

mayo 2019



BOLETIN

Servicio de Pediatría

HOSPITAL CLÍNICO SAN BORJA ARRIARÁN

Departamento de Pediatría

UNIVERSIDAD DE CHILE. CAMPUS CENTRO

VOLUMEN 18 Nº75

CONTENIDO

EDITORIAL

Terapia Biológica Parte 1

TEMA 1

Enfermedad de Células Falciformes

TEMA 2

Procalcitonina

EDITORES

Dr. Francisco Barrera Q.

fbarreraq@gmail.com

Dr. Carlos Madrid P.

dr_camp@yahoo.com

Dra. Daniela Ugarte C.

daniela.ugartec@gmail.com

SECRETARIA

Yini Esbeile L.

SERVICIO DE PEDIATRÍA

HOSPITAL CLÍNICO SAN BORJA ARRIARÁN

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

UNIVERSIDAD DE CHILE. CAMPUS CENTRO.

Santa Rosa 1234 - SANTIAGO

Teléfono: 22 574 8801



SAVAL www.saval.cl



Revista de circulación exclusiva para personal médico

Trex®

AZITROMIZINA / SAVAL



Presentaciones Pediátricas:

- TREX® Envase con 15 ml de suspensión (200 mg / 5 ml)
- TREX® Envase con 30 ml de suspensión (200 mg / 5 ml)
- TREX® FORTE Envase con 20 ml de suspensión (400 mg / 5 ml)
- TREX® FORTE Envase con 30 ml de suspensión (400 mg / 5 ml)



Unidad | **Pediatría**

Material promocional exclusivo para médicos cirujanos y químicos farmacéuticos.
Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en www.saval.cl y/o a través de su representante médico.
www.saval.cl

LS
SAVAL

• EDITORIAL •

TERAPIA BIOLÓGICA Y ANTICUERPOS MONOCLONALES. UNA NUEVA ERA EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES - Iª PARTE.

Dr. Carlos Madrid P.
Pediatra, Unidad de Ingresos, Servicio de Pediatría HCSBA.

El avance de la medicina, conlleva descubrimientos que, muchas veces, han cambiado radicalmente la forma de ver y enfrentar diferentes patologías.

Los antibióticos y las vacunas, fueron de los primeros grandes hitos en la terapéutica médica, que permitieron salvar y mejorar ostensiblemente la vida de muchas personas.

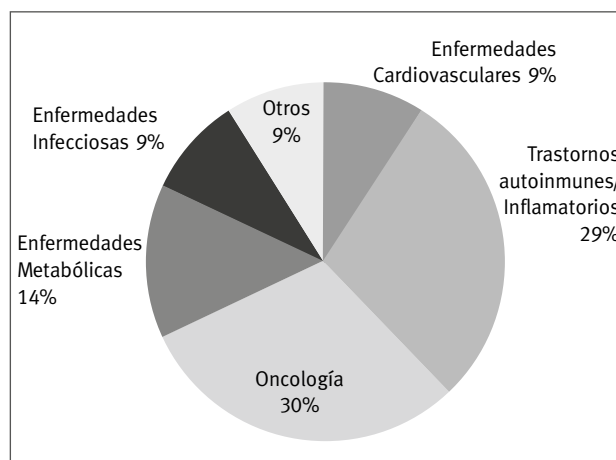
En el transcurso de los últimos años, el advenimiento de la **biotecnología** ha permitido que surja un nuevo grupo de fármacos, los **biofármacos**, que se han sumado al arsenal terapéutico en la lucha contra las enfermedades.

Se entiende por **biotecnología** a todos los métodos utilizados para convertir materia prima en bienes y servicios para la comunidad, utilizando en alguna etapa organismos vivos o sus productos. (K. Ereky, 1919). La biotecnología médica o roja se enfoca en la búsqueda de nuevos tratamientos y métodos diagnósticos para diversas patologías.⁽¹⁾

Los **biofármacos** o **fármacos biológicos**, son definidos por la FDA, como aquellos virus, sueros, toxinas, antitoxinas, vacunas, sangre, derivados o componentes sanguíneos, productos alergénicos, proteínas o productos análogos (a excepción de cualquier polipéptido químicamente sintetizado), o asferamina o sus derivados (o cualquier otro compuesto orgánico trivalente de arsénico), utilizados para la prevención, tratamiento o curación de una enfermedad humana.⁽¹⁾

Los principales usos de los medicamentos biológicos se aprecian en la figura 1.⁽²⁾

Figura 1:
Principales indicaciones de los medicamentos biológicos.



Los **medicamentos biotecnológicos** son un subgrupo dentro de los fármacos biológicos en cuya producción intervienen procedimientos de ingeniería genética mediante la modificación de un organismo vivo.⁽¹⁾

Las principales diferencias entre los fármacos tradicionales y los fármacos biotecnológicos se aprecian en la tabla 1 (ver página 4).⁽³⁾

Entendemos por **Terapia biológica** al tratamiento mediante medicamentos derivados de organismos vivos. Su mecanismo de acción consiste en mediar reacciones inmunológicas específicas a través de citoquinas recombinantes, interleuquinas, factores de crecimiento, anticuerpos y proteínas de fusión.⁽⁴⁾⁽⁵⁾

Dentro de los tipos de Terapia biológica tenemos:

1. Vacunas.⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾

La terapia biológica, mediante vacunas, se utiliza en fases de remisión o cuando existe un tumor irreseccable. Se busca la estimulación de componentes clave del sistema inmunitario responsables de la respuesta antitumoral. Su utilización se basa en tres enfoques:

• **Vacunas víricas.**

Los tumores humanos de etiología viral representan un 10 a 15% de todos los tumores.

Existe una asociación directa entre virus y algunos tipos de cáncer; en los cuales el virus actuaría como un cofactor en el proceso de inducción tumoral. Las vacunas víricas administran antígenos

que previenen la infección viral y junto con ello que se inicie el proceso tumoral.

• **Vacunas víricas que infectan a células tumorales.**

La administración de virus no líticos dependientes de células tumorales, permite la activación de linfocitos T específicos, que reconocen complejos virus-célula tumoral; lo que desencadena una respuesta inmunológica frente al proceso infeccioso.

