipotiroidismo congénito en Sinaloa, dentro del programa disponible en: <http://salud.msp.gov.ec>. Arch Salud. 2012; 6(1): 15-19.
- 2.- Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo congénito (HC). Guía de Práctica Clínica (GPC). 1ª Edición. Quito: Programa Nacional de Genética y Dirección Nacional de Normatización; 2014. Disponible en: <http://salud.msp.gov.ec>. Fecha de consulta: 5/2/2016
- 3.- Rezaeia S, Poorolajal J, Moghibegi A, Esmailnasab N. Risk factors of congenital Hypothyroidism Using Propensity score: A matched case-control study. J Res Health Sci. 2013;13(2): 151-156
- 4.- Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. Hum. Mutat. 2007; 28:831-845
- 5.- Blau N, Van Spronsen FJ, Levy HL. Fenilcetonuria. Lancet 2010; 376: 1417-1427
- 6.- Fundación Instituto de Estudios Avanzados (IDEA). Informe anual. 2013. Disponible en: [www.idea.gov.ve/](http://www.idea.gov.ve/). Fecha de consulta: 5/2/2016
- 7.- Echevarría L, Couce M. Nutrición y Errores Innatos del Metabolismo [En Línea]; 2013; Disponible en: <http://www.congresoecm.es/nutricion-y-errores-innatos-del-metabolismo/>. Fecha de consulta: 5/2/2016
- 8.- Hellekson KL. Declaración de Consenso del NIH sobre la fenilcetonuria, Am Fam Physician. 2001;63(7):1430-1432.
- 9.- Sánchez, A. Despistaje de Errores Innatos del Metabolismo en Neonatos Críticamente Enfermos de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario de Maracaibo. 2012. Tesis de Grado. Postgrado de Medicina Crítica Pediátrica. Universidad del Zulia.
- 10.- Monterrey, C. Errores Innatos del Metabolismo [En Línea]. 2013. Disponible en: <http://www.estampas.com/cuerpo-y-mente/131117/errores-innatos-del-metabolismo>. Fecha de consulta 10/2/2016
- 11.- Ascurra M, Rodriguez MS, Valenzuela A, Cabral M, Blanco F, Ortiz L et al. Programa de detección neonatal del Paraguay. Experiencia de 13 años en la detección del hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. Disponible: <http://www.mspbs.gov.py/piecito/wp-content/uploads/2015/07/Granada.pdf>. Fecha de consulta: 5/2/2016
- 12.- Gutiérrez NT, Hernández AR, Matta FT, Campos RS, Del

- Águila C. Edad de Diagnóstico Clínico del Hipotiroideo Congénito: Veinte Años Después. Sociedad Peruana de Pediatría 2014; 67: 17.
- 13.- Grob LF, Martínez-Aguayo A. Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. Rev Chil Pediatr 2012; 83(5):482-491. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062012000500011&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062012000500011&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062012000500011>. [fecha de consulta: 25/2/2016]
- 14.- Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno ML, Gruneiro-Papendieck L. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an Argentine neonatal screening program (1997-2010). Horm Res Paediatr. 2013;80(3):185-192.
- 15.- Mitrovic K, Vukovic R, Milenkovic T, Todorovic S, Radivojcevic J, Zdravkovic D. Changes in the incidence and etiology of congenital hypothyroidism detected during 30 years of a screening program in central Serbia. European J of Pediatrics 2016; 175(2), 253-259.
- 16.- Botler J, Camacho Luiz AB, Cruz M. Phenylketonuria, congenital hypothyroidism and haemoglobinopathies: public health issues for a Brazilian newborn screening program. Cad. Saúde Pública. 2012;28( 9 ): 1623-1631. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2012000900002&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000900002&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2012000900002>. Fecha de consulta: 25/2/2016.
- 17.- Mazzi G, Bohrt V. Cribado neonatal. Rev Bol Ped. 2010; 49:145-149.
- 18.- Oliva Y, González R. Programa de detección de errores innatos del metabolismo, Minas de Matahambre 2008 – 2012. Revista de Ciencias Médicas 2014;18, N° 1. Disponible en [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942014000100008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942014000100008). Fecha de consulta: 23/2/2016

## PARCHE DE CORDÓN UMBILICAL VERSUS CIERRE PRIMARIO CONVENCIONAL EN GASTROSQUISIS Y ONFALOCELE

Alejandro José Hernández Rivero (1)

Recibido: 15/2/2016  
Aceptado: 16/3/2016

### RESUMEN

La Gastrosquisis y el Onfalocele son los defectos congénitos de la pared abdominal más frecuentes e importantes que afectan al recién nacido. En nuestro país son muy pocos los centros hospitalarios que cuentan con la infraestructura necesaria para atender a estos neonatos. Muchos de ellos tienen que esperar un tiempo valioso para poder ser operados mientras se ubica la institución en donde van a ser recibidos, aumentando el riesgo de Síndrome Compartimental Abdominal (SCA) y sepsis.

**Objetivo:** Comparar los procedimientos quirúrgicos de Parche de Cordón Umbilical versus el Cierre Primario Convencional de la pared abdominal en recién nacidos.

**Método:** En total se analizaron 20 pacientes los cuales fueron divididos en 2 grupos. El Grupo A, pacientes a los cuales se les realizó cierre de pared mediante la utilización de Parche de Cordón Umbilical (10). El Grupo B, pacientes a los cuales se les realizó Cierre Primario Convencional (10).

**Resultado:** No hubo diferencia estadística significativa en cuanto a tiempo de hospitalización y a las complicaciones. La presión intra-abdominal (PIA), inicio de la vía oral y la sobrevida sí mostraron diferencia estadística significativa entre los dos procedimientos.

**Conclusiones:** El uso de Parche de Cordón Umbilical pareciera ofrecer ventajas a estos neonatos en los que se ha retardado en cierre de la pared abdominal, ya que la técnica crea una superficie mesotelial en contacto con el intestino, es un material autólogo, disponible, fácil de aplicar; y en nuestro estudio demostró mayores ventajas en cuanto al poco aumento de la PIA, inicio más precoz de la vía oral y mayor porcentaje de sobrevida comparándolo con el Cierre Primario Convencional.

**Palabras clave:** Gastrosquisis, Onfalocele, Parche de Cordón Umbilical, Cierre Primario Convencional.

### UMBILICAL CORD PATCH VERSUS CONVENTIONAL PRIMARY CLOSURE IN GASTROSCHISIS AND OMPHALOCELE

#### SUMMARY

Gastroschisis and Omphalocele are the most frequent and important birth defects of the abdominal wall in the newborn period. In our country there are few hospitals with the necessary infrastructure to care for these infants. Many of them have to wait valuable time to be operated while the institution where they will be transferred is located, increasing the risk of Abdominal Compartment Syndrome and sepsis.

**Objective:** To compare the surgical outcome between the use of the Umbilical Cord Patch versus the Conventional Primary Closure of the abdominal wall in newborns.

**Methods:** Twenty patients were equally divided into 2 groups. Group A patients underwent abdominal closure using the Umbilical Cord Patch and Group B patients underwent a Conventional Primary Closure of the abdominal wall (10).

**Results:** No statistically significant difference was seen in hospitalization time and complications. Where as significant statistical difference was seen in intra-abdominal pressure (IAP), onset of oral intake and survival between the two procedures.

**Conclusion:** The Umbilical Cord Patch seems to offer advantages to those infants with delayed closure of the abdominal wall because the technique creates a mesothelial surface in contact with the intestine, it is an autologous tissue, available for use at birth and easily applied. The study showed greater benefits in terms of lower increase of IAP, early onset of oral feeding, and higher survival rate compared with Conventional Primary Closure.

**Key Words:** Gastroschisis, Omphalocele, Umbilical Cord Patch, Conventional Primary Closure.

### INTRODUCCIÓN

La Gastrosquisis (GQ) es un defecto congénito en la pared abdominal caracterizado por la exposición de asas intestinales que protruyen a través de un defecto localizado a la derecha de un cordón umbilical de inserción normal (1). El Onfalocele es aquella malformación congénita en la que existe un defecto de la pared abdominal en donde el intestino está cubierto por una membrana o saco, a partir de la cual surge el cordón umbilical (2).

La incidencia de la GQ se ha incrementado en los últimos 30 años. Según la International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision (ICD-10), entre los años 1980 y 1990 se estimaba en 1 por cada 10.000 nacidos vivos. Actualmente se calcula que es de 3 a 7 por cada 10.000 nacidos vivos y con una edad promedio materna por debajo de los 20 años (3). La incidencia del Onfalocele se estima entre 1,5 y 3 por cada 10.000 nacidos vivos y su asociación con otras anomalías es muy alta (4).

Muchas han sido las hipótesis propuestas para explicar la formación de la GQ, desde fallas en la diferenciación del mesénquima embrionario (5), ruptura de la membrana amniótica en la base del cordón umbilical (6), involución anormal de la vena umbilical derecha (7), disrupción de la arteria vitelina

(1) Cirujano Pediatra. Adjunto adscrito al Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela, Caracas.

derecha (8); y la más recientemente formulada por Stevenson en 2009, el cual propone que la GQ es ocasionada por la falla del saco y del conducto vitelino, así como de los vasos vitelinos, para incorporarse inicialmente al alantoides y posteriormente al tallo corporal (9). La formación del Onfalocele puede ser consecuencia de un cierre incompleto de los pliegues laterales del embrión durante la cuarta semana de gestación, secundaria a un defecto del desarrollo del mesodermo a nivel del saco vitelino, que hace que la mayor parte de los órganos abdominales permanezcan fuera del embrión pero dentro de un saco transparente formado por el amnios, peritoneo parietal y gelatina de Wharton (4).

En la GQ y en el Onfalocele roto, el intestino es afectado por estar libre en la cavidad amniótica. Se presenta compromiso de la pared, caracterizado por una cantidad exagerada de fibrina sin evidencias de isquemia o necrosis. El tejido muscular se encuentra invadido por colágeno. En casos muy severos existen depósitos de calcio en la serosa. La ausencia histológica de lesión a nivel de los plexos mientéricos y de las células ganglionares lleva a concluir que esta acumulación anormal de colágeno y fibrina originan los trastornos en la motilidad que se observa en estos pacientes. Existe evidencia que demuestra que el tiempo de exposición del intestino al líquido amniótico es proporcional al grado de su daño. Estudios en animales demostraron que la corrección prenatal del defecto revertía los cambios producidos (4,10).

El diagnóstico prenatal de estos defectos de la pared abdominal se basan en la determinación de los niveles séricos de Alfa-fetoproteína en suero materno entre las 16 y 18 semanas de gestación (10,11), así como los hallazgos ecosonográficos característicos tanto de GQ (asas herniadas a la derecha del cordón umbilical y flotando libremente en el líquido amniótico sin membrana circundante, cordón umbilical insertado en el margen en izquierdo del defecto); como de Onfalocele (masa en la línea media que compromete la inserción del cordón umbilical, ausencia de músculos anteriores de la pared, la vena umbilical central que acompaña al defecto herniado) (12,13,14). El diámetro intestinal confrontado con la edad gestacional resulta una herramienta útil para deducir el daño del intestino. Un diámetro mayor de 10 mm entre las semanas 28 y 32 resulta altamente predictivo de deterioro intestinal (15).

La sobrevida de los pacientes con GQ está en torno al 90%, con una mortalidad global menor al 8% debida fundamentalmente a sepsis, mientras que en el Onfalocele la tasa de mortinatos se estima en un 42,1%, y la mortalidad total se encuentra alrededor de un 68,4% (4).

Los dos métodos de reparación más utilizados en ambas patologías son el Cierre Primario y el Cierre Diferido posterior a la colocación de un silo (16). El Cierre Primario es la reducción del intestino eviscerado a la cavidad abdominal, con síntesis de la fascia y piel. El Cierre Diferido consiste en suturar una bolsa de silastic (Silo) alrededor de los bordes del defecto de la pared abdominal y mediante plicaturas progre-

sivas de la misma, introducir el contenido extraabdominal a la cavidad para así lograr el cierre de la fascia y piel en un segundo tiempo quirúrgico.

En el año 2007 Svetliza describe el Cierre Primario de GQ utilizando el principio de Símil Exit (ex utero intrapartum treatment), en el cual se realiza la reducción intraparto de las vísceras herniadas, con resultados muy alentadores con respecto a la sobrevida de estos recién nacidos (17,18).

El Cordón Umbilical es una estructura que une el embrión o feto a la placenta y está compuesto por dos arterias y una vena en disposición helicoidal o espiralada. La gelatina de Wharton es una sustancia gelatinosa que envuelve el cordón y presenta una función protectora con relación a los vasos umbilicales. Contiene prostaglandinas y un alto nivel de proliferación y diferenciación. Hay actividad de la telomerasa responsable de la rapidez en la síntesis de los componentes de la matriz extracelular que logra la producción y regeneración de células (19).

El uso del Cordón Umbilical en la reparación de defectos de la pared abdominal es bien conocido desde finales del siglo XX (20). En 1974 se reporta la primera reparación satisfactoria en un recién nacido con GQ (21). A pesar de que el Cordón Umbilical está asociado con baja reacción inflamatoria, baja incidencia de dehiscencia de la pared, mejor cicatrización de la herida operatoria y un menor porcentaje de complicaciones relacionadas con aumento de la Presión Intraabdominal (PIA); se reporta la formación de hernia ventral (22,23). Algunos autores modificaron esta técnica reforzando el parche de Cordón Umbilical cubriéndolo con una malla de polypropylene (24). En el año 2013, Ionescu y col (25) describen otras ventajas del Parche de Cordón Umbilical en el tratamiento de la GQ. De esta manera se crea una superficie mesotelial en contacto con el intestino reducido, lo cual disminuye la tasa de infección, y al descargar la tensión que implica el cierre primario de la aponeurosis, se disminuye significativamente el riesgo de aumento de la PIA y con ello el desarrollo de Síndrome Compartmental Abdominal (SCA).

La GQ y el Onfalocele roto han representado diferentes problemas médico-quirúrgicos derivados de la inflamación y engrosamiento de las asas. La protrusión del intestino y su meso a través de un orificio, en un momento en que éste empieza a ganar mayor contenido y capacidad de propulsión, originan una situación de desproporción entre el volumen visceral y la capacidad del abdomen. Así, la reducción de las vísceras inflamadas puede impedir el cierre primario de la pared abdominal. Cuando esto se consigue, existe el riesgo de producir un SCA que compromete el flujo renal y la perfusión adecuada del intestino. Un gran porcentaje de los neonatos tienen que esperar un tiempo valioso para poder ser operados mientras se ubica la institución en donde van a ser recibidos. Es precisamente durante este momento cuando se produce mayor reacción inflamatoria del intestino lo cual dificulta el cierre primario del defecto de la pared abdominal, existiendo mayor riesgo de SCA. Es por ello que estos recién nacidos

pueden beneficiarse de la utilización de Parche de Cordón Umbilical ya que es una técnica provista de un bajo porcentaje de complicaciones y a una alta sobrevivida.

La investigación pretende comparar los procedimientos quirúrgicos de Parche de Cordón Umbilical versus el Cierre Primario de la pared abdominal en los pacientes con GQ y Onfalocele que ingresaron a la Unidad de Cirugía Neonatal del Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Universitario de Caracas, en el periodo comprendido entre 2013 y 2015.

## MÉTODOS

Previo autorización del Comité de Ética de la institución así como la firma del consentimiento informado, se realizó un ensayo clínico controlado prospectivo. Fueron incluidos neonatos con GQ y Onfalocele nacidos en el Hospital Universitario de Caracas (HUC) o en otros centros hospitalarios del país y que fueron referidos. Se excluyeron aquellos neonatos con GQ y Onfalocele a quienes se les realizó cierre abdominal en dos tiempos (pacientes con silo o con sistema vacuum-pack), los que presentaban otras malformaciones severas diagnosticadas en el periodo prenatal; y aquellos recién nacidos con GQ tratados con procedimiento Simil-Exit.

La muestra 20 pacientes se dividió en dos grupos: Grupo A, constituido por neonatos a quienes se les realizó cura operatoria de GQ o de Onfalocele utilizando Parche de Cordón Umbilical; y Grupo B, formado por neonatos a quienes se les realizó cura operatoria de GQ o de Onfalocele mediante el Cierre Primario convencional de la pared abdominal.

La técnica quirúrgica empleada en 10 pacientes correspondientes al grupo A (7 GQ y 3 Onfaloceles), fue la siguiente: Bajo anestesia general previa medidas de antisepsia se realizó enterotaxia del intestino eviscerado con posterior reducción de los órganos a la cavidad abdominal. Seguidamente, en los pacientes con GQ se procedió a la disección más resección de los elementos del tallo de cordón umbilical y a la confección del Parche de Gelatina de Wharton manteniendo su continuidad con la aponeurosis del lado izquierdo del defecto (Figura 1). Posteriormente se fijó el parche a la aponeurosis con Vicryl® 3/0 en sutura continua ocluyendo el defecto de pared (Figura 2). El último paso consistió en el cierre de piel con PDS® 4/0 en sutura continua, previa liberación de la misma de la aponeurosis. A los pacientes con Onfalocele, inicialmente se procedió a la liberación de las vísceras de la Gelatina de Wharton. En segundo lugar se realizó la confección del parche acorde al tamaño del defecto aponeurótico, manteniendo la continuidad de la gelatina de Wharton con la aponeurosis ubicada en la parte superior del defecto. El siguiente tiempo quirúrgico consistió en la fijación del parche a la aponeurosis con Vicryl® 3/0 en sutura continua ocluyendo el defecto de pared (Figura 3). Por último se realizó síntesis de piel con PDS® 4/0 en sutura continua, previa liberación de la misma de la aponeurosis (Figura 4).

Al otro grupo compuesto por 10 recién nacidos (7 GQ y 3



**Figura 1.**  
**Confección de Parche de Cordón Umbilical (GQ)**



**Figura 2.**  
**Fijación del parche a la aponeurosis (GQ)**



**Figura 3.**  
**Fijación del parche a la aponeurosis (Onfalocele)**



**Figura 4. Síntesis de piel (Onfalocele)**

Onfalocelos) se les realizó Cierre Primario de la pared abdominal (Grupo B). Bajo anestesia general previa medidas de antisepsia se realizó enterotaxia del intestino eviscerado con posterior reducción de los órganos a la cavidad abdominal y síntesis de aponeurosis con Vicryl® 3/0 y piel con PDS® 4/0.

Todos los recién nacidos fueron trasladados a la Unidad de Cirugía Neonatal, y una vez estabilizados en la servocuna, se procedió a la medición indirecta de la PIA a través de catéter vesical. Ambos grupos recibieron antibioticoterapia endovenosa y nutrición parenteral total en el periodo postoperatorio, con inicio de la tolerancia de la vía oral al evidenciarse mejoría clínica y radiológica.

Se reportaron los siguientes datos: control prenatal, diagnóstico prenatal de GQ (en semanas), edad gestacional (en semanas), tiempo de vida del paciente al momento de la cirugía (en horas), malformaciones asociadas, PIA, tiempo de hospitalización, inicio de la vía oral, complicaciones y sobrevida.

Se realizaron cálculos de valores promedios, desviaciones estándares y porcentajes con relación a las variables estudiadas. Además se realizaron comparaciones estadísticas entre ambos grupos; utilizando los métodos de t de student y chi cuadrado modificado. Una  $p < 0.05$  se consideró significativa desde el punto de vista estadístico.

## RESULTADOS

Se analizaron 20 recién nacidos con diagnóstico de GQ o de Onfalocele que ingresaron a la Unidad de Cirugía Neonatal del Hospital Universitario de Caracas, los cuales fueron divididos en 2 grupos (Tabla 1).

**Tabla 1. Recién nacidos con Gastrosquisis u Onfalocele. Variables estudiadas.**

SEXO	Parche C.U. (Grupo A)	Cierre Primario (Grupo B)	TOTAL
Masculino	3	7	10
Femenino	7	3	10
TOTAL	10	10	20

Fuente: Datos propios.

Del total de la muestra, 14 recién nacidos tenían diagnóstico de GQ y seis presentaron Onfalocele. Ocho de los diez pacientes del Grupo A fueron referidos a nuestro centro desde otros hospitales del área Metropolitana de Caracas, mientras que siete de los diez pacientes del Grupo B, de forma similar, provenían referidos de otros centros.

VARIABLES como la edad de las madres, edad gestacional, control prenatal y el peso al nacer presentaron promedios similares en ambos grupos. En relación a las malformaciones asociadas diagnosticadas en el periodo neonatal, solo dos pacientes del Grupo A se vieron comprometidos. Uno presentó Pie Equino Derecho y a otro se le diagnosticó Foramen Oval Permeable. En tanto que en el Grupo B, a tres pacientes se les detectó Foramen Oval Permeable y a uno Estenosis Funcional de la Rama Izquierda de la Arteria Pulmonar.

Ocho de los neonatos del Grupo A ameritaron ventilación mecánica en el post-operatorio inmediato, mientras que en el Grupo B solo siete recién nacidos tuvieron indicación de la misma. La PIA y el inicio de la vía oral en el post-operatorio presentaron diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $P < 0,05$ ). Tanto el tiempo promedio para la realización del procedimiento quirúrgico posterior al nacimiento, la duración de la cirugía, el tiempo promedio de hospitalización y el porcentaje de complicaciones no mostraron diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Del total de los 20 recién nacidos de este estudio, 15 presentaron complicaciones. Ocho neonatos (80%) pertenecían al Grupo A y siete (70%) pertenecían al Grupo B, no existiendo diferencia desde el punto de vista estadístico. Las complicaciones que presentaron los neonatos en el Grupo A fueron sepsis de punto de partida abdominal en dos casos, hipertensión arterial en otros dos recién nacidos; un neonato con Onfalocele presentó seroma de la herida quirúrgica, otro desarrollo neumotórax derecho posterior a toma de vía venosa central; en un caso se evidenció clínica de enterocolitis necrotizante y en otro caso el neonato presentó clínica de neurosifilis. En el Grupo B las complicaciones fueron SCA en dos neonatos, sepsis de punto de partida abdominal en dos recién nacidos, perforación intestinal en un caso; neumonía bilateral en un neonato y enterocolitis necrotizante evidenciada en un recién nacido.

Dos neonatos fallecieron en el Grupo A, ambos con GQ; mientras que seis recién nacidos fallecieron en el Grupo B, existiendo diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ). (Tabla 2).

**Tabla 2. Recién nacidos con Gastrosquisis u Onfalocele. Variables estudiadas**

Variable	Parche C.U. (Grupo A)	Cierre Primario (Grupo B)
Onfalocele	3 Rn	3 Rn
Gastrosquisis	7 Rn	7 Rn
Edad Materna	19,3 años	19,2 años.
Edad Gestacional	36,5 semanas	35,8 semanas
Control Pre-natal	6 Rn	5 Rn
Peso al nacer	2,167 Kgr	2,275 Kgr
Tiempo de espera para Cirugía	67,2 horas	64,8 horas
Tiempo Quirúrgico	124,8 minutos	115,4 minutos
P.I.A. (*)	13,5 cm H2O	22,9 cm H2O
Tiempo de hospitalización	33,43 días	38,2 días
Inicio VO (*)	11,13 días	28,5 días
Complicados	8	7
Sobrevida (*)	8	4

(\*) Diferencia estadísticamente significativa  $p < 0,05$

Fuente: Datos propios.

La causa de muerte de los dos recién nacidos del Grupo A fue por sepsis de punto de partida abdominal, en tanto que de los seis neonatos fallecidos en el Grupo B, cinco fueron igualmente debida a sepsis de punto de partida abdominal y uno por neumonía bilateral.

## DISCUSION

La GQ y el Onfalocele son los defectos congénitos de la pared abdominal más frecuentes e importantes que afectan al recién nacido, y su incidencia tanto a nivel mundial como a nivel nacional, se ha incrementado en los últimos 20 años. El pronóstico de estos pacientes va a depender del grado de lesión intestinal producido en el periodo prenatal, así como de las adecuadas condiciones necesarias para el manejo postoperatorio de estos recién nacidos.

Es oportuno afirmar de estas dos malformaciones, que si bien es cierto, se deben llevar a quirófano en las mejores condiciones, nunca se debe retardar el cierre del defecto debido al riesgo de infección y de sepsis, así como la imposibilidad de la reducción del intestino por edema; y el consecuente desarrollo SCA.

Este trabajo pretende evaluar la utilidad actual de la técnica descrita por Samii y Jafroudi en 1974 (21), la cual consiste en confeccionar un Parche de Cordón Umbilical y de esta manera facilitar el cierre total del defecto de la pared abdominal en un solo tiempo quirúrgico; así como comparar esta técnica versus el Cierre Primario de la pared abdominal en recién nacidos con GQ u Onfalocele, para así aportar evidencias de forma objetiva sobre las ventajas y desventajas de cada procedimiento.

