

Diciembre 2008



BOLETIN

Servicio de Pediatría

HOSPITAL CLÍNICO SAN BORJA ARRIARÁN

Departamento de Pediatría

UNIVERSIDAD DE CHILE. CAMPUS CENTRO

VOLUMEN 7 Nº35

CONTENIDO

EDITORIAL

Una mirada al futuro

TEMA

Uso de probióticos en el recién nacido de pretérmino

PREGUNTA AL ESPECIALISTA

Hemofilia en el recién nacido

EDITORES

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

SECRETARIA

Angelina Díaz Poblete

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



www.savall.cl



Despeval[®]

DESCLORATADINA / SAVAL

Despeja la alergia
todo el día

Agradable sabor
esencia Damasco

- * Antialérgico
- * Antiinflamatorio
- * Descongestionante



Cómoda administración
1
toma diaria

www.saval.cl

LS
SAVAL

• EDITORIAL •

UNA MIRADA AL FUTURO

Dra. María Adela Godoy R.
Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario San Borja Arriarán

El futuro es algo que aún no se puede predecir. Sin embargo mediante diversos métodos se pueden formular hipótesis de lo que podría ocurrir dentro de cinco, 50 o más años.

Joseph Coates es considerado uno de los consultores en futurología más prestigioso del mundo y su empresa "Coates and Jarret Inc." Presentó en el año 1997 un libro llamado "2025" en el cual analizan 83 tendencias para el futuro, este artículo es sólo una traducción de parte del capítulo de salud, no representa ni postura ni tendencia.

El libro comienza haciendo hincapié en un principio de importancia capital de los estudios del futuro: "no hay "futuro" - hay futuros alternativos y usted puede aprender como influir eficazmente para que cada uno de ellos se materialice en su trabajo, en su comunidad, en su familia y en usted mismo".

LA SALUD EN EL 2025

Cuatro tecnologías serán centrales en el funcionamiento y la forma del mundo del 2025, cada una de las capacidades que se introducirán se extenderán más allá de sus usos inmediatos, provocando el efecto de una red de cambios a través de la sociedad, mucho mayor que los cambios que provocaron, la introducción de la luz eléctrica y del automóvil al final del siglo pasado en el mundo de hoy.

Estos cuatro conductores del cambio son: la tecnología de información, la tecnología de los materiales, la genética y la tecnología de la energía.

Después que el genoma fue descifrado, los recursos se destinaron a la comprensión de los procesos bioquímicos intermedios involucrados en la expresión de la enfermedad y las posibilidades de intervención, especialmente en el aumento de drogas, alimentos, diagnósticos y estrategias de estilos de vida basados en la individualidad bioquímica de los seres humanos.

La genética revolucionó la salud, al finalizar la primera fase del proyecto genoma humano en el año 2003, se pudo iniciar el diseño de terapias génicas para prevención de enfermedades con 98% de confiabilidad.

El conocimiento genético es uno de los campos que ha ido transformando de manera más radical la sociedad del futuro, a juicio de Coates las tendencias actuales permiten proyectar que en no más de 30 años, los avances en este campo superarán con creces nuestras ideas más descabelladas.

Entonces en 2025 lo característico será un dominio de la genética, del uso de drogas basadas en la individualidad bioquímica, de las responsabilidades personales, de la mejoría mental y física y de una cultura centrada en la buena salud y con expectativas de vida hasta los 90 años.

En el 2025 los países emergentes tendrán el mayor interés en maximizar la calidad de vida, la productividad y el desarrollo tecnológico y desde el punto de vista de la salud la prevención y el curso de las enfermedades.

ESFUERZOS PARA ALCANZAR UNA BUENA SALUD

El proyecto genoma entre el 2003 y el 2004 permitió la identificación de la composición química de cada gen, esto aumentó el contraste entre los mundos desarrollados y subdesarrollados.

En el 2025 los países desarrollados tendrán:

- Prosperidad y buena salud.
- Dominio de la genética.
- Drogas basadas en la individualidad bioquímica.
- Responsabilidades personales en el cuidado de la salud.
- Existencia de población de gente mayor.
- Mejoría mental y física.
- Cultura centrada en la buena salud.