• **Vacunas obtenidas por modificaciones genéticas.**

Consiste en la inyección de células cultivadas in vitro, modificadas mediante virus o manipulación directa de su ADN e inactivadas mediante rayos gamma, que activan una respuesta inmunológica frente a la célula misma o a

Tabla 1: Diferencias entre Medicamentos Tradicionales y Fármacos Biotecnológicos.

	FÁRMACOS TRADICIONALES	BIOFÁRMACOS
Obtención	Síntesis química	Participan organismos vivos (células, tejidos, etc.)
Proceso de producción	Controlado y pocos pasos críticos	Muchos pasos críticos
Estructura del compuesto	Simple, homogénea, bien caracterizada	Compleja, heterogénea y menos caracterizada
Peso molecular	Bajo (<1 kDa)	Alto (>50 kDa)
Grado de Inestabilidad	Menor	Mayor (depende de las células, cepa o cultivos empleados)
Mecanismo de acción	Generalmente específico	Variable o aún desconocido
Administración	Usualmente vía oral	Generalmente vía parenteral (subcutánea, intravenosa)
Riesgo de Inmunogenicidad	Menor	Mayor

derivados autológicos de células cancerosas.

2. Terapia génica.⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾

La terapia génica busca crear tratamientos para corregir la deficiencia causada por la pérdida o alteración de un gen. La corrección de las alteraciones génicas pueden ir desde un defecto específico de una población celular, hasta un defecto en la producción celular.

3. Agentes inmunomoduladores no específicos.⁽⁴⁾

Son sustancias que se encargan de estimular el sistema inmunológico, activando células que desencadenarán una respuesta inmunológica secundaria aumentando la producción de citoquinas e inmunoglobulinas.

4. Interferón⁽⁴⁾ (alfa, beta y gama).

Se producen en respuesta a una noxa e impiden la replicación de células infectadas, activan células NK, linfocitos T y macrófagos. Tienen una función citotóxica y se utilizan como complementos en radioterapia y quimioterapia, infecciones por VHB y VHC, esclerosis múltiple y shock séptico.

5. Interleuquinas.⁽⁴⁾

Inician la respuesta inflamatoria y definen la magnitud y naturaleza de la respuesta inmune innata (desencadenan respuesta tipo Th1 o Th2.) Coordinan funciones de crecimiento y diferenciación celular.

6. Factores estimulantes de colonias.⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾

Son estimulantes de la médula ósea. Dentro de ellos encontramos: El G-CSF (Filgrastim) y el GM-CSF (Sargramostim) que aumentan el número de leucocitos, reducen el riesgo de infecciones, y estimulan la producción de células madre. La Eritropoyetina (Epoiten) que estimula la producción

de glóbulos rojos y la Interleukina-11 (Oprelvekin) que estimula la producción plaquetas.

7. Anticuerpos monoclonales.⁽⁴⁾

Los anticuerpos monoclonales (sufijo MAB de Monoclonal Anti Bodies) son inmunoglobulinas diseñadas para actuar sobre blancos terapéuticos definidos.⁽⁵⁾

Dada la diversidad de usos de este tipo de terapia biológica; serán abordados con más detalle en una segunda parte.

8. Moléculas pequeñas.⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾

Las moléculas pequeñas son compuestos químicos “proteína similar” que ingresan a la célula y modifican la actividad de enzimas críticas (sufijo NIB.) Pueden atacar los mismos objetivos y vías que los anticuerpos monoclonales, aunque su principal uso se orienta al área de la terapia oncológica.

Tienden a ser sustratos del sistema microsomal hepático y poseen vidas medias de eliminación de 12 a 24 horas, por lo que se deben administrar a diario.

9. Proteínas de fusión.⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾

Las proteínas de fusión combinan dos proteínas, una de ellas es la fracción fija de una inmunoglobulina y la otra un receptor celular. (sufijo CEPT.) Bloquean sustancias proinflamatorias libres que se unen a la proteína de fusión en vez de interactuar con su receptor celular. Su uso está orientado a enfermedades autoinmunes (artritis idiopática juvenil, artritis reumatoide, psoriasis), rechazo de trasplantes e inhibición de la angiogénesis.⁽⁹⁾

En la Tabla 2: Principales características de las diferentes terapias biológicas.⁽²⁾

PROPIEDAD	BIOLÓGICO (NO ANTICUERPO MONOCLONAL)	ANTICUERPO MONOCLONAL	MOLÉCULA PEQUEÑA
Composición	Hormonas o enzimas	Proteínas-anticuerpos	Compuestos orgánicos sintéticos
Peso Molecular	> 700 daltons	150000 daltons	< 700 daltons
Modo de Actividad	Sustitución de una actividad, pérdida o disminución de péptidos, proteínas o enzimas	Se une a dianas extracelulares para antagonizar o disminuir la actividad	Se une a dianas extracelulares para antagonizar o disminuir la actividad
Producción	Mediante células de origen bacteriano, levaduras o mamíferos	Mediante células de origen mamífero	Síntesis química
Especificidad	Alta	Muy alta	Tiende a ser baja
Vía de Administración	Inyección iv o sc	Inyección iv o sc	Usualmente oral

Bibliografía:

- 1.- Trabajo de fin de grado: “Medicamentos biotecnológicos, anticuerpos monoclonales y biosimilares.” García Castañeda, N. Sánchez Santiago, B. Universidad de Cantabria. Santander, Junio 2015; 1-42.
- 2.- Revista Clínica HSJD Costa Rica. Agosto 2015. 5 (5): 1-7.
- 3.- Actualidad en Farmacología y terapéutica. Diciembre, 2013. 11 (4): 223-28.
- 4.- Revista Facultad de medicina. Clínica Universidad de la Sabana, Chía, Cundinamarca, Colombia. Noviembre 2012; 20 (2): 82-100.
- 5.- Anales de la Real Academia de Farmacología. 2014; 80 (1): 49-90.
- 6.- Dermatología Rev Mex 2010;54(4):197-205.
- 7.- Cuadernos de atención primaria. 2014; (20): 133-37.
- 8.- Pediatr Integral 2004; VIII (6):501-10.
- 9.- Revista Latinoamericana de Psoriasis y Artritis Psoriásica 2013, 8: 1-29.

• TEMA 1 •

ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES, UNA PATOLOGÍA QUE NOS INVITA A ESTUDIAR.