En nuestra serie hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos con respecto a la PIA, siendo el promedio mucho menor en el Grupo A con respecto al Grupo B. El hecho de lograr el cierre de la pared abdominal sin tensión evita que se desencadenen todos los efectos producidos por la hipertensión intra-abdominal tales como disminución de la distensibilidad pulmonar con la consecuente hipoperfusión pulmonar e hipoxia; disminución de la precarga cardiaca y aumento de la post-carga, disminución del flujo arterial renal y de la tasa de filtración glomerular; hipoperfusión hepática así como disminución del flujo arterial mesentérico el cual se traduce en isquemia de la mucosa intestinal, acidosis local y translocación bacteriana que puede conducir a shock séptico (26). Esta pareciera ser una gran ventaja de la utilización del Parche de Cordón Umbilical en estos recién nacidos en los que se ha retardado el tratamiento quirúrgico.

En cuanto al tiempo promedio de hospitalización, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos. Sin embargo, dichas cifras coinciden con la gran mayoría de la literatura internacional (2,4,11). Un estudio reciente postula que el tiempo de hospitalización de estos neonatos puede verse acortado si aumenta el tiempo de edad gestacional (27). Concluye además que el inicio de la vía oral puede ser más

temprano en aquellos neonatos cuya edad gestacional esté por encima de las 37 semanas. En nuestro trabajo, los neonatos del Grupo A (11,13 días) iniciaron más temprano la vía oral en comparación con el Grupo B (28,5 días), existiendo diferencia estadísticamente significativa. Esto pudo ser consecuencia a que los pacientes a los que se les realizó cierre mediante la confección de Parche de Cordón Umbilical, presentaron menores cifras de PIA y por tanto el grado de daño intestinal y de hipomotilidad, fue bajo en este grupo. De esta manera el inicio de la vía oral precoz fue favorecido. Cabe destacar además que el promedio de la edad gestacional del Grupo A fue mayor que la del Grupo B (36,5 semanas versus 35,8 semanas) aproximándose este resultado con el trabajo antes citado.

Con respecto a las complicaciones, tampoco se evidenció diferencia estadística significativa entre los dos grupos en relación al porcentaje de las mismas. La sepsis de punto de partida abdominal fue la complicación más frecuente en ambos grupos (4 neonatos en total), lo cual se correlaciona con las estadísticas descritas por otros autores (28,29,30). Dos recién nacidos del Grupo B desarrollaron SCA lo cual representa aproximadamente el 13% de todas las complicaciones de los 20 pacientes de nuestro estudio. Dicha cifra se correlaciona con lo reportado en varias literaturas (26,29).

De los 8 neonatos fallecidos en nuestro estudio, 7 se debieron a sepsis de punto de partida abdominal (88%). La GQ y el Onfalocele han presentado clásicamente diferentes problemas médico-quirúrgicos derivados de la inflamación y engrosamiento de las asas intestinales que se evidencian en el recién nacido con dichas patologías. Al producirse un retardo en la resolución quirúrgica de estos pacientes, se incrementa el daño sobre la pared intestinal, con mayor producción de fibrina y depósito de calcio, condicionando un trastorno severo de motilidad, dando como resultado de esto un aumento de la morbilidad del neonato y el desarrollo de sepsis (29).

La utilización de Parche de Cordón Umbilical en el cierre de la pared abdominal en neonatos con GQ y Onfalocele pareciera ofrecer una ventaja para estos pacientes en cuanto a la sobrevida, si se compara con el Cierre Primario convencional de aponeurosis y piel. En 1974 Samii y Jafroudi (21) utilizaron un Parche de Cordón Umbilical para cerrar un defecto aponeurótico de 2 centímetros de diámetro en un recién nacido con GQ. Dicho cierre fue exitoso y el paciente tuvo como secuela la formación de una eventración que fue corregida años después. Otros autores en los años 90 y en la primera década del siglo XXI utilizaron Parche de Cordón Umbilical de manera exitosa en la reparación de GQ con una alta tasa de sobrevida, cercana al 100% y menos complicaciones relacionadas con el aumento de la PIA; sin embargo, la formación de hernia ventral si tuvo una alta incidencia en estos neonatos (22,31). En 2007 Hernández y col (24) reportan dos casos de neonatos con GQ en los cuales cerraron el defecto con Parche de Cordón Umbilical, reforzado con una malla de polipropileno adosada a la aponeurosis y cubierta por piel, con buenos

resultados. En nuestra serie hubo evidencia de hernia ventral en todos los neonatos tratados con esta técnica a los seis meses del control postoperatorio.

Otros autores han utilizado Parche de Cordón Umbilical para el cierre progresivo y por etapas del defecto aponeurótico en recién nacidos con GQ similar a la utilización del silo. En el año 2011 Werbeck y Koltai (23) emplean esta técnica en 17 neonatos con una sobrevida del 100% y un bajo porcentaje de complicaciones infecciosas y relacionadas con aumentos de la PIA. Más recientemente, en 2013 Ionescu y col (25) emplean el Parche de Cordón Umbilical para el cierre primario de GQ. En su serie de 12 neonatos, siete fueron tratados con Cierre Primario de la pared, tres con silo de Silastic y dos mediante la utilización de Parche de Cordón Umbilical. Estos dos recién nacidos sobrevivieron y no presentaron complicaciones infecciosas ni dehiscencia de la sutura.

En nuestro estudio solo fallecieron dos neonatos con GQ a los que se trató con Parche de Cordón Umbilical. El primero de estos era HIV (+) y VDRL (+) presentando clínica de Neurosífilis, y falleció al sexto día de edad (4° día postoperatorio). El segundo recién nacido fallecido tratado con esta técnica, ocurrió a los 16 días de edad (14° día postoperatorio) y fue debido a sepsis secundaria a neumonía apical derecha. Todos los neonatos con Onfalocele que fueron tratados con este procedimiento sobrevivieron. Solo uno de ellos presentó seroma y dehiscencia parcial de la herida, la cual cerró por segunda intención.

Un alto porcentaje de estos neonatos son manejados mediante la utilización de un silo para lograr el cierre por etapas. Recientes estudios vuelven a establecer comparación entre el Cierre Primario y el Cierre Diferido mediante la utilización de silo, sin que existan diferencias en cuanto a ventajas de una técnica en particular (32,33,34). Lo que sí está bien demostrado es que las complicaciones infecciosas son responsables de la alta morbi-mortalidad que presentan estos neonatos, y que está relacionado con el retardo en el cierre de la pared desde el momento del nacimiento y al aumento de la PIA (29).

El uso de Parche de Cordón Umbilical pareciera ofrecer ventajas a estos recién nacidos en los que se ha retardado el cierre de la pared abdominal, ya que la técnica crea una superficie mesotelial en contacto con el intestino, es un material autólogo, disponible, fácil de aplicar; y en nuestro estudio demostró mayores ventajas en cuanto al poco aumento de la PIA, inicio más precoz de la vía oral y mayor porcentaje de sobrevida comparándolo con el Cierre Primario convencional.

## REFERENCIAS

1. Briceño L, Calcaño G, Jiménez J. Onfalocele y Gastrosquisis. En: Briceño L, Calcaño G, (editores). *Cirugía Pediátrica*. Primera edición. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico, UCV. Caracas 2003. pp. 497 -516.
2. Tunell W. Onfalocele y Gastrosquisis. En: Ashcraft K, Holder T, (editores). *Cirugía Pediátrica*. Segunda edición. Nueva Editorial Interamericana, S.A. México 1995. pp. 562 - 572.
3. Kiryluk A, Wieckowska B, Wisniewska K, Czyzewska M y col. Geospatial clustering of gastroschisis in poland: data from the polish registry of congenital malformations (PRCM). *Inter J Occupat Med and Envir Healt* 2016; 29(3): 461- 470.
4. Nazer J, Cifuentes L, Aguilar A. Defectos de la pared abdominal. Estudio comparativo entre onfalocele y gastrosquisis. *Rev Chil Ped* 2013; 84(4): 403 - 408.
5. Duhamel B. Embryology of exomphalos and allied malformations. *Arch Dis Child*. 1963; 38: 142 - 147.
6. Shaw A. The myth of gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 1975; 10: 235 - 244.
7. De Vries PA. The pathogenesis of gastroschisis and omphalocele. *J Pediatr Surg*. 1980; 15: 245 - 251.
8. Hoyme HE, Higginbottom MC, Jones KL. The vascular pathogenesis of gastroschisis: intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery. *J Pediatr*. 1981; 98: 228 - 231.
9. Stevenson RE, Rogers RC, Chandler JC, Gauderer MW, Hunter AG. Escape of the yolk sac: a hypothesis to explain the embryogenesis of gastroschisis. *Clin Genet*. 2009; 75: 326 - 333.
10. López J, Castro D, Venegas C. Nuevas hipótesis embriológicas, genética y epidemiología de la Gastrosquisis. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011; 68: 245 - 252.
11. Martínez Ferro M. Defectos de la pared abdominal. En: Martínez Ferro M, Cannizzaro C, Rodríguez S, Rabasa C. *Neonatología quirúrgica*. Buenos Aires: Grupo Guía; 2004. p. 363-399.
12. Peiró J, Guindos S, Lloret J, Marhuenda C, Torán N, Castillo F et al. Nueva estrategia quirúrgica en la Gastrosquisis: simplificación del tratamiento atendiendo a su fisiología. *Cir Pediatr Barcel*. 2005; 18: 182 - 87.
13. Forero Caballero H. Defectos Congénitos de la línea media de la pared abdominal anterior. En: Forero Caballero H. *Patología quirúrgica neonatal de alto riesgo*. Bogotá: 3R editores Ltda; 2002. p. 132 - 147.
14. Primucci P, Viglancio M, Brignoli V. Onfalocele. *Rev Arg de Ultrason*. 2009; 8(1): 5-8.
15. Abuhamad A, Mari G, Cortina R, Croitoru D, Evans A. Superior mesenteric artery Doppler velocimetry and ultrasonographic assessment of fetal bowel in gastroschisis: a prospective longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 176 (5): 985 - 90.
16. Villela J, Salinas M, Rodríguez M. Evolución médico-quirúrgica de neonatos con Gastrosquisis acorde al tiempo, método de cierre abdominal y compromiso intestinal: seis años de experiencia. *Cir Pediatr* 2009; 22: 217 - 222.
17. Svetliza J, Palermo M, Espinosa A, Gallo M, Calahorra M, Guzmán E. Procedimiento Simil-Exit para el manejo de gastrosquisis. *Revista Iberoamericana de Medicina Fetal y Perinatal*. 2007; 1 (1): 7 - 12.
18. Galdon I, Rojas E, Hernández A. Simil Exit versus Cierre Primario de la pared abdominal en recién nacidos con Gastrosquisis. *Arch Ven Puer y Ped*. 2014; 77(2): 65 - 70.
19. Plaza F, Espinoza L, Colmenares G, Plaza F. Usos de la placenta y del cordón umbilical. *Gac Med Car en*: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S036747622002000200002&lng=es](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S036747622002000200002&lng=es).
20. Heaton F, Thomas C, Owen J. The use of umbilical cord for reconstruction of abdominal wall defects. *Surg Forum*. 1970; 21: 56 - 57.
21. Samii A, Jafroudi Y. Gastroschisis: use of umbilical cord in its repair. *J Med Liban*. 1974; 27(4): 473 - 477.
22. Zivković S. Repair of gastroschisis using umbilical cord as apatch. *J Pediatr Surg*. 1991; 26 (10): 1179 - 1180.

23. Werbeck R, Koltai J. Umbilical cord as temporary coverage in gastroschisis. *Eur J Pediatr Surg.* 2011; 21(5): 292 - 295.
24. Hernandez S, Lopez T, Fernandez E, Troyano M, Luque J. Gastroschisis: primary closure using umbilical cord strengthened by a polypropylene mesh. *J Perinat Med.* 2007; 35(3): 249 - 251.
25. Ionescu S, Andrei B, Tirlea S, Bunea B, Licsandru E, Cistoveanu C et al. Considerations on gastroschisis repair. *Chirurgia* 2013; 108 (4): 509 - 515.
26. Ejike C, Mathur M. Abdominal Decompression in Children. *Crit Car Resea and Pract.* 2012, En: Article ID 180797, 11 pages doi:10.1155/2012/180797.
27. Camaghan H, Pereira S, James C, Charlesworth P, Ghionzoli M, Mohamed E, et al. Is early delivery beneficial in gastroschisis? *J Pediatr Surg* 2014; 49(6): 928 - 933.
28. Calcagnotto H, Müller A, Leite J, Sanseverino M, Gomes K, Magalhães J. Fatores associados à mortalidade em recém-nascidos com gastrosquise. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2013; 35(12):549-53.
29. Tarca E, Aprodu S. Gastroschisis treatment: What are the causes of high morbidity and Mortality Rates? *Chirurgia* 2013; 108 (4): 516 - 520.
30. Capecchi G, Conde A, Rovere L, Sasia F, Oxilia H, Capomasi M. Defectos congénitos de la pared abdominal. Patologías más comunes: Gastrosquisis y Onfalocele. *Anu Fund Dr. J. R. Villavicencio.* 2008; 16: 45 - 50.
31. Shao L, Hou G, Zhang E. Appraisal of the repair gastroschisis with autogenous umbilical cord. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2006; 44: 1490 - 1492.
32. Ross A, Eaton S, Zani A, Ade-Ajayi N, Pierro A, Hall N. The role of preformed silos in the management of infants with gastroschisis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2015 Mar 11. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00383-015-3691-2>. Fecha de consulta: marzo 2015.
33. Wright N, Zani A, Ade-Ajayi N. Epidemiology, management and outcome of gastroschisis in Sub-Saharan Africa: Results of an international survey. *African Jour of Paediat Surg* 2015; 12(1): 1 - 6.
34. Allin B, Tse W, Marven S, Johnson P, Knight M. Challenges of improving the evidence base in smaller surgical specialties, as highlighted by a systematic review of Gastroschisis Management. *PLoS ONE* 10(1). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0116908>. Fecha de consulta: marzo 2015.

## SÍNDROME DE FANCONI-BICKEL. PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Janice Verónica MihicDíaz (1), María del Valle Pereira Rojas (2),  
Morella Vegas (3), Manuel Nicolás Villarroel (4).

Recibido: 7/7/2015  
Aceptado: 20/1/2016

### RESUMEN

Se reporta un caso de Síndrome de Fanconi- Bickel, un tipo raro de enfermedad del metabolismo de los carbohidratos. La presentación clínica se da en los primeros meses de vida con retardo del crecimiento, hepatomegalia, hipoglicemia en ayuno, raquitismo y disfunción tubular renal proximal. La orientación diagnóstica se establece sobre la base de manifestaciones clínicas, hallazgos radiológicos de raquitismo y a partir de resultados característicos de las investigaciones de laboratorio que muestran disfunción tubular proximal, caracterizada por glucosuria con hipoglicemia en ayunas, acidosis metabólica, hipofosfatemia, fosfaturia, aminoaciduria. Fue descrito en 1949 por Fanconi y Bickel y es ocasionado por mutaciones en el transportador facilitado de glucosa GLUT 2.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de FanconiBickel, mutaciones del transportador de glucosa GLUT-2.

### FANCONI-BICKEL SYNDROME. CLINICAL CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

#### ABSTRACT

We present a case of Fanconi- Bickel Syndrome, a rare type of carbohydrate metabolism disorder. Clinical presentation begins during the first months of life with failure to thrive, hepatomegaly, fasting hypoglycemia, rickets and renal proximal tubular dysfunction. Diagnosis is established on the basis of clinical manifestations, radiological findings of rickets, and laboratory investigations showing proximal tubular dysfunction, characterized by glucosuria with fasting hypoglycemia, metabolic acidosis, hypophosphatemia, phosphaturia and aminoaciduria. It was described in 1949 by Fanconi and Bickel and is caused by mutations in the facilitated glucose transporter GLUT 2.

**KEY WORDS:** Fanconi Bickel Syndrome, glucose transporter GLUT-2 mutations.

#### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Fanconi Bickel, o disfunción tubular renal proximal con glicogenosis, es un trastorno del metabolismo de los carbohidratos, extremadamente raro, el cual fue descrito por Fanconi y Bickel en 1949 (1-4). En Latinoamérica sólo se han reportado 4 casos en México (3). De herencia autosómica recesiva, se caracteriza por la acumulación hepática y renal de glucógeno, produciendo una tubulopatía proximal tipo Fanconi (hiperaminoaciduria, hiperfosfaturia, hipercalcemia, hiperuricosuria, acidosis tubular renal proximal), intolerancia a la administración de glucosa y galactosa, raquitismo hipofosfatémico (1,3-6). La enfermedad es causada por una mutación patogénica del gen que codifica la proteína transportadora GLUT 2 (SLC2A2) en hepatocitos, células tu-

bulares renales, células beta del páncreas y enterocitos, (2,4-10), específicamente a nivel del cromosoma 3q26.1-26.3 (4,8,10). Esto conlleva a la alteración de la glicemia sérica pre y postprandial. Las concentraciones de glucosa intracelulares hepáticas elevadas, a pesar de hipoglicemia en ayunas, conducen a almacenamiento de glucógeno a través de la reducción de la degradación del mismo. Por el contrario, las concentraciones de glucosa y galactosa en sangre están elevadas en estado postprandial debido a la disminución hepática de la absorción de monosacáridos. La disfunción tubular proximal puede ser el resultado del almacenamiento de glucógeno y de la elevación de la glucosa dentro de la célula; el mecanismo exacto, sin embargo, no está del todo dilucidado (3). La mayoría de estos pacientes son homocigotos, el patrón de herencia es autosómico recesivo (3,9). Desde el primer reporte de mutaciones en el gen GLUT 2 se han identificado más de 30 mutaciones diferentes (3,4,11). Estas se encuentran dispersas sobre toda la secuencia de codificación del gen de GLUT2 y se evidencian en todos los exones (12). Ha sido reportada en Israel, Europa, Turkia, países árabes, Japón, Norteamérica, este y norte de África y México con descripción de 110 casos de 88 familias (1,7,10,13,14).

El inicio se produce durante los primeros meses de la vida con retraso del crecimiento, poliuria y raquitismo relacionados con las pérdidas a través del túbulo proximal. El retraso en el crecimiento y la hepatomegalia resultan en un abdomen protuberante, evidente en el primer año de vida. El diagnós-

- (1) Pediatra Puericultor. Residente de primer año de Postgrado de Nefrología Hospital de niños J.M de los Ríos.
- (2) Pediatra Puericultor. Residente de primer año de Postgrado de Neurología Hospital de niños J.M de los Ríos.
- (3) Nefrólogo pediatra. Adjunto al servicio de Hospitalización pediátrica Hospital Universitario Antonio Patricio Alcalá.
- (4) Pediatra Puericultor. Adjunto al servicio de Hospitalización pediátrica Hospital Universitario Antonio Patricio Alcalá. Miembro activo de la SVPP.

**Tercer premio como Trabajo científico. XVIII Jornadas Orientales de Pediatría "Dr. Omar Rodríguez", Junio 2015**

Autor corresponsal: María del Valle Pereira Rojas  
xpmari553@gmail.com / Telef. 0414-3931175 / 0416-6808476

tico puede ser confirmado por la identificación de una mutación en el gen SLC2A2 (2,4,10,15). El tratamiento del síndrome de Fanconi Bickel es sintomático con remplazo de agua y electrolitos, corrección de la acidosis metabólica y soporte nutricional. Los suplementos de vitamina D y fosfato son esenciales para prevenir y tratar el raquitismo hipofosfatémico. Los pacientes deben seguir una dieta con restricción de glucosa y galactosa, con fructosa como la principal fuente de hidratos de carbono (8,9).

### CASO CLÍNICO

Se trata de lactante mayor femenina de 12 meses de edad, producto de segunda gestación, sin complicaciones, de padres no consanguíneos, obtenido por cesárea segmentaria debido a una cesárea previa. Peso al nacer 3300 gramos, talla al nacer 52 cm, historia neonatal sin alteraciones. Antecedentes familiares no contributorios. Lactancia materna exclusiva desde el nacimiento hasta los 4 meses, cuando administra fórmula de inicio, ablactación a los 6 meses con sopas, jugos naturales e introducción de leche entera de vaca a los 9 meses. Antecedente de hospitalización a los 6 meses de edad por

neumonía bilateral, sin antecedentes de ictericia, convulsiones o cataratas. A partir de los 3 meses de edad comienza a presentar distensión abdominal, estreñimiento y es a esta edad cuando alcanza el sostén cefálico. A medida que progresa en edad cronológica se evidencia retardo en el desarrollo psicomotor y pondo-estatural, alcanzando a la edad de 12 meses sólo sostén cefálico, sedestación sin apoyo y lenguaje silábico con buena respuesta visual y auditiva. Peso: 5600 g (P/E: -3,95 DE), talla: 64 cm (T/E: -3,95 DE), circunferencia cefálica 41 cm (CC/E: -2,90 DE). Al examen físico se evidencian además manifestaciones clínicas de raquitismo (pulsera radial, rosario raquíptico), facies de marioneta o de luna, distensión abdominal sin ascitis, sin red venosa colateral, hepatomegalia a 6 cm por debajo de reborde costal, fondo de ojo sin alteraciones, dermatitis en pliegues inguinales, retardo en la erupción de dientes deciduales (sólo incisivos centrales inferiores), piernas arqueadas (Figuras 1, 2 y 3).

Los estudios de laboratorio evidencian acidosis metabólica con brecha aniónica normal (bicarbonato sérico 13,9- 15,9 mEq/L), sodio 141 mEq/L, potasio 4,1 mEq/L, hipoglicemia preprandial (48 mg/dl) e hiperglicemias postprandiales (146 mg/dl), hipercloremia (115 mg/dl), hipertrigliceridemia (309 mg/dl), hipofosfatemia (1.0 mg/dl), ácido úrico disminuido (1,7 mg/dl), fosfatasa alcalina elevada (1007 UI/L), urea y creatinina normales.

La diuresis estaba conservada (2,1 cc/kg/h) y el uroanálisis reflejó déficit de acidificación de orina (pH de 7), densidad urinaria 1015, proteinuria (++), glucosuria (++), cetonuria (++). Las pruebas de función renal mostraron pérdida renal de fosfato (RTP 65%), hipercalciuria (4,2 mg/kg/día), proteinuria mayor de 40 mg/m<sup>2</sup>/h. Se lleva a cabo el tamiz metabólico extendido que reporta moderada a elevada excreción de ácidos orgánicos: ácido láctico, 3-hidroxi-butírico, acetoacético, etilmalónico, 3-hidroxicarboxílicos, dodecadienoico, dicarboxílicos, 3-metil glutacónico. Tanto las pruebas de funcionalismo hepático (transaminasas, bilirrubina, proteínas séricas y tiempo de protrombina), como el perfil tiroideo resultaron normales. El estudio radiológico mostró ensanchamiento metafisiario (Figura 4). La ultrasonografía abdominal demostró hepatomegalia, sin alteraciones de vías biliares, vesícula biliar o bazo y riñones alargados, sin



Figura 1. Fascies de marioneta



Figura 2. Hepatomegalia



Figura 3. Pulsera radial



Figura 4. Ensanchamiento de metafásis y osteopenia de fémures y tibias

nefrocalcinosis (6,8 cm ambos, > percentil 97). (16,17).

En vista de los hallazgos clínicos y resultados de estudios paraclínicos se plantea el diagnóstico de Síndrome de Fanconi Bickel. Se indica administración de almidón de maíz; alimentación frecuente en pequeñas porciones, citrato de potasio (7,4 mEq/Kg/día), bicarbonato de sodio, calcitriol (1,25 OH<sub>2</sub> D 0,25 µg/día), solución de fosfatos (30 mg/Kg/día).

## DISCUSIÓN

El síndrome de Fanconi Bickel es una enfermedad rara, cuya frecuencia exacta no es conocida. Las características clínicas típicas descritas en este síndrome estuvieron presentes en el paciente reportado en el presente estudio (presentación entre los 3-10 meses con retardo del crecimiento, facies de marioneta, raquitismo hipofosfatémico, hepatomegalia masiva que condiciona distensión abdominal, disfunción tubular proximal compleja, hipoglicemia en ayuno, hiperglicemia e hipergalactosemia postprandial). Se han descrito presentaciones clínicas menos frecuentes, tales como el debut en el período neonatal como cetoacidosis diabética y diabetes neonatal transitoria con diagnóstico posterior del síndrome en edad preescolar (14) y complicaciones de acidosis metabólica severa en edad adulta (18). Entre los hallazgos de laboratorio se encuentran: hipoglicemia en ayunas, cetonuria, hiperglicemia e hipergalactosemia en estado postabsortivo, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, fosfatasa alcalina moderadamente elevada, hipofosfatemia, hiperaminoaciduria, glucosuria y proteinuria, todos ellos evidenciados en la paciente reportada.