Los países subdesarrollados por su parte se caracterizarán por:

- Predominio de la pobreza y la enfermedad.
- Centralización de la salud pública y las vacunas.
- Inoculaciones realizadas en forma masiva.
- Gobiernos son responsables de la salud de las personas.
- Mayoría de las personas de edad media.
- Énfasis en la salud física y en la supervivencia.
- Existencia de un sentimiento de “fatalismo cultural” acerca de la salud.

Respecto a las enfermedades en el año 2025, en los países desarrollados existirán pocas enfermedades que sean causa importante de muerte, pero en los subdesarrollados los esfuerzos para tratar y curar las enfermedades serán insuficientes por las siguientes razones:

1. Aumento de la población que vive hasta

edades mayores con riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares e infecciones respiratorias agudas.

2. Existencia de urbanizaciones masivas donde hay riesgo de contraer infecciones como la tuberculosis.
3. Fallas en los sistemas de salubridad con riesgo de contraer diarreas, amebiasis y parasitosis.
4. Aumento de las malas condiciones ambientales.
5. Persistencia del cáncer.
6. Resistencia viral y bacteriana por mutaciones.
7. La resistencia cultural y la ignorancia que contribuyen a mantener todas las enfermedades.

MEDICINA, EL HÉROE DE LA HISTORIA DA UN PASO AL LADO

Las investigaciones médicas y los genetistas jugaron el rol central de la revolución de la salud al lograr una información genética detallada y una comprensión de la bioquímica del organismo humano, actualmente el trabajo está enfocado en la química de cada gen y en entender el patrón bioquímico envuelto.

Pero increíblemente la medicina ha dado un paso al lado, los avances tecnológicos y en salud les entregó poder a las personas para tomar decisiones y la facilidad para acceder a la información les ha permitido elegir su estilo de vida, optar por el autocuidado, llevar el control de su propia salud, ser capaces de elegir y flexibilizar el tratamiento de las enfermedades y finalmente ser responsables de potenciar y mantener innatas sus capacidades físicas y mentales.

Los exámenes genéticos y los consejos genéticos ayudan a que la gente elija un modo de vida

más realista y de acuerdo a su predisposición a enfermedades.

EL MUNDO ELECTRÓNICO Y FOTÓNICO DE LA SALUD

Los avances son notables y las aplicaciones están básicamente en:

1. Tarjeta de salud electrónica para uso combinado en ficha clínica e historial de eventos de salud, diagnósticos, compra de alimentos, vestuario, agentes ergonómicos, etc.
2. Base de datos global universal de genes humanos para consultas en proyectos de investigación y con el equipo que sintetiza genes para tratamientos de inserción genética.
3. Revistas médicas, diarios de salud y publicaciones electrónicas en red.
4. Sensores y scanner multimagen con software de interpretación diagnóstica.
5. Computadores personales para ayuda médica a profesionales y no profesionales.
6. Sistema de inteligencia artificial para triage en instituciones de cuidados de la salud.
7. Computadores personales portátiles capaces de sensar y diagnosticar, ayudar en tratamientos inmediatos, con capacidad para comunicarse con expertos a distancia y con los medios de información.
8. “Máquinas de salud” en tiendas de alimentos, restaurantes, centros deportivos, etc. para consultas nutricionales.
9. Prótesis e implantes inteligentes que puedan controlarse, ajustarse y programarse desde afuera.
10. Sistemas interactivos de diagnóstico de salud en casa.
11. Reportes automáticos del estado de salud

y eventos agudos de las personas a su médico o centro de salud con actualizaciones automáticas de las historias clínicas.

12. Tele-cirugía para procedimientos simples con la presencia de paramédicos. Futuro: tele-cirugía en casa sin la presencia de profesionales.

LA SALUD TRASCIENDE A LA MEDICINA

En la década de los 90, el término salud implicaba: doctores, hospitales y tratamientos misteriosos.

Pero salud es ausencia de enfermedad y ... algo más. A fines del siglo XX se empieza “A reconocer” ese algo más:

Se inicia el énfasis en la calidad de vida, la productividad, y el estímulo físico y mental del potencial humano, pero el “gran despegue” empieza con el trabajo de los cirujanos plásticos y ortodoncistas; Con la administración de hormona del crecimiento, la estimulación de masas musculares, el alargamiento de huesos, los ensayos con terapia génica (miocardio) y el tratamiento de sorderas.