Dra. Francia Carolina López Díaz,
 Pediatra / Hemato-Oncóloga Infantil Servicio de Pediatría Hospital Clínico San Borja Arriarán.

La enfermedad de células falciformes (ECF) o drepanocitosis es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva, caracterizada por la presencia de hemoglobina (Hb) falciforme (HbS) en los eritrocitos. Actualmente es un problema de salud pública mundial que va en aumento.

Si bien, las regiones más afectadas son África subsahariana, la cuenca del Mediterráneo, Medio Oriente e India, el patrón geográfico ha ido variando con los recientes flujos migratorios. Nuestro país, en los últimos años ha presentado un aumento de inmigrantes provenientes del Gran Caribe (Venezuela, Colombia, Haití, República Dominicana), cercano al millón de personas, una población que presenta mayor prevalencia de esta patología, por lo cual tenemos el deber de conocerla, sospecharla, diagnosticarla y tratarla, tanto en sus episodios agudos como crónicos.

Epidemiología

La ECF es el trastorno monogénico más común, constituye la forma más frecuente y mejor conocida de hemoglobinopatía estructural.

Las estimaciones sugieren que cada año nacen aproximadamente 300.000 recién nacidos (RN) con anemia de células falciformes, que se define como el estado homocigoto para la hemoglobina falciforme (HbS).

Es muy frecuente en la raza negra, afectando aproximadamente al 10% de la población

Americana, estimándose que 1/365 RN afroamericanos y 1/16.300 hispanoamericanos la padecen. Estas cifras aumentan a más del 40% de algunas poblaciones de África, en este continente la mortalidad entre los niños con drepanocitosis menores de 5 años puede ser cercana al 90%, principalmente por infecciones. En países desarrollados, resultado de intervenciones como el screening en RN, la profilaxis con penicilina, la prevención primaria del accidente cerebrovascular y el tratamiento con hidroxiurea ha mejorado la expectativa de vida, aunque esta sigue siendo reducida en unos 30 años y la calidad de vida a menudo es muy pobre.

Fisiopatología

La anemia de células falciforme es un trastorno multisistémico, causado por una sola mutación genética. La sustitución de un único nucleótido en el codón 6 del gen de la globina β resulta en el cambio del ácido glutámico por valina. Este cambio permite a la HbS polimerizarse cuando está desoxigenada, lo que conforma el hecho primario de la patología de la célula falciforme. La polimerización de la HbS distorsiona el glóbulo rojo en su forma característica de hoz, haciendo que pierda cationes y agua, produciendo anemia hemolítica y obstrucción de pequeños vasos sanguíneos, lo que causa vaso oclusión, isquemia y daño tisular, manifestándose con dolor severo o falla del órgano. Casi todos los órganos pueden verse afectados.

El daño producido se debe a la interacción de diferentes procesos: disfunción vascular-endotelial, deficiencia funcional de óxido nítrico, inflamación, estrés oxidativo, lesión por reperfusión, hipercoagulabilidad, aumento de la adhesividad de neutrófilos, y activación plaquetaria.

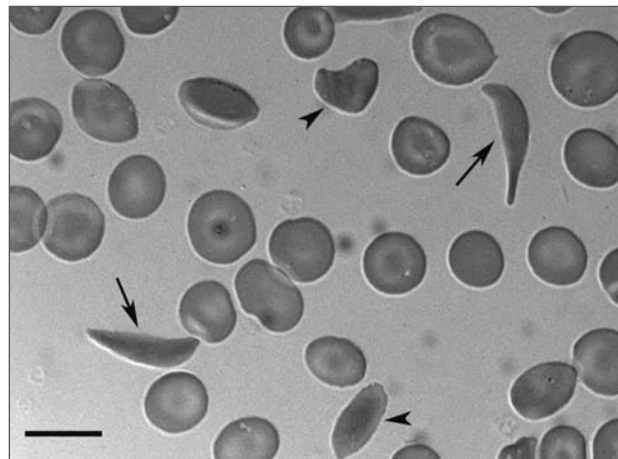
Hablaremos de **Anemia de células falciformes** al estado homocigoto de HbS (SS), que afecta aproximadamente al 75% de los pacientes y de **Enfermedad de células falciformes** a cualquier variante de una serie de genotipos de hemoglobina, los que se describen en la tabla 1 y los cuales tienen valor clínico y pronóstico. Dentro de cada genotipo de ECF hay una gran heterogeneidad fenotípica, la cual se ve influenciada por factores genéticos (haplotipos, nivel de Hb Fetal, etc.) y no genéticos (Clima, humedad, calidad del aire, infecciones, etc.).

Diagnóstico

Sospechar frente a un paciente con **anemia Normocítica normocrómica**, con o sin reticulocitosis. Habitualmente al frotis se observan glóbulos rojos en forma de hoz; pero puede requerir someterlos a hipoxia (Test de Sickling) con un agente reductor de oxígeno: metabisulfito

de sodio, para desoxigenar la hemoglobina e inducir la formación de células falciformes. (figura 1)

Figura 1: Flechas indican glóbulos rojos en forma de hoz.



La confirmación diagnóstica se basa en el análisis de la hemoglobina por electroforesis a pH alcalino o cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de intercambio iónico, que identifica HbS, HbC y otras variantes como HbD, HbE.

Manifestaciones clínicas

Depende del genotipo y de la edad. En las formas más graves el cuadro clínico puede iniciarse en los primeros meses de vida (nunca en periodo de RN por presencia de Hb fetal) y producir una elevada mortalidad, debida principalmente

Tabla 1: Genotipo según tipo de Hemoglobina.

Síndromes	Genotipo	HbA (%)	HbS (%)	HbFetal (%)	HbA2 (%)	HbC (%)	Hb (g/dL)	CLÍNICA
Homocigoto	SS	0	80-95	2-25	<3,5	0	6-9	Severa
Falciforme-βTalasemia	Sβ°	0	80-92	2-15	3,5-6	0	7-10	Mod-severa
Falciforme-HbC	SC	0	45-50	1-5	*	45-50	9-15	Leve-mod
Falciforme-β+Talasemia	Sβ+	5-30	65-90	2-10	3,5-7	0	9-15	Leve-mod
Rasgo Falciforme	AS	50-60	35-45	<2	<3,5	0	12-15	Asintomático
Normal	AA	95-98	0	<2	<3,5	0	12-15	

*la HbA2 no puede medirse adecuadamente en presencia de HbS y HbC.

a infecciones por gérmenes encapsulados. El objetivo del screening neonatal es iniciar el tratamiento antibiótico profiláctico precozmente para reducir la incidencia y la mortalidad de las infecciones neumocócicas asociadas a la drepanocitosis en la edad pediátrica.