El diagnóstico de esta patología se establece mediante el conjunto de los hallazgos clínicos, los resultados de laboratorio, y la realización de la biopsia hepática a fin de demostrar los depósitos de glucógeno hepático y la esteatosis. La confirmación del trastorno se establece mediante la secuenciación genética del ADN, a través de técnicas de secuenciación masiva como la secuenciación de Sanger (19) o mapeo de homocigosis en el genoma (20), las cuales no están disponibles actualmente en nuestro país.

Debe realizarse diagnóstico diferencial con otras causas de tubulopatías complejas proximales, tales como cistinosis, síndrome oculo cerebral renal y galactosemia. La cistinosis se descartó por la ausencia de cristales corneales en la evaluación oftalmológica por lámpara de hendidura y de nefrocalcinosis en la ultrasonografía renal. Adicionalmente la cistinosis no cursa con hepatomegalia ni alteraciones de la glicemia pre o postprandial (21). El síndrome oculo cerebrorenal también produce una tubulopatía compleja proximal, pero se manifiesta adicionalmente con alteraciones oculares (cataratas y glaucoma), hipotonía muscular y retardo mental (22). Este diagnóstico se excluye en la paciente ya que la misma es de sexo femenino y no presentaba alteraciones oculares ni hipotonía. La galactosemia es un grupo de trastornos genéticos del metabolismo de la galactosa que inducen una serie de manifestaciones clínicas variables, tales como dificultad en la ali-

mentación, aumento insuficiente de peso y crecimiento, letargo, manifestaciones tóxicas, ictericia y hepatomegalia desde el nacimiento en la forma grave del trastorno, mientras que en la forma leve se evidencian cataratas (15). En la paciente reportada no se evidenciaron cataratas, manifestaciones tóxicas o alteraciones en la alimentación y la hepatomegalia no estaba presente al momento del nacimiento

No existe terapia específica para este trastorno, por lo cual su tratamiento es sintomático y se dirige a compensar las pérdidas de agua, electrolitos, fosfato y bicarbonato, soporte nutricional, limitar la acumulación de glucógeno hepático con la normalización de las glicemias pre y postprandiales y restituir la mineralización ósea (3,8,9,23). Se ha descrito la administración de vitamina D en forma de 1,25 hidroxil vitamina D<sub>3</sub> conjuntamente con fosfato como tratamiento para el raquitismo hipofosfatémico. La administración de almidón de maíz provee un sustrato para el mantenimiento de los niveles de glicemia en sangre ya que provee glucosa de liberación lenta y no requiere metabolismo por alguna de las vías metabólicas alteradas, así como también el evitar la administración de galactosa, dieta similar a los pacientes diabéticos, presentadas en porciones pequeñas con mayor frecuencia, con ingesta calórica adecuada. La fructosa puede emplearse como fuente alternativa de carbohidratos (8,9). Sin embargo, estas medidas tienen poco efecto en el retardo del crecimiento (9). El pronóstico de estos pacientes para la supervivencia hasta la edad adulta parece favorable. Recientemente fue publicado un caso de un embarazo sin complicaciones en una paciente con Síndrome de Fanconi Bickel, de 31 años de edad, donde se obtuvo un neonato masculino sano (24).

Es importante el asesoramiento genético de los progenitores a fin de que conozcan los riesgos de presentación de la enfermedad en futuras gestaciones.

## REFERENCIAS

1. Karande S, Kumbhare N, Kulkarni M. Fanconi Bickel Syndrome. *Indian Pediatrics* 2007; 44: 223-225.
2. Mahua R, Bose K, Paul D, Puja A. Hypophosphatemic Rickets: Presenting features of Fanconi Bickel Syndrome. *Case reports in Pathology* 2011; 2011: 1-3.
3. Miranda S, Villalpando S, Nuñez I, Salgado I, Heller-Rouassant S, Valencia P. Síndrome de Fanconi Bickel: reporte de un caso. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009; 66: 171-177.
4. Simsek E, Savas S, Sakamoto O, Doganci T, Dallar Y. A novel mutation of the GLUT 2 gene in a Turkish patient with Fanconi Bickel Syndrome. *The Turkish J of Pediatrics* 2009; 51:166-168.
5. Saltik I, Coskun T, Yuce A, Kocak N. Fanconi Bickel Syndrome in three Turkish patients with different homozygous mutations. *The Turkish J of Pediatrics* 2005; 47: 167-169.
6. Pascual J. Síndromes hereditarios del transporte de glucosa. *Med Clin (Barc)* 2006; 127(18):709-714.
7. Sarkissian A, Santer R, Steinmann B, Amaryan G, Leumann E. A boy with massive glucosuria. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1319-1320.
8. Ozen H. Glycogen storage diseases. *Gastroenterol* 2007; 1318:2541-2553.

9. Pascual J, Wang D, Lecumberri B, Yang H, Mao X, Yang R, et al. GLUT 1 deficiency and other glucose transporter diseases. *European Journal of Endocrinology* 2004;150:627-633.
10. Al-Haggar M, Sakamoto O, Shaltout A, El Hawari A, Wahba Y, Abdel D. Fanconi Bickel syndrome: novel mutations in GLUT 2 gene causing a distinguished form of renal tubular acidosis in two unrelated Egyptian families. *Case Report in Nephrology* 2012;16(4):1-5.
11. Santer R, Schneppenheimer R, Suter D, Schaub J, Steinmann B. Fanconi-Bickel syndrome--the original patient and his natural history, historical steps leading to the primary defect, and a review of the literature. *Eur J Pediatr.* 1998;157(10):783-97.
12. Dayal D, Dekate P, Sharda S, Das A, Attri S. An indian girl with Fanconi Bickel syndrome without SLC2A2 gene mutation. *Jour Pediatr Genetics.* 2003; 2:109-112.
13. Gopalakrishnan A1, Kumar M, Krishnamurthy S, Sakamoto O, Srinivasan S. Fanconi-Bickel syndrome in a 3-year-old Indian boy with a novel mutation in the GLUT2 gene. *Clin Exp Nephrol.* 2011; 15(5):745-748.
14. Setoodeh A, Rabbani A. Transient Neonatal Diabetes as a presentation of Fanconi Bickel Syndrome. *Act Med Iran.* 2012; 50 (12):836-838.
15. Orpha.net [Intenet]. Paris: Dominique C. Glycogen storage disease due to GLUT2 deficiency. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=2088](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=2088). Fecha de consulta; 1/6/2-15.
16. Vujic A, Kosutic J, Bogdanovic R, Prijic S, Milicic B, Igrutinovic Z. Sonographic assessment of normal kidney dimensions in the first year of life, a study of 992 healthy infants. *PediatrNephrol* 2007;22(8):1143-50.
17. Dhingra B, Sharma S, Mishra D, Kumari R, Pandey RM, Aggarwal S. Normal values of liver and spleen size by ultrasonography in Indian children. *Indian Pediatr.* 2010;47:487-92.
18. Mihout F, Devouyst O, Bensman A, Brocheriou I, Ridet C, Wagner C, et. Al. Acute metabolic acidosis in a GLUT -2 deficient patient with Fanconi Bickel syndrome: new pathophysiology insights. *Nephro Dial Transplant* 2014; 29: 113-115.
19. Kehar M, Bijarnia S, Ellard S, Houghton J, Saxena R, Wadhwa N, et al. Fanconi Bickel Syndrome- Mutation in SCL2A2 gene. *Indian J Pediatr.* 2014; 81(11): 1237-1239.
20. Mannstad M, Magen D, Segawa H, Stanley T, Sharma A, Shohei S, et al. Fanconi Bickel Syndrome and autosomal recessive proximal tubulopathy with hypercaciuria (ARPTH) are allelic variants caused by GLUT2 mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (10): 1978-1986.
21. Nesterova G, Gahl W. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28:51-59.
22. Bockenbauer D, Bokenkamp A, Hoff W, Levchenko E, Kistvan Holte J, Tasic V. et al. Renal phenotype in Lowe Syndrome: A selective proximal tubular dysfunction. *Clin J Am SocNephrol.* 2008; 3: 1430- 1436.
23. Manz F, Bickel H, Brodehl J, Feist D, Gellissen K, Gescholl-Bauer B, et al. Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 1987;1:509-518
24. Pena L, Charrow J. Fanconi- Bickel Syndrome. Report of life history and successful pregnancy. *Am J Med Genet A* 2011;155A(2):415-7.

## VALGANCICLOVIR EN LA PÚRPURA TROMBOPÉNICA ASOCIADA A INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS.

Sara Díaz Martín (1), Sofia María Cesín González (1), José Miguel Sequí Canet (1)

Recibido: 15/15/2015  
Aceptado: 28/2/2016

### RESUMEN

Se presenta el caso de un lactante de 24 meses de edad diagnosticado de púrpura trombopénica corticodependiente, en el que se confirmó infección activa por citomegalovirus mediante serología y aislamiento del virus en orina. Ante la mala evolución de la enfermedad y sospechando relación causal con el virus, se inició valganciclovir vía oral hasta un total de 5 meses, obteniendo excelente respuesta con resolución simultánea de ambos procesos y sin efectos secundarios reseñables.

**Palabras clave:** citomegalovirus; trombocitopenia, valganciclovir

### VALGANCICLOVIR IN THROMBOCITOPENIC PURPURA ASSOCIATED WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

#### SUMMARY

We report a case of a 24 months old child, diagnosed with corticoid-dependent thrombocytopenia in which active cytomegalovirus infection was confirmed by means of serology and virus isolation in urine. Due to the patient's worsening, we suspected a link between both processes and started oral valganciclovir, given for a total of 5 months. We documented excellent simultaneous response in both pathologies, and without relevant side effects.

**Key words:** cytomegalovirus, thrombocytopenia, valganciclovir

## INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es un agente viral común responsable de una amplia gama de entidades clínicas, entre ellas, trastornos hematológicos como la trombocitopenia inmune primaria (PTI). Se han reportado casos de PTI aparentemente idiopática y a veces de evolución tórpida, en los cuales se ha detectado una infección persistente que no había sido sospechada (1-3). La patogenia es desconocida, aunque se sugiere sea resultado de una activación inmunológica.

Existen autores que abogan por el tratamiento de estos pacientes con ganciclovir intravenoso, especialmente en aquellos casos en los que hay resistencia al tratamiento corticoide. Sin embargo, éste implica ingreso hospitalario y la necesidad de mantener una vía intravenosa durante varios días, con las posibles complicaciones asociadas, aumentando el coste sanitario, así como el disconfort del paciente y de sus familiares durante un considerable período de tiempo.

A pesar de que existe poca experiencia en cuanto a las dosis y tiempo de administración necesario en el manejo de las infecciones postnatales, el valganciclovir puede suponer un cambio en las posibilidades terapéuticas de estos pacientes, constituyendo una opción válida con grandes ventajas como exponemos en este caso (4-10).

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de un paciente de 23 meses de edad, sin antecedentes de interés, que acude a urgencias de nuestro hospital por petequias y equimosis de 2 días de evolución. No sangrados a otro nivel. Afebril en todo momento. Niegan antecedentes de infección respiratoria de vías superiores los días previos, así como la ingesta de fármacos. Sin antecedentes epidemiológicos familiares.

Antecedentes personales, sin interés para el caso.

A la exploración destacan cinco lesiones equimóticas en distintas localizaciones, asociando petequias puntiformes generalizadas. Xerosis cutánea importante y orofaringe congestiva sin exudados, con petequias en paladar. Resto del examen físico anodino.

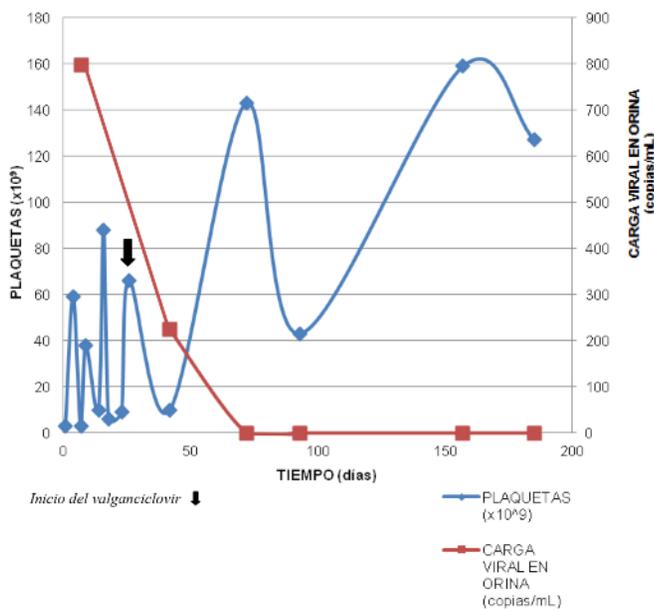
Se solicita hemograma, en el que destaca una cifra de plaquetas de 3.000 por mm<sup>3</sup> con VPM: 5,8 fl, con resto de las series hematológicas, bioquímica (incluido perfil hepático y renal), ferritina, hormonas tiroideas y coagulación normales (Tabla 1). Estudio anticuerpos antinucleares (ANA, ENA), cardiolipina, factor reumatoide e inmunoglobulinas (Ig A,G,M,E) normales. Test rápido de streptococo A y exudado faringoamigdalares incluyendo adenovirus, negativos. Se realiza estudio de médula ósea, en el que informan de una serie megacariocítica compatible con trombopenia periférica. Serologías para virus Epstein Barr, herpes simple, parvovirus B19, virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C negativas, con IgM e IgG positivas para CMV presentando una cifra de 797 copias/ml de DNA-CMV en orina.

(1) Pediatría del Hospital Francisco de Borja. Gandía (Valencia), España

Correspondencia: Dr. José Miguel Sequí Canet  
telf: 629877733 / sequi\_jos@gva.es

Se completa estudio con tomografía craneal, ecografía abdominal y fondo de ojo que son normales. Dado que toma leche materna, se estudia la carga viral de CMV en la misma, siendo negativa.

Tras su ingreso se inicia tratamiento con metilprednisolona a 2 mg/kg durante 4 días y a 1 mg/kg los 3 días siguientes, consiguiendo normalizar la cifra de plaquetas (59.000 por mm<sup>3</sup> a los 4 días de tratamiento) aunque sólo durante 10 días. En su evolución presenta múltiples recaídas (con cifras de plaquetas inferiores a 3.000 por mm<sup>3</sup>) coincidiendo con la retirada de la corticoterapia, precisando ingresos en varias ocasiones durante los cuales se añade tratamiento con gammaglobulina intravenosa (dosis única de 0.8 g/kg) e inmunoglobulina anti-D (dosis única de 75 mcg/kg) sin mejoría relevante. Tras un mes del diagnóstico inicial y ante la sospecha de relación causal entre el CMV y la mala evolución, además de la negativa de los padres a prolongar o repetir los ingresos, se inicia prednisona vía oral a 0.5 mg/kg nuevamente, añadiendo valganciclovir vía oral a 16 mg/kg/dosis cada 12 horas. A diferencia de otras evoluciones previas, esta vez a la semana de haber iniciado dicho tratamiento, se normaliza la cifra de plaquetas coincidiendo con el descenso de la carga viral de CMV en orina, como se muestra en la gráfica (Figura 1).



**Figura 1. Evolución de plaquetas y carga viral de CMV en orina. Inicio del valganciclovir**

Se realizan controles seriados posteriormente, con mejoría del número de plaquetas y con carga viral indetectable tras el primer mes de tratamiento. Esto permite retirar los corticoides al segundo mes sin nuevas recaídas y se suspende el valganciclovir al quinto mes, sin reaparición del CMV en orina. Permanece asintomático y con cifra de plaquetas dentro de la normalidad en los controles hasta la actualidad, más de dos años después.

## DISCUSIÓN

Algunos autores relacionan al CMV con la patogenia de la PTI refractaria a tratamiento (1-2). Por ello, en estos casos es de gran interés detectar la infección por este virus, dado que puede facilitar el manejo terapéutico. Entre los fármacos disponibles para el tratamiento de este patógeno se encuentra el valganciclovir, profármaco del ganciclovir con buena biodisponibilidad oral y pocos efectos secundarios. Esto lo convierte en una opción viable en los tratamientos prolongados, aunque hay poca experiencia de su uso como terapia de inicio (6-7), existen estudios donde se ha empleado en la prevención de la sordera asociada a la infección congénita, durante más de 6 meses, con buena tolerancia y resultados (8-10).

En los pacientes con PTI y sospecha de infección por el CMV, la misma no necesariamente se manifiesta con síntomas de infección aguda, ni alteraciones analíticas como linfo monocitosis o hipertransaminasemia. Además la viremia puede aumentar con la inmunosupresión inherente a tratamientos habituales de la PTI como los corticoides, siendo pues fundamental la identificación precoz del CMV (1).

En el caso presentado se decidió pautar corticoterapia repetida con efectividad breve y parcial, dada la nula respuesta a los otros tratamientos disponibles. Posteriormente, ante la negativa familiar a nuevos ingresos y medidas agresivas, añadido a la posible asociación con la infección por CMV, se decidió el tratamiento antiviral con valganciclovir. No existen, hasta el momento, protocolos basados en la evidencia acerca del tratamiento de la PTI. Quizás a través de reportes de otros casos como éste, se genere la inquietud de plantear nuevos tratamientos y fomente la creación de guías de tratamiento de esta entidad según la causa subyacente, mejorando la eficacia de los mismos (6).

El tratamiento así pautado resultó efectivo eliminando el virus al tiempo que se resolvió la PTI, realizándose controles hematológicos seriados sin observarse efectos secundarios relevantes, durante los 5 meses de duración del mismo.

La limitación de este caso es determinar si se trata de una PTI coincidente con una infección por CMV que haya podido inducir o modificar el curso de la trombopenia o no. Como se expone, hay una relación temporal muy fuerte entre la buena evolución de ambos procesos, permitiendo sospechar alguna relación de causalidad, aunque son necesarias nuevas investigaciones en este aspecto.

Se puede concluir que el valganciclovir de inicio, resultó un tratamiento efectivo para la infección por CMV y podría ser una terapia a valorar en las infecciones por este patógeno que tengan repercusión orgánica importante, incluidas las PTI refractarias en las que se demuestre su existencia. Es un antiviral de fácil manejo, bien tolerado y con escasos efectos secundarios. Su uso de primera línea permitiría obviar el tratamiento inicial con ganciclovir, que requiere ingresos prolongados y administración de medicación parenteral.

Tabla 1: Resultados de las pruebas de laboratorio

Bioquímica	Glucosa	99 mg/dL
	Urea	27 mg/dL
	Creatinina	0,28 mg/dL
	Sodio	137 mmol/L
	Potasio	4,48 mmol/L
	Cloro	103 mmol/L
	GOT/AST (Aspartato Amino Transferasa)	42 U/L
	GPT/ALT (Alanina Amino Transferasa)	17 U/L
	Proteína C Reactiva (PCR)	< 0,20 mg/L
Hemograma	Hematíes	4,75 x10 <sup>12</sup> /L
	Hemoglobina	12,3 g/dL
	Hematocrito	38,4 %
	Volumen corpuscular medio (VCM)	80,7 fL
	Hemoglobina corpuscular media (HCM)	26 pg/cél.
	Concentración de Hb corp. media (CHCM)	32 g/dL
	Ancho distribución eritrocitario	13,2 %
	Leucocitos	11,7 x10 <sup>9</sup> /L
	Neutrófilos (%)	32,0 %
	Linfocitos (%)	54,5 %
	Monocitos (%)	7,9 %
	Eosinófilos (%)	4,9 %
	Basófilos (%)	0,7 %
	Neutrófilos (absolutos)	3,7 x10 <sup>9</sup> /L
	Linfocitos (absolutos)	6,4 x10 <sup>9</sup> /L
	Monocitos (absolutos)	0,9 x10 <sup>9</sup> /L
	Eosinófilos (absolutos)	0,6 x10 <sup>9</sup> /L
	Basófilos (absolutos)	0,1 x10 <sup>9</sup> /L
	Plaquetas	3 x10 <sup>9</sup> /L
	Volumen plaquetar medio (VPM)	5,8 fL
Revisada al microscopio	—	
Coagulación	Tiempo de Protrombina	10,4 segundos
	Índice de Quick	100 %
	INR	1,00
	Tiempo Tromboplastina Parcial Activado	29,6 segundos
	Tiempo Tromboplastina ratio	0,93
	Fibrinógeno	274,00 g/L
Grupo	Grupo Sanguíneo AB0	A
	Factor Rh	POSITIVO
	TEST DE COOMBS DIRECTO	NEGATIVO

## REFERENCIAS

- 1.- Shrestha R, Rondelli D, Thsering M. Cytomegalovirus: A possible cause of Persistent Refractory Immune Thrombocytopenic Purpura. *Journal of Advances in Internal Medicine* 2014; 03(01): 42-45.
- 2.- Flores-Chang BS, Arias-Morales DE, Wadskier FG, Gupta S and Stoicea N. Immune thrombocytopenic purpura secondary to cytomegalovirus infection: a case report. *Front. Med* 2015; 2:79.
- 3.- Lucas R, Velilla D, Mares F.J., Plaza M.A, Navarro D. Mononucleosis infecciosa y trombopenia grave. *An Pediatr.* 2012; 77(3): 200-2.
- 4.- Stornati M, Lombardi G, Garofoli F, Villani P, Regazzi M. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of valganciclovir in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Curr Drug Metab* 2013;14(2):208-15.
- 5.- Campos S, Fernández M, Pardo I, Luaces C, García J, Moral E. Hidrops fetal por infección congénita por citomegalovirus: tratamiento posneonatal prolongado con valganciclovir. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012;77(1):44-49.
- 6.- Rajasekharan MD, Aman, MD. Management of Immune Thrombocytopenic Purpura: An Update. *The Ochsner Journal.* 2012;12:221-227.
- 7.- Vora SB , Englund JA. Cytomegalovirus in immunocompromised children. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28(4):323-9.
- 8.- Moraes M, Pablo Gesuele J, Rodríguez A, Vaz Ferreira C, Buonomo F, Ghione A et al. Infección congénita por citomegalovirus: Primer reporte nacional de tratamiento con valganciclovir vía oral en recién nacidos. *Arch Pediatr Urug* 2013;84(4):275-280.
- 9.- Kimberlin D, Jester P, Sánchez P, Ahmed. A, Arav-Boger. R, Michaels M.G., et al. Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. *N Engl J Med* 2015; 372:933-943.
- 10.- Alarcón Allen A, Baquero-Artigao F. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)* 2011; Disponible en <http://www.aeped.es/sites/default/files/cmrv.pdf>. Fecha de consulta: 7/10/2015

## USOS CLÍNICOS DE LOS PROBIÓTICOS: MALABSORCIÓN DE LACTOSA, CÓLICO DEL LACTANTE, ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL, ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE, *HELYCOBACTER PYLORI*

María J. Castro (1), Idabelis Arias (2), Fabiola Barboza (3), Darfel Lorena Duque (4), Daniel Villalobos (5)

### RESUMEN

El potencial terapéutico de los probióticos, como agentes capaces de alterar la microbiota intestinal y ofrecer efectos benéficos a la salud, han llevado a su uso en patologías frecuentes en la edad pediátrica, sin embargo los resultados han sido heterogéneos. Se ha descrito una mayor eficacia en la prevención de manifestaciones clínicas de la intolerancia a la lactosa y del cólico del lactante, así como también en la enterocolitis necrotizante, además del mantenimiento de la fase de remisión en colitis ulcerativa. Su eficacia es menor, aunque es recomendable su uso, en el manejo del cólico del lactante. En la actualidad no se recomienda su uso para Enfermedad de Crohn ni tratamiento de la enterocolitis necrotizante. Aunque hay resultados satisfactorios, aún no existen recomendaciones firmes en infección por *H. pylori*. Todas las recomendaciones deben ser para cepas específicas de probióticos en cada enfermedad.

**Palabras clave:** Probióticos, intolerancia, cólico, enterocolitis, enfermedad inflamatoria intestinal, *Helicobacter*

### PROBIOTICS IN LACTOSE MALABSORPTION, COLIC, INFLAMMATORY BOWEL DISEASE, NECROTIZING ENTEROCOLITIS, *HELYCOBACTER PYLORI*

### SUMMARY

The therapeutic potential of probiotics, as agents capable of altering the intestinal microbiota and provide beneficial health effects have led to its use in common diseases in children, but the results have been mixed. It seems to be more effective in preventing clinical manifestations of lactose intolerance and prevention of colic and necrotizing enterocolitis, as well as maintenance of remission in ulcerative colitis. Although its effectiveness is lower, it is recommended the use in the management of colic. At present its use for treating Crohn's disease or necrotizing enterocolitis is not recommended. Although there are successful results, there are still no firm recommendations *H. pylori* infection. All recommendations must be for specific strains of probiotics in each disease

**Key words:** Probiotics, intolerance, colic, enterocolitis, inflammatory bowel disease, *Helicobacter*

### INTRODUCCIÓN

Los probióticos contienen un número suficiente de microorganismos viables capaces de alterar la microbiota intestinal del huésped y tiene el potencial de efectos benéficos a la salud (1-3).