Desde la década de los 90 y hasta el 2025 la salud se fue descentralizando gracias a la tecnología de la información lo que permitió un acceso sin precedentes a la información en salud y que la Sociedad empezara a reconocer que en gran parte, la salud es responsabilidad individual.

Las regulaciones sociales de los años 90 y 2000 empezaron a liberar el cuidado médico y a fomentar que las personas basándose en la información decidieran que tecnologías usar. Con el uso masivo y seguro de implantes, sensores

y tecnología para realizar diagnósticos en casa, en el trabajo o en centros recreativos el cuidado de la salud sale de los hospitales y de la administración exclusiva por profesionales.

¿CÓMO AUMENTA LA LONGEVIDAD EN EL 2025?

En la vejez las recomendaciones son:

- Mantener estrategias de vida enfocadas a la salud mental y con un aumento sostenido de actividades deportivas y de gimnasia.
- Usar suplementos de estrógenos, testosterona, HGH.
- Usar elementos biónicos: Marcapasos, válvulas cardíacas, páncreas y riñón artificial.
- Clonación o reproducción de tejidos de médula ósea, timo y bazo.
- Drogas que induzcan reactivación de regeneración celular o trasplante de células madre.
- Tratamientos para frenar respuesta auto inmune.
- Estabilizadores de membrana de lisosoma para prevenir el daño por radicales libres.
- Usar inhibidores del envejecimiento del colágeno.
- Considerar trasplante de órganos y órganos artificiales.

Con estas estrategias se logra tener una

población de gente mayor, saludable y vigorosa, que a los 80 años esté sana, sólo con algunos “queiebres”, que ponga énfasis en “calidad de vida” (en momentos casi una obsesión); que innove en el cuidado de la salud, en el autocuidado y que tenga acceso a los progresos médicos que limitan la debilidad física o mental.

¿Y QUÉ PASA CON LA ÉTICA?

El año 2005 en el diario “La Nación” aparece una entrevista a Coates en la cual se le pregunta específicamente sobre éste punto, su respuesta es la siguiente:

“El factor más importante que cambia nuestra ética y nuestra escala de valores es el desarrollo de nuevas herramientas científicas. La Iglesia Católica se ha opuesto desde siempre al control de la natalidad, pero una vez que la tecnología para evitar el embarazo estuvo disponible, la mayoría de la gente ignoró lo que la Iglesia decía y la usó. Con la manipulación genética pasará lo mismo. La gente no le dará la espalda a lo que pueda permitirles mejorar la calidad de vida de sus hijos o de su propia vida. Cualquier sistema de valores que se ve enfrentado a la presión de nuevas oportunidades, se rinde”.

• TEMA •

USO DE PROBIÓTICOS EN EL RECIÉN NACIDO DE PRETÉRMINO

Dra. Pamela Martínez B., Becada de Pediatría, Campus Centro. Facultad de Medicina Universidad de Chile

El término probiótico fue introducido en 1965 por Stillwell y Lilly¹.

Una definición ampliamente aceptada para el término probiótico es: “microorganismos vivos presentes en una preparación o producto alimenticio que es beneficioso para la salud”². Sin embargo, la base científica de esta definición ha sido cuestionada, y actualmente algunos estudios sugieren que varios de los efectos de los probióticos pueden ser alcanzados mediante bacterias o microorganismos no viables e incluso por DNA bacteriano³.

Frente a estos cuestionamientos se han definido recientemente como: “Preparaciones microbianas o componentes de células microbianas que ejercen un efecto beneficioso sobre la salud y bienestar del huésped”⁴.