Usualmente el paciente sin crisis presenta palidez, ictericia, esplenomegalia, bajo peso por la hipoxia y niveles de Hb entre 6 y 8 gr/dl.

En la tabla 2 se presentan las manifestaciones clínicas y complicaciones más frecuentes. Siempre

Tabla 2, Complicaciones más frecuentes y Manifestaciones Clínicas.

COMPLICACIONES MÁS FRECUENTES		MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Exacerbación aguda de Anemia hemolítica		Hiperhemólisis Crisis aplásicas Secuestro esplénico agudo
Complicaciones de la transfusión		Sd de hiperviscosidad Hemólisis inmune Hemosiderosis post transfusional
Sd dolorosos y secuelas		Episodios vaso-oclusivos Falla multiorgánica aguda Sd dolorosos iatrogénicos Dolor neuropático
COMPLICACIONES	Neurológicas	Accidente cerebro vascular Accidente isquémico transitorio
	Esplénicas	Infarto esplénico agudo Asplenia funcional Hiperesplenismo Secuestro esplénico agudo
	Pulmonares	Síndrome de tórax agudo Hipertensión pulmonar
	Cardíacas	Cardiomegalia Miocardiopatía Insuficiencia cardíaca congestiva Prolapso mitral Hipertensión arterial
	Oftalmológicas	Glaucoma Retinopatía proliferativa Hemorragia vítrea Desprendimiento de retina
	Renales / genitourinarias	Fallo renal agudo Insuficiencia renal crónica Hematuria Priapismo Proteinuria / Sd Nefrótico Pielonefritis
	Musculoesqueléticas / dermatológicas	Necrosis avascular Dactilitis Úlcera de miembro inferior Miositis / mionecrosis / fasciitis Osteomielitis Osteopenia / osteoporosis
	Alteraciones del crecimiento y del desarrollo	Retraso del crecimiento

tener en cuenta que la Anemia es la manifestación más frecuente, la fiebre es una urgencia médica y el dolor es severo y requiere manejo agresivo.

Prevenición y tratamiento

La principal prevención es el consejo genético. La evaluación prematrimonial, prenatal y neonatal programadas se han establecido en algunos países desarrollados. El screening neonatal es muy importante para iniciar intervenciones preventivas y tratamiento oportuno.

Es fundamental educar a la familia sobre la patología, para que pueda reconocer los desencadenantes de crisis con el fin de evitarlos, estimular la adhesión al tratamiento e incentivar la consulta precoz frente a ciertos síntomas que ponen en riesgo la vida del paciente (figura 2). Pocas intervenciones tienen una base fuerte de evidencia, pero aquellos que incluyen: profilaxis con penicilina en niños, prevención primaria del accidente cerebrovascular con el uso de un screening con Doppler transcraneal y transfusión de sangre y el uso de hidroxiurea para prevenir el dolor agudo y el Síndrome de tórax agudo

(STA), han demostrado mejorar la calidad de vida y prolongarla.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es potencialmente curativo, aunque su uso es restringido por el alto costo, la toxicidad y la disponibilidad limitada de donantes adecuados. El TPH podría verse reemplazado en algunos años por la terapia génica y la edición de genes, existiendo estudios promisorios con lentivirus en Universidades Norteamericanas. Sin embargo, a pesar de estos avances, la carga mundial de la enfermedad es enorme y sigue siendo abordada de manera inadecuada.

En Chile, estamos comenzando a incorporar esta patología en nuestro quehacer médico, se han formado grupos de trabajo a nivel nacional para delinear las directrices del diagnóstico y tratamiento, así como también las indicaciones de trasplante de progenitores hematopoyéticos ajustados a nuestra realidad.

RECOMENDACIONES DE CONTROLES DE SALUD Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN. En la Tabla 3 se resumen las recomendaciones de controles y tratamiento de los pacientes.

Figura 2, Síntomas de Alarma que pueden constituir una urgencia.

SÍNTOMAS DE ALARMA QUE PUEDEN CONSTITUIR UNA URGENCIA	
Fiebre	Temperatura axilar igual o mayor de 38,5° C.
Dolor agudo	no calma con tratamiento habitual
Síntomas respiratorios	tos, dolor torácico, dificultad respiratoria
Dolor abdominal o aumento del bazo	Enseñar a palparlo!
Síntomas neurológicos	Cefalea, mareos, compromiso de conciencia, convulsiones
Compromiso del estado general	Aumento de la palidez, fatiga o somnolencia, irritabilidad
Priapismo	dos o tres horas de persistencia
Deshidratación	por vómitos, diarrea u otras causas

Conclusión

La ECF debe considerarse una enfermedad crónica con exacerbaciones agudas que causa efectos a corto y largo plazo, tanto en el organismo de quien lo padece, como en la educación, la vida familiar, la integración social y la calidad de vida del niño.

Si bien la supervivencia de las personas con ECF es reducida en comparación con la población general, el pronóstico ha ido mejorando de manera constante después de la institución de la atención integral, cambiando de una enfermedad pediátrica fatal a una enfermedad crónica a menudo asociada a deterioro de función del órgano y la calidad de vida.

Tabla 3.