A pesar de existir suficiente evidencia científica en varias patologías, la utilización de probióticos no está del todo incorporada a la práctica pediátrica. Se emplea en el contexto de enfermedades gastrointestinales agudas y más recientemente en procesos inflamatorios crónicos, mas raramente en procesos funcionales como cólico del lactante o en estreñimiento (4).

### MALABSORCIÓN DE LACTOSA

La malabsorción de lactosa se produce por deficiencia de

lactasa y se puede clasificar en tres tipos en función de su origen: congénita, primaria y secundaria. La deficiencia primaria de lactasa es la más común y aparece a los pocos años del nacimiento. La deficiencia secundaria de lactasa es una condición que aparece en diferentes situaciones que afectan a la mucosa intestinal en individuos cuya actividad enzimática está presente (5-9).

En la hipolactasia, la mayor parte de la lactosa permanece sin hidrolizar en el yeyuno y, posteriormente, alcanza el colon, donde las bacterias de la microbiota intestinal la fermentan produciendo ácidos grasos de cadena corta y gases (10). La degradación in vitro de lactosa produce ácidos acético, butírico, propiónico, succínico, láctico y fórmico, entre otros (11,12).

La eficiencia en el metabolismo de la lactosa en el intestino se encuentra determinada no sólo por la actividad lactasa en la mucosa, sino también por otros factores, entre los que se encuentran: la cantidad de lactosa en el intestino, los tiempos de vaciamiento gástrico y tránsito intestinal, la capacidad de la microbiota intestinal de fermentar lactosa, y la respuesta del intestino grueso al efecto osmótico producido, además de las posibles interacciones entre todos ellos (13,14).

Los síntomas de diarrea y/o dolor abdominal se pueden presentar en forma diferente en cada persona pues la habilidad de la microbiota colónica para fermentar la lactosa es variable y esto explica los diferentes niveles de tolerancia(15). En individuos con intolerancia a la lactosa, el uso de probió-

- 1 Pediatra Neonatóloga. Servicio de Neonatología del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño (Caracas). Coordinadora Docente del Postgrado de Neonatología Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño [chefacastro@gmail.com](mailto:chefacastro@gmail.com)
- 2 Pediatra y Puericultora. Jefe del Departamento de Pediatría y de la Emergencia Pediátrica del Hospital Universitario de Pediatría Dr. Agustín Zubillaga. [idabelisarias@gmail.com](mailto:idabelisarias@gmail.com)
- 3 Pediatra Gastroenterólogo. Adjunto del Hospital Nuestra Señora de Chiquinquirá. Maracaibo. [barbozaf@hotmail.com](mailto:barbozaf@hotmail.com)
- 4 Pediatra y Puericultora. Docente del Departamento de Medicina Integral de Urgencias de la Universidad. [darfellorenad@gmail.com](mailto:darfellorenad@gmail.com)
- 5 Pediatra Gastroenterólogo. Subdirector Médico Docente del Hospital Materno Infantil "Dr. José Gregorio Hernández " IVSS, Acarigua. [dvillalobosmatos@yahoo.com](mailto:dvillalobosmatos@yahoo.com)

tos reduce los síntomas de inflamación o distensión, posiblemente como consecuencia de la presencia de la lactasa de las bacterias ácido lácticas, mejorando así la digestión de la lactosa (16). Sin embargo, existe una amplia variedad en la actividad de lactasa de los diferentes Probióticos, lo cual, finalmente influye en su efecto (17,18). Se ha utilizado el *S. boulardii* debido a su acción de estimular la actividad de las disacaridasas intestinales (19).

Durante muchos años, el tratamiento de la maldigestión de lactosa ha contemplado la utilización satisfactoria de los productos lácteos con bacterias vivas que aporten capacidad degradativa del disacárido (20), por lo que parece razonable suponer que la Beta-galactosidasa microbiana sobrevive a la acidez gástrica y ejerce su función de digestión de la lactosa en el intestino delgado humano (21). La Beta-galactosidasa microbiana encontrada en su forma activa en muestras de aspirados duodenales realizados en algunos estudios parece ser responsable, al menos en parte, de este incremento en la absorción del disacárido (22). La presencia y actividad de la enzima en el intestino delgado indican que ésta no se desnaturaliza totalmente durante su tránsito en un medio ácido, tal que algunas especies de *Lactobacilli* que presentan una concentración relativamente baja de la enzima estimulan la digestión de lactosa con tanta efectividad como *L. bulgaricus*, cuya concentración enzimática es mayor. En este sentido, *L. delbrueckii* spp. *bulgaricus* demostró una actividad 5 veces superior en los productos lácteos fermentados que otras cepas de *L. delbrueckii* spp. *lactis*, aunque el incremento posterior de la actividad en las muestras intestinales fue muy similar. Finalmente, un estudio reciente ha demostrado la eficacia del tratamiento con cepas de *Lactococcus* recombinantes con aumento de expresión de  $\beta$ -galactosidasa para los síntomas de diarrea asociada a la toma de lactosa en modelos animales con intolerancia a lactosa (23).

*Lactobacillus reuteri* y *L. acidophilus* BG2FO4 han demostrado ser eficaces en intolerantes a la lactosa, pudiendo representar una opción terapéutica interesante en estos casos, ya que su uso es sencillo y su efecto puede durar en el tiempo después de suspender la administración (24,25). La microbiota intestinal afecta positivamente a la actividad de la lactasa en el sobrecrecimiento bacteriano siendo los probióticos una alternativa terapéutica que ameritaría futuros estudios (26). Similares resultados se han encontrado con la administración de productos lácteos fermentados con *L. bulgaricus* 449 y *B. longum* B6, demostrando mejoría en la prueba del hidrógeno espirado y síntomas gastrointestinales (27).

## CÓLICOS DEL LACTANTE

Las manifestaciones digestivas constituyen una causa frecuente de consulta en la práctica pediátrica, el 10% de esas consultas son por causas funcionales, pues luego del estudio no se identifican causas orgánicas del padecimiento. La clasificación de Roma III para trastornos gastrointestinales funcio-

nales en neonatos y lactantes, cataloga al cólico del lactante con las siglas G4 (28).

El cólico del lactante es un trastorno funcional del trato gastrointestinal, que se considera responsable de hospitalización innecesaria, cambios de alimentación, uso de medicación, ansiedad en el núcleo familiar, ausentismo laboral en los padres y remisión a la consulta de gastropediatría (29). Existen muchas hipótesis sobre su origen, pero se considera que puede ser parte de la curva normal de llanto del lactante sano, con resolución espontánea alrededor del cuarto mes de vida. Dentro de las medidas eficaces en su manejo se privilegia el control de la ansiedad de los padres (28).

Es definido según los Criterios de la Clasificación Roma III como irritabilidad o llanto inconsolable por más de tres horas que comienzan y cesan sin causa aparente, con una frecuencia mayor a tres días por semana y que persiste por más de 1 semana, sin evidencia de falla de medro (28,29).

El empleo de probióticos como medida preventiva o como tratamiento, se basa en la adecuación de una microbiota colónica anormal en lactantes que presentan cólicos. Se plantea, además, que el uso de estos productos biológicos actúa mejorando la motilidad intestinal y ejerciendo efectos diversos en las vías nerviosas del dolor visceral (27).

Estudios sobre el uso, como alternativa terapéutica o profiláctica, de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en forma liofilizada a dosis de  $1 \times 10^8$  UFC/día evidenciaron disminución del tiempo, intensidad y frecuencia de los episodios de llanto en lactantes con cólico funcional, comparado con placebo, simeticona o agua azucarada (25, 27,29-31). La mejoría pareciera ser más evidente en el contexto de lactancia materna exclusiva (32).

El Consenso del Grupo de expertos Latinoamericanos recomienda el uso de *L. reuteri* DSM 17938, con evidencia 1A para la prevención del cólico del lactante y 1B para el tratamiento del cólico del lactante (33).

## ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), que incluye la Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC) se caracteriza por inflamación intestinal crónica idiopática, recidivante y remitente. La CU causa inflamación continua de la mucosa del colon desde el borde anal, mientras que la EC se presenta como una enfermedad inflamatoria intestinal irregular. La etiología de ambas se atribuye a predisposición genética, factores ambientales y alteraciones del sistema inmune (34-36).

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal comprende un espectro de alteraciones caracterizadas por inflamación, ulceración y estenosis del tracto gastrointestinal que resulta en síntomas de dolor abdominal, diarrea y sangrado gastrointestinal.

Algunas propuestas de la etiología de la EII incluyen (36-38).

- Función de barrera epitelial defectuosa
- Desbalance entre la respuesta proinflamatoria y antiin-

flamatoria de las células T

- Respuesta inmune innata aberrante
- Desbalance de la microbiota intestinal con alteraciones en las relaciones entre esta microbiota y el huésped

En la enfermedad Inflamatoria intestinal se evidencia descenso en la diversidad bacteriana e inestabilidad en la composición de la microbiota, especialmente en las áreas de inflamación (34,39-44).

Uno de los cambios más importantes asociados a esta alteración en la microbiota bacteriana es el descenso en el metabolismo de los ácidos grasos de cadena corta, reconocidos con acción antiinflamatoria y actividad reguladora de la inmunidad (especialmente acetato, propionato y butirato) y la disminución de la biosíntesis de aminoácidos con aumento de la auxotrofia, estrés oxidativo y secreción de toxinas (41,45).

En la enfermedad inflamatoria intestinal la estrategia inmunomoduladora consistiría en revertir el desequilibrio entre los linfocitos T-helper y T-reguladores mediante la expansión de estos últimos (46-48).

Los probióticos tienen habilidad de metabolizar carbohidratos complejos para producir ácido láctico y ácidos grasos de cadena corta como el butirato, el cual reduce la translocación bacteriana, mejora la organización de las uniones estrechas y estimula la síntesis de mucina, manteniendo la integridad del epitelio intestinal (49,50).

Los probióticos pueden alterar la inmunidad de la mucosa por su efecto sobre varias células huésped envueltas en la respuesta inmune local y sistémica y este efecto lo ejercen a través de moléculas de reconocimiento de patrones o receptores Toll (TLRs) como el TLR2 y TLR4 (49-51).

#### Colitis Ulcerosa

En la Colitis Ulcerosa, hay una expresión preferencial de citoquinas Th2 (IL-4 e IL-5) y una respuesta autoinmune a las células epiteliales asociada con reacciones de hipersensibilidad y aumento de la producción de la IgG1. Las porciones del intestino con mayor contaje de bacterias son las áreas más afectadas (íleo terminal, colon) y el tratamiento con antibiótico disminuye la actividad de la enfermedad, tanto para CU como para EC (52).

En estudios realizados en colitis ulcerosa activa en pacientes tratados con mesalacina, se demostró mayor remisión al asociarle de *S. boulardii* o *E. coli* no patógena (Nissle 1917), lo que sugiere que el tratamiento con probióticos puede suponer una alternativa como mantenimiento de la remisión de estos pacientes. Similares resultados se obtuvieron empleando *Lactobacillus* GG. Enemas con *E. coli* Nissle 1917 en pacientes con CU izquierda han demostrado respuesta clínica y disminución del tiempo en remisión en aquellos pacientes con dosis altas (53-56).

En pacientes en remisión, alérgicos o intolerantes a 5-ASA, la mezcla de probióticos VSL#3 (5x10<sup>11</sup> células/g de 3 cepas de bifidobacterias, 4 cepas de lactobacilos y 1 cepa de *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus*) es capaz de mantener la remisión en el 75% de los casos al año de seguimien-

to y asociada a balsalazida induce la remisión de manera más precoz que cuando ésta se usa sola (57-59).

Resultados similares se han obtenido al demostrar menor puntaje de actividad clínica de CU en pacientes que recibieron leche fermentada (cepas de *B. breve* Yakult, *B. bifidum* y *L. acidophilus*) (60).

En Colitis Ulcerosa en remisión inducida medicamente, se demostró que aquellos que recibieron suplementos con bifidobacterias tuvieron menos recaídas que los que recibieron placebo, además, hubo aumento en la concentración de lactobacilo fecal y bifidobacterias, reducción en la expresión del factor de transcripción proinflamatorio NF- $\kappa$ B y aumento de la liberación de citoquinas antiinflamatorias (61).

#### Enfermedad de Crohn

El patrón de producción de citoquinas indica que la enfermedad de Crohn presenta una respuesta inmune de tipo Th1 (producción IL-2 e interferón gamma y está asociado con respuesta inmune celular y aumento de la producción de IgG2), caracterizada por una sobreproducción de IgG con relativa deficiencia de IgA (53).

La administración a corto plazo (10 días) de *Lactobacillus* GG demostró tener ciertos efectos beneficiosos, induciendo una estimulación de la respuesta inmune intestinal con aumento en las células secretoras de IgA frente a lactoglobulina y caseína, disminución de la permeabilidad de la mucosa intestinal y reducción del índice de actividad clínica (62,63).

Sin embargo, estudios con diferentes probióticos (*E. coli* Nissle 1917, *Lactobacillus* GG, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus johnsonii* y VSL#3) no han corroborado su eficacia en EC (64-71).

#### Reservoritis (Pouchitis)

Esta es una complicación frecuente en pacientes con Anastomosis Íleo-Reservorio y Anal, cirugía que se realiza en CU, Poliposis Adenomatosa Familiar y en menor proporción en EC. Puede ocurrir en hasta un 50% de los pacientes con CU, pero raramente en las otras dos, lo que sugiere que la enfermedad de base puede influenciar en el desarrollo de la inflamación del reservorio (72,73).

Su asociación con una disminución en la concentración en las heces de lactobacilos y bifidobacterias sugiere que probablemente tiene su origen en una alteración en el equilibrio bacteriano (73,74). Los resultados obtenidos con mezclas de probióticos (VSL#3, *Lactobacillus acidophilus* con *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *Bifidobacterium bifidus*) en pacientes con reservoritis han resultado los más consistentes en demostrar eficacia. (72-76). Sin embargo se han reportado resultados contradictorios utilizando *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) y bifidobacterias. Estos estudios sugieren que los beneficios terapéuticos requieren la combinación de especies de probióticos (77-78).

La utilización de probióticos en la EII es desde el punto de vista fisiopatológico, una buena alternativa terapéutica; sin embargo, por el momento, los estudios con probióticos sólo han presentado resultados clínicos positivos en situaciones

muy concretas como la colitis ulcerosa y la reservoritis

### ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

La enterocolitis necrotizante es la patología digestiva adquirida más frecuente y de mayor gravedad en el periodo neonatal. La incidencia general se estima entre el 0,5 al 5% de los RN vivos y el 7% en los de muy bajo peso al nacer. La isquemia, el excesivo crecimiento bacteriano y la respuesta inflamatoria sistémica, intervienen de forma importante en su desarrollo. La fase final constituye una necrosis del intestino, con o sin perforación (79-82).

La prematuridad y la alimentación enteral con fórmula son los factores con más evidencia, asociados a esta patología. El 90% de los neonatos que la padecen son prematuros, siendo su incidencia mayor, cuanto menor sea su edad gestacional y peso al nacer (79, 80).

El tratamiento consiste en omitir la alimentación, sonda orogástrica abierta, antibioticoterapia de amplio espectro y en estadios avanzados, tratamiento quirúrgico (79-82). Las estrategias de prevención incluyen el uso de leche humana y el uso de protocolos de alimentación estandarizados (83).

La colonización normal se produce durante el parto como consecuencia del contacto de RN con la microbiota intestinal materna (enterococos, bifidobacterias, bacteroides y lactobacilos) y también la propia lactancia (bifidobacterias y lactobacilos). La microbiota entonces va a estar condicionada por el tipo de parto y el tipo de alimentación. En los neonatos prematuros, debido a su inmadurez intestinal, el uso frecuente de antibióticos y su atención en UCIN, alteran la colonización intestinal y predisponen a la ECN (84).

Los mecanismos implicados en ese efecto protector de los probióticos en el neonato pretérmino incluyen (85):

- Proporcionan una barrera que previene la migración bacteriana a través de las mucosas.
- Exclusión competitiva de microorganismos patógenos
- Modificación de la respuesta inmune a los productos bacterianos: respuesta aumentada de la IgA de las mucosas, inhibiéndose la proliferación y crecimiento de los microorganismos patógenos.

Estudios controlados aleatorios realizados en neonatos, utilizando probióticos de diverso género, especie y cepa concluyen que éstos disminuyen la incidencia de ECN grave y la mortalidad en recién nacidos prematuros de bajo y muy bajo peso al nacer, lo que debe llevar a considerar la recomendación de su uso en las UCIN (86-88).

Las limitaciones observadas, se basaron fundamentalmente en la heterogeneidad de los probióticos usados y del tipo de alimentación administrada a los pacientes (89).

Se recomienda el uso de probióticos en el recién nacido pre término menor o igual a 32 semanas de gestación y/o 1500grs de peso en los primeros 7 días de vida y continuar hasta la semana 35 de edad postconcepcional o hasta el alta médica, excepto en aquellos neonatos con sepsis, enterocoli-

tis ya establecida, vías centrales o alteraciones previas de la barrera intestinal (33,90). En conclusión, el uso de probiótico reduce significativamente el riesgo de formas severas de ECN y muerte.

Grados de recomendación para prevención de ECN: 1A para *Bifidobacterium breve*, mezclas de Bifidobacterias y *Streptococcus*, *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (33).

### USO EN INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORII*

El *Helicobacter pylori* (Hp) es un microorganismo gram-negativo que coloniza la mucosa gástrica e induce una gastritis crónica asintomática en la mayoría de la persona (91). Hp es reconocido hoy en día como un agente causal de úlceras gastro-duodenales y un factor de riesgo importante para el desarrollo de Linfoma Gástrico y Adenocarcinoma (92,93). La colonización con Hp ocurre a una edad temprana, más intensa y frecuentemente en personas de países en desarrollo, quienes viven en condiciones sanitarias inadecuadas, comparado con países industrializados (94,95). La terapia de erradicación para el *Helicobacter pylori*, debe considerarse según si el paciente está o no, en un grupo de alto riesgo de acuerdo a la resistencia bacteriana (96). Igualmente, el tratamiento secuencial con triple o cuádruple terapia, dependerá de la disponibilidad de sales de bismuto (Inhibidores de la Bomba de Protón + claritromicina + amoxicilina y/o sales de bismuto). En las zonas de alta resistencia se recomiendan tratamientos cuádruples de primera línea como terapia empírica (97).

Los principales problemas con los tratamientos actuales son las bajas tasas de erradicación y los efectos adversos relacionados con el mismo, donde ciertos probióticos muestran resultados prometedores como tratamiento adyuvante (97).

Estudios publicados en la literatura han demostrado que la suplementación de probióticos ha mejorado las tasas de erradicación y/o reducción de efectos secundarios generales e individuales (98-100).

Estudios controlados y aleatorios revelan que, en comparación con placebo o ninguna intervención, *S. boulardii* administrado junto con la terapia triple, aumentó significativamente la tasa de erradicación y redujo el riesgo de efectos adversos relacionados con el tratamiento general contra *H. pylori*, sobre todo la diarrea, no encontrando diferencias significativas entre los grupos en otros efectos adversos (101).

Meta análisis que evaluaron el impacto de las formulaciones probióticas con *Lactobacillus* en el tratamiento erradicador para *H. pylori*, revelaron un incremento en las tasas de erradicación con resultado contradictorios en cuanto a la reducción de los efectos secundarios de la antibioterapia (102-104). Se requieren más estudios para realizar una recomendación firme relativa a su eficacia, dosis y tipo de probiótico en esta patología.

## REFERENCIAS

1. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos. 2011. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-spanish-2011.pdf> [Fecha de consulta: 15 de noviembre de 2015].
2. Vázquez R. Utilidad de los Probióticos en Pediatría. *Rev Gastro HNUP* 2013; 15(Supl. 2): S60-S65
3. Miranda Novales M, Cruz García E. Uso de los Probióticos en Pediatría. *Enf Inf Microbiol* 2012; 32(2):74-80
4. Álvarez G, Pérez J, Tolín M, Sánchez C. Aplicaciones clínicas del empleo de probióticos en pediatría. *Nutr Hosp* 2013; 28(3):561-574
5. Montgomery R, Büller HA, Rings EH, Grand RJ. Lactose intolerance and the genetic regulation of intestinal lactase-phenolase. *FASEB J* 1991;5:2824-2832
6. Hiele M. Assimilation of nutritional carbohydrates: influence of hydrolysis. *Acta Gastroenterol Bel* 1991; 54: 3-11.
7. Sahi T. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. *Scand J Gastroenterol* 1994;202:7-20
8. Sahi T. Hypolactasia and lactase resistance. Historical review and the terminology. *Scand J Gastroenterol* 1994;202:1-6
9. Gudman-Hoyer E, Skovbjerg H. Disaccharide digestion and maldigestion. *Scand J Gastroenterol* 1996; 216 (Suppl.):111-121
10. Hermans MM, Brummer RJ, Ruijters AM, Stockbrugger RW. The relationship between lactose tolerance test results and symptoms of lactose intolerance. *Am J Gastroenterol* 1997;92:981-984
11. Jiang T, Savaiano D. In vitro lactose fermentation by human colonic bacteria is modified by *Lactobacillus acidophilus* supplementation. *J Nutr* 1997;127:1489-1495
12. Suárez F, Savaiano DA, Levitt M. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med* 1995; 333:1-4
13. Villako K, Maaros H. Clinical picture of hypolactasia and lactose intolerance. *Scand J Gastroenterol* 1994; 202 (Suppl.):36-54
14. Gudmand-Hoyer E. The clinical significance of disaccharide maldigestion. *Am J Clin Nutr* 1994;59 (Suppl):735-741
15. Arola H, Tamm A. Metabolism of lactose in the human body. *Scand J Gastroenterol* 1994; 202: 21-25
16. De Vrese M, Stegelmann A, Richter B, Fenselau S, Laue C, Schrezenmeier J. Probiotics-compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(2 Suppl.):421S-429S
17. Rambaud JC. Digestion and tolerance of lactose from yoghurt and different semi-solid fermented dairy products containing *Lactobacillus acidophilus* and bifidobacteria in lactosemaldigesters—is bacterial lactase important. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 730-733
18. Manzano C, Estupiñán D, Poveda E. Efectos clínicos de los probióticos: Qué dice la evidencia. *Rev Chil Nutr* 2012; 39(1): 98-110
19. Van denplas Y, Ramírez Mayans J, Castañeda Guillot C, González Saldaña N, Reynés Manzur JN, et al. Consenso sobre probióticos, agentes bioterapéuticos en el manejo de las diarreas. *Microorganismos en los alimentos, suplementos alimenticios y medicamentos. Acta Pediatr Mex* 2002;23 (4): 243-249
20. Montes RG, Bayless TM, Saavedra JM, Perman JA. Effects of milks inoculated with *Lactobacillus acidophilus* or a yogurt starter culture in lactose-maldigesting children. *J Dairy Sci* 1995;78: 1657-1664
21. Kotz CM, Furne JK, Savaiano DA, Levitt MD. Factors affecting the ability of a high Beta-Galactosidase yogurt to enhance lactose absorption. *J Dairy Sci* 1994;77:3538-3544
22. Martini MC, Lerebours EC, Lin WJ, Harlander SK, Berrada NM, Antoine JM, et al. Strains and species of lactic acid bacteria in fermented milks (yogurts): Effect on in vivo lactose digestion. *Am J Clin Nutr* 1991;54:1041-1046
23. Romero M, Menchén L. Probióticos: nuevas líneas de investigación y aplicaciones terapéuticas en patología digestiva. *Nutr Hosp* 2013; 28 (Supl. 1):46-48
24. Ojetti V, Gigante G, Gabrielli M, Ainora ME, Mannocci A, Lauritano EC, et al. The effect of oral supplementation with *Lactobacillus reuteri* or tilactase in lactose intolerant patients: randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14(3):163-170
25. Szilagy A. Prebiotics or probiotics for lactose intolerance: a question of adaptation. *Am J Clin Nutr* 1999;70 (1):105-106
26. Fadeeva NA, Ruchkina IN, Parfenov AI, Shcherbakov PL. Small intestinal bacterial overgrowth as a cause of lactase deficiency. *Ter Arkh* 2015;87(2):20-23
27. Chen CC, Walker WA. Clinical applications of probiotics in gastrointestinal disorders in children. *Natl Med J India* 2011;24 (3):153-160
28. Ortega Páez E, Barroso Espadero D. Cólico del lactante. *Rev Pediatr Atenc Primaria* 2013; 15 (Supl. 23): 81-87. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139.76322013000300009&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139.76322013000300009&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322013000300009>
29. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L, et al. Prophylactic Use of probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomizer Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2014; 168 (3): 228-233
30. Szajewska H, Gyyrczuk E, Horvart A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2013;162(2):257-262
31. Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani-Brojeni P, Verma N, et al. Probiotics for infantile colic: randomized, double blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr* 2015; 166 (1): 74-78
32. Sung V, Collet S, de Gooyer T, Tang M, Wake M. Probiotics to prevent or treat excessive infant crying: systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2013;167(12):1150-1157
33. 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. *Paediatr Drugs* 2015;17(3):199-216
34. Borruel N. Probióticos y prebióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2007;30 (7):419-425
35. Hedin C, Whelan K, Lindsay JO. Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials. *Proc Nutr Soc* 2007; 66:307-315
36. Orel R, Kamhi Trop T. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 7; 20(33): 11505-11524
37. Pandolfi F, Cianci R, Pagliari D, Landolfi R, Cammarota G. Cellular mediators of inflammation: Tregs and TH17 cells in gastrointestinal diseases. *Mediators Inflamm* 2009; Article ID 132028: 1149-1155.
38. Geremia A, Biancheri P, Allan P, Corazza GR, Di Sabatino A. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 3-10.

39. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008;134, 577–594
40. Sepehri S, Kotlowski R, Bernstein CN, Krause DO. Microbial diversity of inflamed and non-inflamed gut biopsy tissues in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 675–683
41. Cammarota G, Ianiro G, Cianci R, Bibbò S, Gasbarrini A, Currò D. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: Potential for therapy. *Pharmacol Therap* 2015;14:191–212
42. Martínez C, Antolin M, Santos J, Torrejon A, Casellas F, Borrueal N, et al. Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 643–648
43. Ianiro G, Bruno G, Lopetuso L, Beghella FB, Laterza L, D'Aversa F, et al. Role of yeasts in healthy and impaired gut microbiota: the gut mycome. *Curr Pharm Des* 2014; 20(28): 4565–4569
44. Walker AW, Sanderson JD, Churcher, C, Parkes GC, Hudspith BN, Rayment N, et al. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol* 2011;11: 7
45. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers, D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014;146, 1489-1499
46. Allez M, Mayer L. Regulatory T cells: peace keepers in the gut. *Inflam Bowel Dis* 2004;10:666-676
47. Kamada N, Chen G, Nunez G. A complex micro world in the gut: harnessing pathogen-commensal relations. *Nat Med* 2012; 18: 1190-1191
48. Kamada N, Kim YG, Sham HP, Vallance BA, Puente JL, Martens EC, et al. Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota. *Science* 2012; 336, 1325-1329
49. Patel R, DuPont HL. New approaches for bacteriotherapy: Prebiotics, New-Generation Probiotics, and Symbiotics. *Clin Infect Dis* 2015;60 (Suppl. 2): S108-S121
50. O'Mahony L, O'Callaghan L, McCarthy J, Shilling D, Scully P, Sibartie S, et al. Differential cytokine response from dendritic cells to commensal and pathogenic bacteria in different lymphoid compartments in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290 (4):839-845
51. Borrueal N, Carol M, Casellas F, Antolin M, De Lara F, Espin E, et al. Increased mucosal tumour necrosis factor alpha production in Crohn's disease can be downregulated ex vivo by probiotic bacteria. *Gut* 2002; 51(5):659-664
52. Jonkers D, Stockbrügger R. Probiotics and inflammatory bowel disease. *J R Soc Med* 2003; 96:167-171
53. Zocco MA, Dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, et al. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(11):1567-1574
54. Kruis W, Schütz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853-858.
55. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53:1617-1623.
56. Matthes H, Krummnerl T, Giensch M, Wolff C, Schulze J. Treatment of mild to moderate acute attacks of distal ulcerative colitis with rectally-administered E-coli Nissle 1917: Dose-dependent efficacy. *Gastroenterology* 2006;130 (Suppl. 2): A109–A119
57. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E, Brigidi P, et al. Impact on the faecal microbiota by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 (8):1103-1108
58. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100 (7):1539-1546
59. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Forti G, Modeo ME, Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit* 2004;10:126-131
60. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, Ishii Y, Sugitani M, Imaoka A, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Therap* 2004;20: 1133– 1141
61. Cui HH, Chen CL, Wang JD, Yang YJ, Cun Y, Wu JB, et al. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1521–1525
62. Malin M, Soumalainen H, Saxelin M, Isolauri E. Promotion of IgA immune response in patients with Crohn's disease by oral bacteriotherapy with Lactobacillus GG. *Ann Nutr Metab* 1996: 40:137-145
63. Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, Guandalini S. Is Lactobacillus GG helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:453-457
64. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, Botelho C, Evans J, Ferry GD, et al. A randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(9):833-839
65. Malchow HA. Crohn's disease and Escherichia coli. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997;25:653-658
66. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. Lactobacillus GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2004;15:4:5 Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/4/5> [Fecha de consulta: 18 de noviembre de 2015].
67. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000;45:1462-1464
68. Prantera C, Scribano ML, Falasco A, Andreoli A, Luzzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomized controlled trial with Lactobacillus GG. *Gut* 2002; 51:405-409.
69. Marteau P, Lemann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, et al. Ineffectiveness of Lactobacillus johnsonii LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomized, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut* 2006; 55(6):842-847
70. Van Gossum A, Dewit O, Louis E, de Hertogh G, Baert F, Fontaine F, et al. Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (Lactobacillus johnsonii, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(2):135-142
71. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for Maintenance of Remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD004826

72. Zezos P, Saibil F. Inflammatory pouch disease: The spectrum of pouchitis. *World J Gastroenterol* 2015 7; 21(29): 8739-8752
73. Angriman I, Scarpa M, Castagliuolo I. Relationship between pouch microbiota and pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014. 7; 20(29): 9665-9674
74. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119(2):305-309
75. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53(1):108-114
76. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124 (5):1202-1209
77. Banasiewicz T, Stojcev Z, Walkowiak J, Marciniak R, Grochowalski M, Burdyński R, Krokowicz P, Krokowicz L, Paszkowski J, Gronek P, Pyda P, Drews M. Long-term use of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* has a prophylactic effect on the occurrence and severity of pouchitis: a randomized prospective study. *BioMed Research International*; 2014 (2014), Article ID 208064: 1-4
78. Kuhbacher T, Ott SJ, Helwig U, Mimura T, Rizzello F, Kleessen B, et al. Bacterial and fungal microbiota in relation to probiotic therapy (VSL#3) in pouchitis. *Gut* 2006;55(6):833-841
79. Demestre Guash X, Raspale Torrent F. Enterocolitis Necrotizante. En: *Protocolos Diagnóstico-Terapéuticos de la SEM-AEP*. 2da Edición: Editorial Ergon; Madrid 2008. p.405-410
80. Lin W, Stoll BJ. Necrotizing Enterocolitis. *Lancet* 2006; 368:1271-83.
81. Dominguez KM, Moss L. Necrotizing Enterocolitis. *Clin.Perinat* 2012; 39:387-401.
82. Christensen RD, Wiedmeier SE, Baer VL, Henry E, Gerday E, Lambert DK, et al. Antecedents of Bell Stage III Necrotizing Enterocolitis. *J Perinatol* 2010; 30(1):54-57.
83. Roman Riechman E, Alvarez Calatayud G. Empleo de probióticos y prebióticos en Pediatría. *Nutr Hosp* 2013; 28(Supl. 1):42-45.
84. Narbona López,E, Uberos Fernández J, Armada Maresca MI, Couce Pico ML, Rodríguez Martínez G, et al. y Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal. Sociedad Española de Neonatología: Recomendaciones y evidencias para la suplementación dietética con probióticos en recién nacidos de muy bajo peso al nacer *An Pediatr* 2014; 81:397, E 1-8
85. Suarez R Marta, Soliz Sánchez G. Empleo de Probióticos en la prevención de la Enterocolitis Necrotizante en Recién Nacidos Prematuros. *Nutr Hosp* 2015; 31(Supl.1):68-71.
86. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterms neonates with very low birthweight: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet* 2007;369:1614-1620.
87. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterms infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3): CD005496.
88. Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, Kolacek S, Lanzinger H, Mayer B, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterms infants. *Clin Nutr* 2012;31(1):6-15
89. González de Dios J, González Muñoz M. Probióticos y Enterocolitis Necrotizante del Prematuro. *Nutr Hosp* 2013;28 (6):2113-2115.
90. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterms neonates. *BMC Med* 2011; 9: 92.
91. Sachs G, Weeks DL, Melchers K, Scott DR. The gastric biology of *Helicobacter Pylori*. *Ann Rev Physiol* 2003; 65:349-369.
92. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272(1): 65-69
93. Kelley JR, Duggan J M. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003; 56:1-9
94. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2004; 9 (Suppl. 1):1-6.
95. Hopkins RJ, Vial P, Ferreccio C, Ovalle J, Prado P, Sotomayor V, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Chile: vegetables may serve as one route of transmission. *J Infec Dis* 1993; 168(1):222-226.
96. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:177-186.e3; discussion e12-13.
97. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61(5): 646-664.
98. Zhu R, Chen K, Zheng YY, Zhang HW, Wang JS, Xia YJ, et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (47): 18013-18021.
99. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9: e111030.
100. Li S, Huang XL, Sui JZ, Chen SY, Xie YT, Deng Y, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *Eur J Pediatr* 2014; 173(2): 153-161.
101. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1069-1079.
102. Sachdeva A, Nagpal J. Meta-analysis: Efficacy of bovine lactoferrin in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:720-730.
103. Sachdeva A, Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21:45-53.
104. Zheng X, Lyu L, Mei Z. *Lactobacillus*-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:445-453

## USOS CLÍNICOS DE LOS PROBIÓTICOS

Ricnia Vizcaíno (1), Coromoto Macias-Tomei (2), Julio C. Márquez S. (3), Anet Morales (4), Noema Torres (5)

### RESUMEN

Los probióticos pueden actuar sobre el huésped de diversas maneras dependiendo de la cepa y a distintos niveles por efecto metabólico directo sobre la mucosa intestinal, incluyendo efectos de barrera, así como también con otros órganos como el sistema inmune, cerebro y epitelio genitourinario. En el lumen intestinal producen fermentación de sustratos poco o no absorbibles, modulan la producción de gas, desconjugan sales biliares, actúan acidificando ácidos grasos de cadena corta y aumentan el tránsito intestinal. En la mucosa actúan como barrera, son bactericidas, inactivan toxinas, disminuyen la inflamación y estimulan inmunológicamente los complementos e IgA. Existen múltiples probióticos disponibles, pero son pocos los que verdaderamente han demostrado un beneficio claro en humanos, y ninguno es capaz de producir todos estos efectos conjuntamente. Se señala que la microbiota colonizadora del intestino humano juega un importante papel en el desarrollo de la obesidad y de otras enfermedades metabólicas e inmunológicas. Se consideran inmuno-moduladores capaces de actuar sobre inmunidad innata y adquirida o específica. La influencia de la microbiota intestinal se extiende más allá del tracto gastrointestinal jugando un papel importante en la comunicación bidireccional entre dicho tracto y el sistema nervioso central.

**Palabras clave:** probióticos, usos clínicos, obesidad, alergias, niños, adolescentes

### PROBIOTICS CLINICAL USAGES

### SUMMARY

Probiotics may act in the host in a multifactorial way. In the intestinal lumen, probiotics work through interaction with the intestinal microbiota or by direct metabolic effects in the intestinal mucosa and epithelia. Probiotics affect digestive processes and are associated to the mucosal immune system and other organs such as the immune system, brain and urogenital epithelium. In the lumen, probiotics produce fermentation of low or non-absorbable substrates, modulate the production of gas, deconjugate bile salts, act to acidify short chain fatty acids and increase the intestinal transit. Probiotics act in the mucosa as a barrier and as bactericides; they inactivate toxins, reduce inflammation and stimulate immunologically complements and IgA. Although there are multiple probiotics available, there are few which have demonstrated a clear benefit in humans. Not one, however, has been found to produce all the beneficial effects. The colonization of the human gut by microbiota plays an important role in the development of obesity and other metabolic and immunological diseases. Microbiota are considered as immuno-modulators capable of acting on innate and acquired or specific immunity. The influence of intestinal microbiota extends beyond the gastrointestinal tract and has an important role in the two-way communication between the latter and the central nervous system.

**Key words:** probiotics, clinical usages, obesity, allergies, children, adolescents.

### INTRODUCCIÓN

Existe información reciente que reporta acerca de la importancia de los beneficios que aportan los microorganismos de la flora intestinal, los cuales permanecen viables y con capacidad activa para alcanzar los lugares donde interactúan con el huésped. Estas evidencias han sido avaladas por exper-

tos de la FAO y OMS. La población de micro-organismos que se encuentra dentro del cuerpo humano, comprende millones de bacterias conteniendo 100 veces más que el número de genes del genoma humano (1). A pesar de la evolución de este microbioma, es solo recientemente que los avances tecnológicos han permitido tener la secuencia genética y apreciar la complejidad de las relaciones huésped-microbio. El componente microbiano más grande del cuerpo humano se encuentra en el intestino grueso, teniendo un papel clave en mantener la estabilidad básica del individuo para la buena salud mediante la protección contra patógenos, metabolización de nutrientes, incluso absorción de fármacos y sustancias que a su vez influyen en la generación de energía para procesos enzimáticos y metabólicos (2); sin embargo, la influencia de la microbiota intestinal se extiende más allá del tracto gastrointestinal jugando un papel importante en la comunicación bidireccional entre dicho tracto y el sistema nervioso central, abarcando las ramas simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo, así como el sistema neuroinmune y neuroendocrino (3).

Los probióticos incluyen levaduras y bacterias muy distintas entre sí, algunas Gram negativas y otras Gram positivas, unas adheridas a la mucosa y otras habitando en el lumen intestinal; por esta razón sus acciones son distintas y no es po-

- (1) Nefrólogo Pediatra. Médico Especialista II. Complejo Hospitalario Dr. Luis Razetti. Barcelona- Anzoátegui.
- (2) Pediatra Nutrólogo. Profesor Asociado (jubilada). Departamento de Procesos Biológicos y Bioquímicos. Universidad Simón Bolívar. Grupo de Transición Alimentaria y Nutricional, Fundación Bengoa. Caracas.
- (3) Pediatra.Puericultor. Especialista en Neurodesarrollo. Jefe de Departamento de Pediatría del Centro Médico Dr. Rafael Guerra Méndez. Valencia-Carabobo.
- (4) Pediatra.Gastroenterólogo, Adjunto del Servicio de Pediatría del Hospital Adolfo Pons. Docente libre del Post-Grado de Pediatría y Puericultura del Hospital Adolfo Pons. Adjunto del Programa de Fibrosis Quística del Edo. Zulia. Maracaibo - Zulia
- (5) Pediatra Nutrólogo: Adjunto del Servicio de Pediatría General Hospital Universitario de Maracaibo. Profesor Agregado de la Escuela de Nutrición y Dietética de La Universidad del Zulia. Adjunto del Programa de Fibrosis Quística del Edo. Zulia. Maracaibo - Zulia

Autor corresponsal: Dra. Ricnia Vizcaíno  
Teléfonos: 0414-8079702 Correo electrónico: ricnefro@gmail.com

sible extrapolar el beneficio de una cepa en particular.

En el lumen producen fermentación de sustratos no absorbibles o poco absorbidos, modulan la producción de gas, favorecen la desconjugación de las sales biliares, actúan en la acidificación de los ácidos grasos de cadena corta y aumentan el tránsito intestinal. En la mucosa, tienen efecto de barrera, son bactericidas, inactivan toxinas, disminuyen la inflamación y estimulan el sistema inmunológico estimulando las fracciones de complemento (CD) e IgA (4).

Existen múltiples probióticos disponibles, sin embargo, son pocos los que han demostrado un beneficio claro en la salud humana y ninguno es capaz de producir todos los efectos a la vez. Se ha señalado recientemente que la microbiota que coloniza el intestino humano puede jugar un papel importante en el desarrollo de la obesidad y de otras enfermedades metabólicas e inmunológicas del huésped. Dicha afirmación se basa en estudios metagenómicos que han determinado que existen diferencias de microbiota intestinal entre individuos delgados y obesos. Las diferencias observadas se asocian a la presencia en individuos obesos de una población microbiana con mayor capacidad para recuperar energía de la dieta y/o favorecer la aparición de un estado de inflamación crónica de grado bajo. La microbiota vaginal juega un papel importante en la prevención de infecciones en el tracto genital y urinario femenino. Las bacterias ácido lácticas son dominantes del tracto vaginal en niñas saludables, específicamente los lactobacilos. Estos forman una barrera que protege la colonización de patógenos por distintos mecanismos y han sido enfocados para tratar pacientes con infecciones en esta área.

## PROBIOTICOS Y RESPUESTA INMUNE

**Inmunomodulación:** Se ha descrito que los probióticos pueden modular la respuesta inmune en animales y humanos no sólo a nivel de la mucosa intestinal, sino también a nivel sistémico. Dadas sus propiedades inmunomoduladoras, actualmente se evalúa la utilidad de los probióticos en el manejo preventivo o terapéutico de enfermedades inflamatorias. El consumo de probióticos podría tener un efecto positivo en la salud humana en algunas situaciones que pueden alterar el balance de la microbiota intestinal e influir en la respuesta inmune del individuo, tales como la alimentación con fórmulas infantiles, el tratamiento con antibióticos, los cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento, las enfermedades gastrointestinales y el estrés (5).

Los mecanismos de interacción de los probióticos con las células del sistema inmune son diversos. En el caso de las bacterias ácido lácticas, se ha observado que pueden ser captadas por las células M presentes en el epitelio y facilitar la estimulación del tejido linfóide asociado a la mucosa intestinal. Las células dendríticas pueden capturar probióticos al tener prolongaciones citoplasmáticas que pueden acceder al espacio luminal. Muchos de los efectos inducidos por los probióticos dependen de la interacción del microorganismo con

la célula dendrítica, dada la capacidad que tiene de polarizar la respuesta inmunológica adaptativa. El efecto sobre la maduración de esta célula presentadora de antígeno y su producción de citocinas depende de la cepa de probiótico, observándose casos de inhibición o estimulación de la producción de citocinas IL-10 e IL-12, lo cual puede favorecer un estado de tolerancia o una respuesta inmune Th (4). Los efectos observados dependen del tipo celular estudiado; mientras en células derivadas del bazo el *Lactobacillus casei* se induce una fuerte respuesta Th1 valorada de acuerdo a los niveles de IL-12 producidos, en las placas de Peyer el efecto inductor por la producción de IL-12 es más bajo (6).

Las células epiteliales son estimuladas cuando interactúan con los probióticos. En un estudio reciente se observó que una mezcla de varias cepas de probióticos (VSL#3) induce en las células epiteliales intestinales la producción de TNF- $\alpha$  y la activación de vías de señalización relacionadas con la activación de NF $\kappa$ B (7). Aunque aparentemente estos probióticos están generando más inflamación, la estimulación de este tipo de respuesta innata se asocia a una inhibición del desarrollo de la enfermedad de Crohn, lo cual sugiere que la inducción de una respuesta inmune equilibrada puede darse por mecanismos distintos a la inmunosupresión. Otros procesos inmunológicos que favorecen los probióticos son la producción de la inmunoglobulina A y M, la modulación de la producción de citocinas de la respuesta adaptativa, la liberación de quemoquinas, la activación de las células asesinas naturales y el desarrollo de células T reguladoras (7). La modulación de la actividad fagocítica es otro de los efectos de los probióticos. Por ejemplo, el consumo de leche fermentada con *L. acidophilus* o *L. johnsonii* por tres semanas, aumenta la capacidad fagocítica. Del mismo modo, el consumo de *L. gasseri* y *L. coryniformis* por 2 semanas aumenta la actividad fagocítica de monocitos o neutrófilos en sujetos saludables. Al respecto, es importante tener en cuenta la dosis consumida porque ese es un factor determinante en los efectos deseados (8). La modulación del sistema inmune por parte de los probióticos puede tener beneficios para las personas en las diferentes etapas de la vida (9,10). En niños con antecedentes familiares de eczema atópico se ha documentado el beneficio de los probióticos en la prevención de esta enfermedad, incluso desde el periodo de gestación a través de la suplementación a la madre, así como posterior al nacimiento, suministrándolos por vía oral (11). En cuanto a los jóvenes y adultos, se ha investigado la modulación del sistema inmune de bacterias ácido-lácticas en personas sometidas a estrés, en prevención de infecciones del tracto urinario de mujeres en edad fértil y en el tratamiento de la alergia; sin embargo, falta mayor investigación, pues los estudios sobre estos efectos siguen siendo controvertidos y la evidencia existente no se considera concluyente (10). En el adulto mayor los estudios se han focalizado en observar la capacidad de los probióticos para contrarrestar la disminución del funcionamiento del sistema inmune que se presenta a esta edad (11). En resumen, los diferentes estudios muestran la

viabilidad de utilizar los probióticos para modular el sistema inmunológico, prevenir infecciones y controlar el proceso inflamatorio. El eczema es una manifestación temprana de la alergia. El uso de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) o *Bifidobacterium lactis* Bb-12 entre 4 y 8 semanas mejoró el *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) o alivió los síntomas de la enfermedad en varios estudios pequeños, aunque este efecto fue más notable en el comienzo de los tratamientos (10).

## ALERGIAS

En algunos estudios se han observado diferencias entre la composición de la flora microbiana de pacientes alérgicos e individuos sanos. Por esto y dadas sus propiedades inmunomoduladoras, ha recibido considerable atención la posibilidad de utilizar los probióticos para la prevención y/o tratamiento de alergias (11); no obstante, hasta el momento, pocos estudios han encontrado resultados positivos sobre su uso terapéutico en pacientes alérgicos, especialmente a temprana edad. En un meta-análisis se evaluó el efecto de los probióticos en la dermatitis atópica en niños encontró un modesto efecto benéfico, sobre todo en pacientes con un nivel moderadamente severo de la enfermedad (12). En una publicación reciente, se demostró que un simbiótico, mezcla de la cepa *Bifidobacterium breve* M-16V con varios prebióticos, reduce significativamente la producción de citocinas Th2 y mejora el pico espiratorio forzado (PEF) después del reto alérgico en adultos asmáticos y alérgicos a los ácaros (13). Otros estudios mostraron que el consumo de diferentes cepas de probióticos mejora los síntomas de la enfermedad alérgica en personas con riesgo de dermatitis atópica (14). Al contrario de lo que se ha observado en su uso terapéutico, los probióticos han mostrado un mejor comportamiento en la prevención de las alergias (15) tal como lo sustentan modelos animales y un número importante de estudios clínicos (16,17).

Las investigaciones en gestantes han cobrado importancia debido a su efecto potencial sobre el sistema inmune del feto para la prevención futura de alergias. Los estudios indican que los probióticos pueden aumentar el potencial inmunológico de la leche materna y disminuir la sensibilización a alergias. La administración con *Lactobacillus rhamnosus* GG durante las cuatro semanas antes de dar a luz y en niños hasta de 3 meses después del nacimiento incrementó el potencial de inmuno-protección proporcionado por la leche materna, evaluado a través del incremento en la concentración del factor transformante de crecimiento  $\beta 2$  presente en la leche y además disminuyó significativamente el riesgo de desarrollar eczema atópico comparado con hijos de madres del grupo control durante los primeros dos años de vida de los hijos: 15% y 47%, respectivamente (11). Otro estudio mostró que la suplementación con probióticos durante la gestación y durante la lactancia disminuía el riesgo de sensibilización a alergia en hijos de madres con dermatitis atópica (18). El momento pre-

ciso para la intervención durante la gestación o en la lactancia no está totalmente claro aunque la mayoría de la evidencia indica que los mejores resultados preventivos se observan cuando se incluye la suplementación prenatal del probiótico, mientras que la administración después del nacimiento no muestra reducciones significativas del riesgo de alergias como el eczema (11).

Se puede deducir que los probióticos tienen efectos benéficos muy potenciales en la prevención de alergias en niños con historia familiar y con alto riesgo de padecerlas, por lo cual su consumo desde la gestación y en el periodo de lactancia podría contribuir a disminuir los síntomas de estas alergias, sobre todo en niños en los que la alergia es más severa.

La relación bacterias lácticas/sistema inmune puede ocurrir a distintos niveles. En ratas recién nacidas que reciben leche de vaca, *Lactobacillus* GG estimula el desarrollo de una respuesta inmune local (IgAs) que reduce la absorción de antígenos de la dieta y protege contra la alteración de la permeabilidad intestinal, lo que podría llevar a plantear una disminución en las alergias alimentarias al usar este prebiótico en humanos, algo que aún no se ha podido demostrar.

En otras áreas de la inmunidad, se ha visto que la administración simultánea de *Lactobacillus* GG con una vacuna oral antirotavirus en niños de 2 a 5 meses produjo un aumento de la conversión IgM e IgA anti-rotavirus. Estos resultados muestran que ciertas cepas de *Lactobacillus* tienen propiedades inmuno-estimulantes sobre la respuesta inmune frente a vacunas orales, mejorando la respuesta en los pacientes vacunados (19).