Para ser considerados probióticos, los microorganismos deben poseer ciertos criterios, entre otros, deben ser de origen humano, no patógeno en la naturaleza, resistente a procesos técnicos, resistente al ácido gástrico y a la bilis, tener capacidad de adherencia al epitelio intestinal, debe ser capaz de colonizar el tracto gastrointestinal en poco tiempo, producir sustancias antimicrobianas, modular la respuesta inmune e influenciar en actividades metabólicas humanas esenciales⁵. Los probióticos más comúnmente usados son: *Bifidobacterium* (*B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. longum*, *B. thermophilum*), *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*), *Streptococcus* (*S. salivarius* subespecie *thermophilus*), y algunas variedades de levaduras como *Saccharomyces boulardii*⁵. Entre los efectos beneficiosos se incluye cambios en la permeabilidad intestinal,

modulación de la respuesta de IgA secretora y aumento en la producción de citoquinas anti inflamatorias. Por ejemplo, *Bifidobacterium* tiene la capacidad de liberar menos endotoxinas que las bacterias gram negativas; induciendo una menor liberación de mediadores inflamatorios (ej: factor de necrosis tumoral (TNF)⁶. Estos múltiples beneficios obtenidos a partir de su uso trae consigo una amplia variedad de aplicaciones en la práctica clínica, como por ejemplo: diarrea del viajero, diarrea asociada al uso de antibióticos, prevención y tratamiento de la diarrea aguda en niños, manejo de la mala absorción de lactosa, enfermedad inflamatoria intestinal y prevención de enterocolitis necrosante.

USO DE PROBIÓTICOS EN PREMATUROS

El uso principal y más estudiado de los probióticos en el recién nacido de pretérmino (RNPT) está dirigido a la prevención de la Enterocolitis necrosante (NEC) y en menor medida en la sepsis del recién nacido.

Para entender su rol en la NEC es necesario entender el mecanismo de defensa intestinal, el ecosistema intestinal y los patrones de colonización bacteriano.

El sistema gastrointestinal posee defensas no específicas locales de barrera e interacciones antigénicas célula-específicas que funcionan juntas como protección contra la colonización y la translocación de bacterias y de antígenos potencialmente patógenos.

La defensa local incluye: ácidos gástricos enzimas digestivas destructoras de patógenos

ingeridos y antígenos asociados, producción de mucus que inhibe la adhesividad microbiana, peristalsis que previene la estasia bacteriana y elimina rápidamente los complejos Ag/Ac y la IgA secretora que se une a antígenos lumbales impidiendo la interacción de los antígenos con el epitelio intestinal reduciendo la penetración antigénica.

En la vida intrauterina en el intestino fetal encontramos líquido amniótico estéril, compuesto por nutrientes, hormonas y factores de crecimiento que permiten el desarrollo del tracto intestinal. Al nacimiento se pierde el ambiente estéril y el recién nacido es expuesto a organismos ambientales que colonizan el tracto digestivo⁵.

El momento de la colonización intestinal y los agentes microbianos colonizadores varían con: edad postnatal, el tipo de parto, la dieta, exposiciones ambientales (hospital, UCI, etc.), y el uso de antibióticos. Por ejemplo, en el recién nacido de término (RNT) con parto vaginal, se ha observado que los patrones de colonización bacteriana tienen microflora similar a la microflora fecal de la madre⁵, a diferencia de RNT nacidos por cesárea que cuentan con una microflora obtenida del ambiente, con bajos niveles de anaerobios estrictos (*Bifidobacterium* y *Bacteroides*), y altos niveles de *Clostridium difficile*. En cuanto a la dieta, se ha observado que *Bifidobacterium* es el organismo predominante entre los niños alimentados con LM, a diferencia de los niños alimentados con fórmula en los que se encuentran colonizados con otros anaerobios como enterococo y *clostridium*⁷. Con respecto a la edad postnatal se ha visto que existen patrones de colonización diferentes entre el RNT y el RNPT. El RNPT por múltiples factores está más propenso a ser colonizado

por organismos patógenos, así casi todos los RNPT de muy bajo peso de nacimiento (MBPN) permanecen por periodos importantes de tiempo en UCI neonatal donde suelen recibir alimentación enteral tardía, y son expuestos precozmente a antibióticos de amplio espectro, lo que favorece en su conjunto la colonización la flora hospitalaria. De tal manera que en el RNPT todos estos factores contribuyen al retardo en la colonización intestinal por bacterias comensales no patógenas, a la falta de diversidad de especies bacterianas, y al riesgo creciente de colonización por bacterias patógenas⁸.

De esta forma, las especies predominantes encontradas en la flora fecal de RNPT incluyen: *Enterococco*, *Enterobacteriaceae*, *E. coli*, *Staphylococco*, *Streptococco*, *Clostridium*, y *Bacteroides*⁹.