EDAD	CONTROLES	EXÁMENES DE LABORATORIO	FÁRMACOS	VACUNAS	SCREENING
RN A 12 meses	2 - 3 meses 1 mes si complicaciones	- Hemograma con reticulocitos - Perfil Bioquímico (FR y PH) - Electroforesis de Hb * - G6PDH + - Cinética de hierro	- Antibiótico o Penicilina V 125 mg cada 12 horas (desde los 3 meses) o o Amoxicilina 20 mg/kg/día - Hidroxiurea (> 9 m) - Ac. Fólico	Sí	
1 a 5 años	6 a 12 meses	- Hemograma con reticulocitos - HbF - Perfil Bioquímico (FR y PH) - Cinética de hierro	- Antibiótico o Penicilina V o < 3 años: 125 mg cada 12 horas o > 3 años: 250 mg cada 12 horas o Amoxicilina 20 mg/kg/día - Hidroxiurea - Ac. Fólico	Sí	- Eco doppler transcraneal / 1 año (> 2 años) - Odontología - Audiometría / 2 años (> 4 años)
> de 5 años	6 a 12 meses	- Hemograma con reticulocitos - HbF - Perfil Bioquímico - Cinética de hierro	- Antibiótico: Suspender a excepción de esplenectomizados o enfermedad neumocócica invasiva - Hidroxiurea - Ac. Fólico	Sí	- Eco doppler transcraneal / 1 año (hasta 16 años) - Evaluación cardiológica / 1-2 años (> 10 años) - Oftalmología (retina) / 1-2 años (> 10 años) - Microalbuminuria y proteinuria / 1-2 años (> 10 años) - Odontología - Audiometría / 2 años (> 4 años)

* En la primera visita y repetir al año de vida
+ En la primera visita
FR: Función renal (Crea + Un); Tubular (Excreción Na y K, uricosuria, calciuria, microalbuminuria, proteinuria) y OC
FH: Función hepática

Bibliografía:

- 1.- Russell E Ware, et al. Sickle cell disease. Seminar 2017;1-13.
- 2.- Serjeant GR. The natural history of sickle cell disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2013; 3: 11783.
- 3.- Shalini Shenoy, et al. A trial of unrelated donor marrow transplantation for children with severe sickle cell disease. BLOOD, 24 November 2016 x Volumen 128, Number 21, 2561-2568.
- 4.- Alfonso J. Ayala Viloria1, et al. Anemia de células falciformes: una revisión. Salud Uninorte. Barranquilla (Col.) 2016; 32 (3): 513-527.
- 5.- Tara M. Robinson* Allogeneic Stem Cell Transplantation for Sickle Cell Disease Curr Opin Hematol. 2016 November; 23(6): 524-529.
- 6.- David Justus, Allogeneic Donor Availability for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children With Sickle Cell Disease Pediatr Blood Cancer 2015;62:1285-1287.
- 7.- Marina García Morina Bone marrow transplant in patients with sickle cell anaemia. Experience in one centre An Pediatr (Barc). 2017;86(3):142--150.
- 8.- Guillaume Lettre, Daniel E Bauer Fetal haemoglobin in sickle-cell disease: from genetic epidemiology to new therapeutic strategies Lancet 2016; 387: 2554-64.
- 9.- Nicola Conrana, et al. Inflammation in sickle cell disease Clinical Hemorheology and Microcirculation 68 (2018) 263-299.
- 10.- Jamie K. Harrington, Longitudinal Analysis of Echocardiographic Abnormalities in Children With Sickle Cell Disease. J Pediatr Hematol Oncol 2017;1-6.
- 11.- Scott T. Miller, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease y 13, 2000 The New England Journal of Medicine 2000; 342:83-9.
- 12.- Samir K. Ballas, et al. Sickle cell disease: Classification of clinical complications and approaches to preventive and therapeutic management Clinical Hemorheology and Microcirculation 68 (2018) 105-128.
- 13.- Dan L. Longo, M.D., Sickle Cell Disease; The New England Journal of Medicine, 2017;376:1561-73.
- 14.- David C. Rees, Sickle-cell disease Lancet 2010; 376: 2018-31.
- 15.- Graham R. Serjeant, et al. The Natural History of Sickle Cell Disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2013;3:011783.
- 16.- Adlette Inati, MD, Transfusion Therapy in Children With Sickle Cell Disease J Pediatr Hematol Oncol 2017;39:126-132.

• TEMA 2 •

PROCALCITONINA: UN BIOMARCADOR CON APLICACIÓN CLÍNICA.

Dr. Luis Delpiano M. - Infectólogo Pediatra
 Pablo Pérez C. Becado Pediatría, U. de Chile
 Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Como forma de presentación durante la evolución de las enfermedades infecciosas invasoras, el shock séptico constituye una de las principales causas de morbilidad en la población pediátrica, estimándose anualmente cerca de 4.000 fallecidos por esta causa en EE. UU., reconociendo además que el inicio precoz de la terapia antimicrobiana es esencial para un mejor pronóstico de esta situación clínica. Lamentablemente la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) como evento inicial, puede ser difícil de diferenciar de otras injurias sistémicas no infecciosas o de etiología viral y que progresivamente en una agresión bacteriana puede terminar en una situación de shock séptico, con el agregado que muchas veces además y de acuerdo con factores propios del huésped, existen pocos signos o síntomas de alerta precoces, o existen características clínicas y de laboratorio poco definidas. Por estas situaciones, el desarrollo de pruebas de laboratorio para identificar biomarcadores resulta una herramienta orientadora, permitiendo diferenciarlos y apoyar en la toma de decisiones clínicas en situaciones que constituye uno de los grandes desafíos actuales.

Entre estos marcadores, se encuentra la procalcitonina (PCT); proteína (propéptido sin actividad hormonal) constituida por 116 aminoácidos y precursora luego de proteólisis de la calcitonina secretada en las células tipo C tiroideas (figura 1, ver página 13). En individuos sanos, los niveles plasmáticos de PCT

habitualmente se encuentran menores a 0,05 ng/ml. Sin embargo, existe también producción extra tiroidea de PCT (hígado páncreas, pulmón, riñón, tejido adiposo), que en condiciones de infección bacteriana promueve un aumento de estos niveles basales hasta 10.000 veces. Este aumento significativo se produce mediante la activación del gen CALC-1 presente en los tejidos expuestos anteriormente que genera la transcripción de las proteínas precursoras de calcitonina, con un ascenso precoz de los niveles de PCT iniciándose ya en las primeras 2 a 4 horas desde el inicio de la bacteriemia, alcanzando un peak a las 6 horas y persistiendo en niveles altos mientras se mantenga el estímulo, independientemente de la función renal. La PCT, posee en general una vida media de 20-24 horas y de hasta 45 hrs. en pacientes con grave disfunción renal. En estudios experimentales se ha observado que al administrar 2 ng/Kg de endotoxina, los niveles de PCT se aumentan a las 3 horas, alcanzan concentraciones máximas a las 6 horas y se mantienen aún elevadas a las 24 horas.