La respuesta inmune celular también puede ser estimulada por probióticos: algunas cepas lácticas inducen la secreción de las citoquinas proinflamatorias TNF- $\alpha$  e IL-6 de la citoquina antiinflamatoria IL-10 por linfocitos periféricos humanos cultivados in vitro. Trapp y colaboradores describieron niveles bajos de IgE total en un grupo de sujetos que ingirieron yogurt durante 4 meses, lo que se tradujo en una menor frecuencia de alergia (19).

Es importante destacar que el efecto sobre la respuesta inmune no se limita a una actuación sobre el tejido intestinal pudiendo afectar a la inmunidad sistémica, con claros efectos beneficiosos en diferentes afecciones de alta prevalencia, especialmente en la población infantil en Venezuela, como son el eczema atópico y las alergias en general (19).

Tomando en cuenta que la microbiota intestinal es la principal fuente posnatal de estimulación microbiana, lo que puede llevar a trastornos en la inmuno-regulación y la tolerancia inmunológica, entonces, la manipulación de la microbiota mediante el uso de probióticos en la lactancia es un enfoque interesante para el tratamiento de este tipo de enfermedades.

## DERMATITIS ATÓPICA O ECZEMA

Es una manifestación temprana de la alergia. El uso de

*Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) o *Bifidobacterium lactis* Bb-12 entre 4 y 8 semanas mejoró el *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) o alivió los síntomas de la enfermedad en varios estudios pequeños, aunque este efecto fue más notable en el comienzo de los tratamientos. Un ensayo mayor con *L. fermentum* VR-1 003PCC, por 8 semanas, también demostró una reducción del SCORAD, en comparación con placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Sin embargo, otros estudios más recientes no han podido confirmar los efectos beneficiosos de los probióticos en el eczema, aunque sí se ha demostrado la acción positiva de estos microorganismos sobre el SCORAD de niños con atopia (niveles elevados de inmunoglobulina [Ig] E). Los probióticos redujeron el SCORAD en pacientes pediátricos con eczema asociado con IgE, sensibilidad a los alimentos o diátesis atópica. Asimismo, se observaron resultados promisorios en los últimos 2 ensayos. En uno de ellos, una mezcla de probióticos y prebióticos logró una mayor reducción del SCORAD que el placebo. En el otro, el *L. sakei* KCTC disminuyó el SCORAD y mejoró la actividad de la enfermedad en comparación con el placebo (10).

Tres estudios pequeños investigaron el efecto del tratamiento con probióticos del eczema en adultos, pero la reducción del SCORAD o de los síntomas sólo fue significativa en uno de ellos.

Las revisiones sistemáticas y meta-análisis sobre el tema concluyen que las pruebas a favor de su uso en esta enfermedad son insuficientes. Sólo un trabajo reciente reportó una reducción significativa en el SCORAD con el uso de probióticos, sobre todo en niños con presentaciones más graves de la enfermedad. Además, se está comenzando a investigar la aplicación tópica de *Vitreoscilla filiformis* (23).

## ALERGIA A LOS ALIMENTOS

Más allá de la posibilidad de que los probióticos modifiquen las propiedades inmunológicas de la mucosa intestinal, las pruebas clínicas de que su uso genere tolerancia a los alimentos son escasas. Se han realizado estudios que incluyeron pacientes con alergia a alimentos variados (leche de vaca, maní y huevo, entre otros) y la administración de varios probióticos (*L. casei* CRL431, *B. lactis* Bb-12, especies de *Lactobacillus*, especies de *Bifidobacterium*) y no se encontró un impacto significativo. Las pruebas indican que los probióticos no modifican el curso natural de esta enfermedad (24,25).

Hasta el presente se han realizado catorce ensayos aleatorizados y controlados acerca del uso de los probióticos en la prevención de las alergias; 9 de ellos fueron con terapia combinada (prenatal y posnatal). De estos últimos, 6 informaron una reducción significativa en las incidencias de eczema, eczema asociado con IgE o ambas, en los dos primeros años de vida. Otros estudios que evaluaron la aparición de otros pará-

metros de las enfermedades alérgicas, como las sibilancias, el asma, la alergia a los alimentos o la rinitis alérgica, tuvieron resultados contradictorios. De los estudios posnatales realizados, el 75% no demostraron efectos beneficiosos de los probióticos en el eczema y solo en uno se observó una disminución de la incidencia de esta enfermedad a la edad de 13 meses con el uso de *L. paracasei* F19. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento posnatal es insuficiente. Un estudio que sólo suministró probióticos a la madre en las últimas 4 semanas del embarazo tampoco demostró un efecto positivo sobre la sintomatología (18,19).

La información acumulada sugiere que los mayores efectos se obtienen con la administración de probióticos a la madre, durante la gestación y luego durante la lactancia. Además, se observó que la respuesta a los probióticos puede estar condicionada por polimorfismos genéticos individuales.

## INFECCIONES RESPIRATORIAS

Se ha descrito que el suministro de algunas cepas de lactobacilos puede reducir el riesgo de aparición de síntomas asociados a infecciones del tracto respiratorio, tanto en adultos como en niños. Algunos estudios reflejan un posible efecto de los probióticos sobre el número de episodios del proceso infeccioso, mientras que otros lo hacen sobre los síntomas. También se ha observado un beneficio potencial del tratamiento oral con probióticos para reducir la incidencia de otitis en niños; sin embargo, todavía no hay estudios concluyentes que identifiquen las cepas probióticas más eficaces en la prevención y/o tratamiento de estas infecciones (10,11).

## RINITIS ALÉRGICA Y ASMA

Los estudios clínicos para evaluar el uso de los probióticos en pacientes con rinitis alérgica y asma son limitados y los resultados obtenidos controvertidos, por lo que no se pueden extraer conclusiones firmes sobre el papel de los probióticos en este tipo de alergias. Algunas cepas de *Bifidobacterium longum*, *L. acidophilus* y *L. casei* han demostrado ser eficaces en algunos casos para reducir la severidad de los síntomas, la medicación o el número de episodios alérgicos (20). En un estudio piloto para evaluar la eficacia y la seguridad del *B. clausii* en la prevención de la rinitis alérgica en niños, se encontró que el *Bacillus clausii* es un probiótico capaz de modular la respuesta inmune ya que se ha demostrado que estimula la inmunidad Th1 y Treg, promoción de IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-10 y la síntesis de factor de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ) transformadora y regula la respuesta Th2, inhibe la producción de IL-4, en niños alérgicos con RRI (20-22). Los resultados de varios estudios aleatorizados y controlados con placebo son contradictorios. En algunos ensayos los probióticos mejoraron la calidad de vida de los pacientes con rinitis alérgica, mientras que otros no mostraron beneficios clínicamente significativos con su uso. Tres protocolos recientes tuvieron conclusiones promisorias:

la administración de *L. acidophilus* (cepa L-92), *L. paracasei* ST 11 o *L. plantarum* alivió la sintomatología de los participantes. Muchos ensayos se llevaron a cabo con pacientes con rinitis alérgica o asma. Un estudio con *L. casei* en niños y otro con LGG en pacientes adultos no obtuvieron beneficios significativos. Igualmente, un protocolo más reciente con *L. gasseri* arrojó beneficios en la sintomatología, la función pulmonar y la producción de interleuquinas. Los pocos estudios realizados en participantes con asma, tanto en adultos como en niños, no mostraron indicios de que los probióticos sean beneficiosos en la enfermedad (18-20). Los probióticos tienen propiedades antiinflamatorias relacionadas con la estimulación de la síntesis de IgA secretoria en las mucosas y la producción de citoquinas. También estimulan la síntesis de interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) y tienen actividad antimicrobiana (18-21).

### PROBIOTICOS Y NEURODESARROLLO

Se ha establecido claramente la bidireccionalidad del eje cerebro-microbiota-intestino regulando las funciones propias gastrointestinales y las funciones inmunes que influyen sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) abarcando las ramas simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo, así como el sistema neuro-inmune y neuro-endocrino (26,27). En los individuos sanos generalmente la microbiota dominante es estable y se relaciona simbióticamente ofreciendo un beneficio mutuo; sin embargo, las perturbaciones de esta delicada relación sinérgica pueden desencadenar e incluso exacerbar alteraciones en los potenciales de membranas con diversas consecuencias digestivas y metabólicas que repercuten en dicha bidireccionalidad de la información química. Es por esto que se está estudiando la influencia en el SNC, subrayando la reactividad ante el stress, percepción del dolor, la neuroquímica, entre otras variaciones neurológicas de respuesta (27-30). Además de las vías neurales, endocrinas y metabólicas, existen mecanismos inmunomoduladores adicionales de señalización que son potencialmente influyentes en el desarrollo neurológico.

Un intestino con alteraciones de la permeabilidad como resultado de una disbiosis, ofrece un cambio de respuesta inmune y a su vez, los cambios fenotípicos de las células implicadas en dicha respuesta modulan la interacción microbiota-neurodesarrollo ya que durante el desarrollo neural, el SNC es ensamblado y esculpido por regulaciones temporales que conforman patrones de función neuronal formando circuitos neuronales con efectos en áreas específicas: motora, cognitiva, emocionalidad y sociabilidad (31-33). Este proceso consta de una serie de eventos orquestados que se extienden en un periodo extraordinariamente prolongado (34-38). Perturbaciones durante este proceso puede tener consecuencias en la fase estructural y funcional del cerebro que se encuentra en desarrollo (39-44). Es por esto que manejar la adecuada colonización intestinal garantiza el equilibrio necesario en los eventos paralelos de la evolución del intestino y el

SNC. La conformación de la microbiota intestinal se produce en paralelo con el desarrollo neurológico y comparten las mismas ventanas de períodos críticos. La lactancia materna enriquece la microbiota de los niños prematuros aportando a aquellos niños que no pudieron ser colonizados adecuadamente, las cepas bacterianas que funcionarán satisfactoriamente en la regulación y mantenimiento de la homeostasis interna, las cuales proveen el equilibrio necesario para mantener las actividades de desarrollo paulatino que conllevan al complejo grupo de actividades neurológicas de interacción motora, cognitiva y emocional-social (42,43).

### Implicaciones directas sobre patologías del neurodesarrollo

La sinaptogénesis comienza a hacerse efectiva en los seres humanos después del parto y esas sinapsis aumentan en densidad después del nacimiento hasta alcanzar niveles máximos aproximadamente a los 2 años de edad; luego el cerebro sufre un proceso de refinamiento sináptico con ajustes y eliminación de conexiones neurológicas en diferentes regiones corporales culminando en la adolescencia, manteniéndose hasta la adultez y continuando con remodelaciones corticales y eliminaciones mas allá de la tercera década (34-38).

Diversos estudios han demostrado efectividad en la modulación de respuestas excitatorias o inhibitorias de las células de las redes neuronales; el *Bifidobacterium longum* NCC3001 disminuye la excitabilidad de las neuronas entéricas hiperpolarizadas (45). El *L. rhamnosus* tiene un efecto notable sobre los niveles GABA (46) y el *Bacterioide fragilis* corrige la permeabilidad intestinal y las alteraciones metabólicas consecuentes, y también mejora la comunicación, los movimientos estereotipados y la ansiedad (47).

### PROBIÓTICOS Y OBESIDAD

La obesidad y algunos trastornos metabólicos inducidos por la dieta están asociados con un estado de inflamación crónica y aumento de la susceptibilidad a procesos infecciosos, secundarios a la disfunción del sistema inmune. La microbiota intestinal regula en gran medida la inmunidad innata y adaptativa, e influye en las respuestas locales y sistémicas. Por tanto, también podría influir en la inflamación crónica asociada a la obesidad y a la resistencia insulínica subsecuente (48,49).

El proceso de obesidad lleva al aumento de la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo junto con la producción de células inflamatorias: adipoquinas y citocinas asociados a factores inmunes. Algunas adipoquinas (por ejemplo, la leptina) están elevadas en los humanos y en ratones obesos, mientras que la producción de los factores anti-inflamatorios y de sensibilización a la insulina, adipocina y adiponectina están reducidos (50). El tracto intestinal humano está poblado por un gran número de especies bacterianas que alcanzan concentraciones que van de 107-1014 células/g de microbiota intestinal, desde el intestino delgado hasta el colon (51-53).

También hacen parte de la microbiota, como sustrato de los probióticos, la fibra dietaria y en particular los oligosacáridos, fructo-oligosacáridos y galacto-oligosacáridos, que estimulan el crecimiento y la actividad metabólica de los probióticos por medio de los procesos de fermentación. Si estos promueven el crecimiento y proliferación de los probióticos, juntos tienen que ver con los beneficios de la microbiota. Su alteración ha sido implicada como un posible factor desencadenante de cambios metabólicos y se ha considerado como agente terapéutico en los últimos años (54-56). Por otra parte, la eficacia del cambio del estilo de vida sobre la pérdida de peso corporal parece ser influido por la composición de la microbiota del individuo (54). En el estudio de la microbiota se ha podido establecer que los niños con sobrepeso a temprana edad presentan aumento de *Staphylococcus aureus* en las heces mientras que aquellos que mantienen un peso adecuado, el aumento está en función de *Bifidobacterium* (55,56). La microbiota aumenta la capacidad del huésped para extraer energía de los alimentos y posteriormente almacena esta energía en los adipocitos, la cual contribuye a aumento del peso corporal; además proporciona enzimas implicadas en la utilización de los hidratos de carbono no digeribles y derivada del huésped, participa en la glicoconjugación, desconjugación y deshidroxilación de los ácidos biliares, metabolización del colesterol y la biosíntesis de vitaminas K y del grupo B, isoprenoides y aminoácidos (por ejemplo, lisina y treonina) (57). La microbiota además de convertir los polisacáridos en monosacáridos y dar origen a los ácidos grasos de cadena corta en el colon, suprime también en el intestino la producción de la proteína fasting-induced adipose factor (FIAF), inhibidor de la lipoproteína lipasa (LPL). En ausencia del inhibidor (FIAF), se aumenta la actividad de la LPL que lleva a disminuir el depósito de grasa al aumentarse la lipólisis (58).

Los esquemas de tratamiento de la obesidad en niños y adolescentes basados exclusivamente en cambios favorables en el estilo de vida mediante modificaciones de la ingesta de alimentos y aumento de la actividad física no han sido exitosos a largo plazo, por ello las estrategias de prevención son de importancia vital para evitar la persistencia de la obesidad durante el crecimiento y maduración y en la edad adulta, en especial para la prevención de las comorbilidades asociadas a mediano y largo plazo (59). Estudios recientes incorporan el papel que desempeña la microbiota intestinal sobre el metabolismo del huésped, el cual puede ofrecer una nueva estrategia en la prevención y manejo de la obesidad desde etapas tempranas de la vida (60).

Cuando las condiciones del huésped están alteradas, la microbiota intestinal permite la hidrólisis de los polisacáridos no digeribles en monosacáridos de fácil absorción y también la activación de la lipasa lipoproteica por acción directa en el epitelio intestinal, de modo tal que la glucosa proveniente de los alimentos se absorbe rápidamente con un mayor almacenamiento de ácidos grasos, ambos procesos promueven la ganancia de peso. El incremento del número de bacteroides en

la microbiota intestinal predispone al almacenamiento de energía y obesidad (61). El fenotipo obeso se relaciona con una mayor fermentación microbiana, extracción de energía y regulación del metabolismo periférico (62,63).

La leche humana contiene un importante contenido de carbohidratos no digeribles (30%) los cuales permanecen a lo largo del tracto gastrointestinal como un sustrato beneficioso para las cepas intestinales: *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, especialmente el *B. breve*, *B. infantis* y *B. longum*, las cuales tipifican la composición de la microbiota intestinal de los niños sanos alimentados con leche humana. Las bifidobacterias constituyen un puente entre la lactancia materna y la ganancia de peso durante las etapas tempranas de la vida y favorecen el desarrollo intestinal (64). Este patrón de alimentación limita la carga a las células beta del páncreas (65) e induce modificaciones favorables del medio intestinal (66).

Estudios experimentales sugieren que las desviaciones en la microbiota intestinal predisponen al aumento de los depósitos de masa grasa y a la obesidad. En un estudio longitudinal realizado en niños desde el nacimiento hasta los 7 años, se comparó el tipo de microbiota intestinal en niños eutróficos y niños con sobrepeso y obesidad. Se encontró que el contenido de Bifidobacterias fue significativamente más alto en el grupo de eutróficos menores de 2 años que en sus coetáneos con sobrepeso u obesidad; así mismo en este último grupo de niños se encontraron alteraciones en la microbiota intestinal caracterizada por una mayor proliferación de *Staphylococcus aureus* (67). Durante el seguimiento longitudinal se demostró que esta microbiota aberrante precedió a la aparición del sobrepeso; este hallazgo ofrece nuevas posibilidades para aplicación preventiva y terapéutica de los probióticos en el manejo del peso corporal (67). El género *Bifidobacterium* afecta la cantidad y calidad de la microbiota durante el primer año de vida, y se ha observado una mayor concentración en niños eutróficos a los 7 años de edad en comparación con los que desarrollan sobrepeso (67-69).

Estudios recientes han planteado como hipótesis que la modificación temprana de la microbiota intestinal y del ambiente inmunológico del niño con probióticos, éstos podrían reducir el riesgo de sobrepeso y de esta manera ejercer una influencia beneficiosa sobre el patrón temprano de crecimiento de los niños (60). Una dieta alta en grasas y baja en fibra, pescado, frutas y vegetales induce cambios en la permeabilidad intestinal, una mayor carga sistémica antigénica ocasiona un bajo grado de endotoxemia y niveles altos de citocinas proinflamatorias (69-71). Las diferencias en la microbiota intestinal de los niños obesos con respecto a los delgados, sugiere el papel fundamental que ésta desempeña en el mantenimiento de la homeostasis y su interrelación entre la programación metabólica e inmunológica y abre nuevas perspectivas acerca de las alteraciones de la microbiota intestinal inducidas por la dieta y la aparición de efectos multisistémicos y servirían de base al tratamiento con probióticos exógenos con la finalidad de revertir estas alteraciones (72,73). Estudios recientes plan-

tean que los probióticos disminuyen específicamente los niveles de LPS circulante, lo cual podría disminuir el desarrollo de la endotoxemia, y por ende, el desarrollo de obesidad y resistencia insulínica (58). El mejor tratamiento no quirúrgico para la obesidad corresponde a cambios de estilo de vida, alimentación saludable y ejercicio físico, pero también, a la luz de este nuevo conocimiento, la composición de la microbiota se ha propuesto como medio para controlar los trastornos metabólicos de forma más eficaz, con la administración de probióticos y prebióticos (74-76).

## MICROBIOTA VAGINAL Y PROBIOTICOS

Uno de los desafíos que presenta la biotecnología, es la búsqueda de alternativas al uso de los antibióticos mediante sustancias naturales que disminuyan las infecciones que se presentan en el tracto urogenital provocados por bacterias patógenas. Sin duda, la situación que se ha creado entre los antibióticos y las bacterias debido a los problemas de resistencia entre ellos constituye una frontera a solucionar (77). Esto demuestra que la búsqueda de compuestos a partir de microorganismos continúa siendo la principal fuente de nuevos antimicrobianos. Las bacterias patógenas más frecuentes en el tracto urogenital son *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* y *Klebsiella pneumoniae* (77).

Pocas investigaciones y grupos de investigadores se encuentran desarrollando estudios para prevenir las enfermedades del tracto génito-urinario, causado por las diversas infecciones vaginales, de transmisión sexual y el VIH. La mucosa vaginal constituye un hábitat adecuado para la colonización por lactobacilos que aprovechan el contenido en glucógeno y glucosa del exudado vaginal (78). Existen evidencias biológicas de que ciertas cepas probióticas ejercen efectos beneficiosos en la prevención de las infecciones vaginales. Algunas cepas de *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus reuteri* han mostrado resultados prometedores en la prevención y tratamiento de la vaginosis bacteriana, aunque se requieren más estudios (79,80).

## PROBIÓTICOS EN LA SALUD UROGENITAL

### Ecosistema urogenital

El tracto urogenital femenino sano es un ecosistema dinámico, ecológicamente estable y balanceado. Las condiciones normales y el equilibrio ecológico pueden ser modificados por cambios en su estructura y composición debido a la influencia de una serie de factores tanto del huésped como exógenos. Es caracterizado por una microbiota compleja, cuyo equilibrio sufre numerosas fluctuaciones debido a la interrelación entre la microbiota endógena y los productos metabólicos del huésped, estrógenos y el pH (78,81).

Los niveles de estrógeno juegan un papel importante en la

regulación de la microbiota vaginal ya que estimula la secreción de glucógeno (82,83). Muchos estudios confirman que las células de la vagina son ricas en glucógeno con algunas cepas de *Lactobacillus* capaces de fermentar directamente el glucógeno e incrementar la acidez de la vagina (82,83). Se realizó un estudio comparativo de la microbiota urogenital de mujeres en buenas condiciones de salud y de mujeres con infecciones urinarias o vaginales y demostraron claramente que los episodios infecciosos se asocian a una disminución importante, o hasta desaparición, de los lactobacilos endógenos (84); éstos representan, en la prevención de las infecciones urogenitales, un papel similar al que tienen en el intestino (84-86).

### Flora vaginal normal

Fue una de las primeras en ser reconocida en 1892 por Döderlein quien identificó la presencia o ausencia de bacilos Gram en la flora vaginal normal y nombró a este organismo "Bacillus Döderlein", actualmente conocido como *Lactobacillus acidophilus*. El glucógeno es utilizado por *Lactobacillus spp.*, siendo el ácido láctico el producto final de su metabolismo ocasionando un descenso importante del pH que inhibe muchas bacterias (78, 81,82). El ambiente ácido de la vagina con pH entre 4 y 5 es un mecanismo de defensa contra la colonización de patógenos, lo cual contribuye al restablecimiento de la microbiota vaginal y la prevención de infecciones urogenitales.

### Beneficios de los probióticos en el área vaginal

Evidencias científicas, demuestran la efectividad de la administración de probióticos particularmente como bioterapéuticos para prevenir infecciones y restaurar el balance ecológico microbiano afectado o desequilibrado (81-84). Las investigaciones realizadas en el mundo, ayudan a resolver los siguientes problemas: favorecen la restauración de la microbiota vaginal y/o prevención del desarrollo de infecciones del tracto genital femenino, incrementan la calidad de vida de la mujer favoreciendo su salud reproductiva, acortan el tratamiento farmacológico contra infecciones vaginales y disminuyen patologías obstétricas y ginecológicas de importante impacto social y económico (81).

### Lactobacilos en la vagina

Los grupos de microorganismos predominantes en el área de la vagina pertenecen a los géneros *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* y *Bifidobacterium* (78,81). *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus fermentum* son las especies de lactobacilos más prevalentes en la vagina (82).

Las bacterias lácticas, específicamente los lactobacilos constituyen la flora endógena y habitual siendo los más frecuentes y predominantes en la vagina en concentraciones de  $10^7 - 10^8$  UFC/g lo cual representa el 50 al 90% de la microbiota. *Lactobacillus acidophilus* es la bacteria dominante en un ecosistema vaginal saludable (82,84), ellas disminuyen el pH vaginal mediante la producción de productos ácidos, haciendo la vagina inhabitable a algunas especies bacterianas (78) y mantienen la flora vaginal a pH entre 3,8 y 4,2 (77). Se

reportó que las cepas de lactobacilos productores de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) actúan como protectores contra el desarrollo de vaginosis bacteriana, mientras que esto no ocurrió con los no productores de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (85).

### Infecciones del Tracto Vaginal

Las enfermedades que se manifiestan en esta área son: vaginosis bacteriana, candidiasis vaginal, cervicitis de transmisión sexual e infecciones urinarias; de éstas, la vaginosis bacteriana es la más común, seguida por la candidiasis y la trichomoniasis (78,79).

### Mecanismos implicados en la protección contra infecciones urogenitales

Se ha discutido cuáles serían las condiciones de los microorganismos para ser utilizados en condiciones patológicas del tracto urogenital. Se agrupa un número de mecanismos por los cuales actúan estas preparaciones probióticas ejercen efectos positivos para la salud humana y con validez para realizar criterios de selección y ensayos *in vitro* con determinados organismos y cuyos mecanismos son (Figura 1):

Presencia de microorganismos normales del área que actúan como barrera y ejercen resistencia a la colonización patógena, donde también es importante la congregación: Poco se conoce acerca de los mecanismos por los cuales los lactobacilos de la vagina de mujeres jóvenes saludables se adhieren a las células del epitelio vaginal; sin embargo, la variedad de estructuras superficiales en estas bacterias implica que puede existir un espectro de los mecanismos de adherencia. Además, la agregación por sí misma puede aumentar substancialmente la colonización potencial de lactobacilos en el medio ambiente, con tiempos de residencia cortos. La adhesión puede ser detectada por reacciones de hemaglutinación (81).