Diversos estudios sugieren que la colonización intestinal inapropiada con bacterias patógenas juegan un rol fundamental en la patogénesis de la Enterocolitis necrosante (NEC)¹⁰.

A partir de la evidencia actual puede plantearse que cualquiera de los beneficios producidos por los probióticos, tales como: mantención de la integridad de la barrera mucosa, regulación de colonización bacteriana apropiada, activación de la inmunidad intestinal general, modulación de la inflamación intestinal, pueden ser importantes en bloquear la patogénesis de NEC⁵. Por lo que se ha propuesto que el uso profiláctico de probióticos enterales puede jugar un rol en reducir NEC y su morbimortalidad asociada.

ROL DE LOS PROBIÓTICOS EN ENTEROCOLITIS NECROSANTE

La Enterocolitis necrosante (NEC) es un problema mundial en RN de MBPN con una incidencia

variable, afectando entre un 2,6% a un 28% de estos niños.

La patogénesis exacta de esta enfermedad es desconocida y se considera una patología multifactorial. Se han propuesto 3 factores patogénicos principales¹¹:

Presencia de organismos patógenos, cambio en alimentación enteral, alteración de la mucosa intestinal.

Se asocia a prematuridad, con una incidencia mucho menor en recién nacidos de término (RNT).

Los más susceptibles son los neonatos con peso de nacimiento extremadamente bajo (<1000 g) y con menos de 28 semanas de gestación⁶.

Basándose en estudios epidemiológicos, la prematuridad y la alimentación con leche NO materna se consideran precursores de NEC¹².

Se ha descrito también que el RNPT es especialmente vulnerable al desarrollo de NEC como resultado de una colonización intestinal inapropiada con bacterias patogénicas y por la presencia de una respuesta inmune innata inmadura que tiende a un estado proinflamatorio⁵.

¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA ACTUAL?

En un meta análisis de Deshpande et al⁶, se revisan 7 estudios clínicos randomizados, realizados en recién nacidos de pretérmino, dicho meta análisis tenía como objetivo evaluar eficacia y seguridad en el uso de probióticos, en RNPT MBPN (<33 sem y <1500 g) en la prevención de NEC. Se muestra que existe una mayor proporción de NEC en grupo control (38 de 690, 5.5% versus 15 de 703, 2.1%). Se estimó que existe un riesgo menor de NEC en el grupo con probióticos. Y se concluye que el número necesario a tratar (NNT) con probióticos para

prevenir 1 caso eran 25 pacientes. En cuanto a sepsis, sólo existían 6 estudios disponibles que analizan el tema (N=1355) concluyendo que no existe diferencia significativa en el riesgo de sepsis con el uso de probióticos. En cuanto al riesgo de muerte, los estudios analizados (N=1268) muestran un menor riesgo de muerte (no sólo por NEC) en el grupo con probióticos. NNT con probióticos para prevenir 1 muerte fue de 20 pacientes. Se concluye que el uso de probióticos puede reducir el riesgo de NEC en RNPT con <33 semanas de gestación.

En otra revisión de 4 estudios clínicos, 3 de ellos muestran una disminución estadísticamente significativa en la incidencia de NEC (el resultado final dio un riesgo relativo de 0,4 con un intervalo de confianza significativo). Sólo uno de los estudios en el que se usó una cepa, no fue significativo en términos de protección frente a NEC. No hubo diferencias significativas en mortalidad y sepsis entre grupo estudio y control. Cabe destacar que en ambas revisiones no existe homogeneidad en la dosis, duración y tipo de agente (especie, cepa, uso de agente sólo o combinado, vivo o muerto) a utilizar en los ensayos analizados, por lo tanto no hay claridad en ese aspecto para la práctica clínica habitual. En ambas revisiones^{6,13} se concluye además que se necesitan más estudios para conocer la seguridad en el uso de probióticos a corto y largo plazo.

SEGURIDAD EN EL USO DE PROBIÓTICOS

Aunque excepcionales, se han reportado casos de sepsis por probióticos en pacientes inmunocomprometidos^{14,15}. Estos hallazgos no deberían impedir el uso apropiado de los probióticos en pacientes seleccionados, pero se

debería mantener vigilancia por la posibilidad de sepsis secundaria a su uso. Con la acumulación de más casos en el futuro se podrían identificar los factores de riesgo tales como inflamación o inmadurez en el tracto digestivo en el caso de los prematuros.