Debido a sus características, la PCT se ha utilizado como herramienta de laboratorio para apoyar el diagnóstico de infección bacteriana invasora y como medidor de respuesta al tratamiento, siendo la confección de una curva de sus niveles más validada que los valores aislados al inicio del cuadro. Además, como la secreción de PCT es inhibida por interferón gamma (IFN γ), citoquina involucrada en infecciones sistémicas virales, y

sus niveles no se ven afectados por el uso de analgésicos ni antiinflamatorios no esteroideos, sus valores entregan mayor especificidad al mostrar niveles bajos. En la figura 2 (ver página 14), se puede apreciar la génesis de la secreción extra tiroidea de PCT.

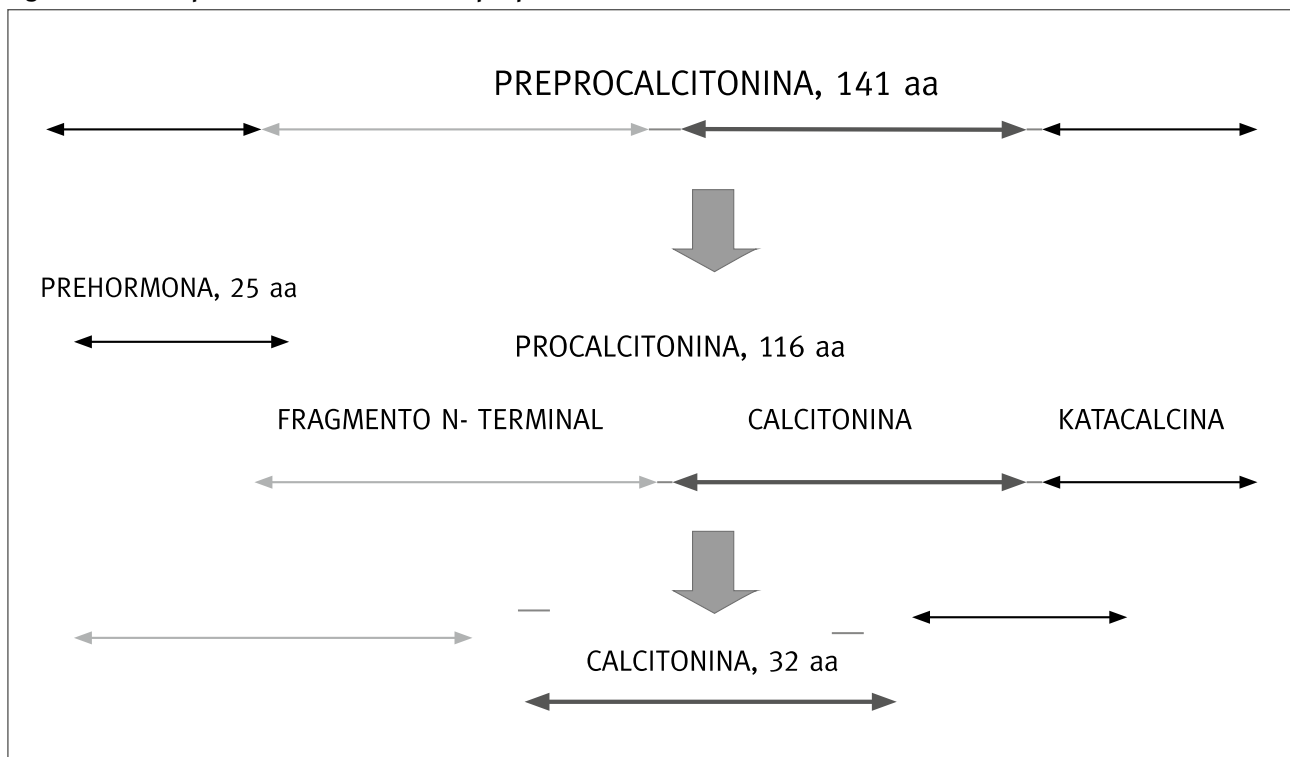
Para medir los niveles circulantes de PCT en plasma se han utilizado varios métodos, inicialmente semi cuantitativos, luego cuantitativos, con diversos valores de sensibilidad y especificidad y también variados rangos de valores medibles. Actualmente, los métodos de ensayos mejor validados son Kryptor®, VIDAS®, LUMI® y LIA-PCT®¹, algunos de ellos disponibles en Chile. También existen otros nuevos métodos no disponibles en Chile que miden PCT en sangre capilar con resultados en 20 minutos. Los estudios de validación reportan una concordancia de 96% con relación a los métodos convencionales (con

resultados en 1 a 2 horas), lo que ayudaría oportunamente en la toma de decisiones en pacientes críticos.

Sin embargo, es importante conocer que existen algunas situaciones en las cuales se puede encontrar niveles elevados de PCT sin asociación a una etología infecciosa, como por ejemplo en los primeros días de evolución en pacientes quemados, grandes traumatismos, cirugías mayores prolongadas y/o laboriosas, terapia con fármacos que estimulen citoquinas proinflamatorias y recién nacidos (tabla 1 ver página 16) y en pacientes con shock cardiogénico grave o prolongado, situaciones de hipoperfusión prolongada.

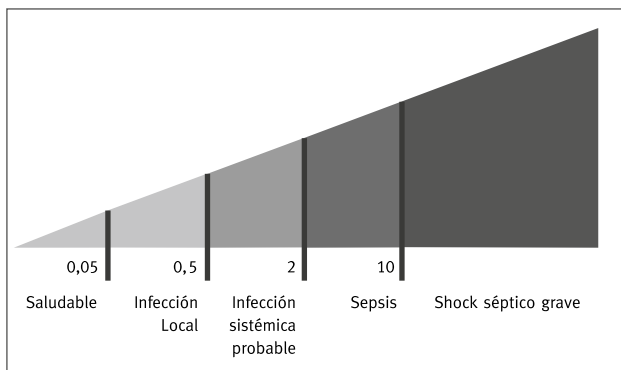
Diversos estudios se han realizado para determinar la utilidad de los valores de PCT en distintas situaciones clínicas y pacientes con factores de

Figura 1: Síntesis procalcitonina - calcitonina por proteólisis.



riesgo particulares como sepsis, neutropenia febril, sepsis neonatal, o como predictor de enfermedades bacterianas invasoras.