Producción de sustancias antagonicas y antimicrobianas tales como ácidos orgánicos (ácido láctico, acético, fórmico): Estos ácidos orgánicos disminuyen el pH del medio y su principal mecanismo inhibitorio es la fracción no disociada de los mismos y el bajo pH del área, pues se ha considerado este mecanismo primario como el papel protector contra infecciones vaginales y de dominancia ecológica. Estos generan un pH

ácido en la vagina y son producidos por los lactobacilos, lo cual permite que este género resista la acidez y ocupen su predominancia en la microbiota (81).

Producción de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y metabolitos tóxicos del oxígeno: Algunos lactobacilos producen metabolitos secundarios como el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y especies citotóxicas del oxígeno como: ión superóxido (O<sub>2</sub>), hidrógeno, iones hidroxilos (OH) o amonio. Este mecanismo influye en la colonización de los lactobacilos para inhibir el crecimiento de microorganismos patógenos; se ha demostrado *in vitro* que los lactobacilos productores de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> inhiben y eliminan a la *G. vaginalis* y *P. bivio* (82). Otros estudios *in vitro* describieron la inhibición de ciertos grupos de bacterias y VIH por lactobacilos productores de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, efecto que disminuye o se elimina por la adición de catalasa, poniendo en evidencia la acción del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (85).

Producción de bacteriocinas, sustancias similares a éstas y antibióticos: Las bacteriocinas son sustancias de origen proteico que poseen una marcada actividad antimicrobiana contra un determinado grupo de microorganismos. Se acepta una hipótesis sugiriendo que la acción letal tiene lugar en dos fases: la bacteriocina se absorbe a receptores específicos en la envoltura celular y posteriormente tienen lugar una serie de lesiones bioquímicas letales en la membrana (81).

Producción de sustancias biosurfactantes: Los lactobacilos han mostrado capacidad de producir sustancias adhesivas antipatógenas; es una mezcla cruda la cual es nombrada biosurfactante, cuyo efecto inhibitorio puede extenderse a un amplio rango de patógenos virulentos. Se presume que estos biosurfactantes proteínicos principalmente son producidos *in situ*, quizás ayudados por el bajo pH. A través de los lactobacilos se pueden llevar a cabo estos mecanismos de acción de gran importancia para el buen funcionamiento de la flora vaginal y su ecosistema (81).

### Factores que influyen en la producción de peróxido de hidrógeno

El estudio de selección de cepas de lactobacilos productoras de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> conlleva a emplear métodos de detección y cuantificación selectivos y a determinar la influencia de diferentes factores (85):

-Factores nutricionales: El nutriente esencial presente en el área de la vagina es el glucógeno, el cual constituye el principal hidrato de carbono; la glucosa está presente en el fluido vaginal.

-Factores hormonales: se plantea que los niveles de estrógeno influyen en el contenido de glucógeno en la pared vaginal *in vivo*, jugando un papel importante en la regulación de la microbiota vaginal.

-Factores físico-químicos: a) pH vaginal: en condiciones saludables entre

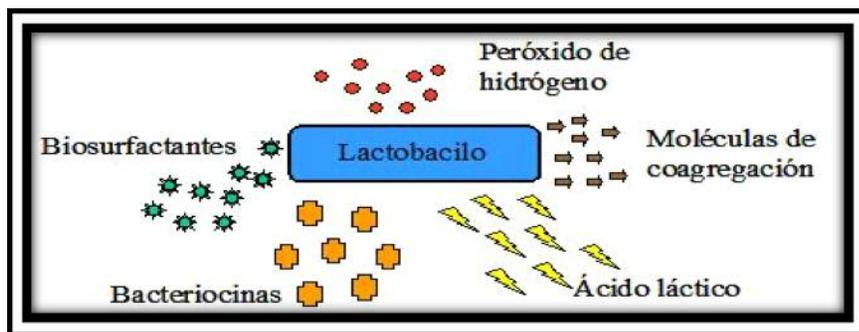


Figura 1. La capacidad de adhesión de los lactobacilos y la producción de sustancias como ácidos (especialmente ácido láctico), biosurfactantes, bacteriocinas y peróxido de hidrógeno que son tóxicos para los patógenos, podrían prevenir la aparición de infecciones urogenitales y acelerar la recuperación tras una infección (Reid, 2001) (86)

3,8 y 4,5; b) Producción de ácido láctico: Crea un medio ambiente ácido que ayuda a la microbiota con mecanismos que permiten la colonización de los lactobacilos y no de los microorganismos patógenos.

### INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO (ITU)

La utilidad de los probióticos en la prevención de la infección urinaria se debe a que la inmensa mayoría de estas ellas son producidas por bacterias que viven en el intestino grueso, especialmente *Escherichia coli*, las cuales contaminan la región perianal. A partir de aquí pueden acceder a la uretra y desde allí a la vejiga urinaria. La distancia entre los orificios anal y uretral es grande para una bacteria, por esta razón si tiene una estación intermedia como la vagina en la que se pueda asentar, aumentarán sus posibilidades de acceder posteriormente a la uretra. Los organismos intestinales son muy sensibles a la acidez vaginal, lo que impedirá su establecimiento si la vagina está colonizada por lactobacilos. Este razonamiento explica, por otra parte, la importancia de la recomendación materna de limpiar la zona perineal desde adelante hacia atrás, para evitar arrastrar bacterias desde la región perianal a la uretral (83-85). Existen estudios en los que se administraron en forma conjunta *L. rhamnosus* GR1 y *L. reuteri* B-54 o *L. reuteri* RC-14. La primera de estas cepas se eligió por su capacidad de inhibir el desarrollo de algunas bacterias gram negativas y por su resistencia a los espermicidas, mientras que las dos restantes son productoras de peróxido de hidrógeno (84-86); parece además, que GR1 podría inhibir la respuesta inflamatoria de la mucosa y que RC14 estimularía la secreción de mucina, lo que podría actuar como una barrera frente al establecimiento de patógenos sobre el epitelio. A pesar que el mecanismo por el cual el Lactobacilo podría proteger contra las ITUs no ha sido aclarado todavía, hay muchos mecanismos potenciales por los cuales estos microorganismos podrían actuar (86-91): a) Contribuyendo al mantenimiento de un ambiente ácido en la vagina, el cual reduce la colonización de *E. coli*; b) Interfiriendo en la adherencia de los uropatógenos, tales como *E. coli*; c) La producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, el cual interacciona con la peroxidasa-hiadilasa en la vagina para destruir a la *E. coli*, o quizás por la producción de otros componentes antimicrobiales todavía no definidos; d) Los lactobacilos son inmuno-moduladores y aumentan la producción de IgA secretora vesical (92-94).

La importancia de los probióticos en la ITU radica en su capacidad profiláctica, toda vez que numerosos estudios avalan los diferentes mecanismos de acción, efectividad y alcance, cuando son indicados vía oral o vaginal en los diferentes grupos etarios (88-92). El hecho de que el recto actúe como un reservorio para los lactobacilos vaginales sugiere que la ingestión de cepas probióticas podría ser una ruta de administración alternativa a la vaginal (93-96). Basándose en este principio, se observó que la ingestión continuada de dosis elevadas de *L. rhamnosus* GR1 y de *L. reuteri* RC14 resultaba

en su aislamiento de la vagina a partir de una semana de tratamiento. Se realizó un estudio en mujeres asintomáticas revelando que aquellas que habían ingerido las cepas probióticas presentaban un aumento significativo del grado de colonización por lactobacilos, este incremento se acompañaba de la reducción de la colonización por *Candida* y uropatógenos. (93,94) Estos datos son esperanzadores, pero requieren de una evaluación de la capacidad de las cepas probióticas administradas oralmente para establecer si éstas por si solas, son capaces de revertir la sintomatología asociada a la infección genitourinaria (87-89).

Se han descubierto 5 cepas de lactobacilos capaces de producir biosurfactantes que le confieren acción probiótica contra uropatógenos. El *Lactobacillus acidophilus* RC-14 manifestó una variedad de proteínas con masas moleculares desde 14,4 hasta 140 kDa (89). La actividad biosurfactante es resistente a tripsina y pepsina, sensible a  $\alpha$ -amilasa y lisozima y resistente a 75°C.

Un número de estudios clínicos con lactobacilos mostraron la prevención de recurrencias de infecciones del tracto urogenital. En pacientes con estos síntomas se realizó la inserción intravaginal y la implantación perineal de la cepa de lactobacilo GR1 semanalmente, se obtuvo un período libre de infección entre 4 semanas y 6 meses (86-94). Otro estudio aplicado a 55 mujeres con las cepas *Lactobacillus* GR-1 y B-54, redujo la principal incidencia de UTI en 79% En este estudio demostraron que la administración de lactobacilo como supositorio vaginal después del tratamiento con agentes antimicrobiales disminuyó la velocidad de recurrencia a 21%, comparado con el 47% en el grupo control. (89-93). Se ha reportado que la administración oral de *L. rhamnosus* GR-1 y *L. fermentum* RC-14 diariamente mejoró la flora vaginal, lo cual disminuyó el conteo de levaduras y coliformes (90). Durante la ingestión oral, estos microorganismos pasan a través del intestino y ascienden desde el recto hasta la vagina donde colonizan (88,91). En sentido general, varias especies de probióticos han demostrado eficacia clínica en el tratamiento de infecciones urogenitales, lactobacilos, que tienen la capacidad de adherirse y colonizar el tracto urogenital previniendo e impidiendo el crecimiento de gérmenes que causan enfermedades. En relación a prevenir ITUs, su utilidad ha sido especialmente documentada en mujeres adolescentes y con ciertas cepas de *Lactobacillus*. (97). En el caso de niños, algunos ensayos terapéuticos han tenido resultados favorables en relación disminuir las recurrencias de ITUs, pero no logran tener una utilidad concluyente. En un futuro, el beneficio de los probióticos puede relacionarse con el uso de agentes microbiológicos específicos que puedan eliminar a los uropatógenos de alta virulencia de su reservorio en el tracto gastrointestinal (95-97).

### CONCLUSIONES

Algunos probióticos tienen un potencial papel preventivo

en el eczema o del eczema asociado con IgE, aún cuando los resultados no son concluyentes. La continuidad del tratamiento prenatal en el periodo de la lactancia es muy importante, aunque la administración postnatal sola no parece arrojar beneficios significativos. La administración a madres que amamantan parece ser positiva. Se necesitan más estudios para determinar la dosis óptima, las cepas a utilizar y las poblaciones de pacientes que se verían más beneficiadas con el uso de probióticos en la prevención de las alergias.

Se ha evidenciado que un aporte de probióticos adecuado a las necesidades de cada individuo, es capaz de mejorar el equilibrio del eje cerebro-microbiota-intestino.

La modulación de la microbiota intestinal desde el período perinatal con probióticos podría modificar el patrón de crecimiento en talla y peso del niño para prevenir una excesiva ganancia ponderal durante los primeros años de vida.

En el futuro próximo, el reto será traducir los resultados obtenidos en estudios experimentales en herramientas y estrategias capaces de mejorar enfermedades crónicas como la obesidad y la diabetes tipo 2. Para cumplir con este objetivo es preciso considerar si la modulación de la composición de la microbiota intestinal es una estrategia útil para tratar a pacientes con estas enfermedades, y conocer o establecer las características de la microbiota intestinal 'ideal'. Además, habría que tomar en cuenta si este conjunto de características pudiera ser transformado mediante intervenciones nutricionales o farmacológicas que pudieran contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes obesos y diabéticos.

La microbiota autóctona ayuda a preservar a la vagina de patologías infecciosas. Los probióticos son efectivos como coadyuvantes en el tratamiento de las infecciones vaginales más frecuentes. Los probióticos mejoran las tasas de curación de las enfermedades vaginales, disminuyen las recurrencias de la vaginosis bacteriana, disminuyen las recurrencias de las infecciones del tracto urinario y mejoran las tasas de curación de la vulvovaginitis candidiásica

LA LECHE MATERNA ES EL MEJOR PROBIÓTICO NATURAL.

## REFERENCIAS

1. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2005;13: 260-270
2. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neur* 2012; 13: 701-712
3. Fink LN, Zeuthen LH, Christensen HR, Morandi B, Frøkiær H, Ferlazzo G. Distinct gut derived lactic acid bacteria elicit divergent dendritic cell-mediated NK cell responses. *Int Immunol* 2007; 12:1319-1327.
4. Nova E, Warnberg J, Gómez-Martínez S, Díaz LE, Romeo J, Marcos A. Immunomodulatory effects of probiotics in different stages of life. *Br J Nutr* 2007; 97 (Suppl. 1): S90-S95.
5. Chiba Y, Shida K, Nagata S, Wada M, Bian L, Wang C, et al. Well-controlled proinflammatory cytokine responses of Peyer's patch cells to probiotic *Lactobacillus casei*. *Immunology* 2010; 3:352-362.
6. Pagnini C, Saeed R, Bamias G, Arseneau KO, Pizarro TT, Cominelli F. Probiotics promote gut health through stimulation of epithelial innate immunity. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 1:454-459.
7. Yan F, Polk DB. Commensal bacteria in the gut: learning who our friends are. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 6: 565-571.
8. Mitsuoka T. Intestinal Flora and Aging. *Nutr Rev* 1992; 50 (12); 438-446.
9. Hao QK, Lu ZC, Dong BR, Huang CQ, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database* 2011; 9:CD006895.
10. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerslorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol* 2007; 4: 645-648
11. Romeo J, Nova E, Warnberg J, Gómez-Martínez S, Díaz Ligia LE, Marcos A. Immunomodulatory effect of fibres, probiotics and symbiotics in different life-stages. *Nutr Hosp* 2010; 25:341-349.
12. Tang ML. Probiotics and prebiotics: immunological and clinical effects in allergic disease. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2009; 64: 219-257
13. Michail SK, Stolfi A, Johnson T, Onady GM. Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101(5):508-516.
14. Van de Pol MA, Lutter R, Smids BS, Weersink EJ, Van der Zee JS. Symbiotics reduce allergen-induced T-helper 2 response and improve peak expiratory flow in allergic asthmatics. *Allergy* 2011; 5: 39-47.
15. Morisset M, Aubert-Jacquín C, Soulaines P, Moneret-Vautrin DA, Dupont C. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65(2):175-183.
16. Kopp MV, Salfeld P. Probiotics and prevention of allergic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 3:298-303.
17. Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock GW, et al. Probiotic Study Group. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 4:788-794.
18. Lodinová-Zádníková R, Prokesová L, Kocourková I, Hrdý J, Zizka J. Prevention of allergy in infants of allergic mothers by probiotic *Escherichia coli*. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153 (2):201-206.
19. Huurre A, Laitinen K, Rautava S, Korkeamaki M, Isolauri E. Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(8):1342-1348.
20. Ciprandi G, Tosca MA, Milanese M. Cytokines evaluation in nasal lavage of allergic children after bacillus clausii administration: a pilot study. *Ped Allergy Immunol* 2004;15: 148-151.
21. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I. Bacillus clausii effects in children with allergic rhinitis. *Allergy* 2005a; 60:702-703.
22. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I. Bacillus clausii exerts immunomodulatory activity in allergic subjects: a pilot study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005b; 37:129-133.
23. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo controlled trial. *Allergy* 2005; 60:494-500.
24. Manzano C, Estupiñán D, Poveda E. Inmunidad y probióticos. *Rev Chilena Nutr* 2012; 39: 20-27
25. Ismail IH, Licciardi PV, Tang ML. Probiotic Effects in Allergic Disease. *J Pediatr Child Health* 2013; 49 (9):709-715.

26. Aziz Q. Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 4–15
27. Rhee, S.H. Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 306–314
28. O'Mahony S.M. Maternal separation as a model of brain–gut axis dysfunction. *Psychopharmacol* 2011; 214: 71–88
29. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain–gut–microbe communication in health and disease. *Front Physiol* 2011; 2: 94
30. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 735–742
31. Foster J A. Gut feelings: bacteria and the brain. *Cerebrum* 2013; 8: 9–10
32. Moloney, R.D. The microbiome: stress, health and disease. *Mamm Genome* 2014; 25: 49–74
33. Huttenlocher PR. Synaptic density in human frontal cortex – developmental changes and effects of aging. *Brain Res* 1979; 163: 195–205
34. Herrup K, Sunter K. Numerical matching during cerebellar development: quantitative analysis of granule cell death in staggerer mouse chimeras. *J Neurosci* 1987; 7: 829–836.
35. Glantz LA. Synaptophysin and postsynaptic density protein 95 in the human prefrontal cortex from mid-gestation into early adulthood. *Neuroscience* 2007; 149: 582–591
36. Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1997; 387: 167–178
37. Petanjek, Z. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci* 2011; 108, 13281–13286
38. Ben-Ari Y. Neuropaediatric and neuroarchaeology: understanding development to correct brain disorders. *Acta Paediatr* 2013; 102: 331–334
39. Rapoport J. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatr* 2012; 17: 1228–1238
40. Thompson BL, Levitt, P, Stanwood GD. Prenatal exposure to drugs: effects on brain development and implications for policy and education. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10:303–312
41. Workman AD, Charvet CJ, Clancy B, Darlington RB, Finlay BL. Modeling transformations of neurodevelopmental sequences across mammalian species. *J Neurosci* 2013; 33:7368–7383
42. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol* 2013; 11: e1001631
43. Hsiao EY. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013; 155:1451–1463.
44. Rager G. Systems-matching by degeneration II. Interpretation of the generation of retinal ganglion cells in the chicken by mathematical model. *Exp Brain Res* 1978; 33: 79–90.
45. Khoshdel A, Verdu EF, Kunze W, Mclean P, Bergonzelli G, Huizinga JD. *Bifidobacterium longum* NCC3001 inhibits AH neuron excitability. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e478–e484
46. Srinivasjois R, Rao S, Patole S. Probiotic supplementation in children with autism spectrum disorder. *Arch Dis Child* 2015; 100: 505–506
47. Macfabe D. Autism: metabolism, mitochondria, and the microbiome. *Glob Adv Health Med* 2013; 2:52–66
48. Sanz Y. Probiotics in the defence and metabolic balance of the organism, Gut microbiota in obesity and metabolic disorders. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 434–441
49. Farias MM, Cuevas AM, Rodriguez F. Set-point theory and obesity. *Metab Syndr Relat Disord* 2011; 9:85–89.
50. Zeyda M, Stulnig TM. Adipose tissue macrophages. *Immunol Lett* 2007; 112: 61–67.
51. Xu J, Mahowald MA, Ley RE. Evolution of symbiotic bacteria in the distal human intestine. *PLoS Biol* 2007; 19: e156
52. Gill SR, Pop M, Deboy RT. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312:1355–1359.
53. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027–1031.
54. Santacruz A, Marcos A, Warnberg J. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity* 2007; 17: 1906–1915.
55. Kalliomaki M, Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation?. *Neonatology* 2007; 92:64–66.
56. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:534–538.
57. Onís M de, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: Which cut-offs should we use? *Int J Pediatr Obes* 2010; 5(6):458–460.
58. Fariás M. Microbiota Intestinal: Rol en Obesidad. *Rev Chilena Nutr* 2011; 38 (2): 228–233.
59. Macias de Tomei C. Síndrome metabólico en niños y adolescentes: Qué hay de nuevo?. *An Venez Nutr* 2014b; 27 (1): 96–100
60. Luoto R, Kalliomaki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes* 2010; 34, 1531–1537
61. Macias-Tomei C, Herrera Hernández M, Mariño M, Useche D. Crecimiento, nutrición temprana en el niño y riesgo de obesidad. *Arch Venez Puer Pediatr* 2014a; 77 (3): 144–153
62. Ley R, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone C, Knight R, Gordon J. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102:11070–11075.
63. Amarasekera Holmes E, Li JV, Marchesi JR, Nicholson JK. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. *Cell Metab* 2012b; 16:559–564.
64. Kalliomaki M, Bode L. Recent advances on structure, metabolism, and function of human milk oligosaccharides. *J Nutr* 2006b; 136:2127–2130.
65. Madsen AL, Schack-Nielsen L, Larnkjaer A, Molgaard C, Michaelsen KF. Determinants of blood glucose and insulin in healthy 9-month-old term Danish infants; the SKOT cohort. *Diabet Med* 2010; 27:1350–1357.
66. Koletzko B, Agostoni C, Bergmann R, Ritzenthaler K, Shamir R. Physiological aspects of human milk lipids and implications for infant feeding: a workshop report. *Acta Paediatr* 2011; 100: 1405–1415.
67. Vael C, Desager K. The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy. *Curr Op Ped* 2009; 21 (6): 794–800
68. Bäckhed F, Ding H, Wang T. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101:15718–15723.
69. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial para la alimentación del lactante y el niño pequeño. Ginebra 2002. Disponible en: <http://www.who.int/nutrition/publications>

- /gs\_infant\_feeding\_text\_spa.pdf. [Fecha de consulta: 28 de noviembre de 2013].
70. Amarasekera Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444:1027-1031.
  71. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007a; 56:1761-1772
  72. Amarasekera M, Prescott SL, Palmer. DJ. Nutrition in early life, immune-programming and allergies: the role of epigenetics. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013; 31: 175-182
  73. Amarasekera M, Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Ann Rev Nutr* 2007b; 27:363-388
  74. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50: 2374-2383
  75. Ma X, Hua J, Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. *J Hepatol* 2008; 49:821-830.
  76. Bibiloni R, Membrez M, Chou CJ. Microbiota intestinal, obesidad y diabetes. *Ann Nestlé* 2009; 67:39-48. DOI: 10.1159/000225915
  77. Martín R, Soberón N, Vázquez F, Suárez JE. La microbiota vaginal: composición, papel protector, patología asociada y perspectivas terapéuticas. *Enf Inf Microbiol Clin* 2008; 26: 160-167.
  78. Redondo-López V, Cook RL, Sobel JD. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis*. 1990; 12:856-872.
  79. Köhler G, Assefa S, Reid G. Probiotic Interference of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 with the Opportunistic Fungal Pathogen *Candida albicans*. *Infect Dis Obstetr Gynecol* 2012; 2012: 636474. doi: 10.1155/2012/636474. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3395238/>. [Fecha de consulta: 5 de mayo de 2015].
  80. Reid G, Charbonneau D, Erb J. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 35: 131-134.
  81. Pérez-Leonard H. *Lactobacillus* Probióticos: Sustancias Naturales Bioactivas para la Prevención de Infecciones Urogenitales. *Biotechnol* 2007; 10 (1): 6-11
  82. Ojeda MD. Patología infecciosa vaginal. Candidiasis y vaginosis bacteriana. Tratamientos habituales. Recidivas y recurrencias. En: D.A. Beltrán Vaquero, J.A. Guerra Guirao (editores). *Consenso en probióticos vaginales*. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM). Editorial EDIMSA. Madrid 2012, pp. 978-984
  83. Boris S, Suarez JE, Vazquez F, Barbes C. Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. *Infect Immun* 1998; 66:1985-1989.
  84. Juárez Tomás MS, Ocaña VS, Wiese B, Nader-Macias ME. Growth and lactic acid production by vaginal *Lactobacillus acidophilus* CRL 1259, and inhibition of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Med Microbiol* 2003; 52:1117-1124.
  85. Hillier SL, Krohn MA, Rabe LK, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. The normal vaginal flora, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. *Clin Infect Dis* 1993; 16 (Suppl. 4): S273-281.
  86. Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr* 2001a; 73: 437S-439S.
  87. Reid G, Bruce AW, Fraser N. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001b; 30:49-52.
  88. Antonio MA, Rabe LK, Hillier SL. Colonization of the rectum by *Lactobacillus* species and decreased risk of bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2005; 192:394-398.
  89. Velraeds MC, van der Mei HC, Reid G & Busscher HJ. Inhibition of initial adhesion of uropathogenic *Enterococcus faecalis* by biosurfactants from *Lactobacillus* isolates. *Appl Environ Microbiol* 1996; 62:1958-1963.
  90. Reid G, Bruce AW. Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence. *World J Urol* 2006; 24:28-32.
  91. Cadieux PA, Burton J, Devillard E, Reid G. *Lactobacillus* by-products inhibit the growth and virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 (Suppl.1): 3-8.
  92. Vizcaino R, Barreto Y, Bosque M, Colina M, Vancampenhoud M. Manejo ambulatorio de infección urinaria. *Arch Venez Puer Pediatr* 2011; 74 (1): 29-33
  93. Álvarez-Olmos MI, Barousse MM, Rajan L, Van Der Pol BJ, Fortenberry D, Orr D, et al. Vaginal lactobacilli in adolescents: presence and relationship to local and systemic immunity, and to bacterial vaginosis. *Sex Trans Dis* 2004; 31:393-400.
  94. Burton JP, Cadieux PA, Reid G. Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69:97-101.
  95. Jiménez PA, Jiménez A. El uso de probióticos como alternativa en la prevención de las infecciones urinarias recurrentes en mujeres. *Rev Med Chile* 2013; 141(6): 809-810
  96. Juárez MS, Ocaña V, Wiese B, Nader ME (2003) Growth and lactic acid production by vaginal *Lactobacillus acidophilus* CRL 1259, and inhibition of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Med Microbiol* 2003; 52:1117-1124.
  97. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (10): 1212-1217.