CONCLUSIÓN

Los Probióticos ofrecen beneficios potenciales en los RNPT, considerándose como una estrategia promisoriosa en la prevención de NEC en prematuros. Se ha identificado la existencia de un efecto aditivo de la leche materna y probióticos en la inmunidad intestinal, sin embargo el rol de esta combinación no ha sido totalmente explorada. No debe olvidarse que aunque el niño prematuro puede beneficiarse considerablemente del

tratamiento con probióticos, se trata de un sujeto inmunocomprometido, en el que una infección sistémica como resultado del tratamiento con probióticos es una posibilidad, por lo tanto el tema de la seguridad sigue siendo importante. Respecto a la seguridad en el uso de probióticos, se observa que la mayoría de los trabajos analizados no se han hecho con el objetivo de evaluar la incidencia de sepsis por lactobacilos, y en ellos no se ha encontrado una correlación con sepsis. Si bien se han descrito en la literatura septicemias por lactobacilos, es necesario estudio génico de la cepa para determinar si la causa es el uso del probiótico. Finalmente, todavía quedan algunas interrogantes sin respuesta como son: la elección del probiótico adecuado, la dosis óptima a utilizar, la seguridad en su uso y definir los efectos adversos probables.

Bibliografía:

1. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. *Science* 1965;147:747-8.
2. Diplock AT, et al. Scientific concepts of functional foods in Europe: consensus document. *Br J Nutr* 1999; 81 (Suppl 1):S1-27.
3. Madsen K, Jijon H, Yeung H, et al. DNA from probiotic bacteria exerts anti-inflammatory actions on epithelial cells by inhibition of NFB. *Gastroenterology* 2002;122:A-64.
4. ESPGHAN Committee on Nutrition: Carlo Agostoni, Irene Axelsson, Christian Braegger. Probiotic Bacteria in Dietetic Products for Infants: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004; 38:365-374.
5. C. R. Martin, W. A. Walker. Probiotics: Role in Pathophysiology and Prevention in Necrotizing Enterocolitis. *Semin Perinatol.* 2008; 32:127-137.
6. G.Deshpande, S. Rao, S.Patole. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007; 369: 1614-20.
7. Penders J, Thijs C, Vink C, et al: Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118:511-52.
8. Magne F, Suau A, Pochart P, et al: Fecal microbial community in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:386-392.
9. Millar M, Wilks M, Costeloe K: Probiotics for preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F354-F358.
10. Claud EC, Walker WA: Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J* 2001; 15:1398-1403.
11. Lin HC, Su BH, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005;115(1):1-4.
12. J.Pietz, B. Achanti, L. Lilien. Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A 20-Year Experience. *Pediatrics* 2007;119:e164-e1705.
13. C. Hammerman, M. Kaplan. Probiotics and neonatal intestinal infection. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2006, 19:277-282.
14. N. Kunz, J. M. Noel, M. P. Fairchok. Two Cases of Lactobacillus Bacteremia During Probiotic Treatment of Short Gut Syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004 38:457-458.
15. N. Kunz, J. M. Noel, M. P. Fairchok. Lactobacillus Sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005; 116; 517.

• PREGUNTA AL ESPECIALISTA •

HEMOFILIA EN EL RECIÉN NACIDO

Dr. Felipe Espinoza Ch.,

Servicio de Pediatría. Hematología Infantil. Complejo Hospitalario San Borja Arriarán