Figura 3: Valores generales de PCT asociados a diferentes situaciones clínicas infecciosas.

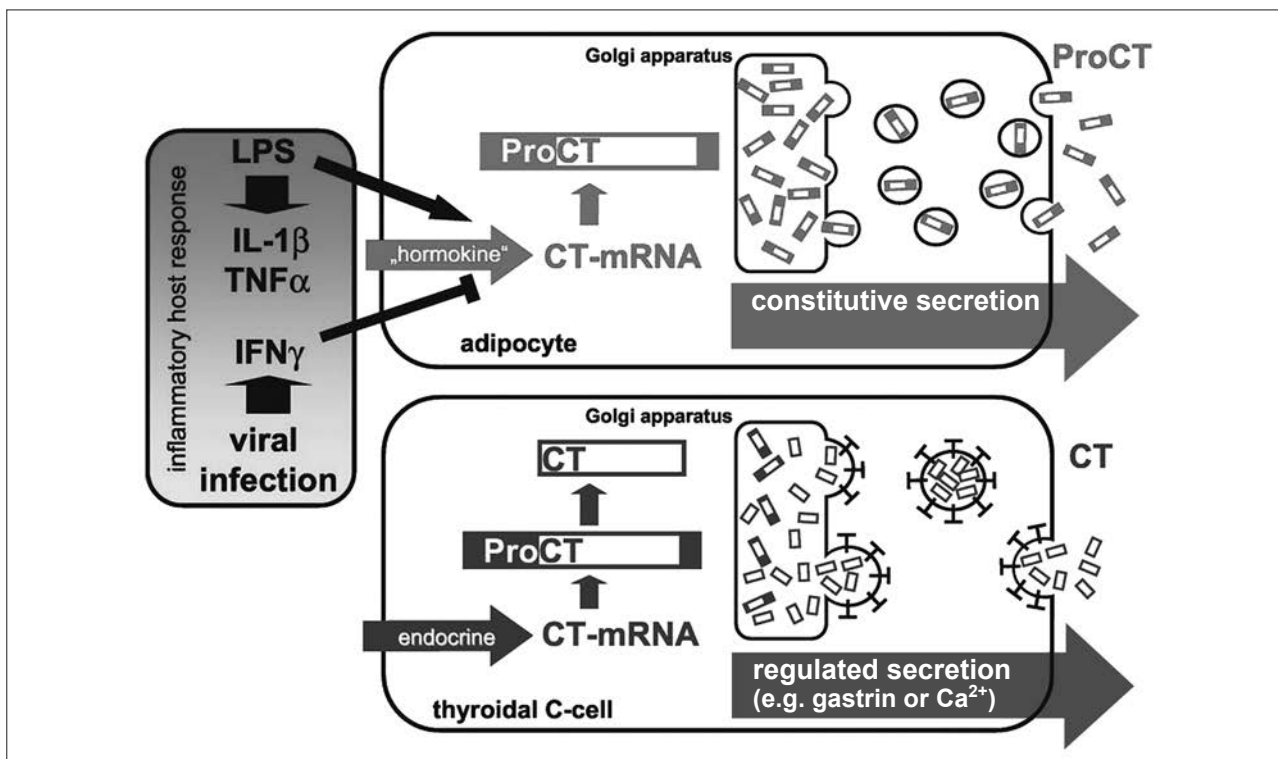


grupo de 81 pacientes. Los resultados mostraron que PCT presentaba un mejor rendimiento para diagnosticar infección bacteriana invasora o sepsis que PCR y lactato, con un área bajo la curva ROC de 0.91, determinando una sensibilidad 97% y especificidad 74% para valores > 5 ng/ml, versus 0.67 y 0.65 de PCT y lactato, respectivamente. También observaron que el nivel de PCT era significativamente distinto entre diferentes categorías de síndrome séptico con valores promedio de 0.36 ng/ml para SIRS; 1.96 para sepsis; 7.5 para sepsis grave (definida como sepsis + disfunción cardíaca o pulmonar, o sepsis y disfunción de 2 órganos), y 59 ng/ml para shock séptico. (Ver figura 3, página 14)

En Chile, Bustos y cols. en el año 2015 publicaron un estudio en pacientes que presentaron sepsis en UCI pediátrica comparando el rendimiento de PCT, Proteína C reactiva (PCR) y lactato en un

En EE. UU., Jacobs y cols. publicaron en 2017 un estudio que midió la capacidad diagnóstica de PCT en niños hospitalizados en UCI, en

Figura 2: Secreción de Procalcitonina.



comparación a temperatura máxima (T_{MAX}) y recuento de leucocitos (WBC) en un total de 75 pacientes. A través de los resultados, establecieron un área bajo la curva ROC de 0.83 para valores sobre 1.28 ng/ml, con sensibilidad de 82% y especificidad de 85%, versus 0.56 y 0.58 de T_{MAX} y WBC, respectivamente. Los valores en promedio de los pacientes infectados fue 6.48 (2.32 - 12.21), y el de los pacientes no infectados fue 0.23 (0.1 - 1.09).

En los recién nacidos de término y pretérmino, se ha encontrado niveles de PCT normalmente elevados dentro de los primeros 2 a 4 días de vida, además también se encuentran niveles elevados en condiciones no fisiológicas como presencia de hemorragia intracraneal y encefalopatía hipóxico-isquémica. Debido a esto, su utilidad para el diagnóstico de sepsis neonatal precoz es materia de continuo debate. En un estudio realizado en Chile el año 2012 en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (< 1000 gr) con sepsis neonatal tardía tratada empíricamente, se observó que los pacientes con hemocultivos positivos presentaban niveles de PCT más elevados, mientras que los niveles de PCR y recuento de leucocitos no presentaban diferencias significativas. A pesar de algunas limitaciones del estudio, los resultados sugieren que el uso de PCT constituye un avance en el uso racional de antimicrobianos en las unidades críticas neonatales.

Los pacientes oncológicos que cursan con neutropenia febril representan también un gran desafío cuando se trata de identificar enfermedades bacterianas invasoras, y poder diferenciarlas de otras causas de fiebre como síndrome hemofagocítico, fiebre de origen neoplásico, síndrome post injerto en trasplante

de células hematopoyéticas, etc. En un metaanálisis realizado en 2012 PCT tuvo un rendimiento diagnóstico similar a PCR, superado ampliamente por otros biomarcadores, como interleukina-6 o interleukina-8 en esta población.