## ESQUEMA DE INMUNIZACIONES PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES DE VENEZUELA RECOMENDACIONES PARA 2016-2017 SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Juan T. Carrizo Ch. (1), Adelfa Betancourt (2), Jacqueline de Izaguirre (3),  
Yecenia Pérez (4), Tatiana Drummond (5), Dina Figueroa (6),  
Alejandro Rísquez (7), José Levy (8)

La Comisión de Inmunizaciones ha observado noticias de gran importancia en lo referente al campo de vacunas y de la prevención de enfermedades por vacuna que se han conocido en el discurrir de 2015-2016,

**Vacuna anti-VPH:** El documento de posición de la OMS presenta las recomendaciones de la Organización sobre el uso de las vacunas anti-VPH en los programas de vacunación y manifiesta que la infección por tipos de Virus de Papiloma Humano oncogénicos es una condición previa para que se desarrolle el cáncer de cuello uterino, cáncer de vagina, vulva, pene o ano. Recientemente se han aprobado tres vacunas anti-VPH basadas en partículas similares al virus, no infecciosas, obtenidas por técnicas de recombinación del ADN. Se recomienda la administración de tres (3) dosis intramusculares de la vacuna en un periodo de 6 meses. Todavía no se ha establecido si son necesarias dosis de refuerzo. Los programas de inmunización anti-VPH deben dar prioridad inicialmente al logro de una alta cobertura en la población diana principal, que son las niñas de 9-10 a 13 años.

**Vacuna anti-dengue:** La Organización Mundial de la Salud recomendó el uso de la primera vacuna contra el dengue en los países donde el virus es endémico y en las zonas donde haya alta incidencia. El Grupo Asesor de Expertos sobre Inmunización (SAGE), dependiente de la OMS, reconoce la efectividad de la nueva vacuna. Está indicada para personas de 9 a 45 años que viven en zonas donde el dengue es endémico. Efectiva para los cuatro serotipos del virus causante de la enfermedad y tiene una eficacia promedio del 60,5 % para la prevención de dengue y de 93,2 % para la prevención de dengue grave. El esquema de administración contempla tres (3) dosis en el periodo de un año (0,6 y 12 meses). La vacuna, está aprobada ya en países como México, Brasil, El Salvador y Filipinas, y próximamente en Paraguay.

**Fase final de erradicación de la polio.** Desde el 17 de abril al 1 de mayo del año en curso, más de 150 países empezaron a utilizar una nueva vacuna contra la poliomiélitis. Se trata de un paso clave para la erradicación de esta enfermedad. Es la mayor operación de cambio de una vacuna de la historia. El cambio consiste en reemplazar la vacuna actual, que protege

contra los tres serotipos del virus que causan la polio, por una nueva que solo protege contra dos cepas del virus, el tipo 1 y el tipo 3, y no contra el tipo 2. La razón es que la vacuna oral actual, que ha servido para eliminar la polio en la mayor parte del mundo, tiene un riesgo: puede provocar nuevos casos de la enfermedad. El cambio tiene que hacerse de manera simultánea en todos los países porque si algunos siguieran utilizando la vacuna trivalente (contras las tres cepas) esto podría expandir el virus tipo 2 a aquellos países que ya han hecho la transición.

En esta edición la Comisión hace nuevas recomendaciones, precisas, en las vacunas anti-poliomiélitis, triple bacteriana y anti-VPH tetravalente, esta última registrada ya en Venezuela.

### SUPLEMENTO

#### (1) **Vacuna anti tuberculosis. Bacillus de Calmette Guérin (BCG)**

En países con alta carga de morbilidad por tuberculosis, a todos los recién nacidos o lactantes debe administrarse dosis única de la vacuna BCG lo antes posible. No debe vacunarse contra la tuberculosis a los lactantes y niños con infección sintomática por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ni a aquellos que sufran inmunodeficiencia por otras causas.

Puede administrarse sin previa prueba de PPD, hasta los 7 años; quien no tenga antecedentes de haber recibido la vacuna y no sea contacto de caso de tuberculosis. La administración en mayores de 7 años, se hará exclusivamente por indicaciones específicas de orden médica o epidemiológica.

De 10 a 20% de los vacunados no desarrollan cicatriz vacunal, sin que esto se correlacione con falta de protección o indicación para revacunar. Ver gráficas I y II.

#### (2) **Vacuna anti Hepatitis B. (Hep B)**

Administrar a todo recién nacido dentro de las primeras 12 horas del nacimiento, antes de su egreso de la maternidad. Cuando se desconozca el estado serológico de la madre para el Virus de la Hepatitis B (VHB), debe evidenciarse en ella, solicitando los marcadores anticuerpos Hbcore (anti Hbcore) y antígenos de superficie de virus de hepatitis B (anti HBsAg).

- 
- 1- Pediatra Neonatólogo. Coordinador Comisión.
  - 2- Pediatra Epidemióloga
  - 3- Pediatra Infectóloga
  - 4- Pediatra
  - 5- Pediatra Infectóloga
  - 6- Pediatra sete- Pediatra Epidemiólogo oíto- Pediatra Epidemiólogo.

Si el recién nacido es producto de madre con serología negativa para el VHB, se puede iniciar el esquema de vacunación a los dos meses de edad. El intervalo mínimo entre 2da y 3ra dosis, nunca debe ser menor a 8 semanas y la 3ra dosis nunca antes de los 6 meses de la primera.

El recién nacido producto de madre con serología positiva (HBsAg) para Hepatitis B debe recibir la 1ra. dosis de la vacuna en las primeras 12 horas de vida y adicionalmente 0.5 ml de inmunoglobulina anti Hepatitis B. Ésta última puede administrarse hasta el 7mo día de nacido. La 2da dosis se debe administrar al mes de edad y 3ra. no antes de los 6 meses de edad. A estos niños, posteriormente, de los 9 a 18 meses después de completar el esquema de vacunación, se les pedirá la determinación de Anti-HBsAg; si las cifras de anticuerpos son menores a 10 UI/l, debe repetirse el esquema completo.

Para la dosis en el recién nacido sólo debe administrarse la vacuna monovalente, mientras que para continuar y completar el esquema de vacunación puede utilizarse el producto monovalente o vacunas combinadas (Pentavalente o Hexavalente). Δ Ver gráfica I

A todo niño o adolescente con afecciones crónicas (diabetes, patología renal, cardiopatías, respiratorias y otras) debe revisarse su estado de vacunación contra la hepatitis B. De no tener antecedentes de vacunación, es de mucha importancia la administración de la serie.

### (3) Vacunas anti poliomielitis.

Este año la OMS inició la estrategia que llevará a la erradicación de la polio, al realizar el cambio de la vacuna tVPO (virus 1,2 y 3) por bVPO (virus 1 y 3).

Desde el 1ro de mayo de 2016 mundialmente se administra la bVPO. Este cambio se acompaña con la recomendación de que la primera dosis se cumpla con la administración de vacuna de polio inactivada (VPI) a los dos (2) meses de edad (vacuna combinada) y, vacuna polio oral (bVPO) en las dosis subsiguientes de los cuatro (4) y seis (6) meses de edad, así como en los refuerzos y en las campañas de seguimiento.

De no cumplirse en la primera dosis la administración de la VPI, puede hacerse en cualquiera de las dosis. Niños que reciban solo VPI, deben recibir dosis de VPO en campañas de seguimiento.

Hijos de madres con VIH/SIDA, niños con infección documentada con VIH y otras inmunodeficiencias no deben recibir vacuna VPO. ΔΔ Ver gráfica I

### (4) Vacunas anti difteria, tétanos y pertussis (Tos ferina)

El esquema ideal de tres dosis más dos refuerzos, debe ser con DTPc (Pertusis completa) o con la vacuna DTPa (Pertusis acelular). La vacuna dTpa, contentiva de menor concentración de los componentes difteria y

pertusis, debe usarse como dosis única de refuerzo o como una de las dosis dentro de la serie en las situaciones:

Niños de 7 a 10 años y adolescentes.

- Con esquema incompleto: Dentro de las dosis faltante debe administrarse una de dTpa las otras con dT.
- No inmunizados deben recibir la serie de tres dosis. Una de ellas debería ser con dTpa y dos dosis de dT.

La vacuna dTpa debe ser utilizada en mujeres embarazadas idealmente de las 27 a 36 semanas de gestación (32 semanas en promedio), de no lograrse se debe administrar en el postparto inmediato; y posteriormente las dosis necesarias de TT o dT, a objeto de cumplir con las pautas para la eliminación del tétanos neonatal. ΔΔ

En adultos (aún en mayores de 65 años), sin esquema previo o incompleto, una de las dosis debe ser dTpa.

Administrar refuerzos con dT o TT cada 10 años. Ver gráficas I y II.

### (5) Vacuna anti Haemophilus influenzae tipo b.

Se recomienda dosis de refuerzo de 15 a 18 meses de edad. Ver gráfica I

Niños no inmunizados, de 5 a 6 años de edad con enfermedades de alto riesgo de adquirir infecciones por Hib deben recibir una (1) dosis de vacuna pentavalente. Para aquellos infectados con VIH o con deficiencia de IgG2 deben recibir 2 dosis con intervalo de 4 a 8 semanas.

Aquellos niños vacunados con alguna combinación vacunal que incluya pertusis acelular, es muy importante que reciban la dosis de refuerzo, debido a la posibilidad de presentarse disminución en la producción de anticuerpos específicos contra Haemophilus influenzae tipo b, por interferencia inmunológica. Δ Ver gráfica I

### (6) Vacunas anti Rotavirus

Existe actualmente en el país dos vacunas anti Rotavirus. Se recomienda su uso rutinario a partir de los 2 meses de vida. El esquema de la vacuna monovalente humana (RV1 / Rotarix®) es de dos dosis, a los 2 y 4 meses de edad. Para la vacuna pentavalente humano-bovino (RV5 / Rotateq®) se administran 3 dosis: A los 2, 4 y 6 meses. A diferencia de la VPO no debe administrarse nuevamente ante regurgitación o vomito de la misma. Para las dos vacunas la edad mínima de administración es 6 semanas y la edad máxima para la tercera dosis es 32 semanas y 0 días de edad. En caso de no estar documentada la vacuna de la dosis inicial (vacuna monovalente o pentavalente) puede continuarse el esquema con la vacuna disponible, pero cumpliendo el esquema indicado del producto. Ver gráfica I.

### (7) Vacuna anti neumocóccicas conjugada

**(Streptococcus pneumoniae)**

Se administran tres (3) dosis con intervalo de dos (2) meses y un refuerzo de los 15 a los 18 meses de edad. Los niños que reciban la primera dosis a partir de los siete (7) meses de vida, deben recibir dos (2) dosis más un (1) refuerzo. Quienes inicien esquema de 12 a 23 meses, solo recibirán dos (2) dosis. En niños sanos con edades de 24 a 59 meses sin inmunización previa, administrar una (1) dosis de vacuna conjugada PCV13, dando prioridad a niños con riesgo moderado de infección (asistencia a guarderías, casas de cuidado diario y otros).

Desde el 1 de julio de 2014 en Venezuela el PAI incluyó la vacuna PCV13, con el esquema de dos dosis: a los dos (2) y cuatro (4) meses de edad, y un (1) refuerzo de los 12 a 15 meses de edad.

Niños con alto riesgo de infección por *S. pneumoniae* mayores de 24 meses, adolescentes e individuos de todas las edades con alto riesgo a contraer infecciones por *Streptococcus pneumoniae* o sus complicaciones deben recibir en forma secuencial esquema mixto con las vacunas conjugadas y de polisacárido 23-valente de manera complementaria. (Ver vacuna Anti neumocócica de polisacáridos 23-valente)

Recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunizaciones (ACIP) para esquema mixto

- Niños vacunados antes de los 2 años, con esquema completo o con 3 dosis de PCV 13, deben recibir 1 dosis de esta vacuna y con intervalo de 8 semanas una dosis de PV23.

- Niños no vacunados antes de los 2 años o con esquema menor a 3 dosis de vacunas conjugadas PCV 13, deben recibir dos dosis de esta vacuna con intervalo de 8 semanas y luego una dosis de PV23.

- Dosis única de PCV13 debe administrarse a niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad con asplenia anatómica o funcional, VIH, inmunodeficiencia primaria, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico y condiciones de riesgo (implante coclear, fuga de líquido céfalo raquídeo y otras) seguida a las 8 semanas de una dosis de VPS23.

- Individuos de 19 y más años de edad con enfermedades de inmunodepresión (insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico) asplenia anatómica o funcional, VIH, cardiopatías, enfermedades respiratorias y otras, debe administrarse dosis única de PCV13 seguida de una dosis de VPS23, 8 semanas después. Aquellos previamente vacunados con VPS23 deben ser vacunados con dosis única de PCV13 un año después de haber recibido la VPS23. Δ

Dado que existen niños inmunizados con otras vacunas conjugadas sugerimos que el esquema mixto y complementario ya mencionado, pueda administrarse el

igual forma a niños y adolescentes con alto riesgo tanto con PCV 10 como PCV 13. Ver Grafica I.

**(8) Vacuna anti-Influenza**

Toda persona  $\geq$  de 6 meses de edad debe recibir vacuna contra la Influenza.

A niños  $<$  de 9 años que reciban la vacuna por primera vez, administrar 2 dosis con intervalos de 4 semanas. En menores de 35 meses se utiliza dosis pediátrica (0,25 ml), a partir de los 36 meses (0,5 ml). Posteriormente administrar una dosis anual. Ver gráficas I y II

Dado que la inmunidad es de corta duración, se recomienda la vacunación anual para una óptima protección contra la gripe, para todas las personas con edades de 6 meses en adelante, como la primera y mejor manera de proteger contra la influenza

La Comisión de Inmunizaciones hace las siguientes indicaciones:

- Toda embarazada a cualquier edad gestacional, de ser posible se encuentre en el segundo o tercer trimestre. ΔΔ
- Toda persona sana con edad  $\geq$  a los 6 meses.
- Toda persona sana con edad  $\geq$  a los 6 meses que tenga alguna enfermedad crónica o condición de riesgo a padecer la influenza y complicaciones.
- Personas en contacto o al cuidado de personas de riesgo:
  - Trabajadores del sector de la salud. ΔΔ
  - Representantes y cuidadores de niños menores de seis meses de edad.

Todas las vacunas contra la influenza 2015-2016 han sido fabricadas para brindar protección contra cuatro virus.

**(9) Vacunas anti sarampión, anti rubéola y anti parotiditis**

La dosis inicial debe administrarse a los 12 meses de edad. La segunda dosis de los 4 a 6 años. Según situación epidemiológica el intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas. De no tener este esquema en los primeros 10 años debe cumplirse en la adolescencia. Ver gráficas I y II

Siguiendo pautas de la OMS /OPS /MPPS, para lograr la erradicación del Sarampión, es obligatorio la administración de dosis adicionales en las Campañas de Seguimiento y mantener altos niveles de cobertura de vacunación a nivel nacional y local (mayor de 90 %). ΔΔ

**(10) Vacuna anti amarilla (Fiebre Amarilla).**

La persistencia de focos geográficos reactivados, ratifica la necesidad de vacunar a partir de los 12 meses de edad. En situación de epidemia la vacuna debe administrarse a partir de los 6 meses de edad, sin embargo el

médico debe conocer y estar vigilante al riesgo teórico de encefalitis, que puede presentarse en niños de 4 a 9 meses de edad. En caso de vacunar a mujeres en lactancia, ésta debe suspenderse durante 14 días por el riesgo de pasar el virus vacunal al lactante. ΔΔ

La única institución autorizada para expedir el certificado internacional de vacunación anti amarílica es el MPPS. En mayo de 2013 la OMS declaró la no necesidad de administrar refuerzo. Ver gráficas I y II

### (11) Vacuna anti Hepatitis A. (HepA)

Se administran dos (2) dosis con intervalo mínimo de seis (6) meses. La primera dosis se administra a los 12 meses de edad y la segunda dosis se debe administrar con intervalo de seis (6) meses a 18 meses o más. El esquema de la vacuna puede cumplirse en niños y adolescentes a cualquier edad. La dosis pediátrica se indica a menores de 18 años. En espera de su inclusión en el PAI. Ver gráficas I y II

### (12) Vacuna anti varicela

Se administran dos (2) dosis. La primera dosis debe administrarse a los 12 meses de edad y la segunda de los cuatro (4) a los seis (6) años de edad. Según situación epidemiológica el intervalo mínimo entre dosis es de cuatro (4) semanas. En los adolescentes no vacunados se administran 2 dosis con intervalos de 3 meses. En espera de su inclusión en el PAI. ΔΔ Ver gráficas I y II

### (13) Vacunas anti meningococo

El meningococo (*N. meningitidis*) causa enfermedad endémica y también epidémica, principalmente meningitis y meningococcemia. En Venezuela desde 2009, circulan los serogrupos B, C, Y, en ese respectivo orden. Se conocen brotes en distintas zonas del país, uno de los más importantes es el del estado Sucre donde se aisló recientemente el serogrupo W. En los datos aportados en los informes anuales de SIREVA II (2013), se observa que los serogrupos B, Y y C afectó a los menores de un año y, en menores de 5 años, así como en el grupo de 5 a 14 años fueron los serogrupos B, C y Y como causantes de meningitis y sépsis. En el grupo de 15 a 25 años predominó el serotipo C, seguido de B y Y

Las vacunas contra meningococo se recomiendan en el presente esquema a niños y adolescentes sanos y con alto riesgo a contraer la enfermedad (déficit de componentes del complemento, asplenia anatómica o funcional, inmunodeficiencias primarias y, situaciones de endemia o hiper-endemia).

Las vacunas no conjugadas, por su poca inmunogenicidad en niños menores, solo deben ser administradas a partir de los 2 años de edad y dependiendo de la situación epidemiológica se hará las recomendaciones al respecto.

Actualmente están disponibles en el país dos vacunas conjugadas contra el meningococo. Por la gravedad de la enfermedad y su alta mortalidad, la Comisión de Inmunizaciones de la SVPP recomienda administrar:

#### 1.- Vacuna conjugada contra meningococo C.

- Niños sanos menores de 6 meses: Esquema de dos (2) dosis a los 2 y 4 meses más refuerzo entre 12 a 15 meses de edad.
- Niños sanos de 6 meses a 11 meses administrar una (1) dosis con refuerzo después de los 12 a 15 meses de edad.
- Cuando se administra por primera vez en mayores de 1 año administrar dosis única.

#### 2.- Vacunas conjugadas tetravalente contra meningococo

Venezuela hasta el momento cuenta con una vacuna conjugada tetravalente contra meningococos A/C/Y/W-135 (MCV4) Actualmente solo la MCV4-D (MENACTRA®). Licencia concedida por el MPPS para administrar a partir de los 9 meses de edad hasta los 55 años.

Niños sanos y alto riesgo de infección por meningococos

- Para niños sanos, administrar la primera dosis a partir de los 9 meses de edad y la segunda dosis a los 12 a 15 meses de edad. Cumplir un refuerzo en la adolescencia (de 11 a 19 años).
- Para niños sanos, sin antecedentes de vacuna antes de 24 meses, es decir de 2 a 10 años, administrar una dosis y refuerzos en la adolescencia.
- Para niños con de alto riesgo de infección por meningococo, (con déficit de los componentes del complemento, o asplenia anatómica o asplenia funcional o VIH); administrar la primera dosis a los 9 meses de edad y la segunda dosis con intervalo de 8 semanas, y refuerzos cada 5 años. Este esquema debe administrarse después de al menos 4 semanas de finalizada la serie de vacunas conjugadas contra el meningococo.

Adolescentes sanos sin antecedentes de vacunación.

- Preferiblemente administrar a los 11 a 12 años más refuerzo a los 16 años.
- Si se administra de 13 a 15 años, el refuerzo debe ser administrado de los 16 a 18 años.
- Si se administra a los 16 años, una sola dosis.

Adolescentes con alto riesgo de infección por meningococo con déficit de los componentes del complemento o con asplenia anatómica o asplenia funcional o VIH, sin antecedentes de vacunación de los 9 meses de edad a los 10 años; administrar esquema de dos (2) dosis con 8 semanas de intervalo y refuerzo cada 5 años a partir de la última dosis.

La Comisión de Inmunizaciones recomienda que a niños con alto riesgo para contraer enfermedad por meningococo administrar dos dosis de vacuna contra meningococo C (2 y 4 meses) y a partir de los 9 meses administrar la vacuna te-

trivalente conjugada MCV4-D. A partir de 6 meses el esquema es una dosis meningococo C y con separación de 3 meses, administra la vacuna tetravalente conjugada. Ver Gráficas I y II

La vacuna MCV4-D también está indicada a trabajadores del sector salud y viajeros a zonas de alta endemicidad: una dosis hasta 55 años. ΔΔ

NOTA: Recientemente en USA han sido introducidas dos (2) nuevas vacunas conjugadas contra el meningococo B. Al estar registradas en Venezuela esta Comisión hará las respectivas recomendaciones.

15) Vacuna Anti neumocócica de polisacáridos 23-valente

No debe administrarse antes de los 2 años de edad. Para niños, adolescentes y adultos de todas las edades se debe cumplir esquema mixto con vacunas antineumocócica conjugadas (esquemas previos completos de VCN 10 o VCP 13), el intervalo mínimo con esquema completo previo de vacuna anti neumocócica conjugada es 8 semanas.

Desde febrero de 2013 el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunizaciones (ACIP) recomienda la revacunación hasta dos (2) dosis antes de los 65 años de edad con VPS23 después de transcurridos cinco (5) años de la primera dosis. Esta pauta aplica para niños, adolescentes y adultos con asplenia anatómica o funcional, incluyendo enfermedad de células falciformes o con una condición de inmunocompromiso. No se recomienda más de dos (2) dosis. Si se administra primero la PCV-23 debe esperarse un (1) año para administrar la VNC-13. Dar Ver gráfica I y II.

16) Anti Virus de Papiloma Humano (VPH)

En la actualidad hay tres tipos de vacunas contra el virus de papiloma humano (VPH) aprobadas en los E.E.U.U y Europa para su uso de forma rutinaria en los dos sexos:

- Vacuna tetravalente contra los serotipos de VPH 6, 11, 16 y 18. (Gardasil®, Merck).
- Vacuna bivalente contra los serotipos 16 y 18 (Cervarix®, Glaxo SmithKline).
- Vacuna monovalente (Gardasil® 9, Merck) que protege contra 9 serotipos: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.

En Venezuela se registró la Vacuna tetravalente, la Comisión recomienda la administración de la vacuna en adolescentes de los dos sexos a partir de los 10 años. El esquema

a cumplir son tres (3) dosis con intervalos de 8 semanas, vía intramuscular. Pudiéndose administrar desde los 9 años de edad. Ver gráfica II.

Todas las vacunas contra el VPH fueron ensayadas en miles de personas alrededor del mundo antes de ser aprobadas. Estos estudios no mostraron graves efectos secundarios. Tampoco ninguna muerte ha sido vinculada con cualquiera de las vacunas; solo los efectos secundarios comunes y leves que incluyen dolor en el lugar donde se aplica la vacuna, fiebre, mareo y náuseas.

El desfallecimiento tras recibir la inyección es más común entre las mujeres adolescentes que entre niñas o mujeres adultas. Con el fin de evitar que la gente sufra alguna lesión debido al desmayo, se recomienda un periodo de reposo de 15 minutos tras recibir cualquier vacuna para personas de cualquier edad.

## LLAMADAS EN EL SUPLEMENTO

Δ Actualmente en Venezuela no están disponibles presentaciones comerciales de algunas vacunas como son la antivaricela, anti Hib, vacunas combinadas tetravalentes (DTP-Hb, DTPa-Hib) ni la combinada de hepatitis A/B, que podrían ser opción para el cumplimiento de esquemas vacunales. La Comisión sugiere consultar el Manual de Vacunas de Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. 2da ed. Libro electrónico. Editorial Panamericana Disponible en:

<http://www.medicapanamericana.com/eBooks.aspx>

ΔΔ Existen situaciones del individuo donde la administración de vacunas se hace especial como son embarazo, viajeros, niños y adolescentes con inmunocompromiso primario o secundario, en las cuales se manejan pautas ajustadas a cada condición. Por no ser competencia del Pediatra general la Comisión recomienda consultar, para cada tema de interés, el Manual de Vacunas de Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. 2da ed. Libro electrónico. Editorial Panamericana. Disponible en:

<http://www.medicapanamericana.com/eBooks.aspx>