El síndrome febril sin foco aparente en los niños representa un gran desafío para los pediatras. Distinguir a los niños con infección bacteriana grave de aquellos con virus o cuadros autolimitados puede ser complejo. La evaluación anamnésica y el examen físico por sí solos tienen un valor predictivo pobre, especialmente en niños de menor edad. Por lo tanto, es necesario utilizar marcadores que ayuden en la toma de decisiones relacionadas a cobertura antimicrobiana empírica. Se han estudiado ampliamente varios biomarcadores inflamatorios, incluida la proteína C reactiva, el recuento de glóbulos blancos, el recuento absoluto de neutrófilos y la velocidad de eritrosedimentación. Sin embargo, no se ha demostrado que ningún marcador sea lo suficientemente sensible o específico como para confirmar o descartar de manera definitiva la infección bacteriana grave. Un meta-análisis evaluó el valor predictivo de los niveles de procalcitonina para diagnosticar infecciones bacterianas con y sin bacteriemia, en un total de 7.260 pacientes que consultaron en urgencias con historia de fiebre sin foco detectable en la evaluación clínica. Se encontró que con un punto de corte de 0,5 ng/dl la sensibilidad y especificidad de PCT fue de 82% y 86% respectivamente para infecciones asociadas a bacteriemia; para infecciones bacterianas sin bacteriemia la sensibilidad y especificidad fue de 52% y 85% respectivamente.

Tabla 1: Valores máximos normales de PCT en RN sanos.

Horas de vida	Valores de PCT (ng/ml)
0 - 6	2
6 - 12	4 - 8
12 - 18	8 - 15
18 - 30	15 - 30
30 - 36	15
36 - 42	8
42 - 48	2

En conclusión, la procalcitonina es un interesante y potente biomarcador conocido, y según la evidencia actualmente disponible, constituye una herramienta útil para la toma de decisiones relacionadas a manejo y terapia antimicrobiana en diversas situaciones en las que los pediatras

se ven involucrados en su práctica habitual. Su uso en pacientes pediátricos debiera focalizarse en particular a pacientes oncológicos con neutropenia febril, pacientes de Unidades críticas y de UCI Neonatal. Es necesario entonces, conocer sus características, usos y limitaciones, para no sobredimensionar su utilidad y hacer un empleo racional de la misma en conjunto con un uso apropiado de antimicrobianos. Su aplicación debe ser individualizada según el cuadro clínico subyacente y las características clínicas o condición de cada paciente, la mayoría de las veces efectuando una curva con los valores obtenidos y aunque permita estratificarlos en gravedad infectológica, debiera ser empleado con una sólida visión clínica y junto a otros elementos de laboratorio.

Bibliografía:

- 1.- Bustos B R, Padilla P O. Valor predictivo de la procalcitonina en niños con sospecha de sepsis. *Revista Chilena de Pediatría*. 2015;86(5):331-6.
- 2.- Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2013;50(1):23-36.
- 3.- Jacobs DM, Holsen M, Chen S, Fusco NM, Hassinger AB. Procalcitonin to Detect Bacterial Infections in Critically Ill Pediatric Patients. *Clinical Pediatrics*. 2017;56(9):821-7.
- 4.- Foushee JA, Hope NH, Grace EE. Applying biomarkers to clinical practice: a guide for utilizing procalcitonin assays. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(11):2560-9.
- 5.- Dipalo M, Guido L, Micca G, Pittalis S, Locatelli M, Motta A, et al. Multicenter comparison of automated procalcitonin immunoassays. *Practical Laboratory Medicine*. 2015; 2:22-8
- 6.- Kutz A, Hausfater P, Oppert M, Alan M, Grolimund E, Gast C, et al. Comparison between B-R-A-H-M-S PCT direct, a new sensitive point-of-care testing device for rapid quantification of procalcitonin in emergency department patients and established reference methods - a prospective multinational trial. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*2016. p. 577.
- 7.- Gilfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Human Development*. 2017; 105:25-33.
- 8.- Bustos B R, Araneda C H. Procalcitonina para el diagnóstico de la sepsis tardía en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento. *Revista chilena de infectología*. 2012; 29:511-6.
- 9.- Bruno B, Busca A, Vallerio S, Raviolo S, Mordini N, Nassi L, et al. Current use and potential role of procalcitonin in the diagnostic work up and follow up of febrile neutropenia in hematological patients. *Expert Review of Hematology*. 2017;10(6):543-50.
- 10.- Lin S-G, Hou T-Y, Huang D-H, He S-YR, Lin YD, Zhang L-Y, et al. Role of Procalcitonin in the Diagnosis of Severe Infection in Pediatric Patients with Fever and Neutropenia-A Systemic Review and Meta-analysis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012;31(10).
- 11.- Leroy S, Bressan S, Lacroix L, Andreola B, Zamora S, Bailey B, et al. Refined Lab-score, a Risk Score Predicting Serious Bacterial Infection in Febrile Children Less Than 3 Years of Age. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2018;37(5).
- 12.- Trippella G, Galli L, De Martino M, Lisi C, Chiappini E. Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2017;15(11):1041-57.

Clavinex®

AMOXICILINA - ÁCIDO CLAVULÁNICO / SAVAL



Presentaciones Pediátricas:

- CLAVINEX DUO® Envase con 35 ml de suspensión (400 mg / 57 mg x 5 ml)
- CLAVINEX DUO® Envase con 70 ml de suspensión (400 mg / 57 mg x 5 ml)
- CLAVINEX DUO® FORTE Envase con 35 ml de suspensión (800 mg / 57 mg)
- CLAVINEX DUO® FORTE Envase con 70 ml de suspensión (800 mg / 57 mg)



Cooperación Científica Laboratorios SAVAL

Centro SAVAL Acceso personalizado a información biomédica de calidad



- Una red de centros a lo largo del país
- Atención profesional especializada en búsqueda de información
- Bases de datos de nivel mundial
- Artículos a texto completo
- Diseño de presentaciones y material gráfico
- Auditorios y salas de reuniones



Planta Farmacéutica SAVAL

- Tecnología de vanguardia
- Certificada según normas internacionales