Hemofilia A y B son los trastornos heredados más comunes de la coagulación. La hemofilia en el recién nacido (RN) presenta una serie de desafíos tanto en el diagnóstico como en el manejo, que reflejan las características únicas de este grupo de edad. En presencia de antecedentes familiares de hemofilia el manejo debe ser multidisciplinario con participación de obstetra, anesthesiólogo, hematólogo y neonatólogo, cada uno tiene un rol importante. Las dificultades de diagnóstico, pueden surgir por no reconocer un sangrado anormal, que es a menudo diferente de lo que suele observarse en niños mayores de esa edad con hemofilia. Además, el estudio diagnóstico es complicado por las diferencias fisiológicas en el sistema hemostático neonatal. Aunque la hemorragia grave es relativamente poco frecuente, la incidencia de la hemorragia intracraneal es mayor durante los primeros días de vida que en cualquier otra etapa de la vida y se relaciona con el trauma del parto. La controversia, sin embargo, sigue siendo alta en las estrategias para la prevención y el manejo de complicaciones. La mayoría de los problemas hemorrágicos observados durante el período neonatal se deben a trastornos hemostáticos adquiridos, sin embargo, los trastornos heredados de la coagulación, en particular la hemofilia, puede también presentarse. Considerando que los trastornos adquiridos en la mayoría de los casos ocurren en el contexto de una enfermedad subyacente o en RN prematuros enfermos, los trastornos heredados pueden presentar sangrado anormal en RN de término aparentemente sanos. En presencia de una historia familiar positiva

de hemofilia el diagnóstico suele ser sencillo, pero esto será en una proporción poco significativa de los casos. Si no hay historia familiar, se necesita un alto índice de sospecha clínica para facilitar un adecuado estudio y tratamiento en este grupo de edad.

INCIDENCIA DE PROBLEMAS HEMORRÁGICOS EN R.N. CON HEMOFILIA

Hemofilia A y B, secundaria a deficiencias de factor VIII (FVIII) y factor IX (FIX), respectivamente, son los trastornos hemorrágicos heredados más comunes en el período neonatal. Una serie de estudios se han centrado en la presentación inicial de los niños con hemofilia e incluyen datos sobre la incidencia de sangrado durante el primer mes de vida.

En un estudio publicado en 1966, Baehner y Straus evaluaron los datos clínicos de 192 niños con hemofilia registrados en un único centro. En este estudio, menos del 10% de los casos fueron diagnosticados durante el período neonatal. Otros estudios en Suecia, América del Norte y Francia han registrado resultados diferentes con más de 50% de los RN que se diagnostican durante el período neonatal y un porcentaje mucho mayor que registran sangramientos clínicamente significativos. Estas diferencias se reflejan, en parte, por una mayor conciencia de la condición hemofílica y el reconocimiento de síntomas de hemorragia anormal, pero también sugieren que las cifras de Baehner y Strauss sobre el riesgo de sangrado probablemente hayan sido subestimadas.

PATRÓN DE SANGRADO

El patrón de sangrado visto en los recién nacidos con hemofilia es muy diferente a lo que normalmente se observa en niños mayores, en que las hemorragias musculares y articulares predominan. Muchas hemorragias neonatales tienen un origen iatrogénico como hematomas tras venopunción, la administración intramuscular de vitamina K, etc.

En un meta-análisis, Kulkarni y Lusher evaluaron los episodios de sangrado en 349 RN en un total de 66 publicaciones. Las hemorragias por punción representaron el 16% del total, mientras que las hemartrosis se observan rara vez (1%). Hemorragia post operatoria tras circuncisión también fueron comunes, y ocurren en el 30% en los informes en esta revisión. Sangrado umbilical, típico de déficit de fibrinógeno y de deficiencia FXIII, es relativamente poco frecuente en los RN con hemofilia.

Sorprendentemente, sin embargo, en la revisión de Kulkarni la Hemorragia intracraneana (HIC) y Hemorragia extracraneana (HEC) representaron un total de 41% de los casos con un predominio general de hemorragia intracraneal de 27%.

HEMORRAGIAS INTRACRANEANA Y EXTRACRANEANA

Incidencia

Los principales episodios hemorrágicos en los RN con hemofilia suelen ser publicados como informes de casos, por lo que no proporcionan información sobre la incidencia real de estos episodios. En una revisión de 1964 a 1996, Kulkarni y Lusher evaluaron 102 RN con

hemorragias craneales y hemofilia en un total de 33 publicaciones. Desde un punto de vista de subgrupos, de los cinco estudios más grandes revisados estos autores calculan una incidencia de hemorragia craneal de 3,6%. Hubo, sin embargo, considerables variaciones en la incidencia de hemorragia entre estos estudios, que incluía tanto estudios retrospectivos como datos de ensayos clínicos y, por lo tanto, potencialmente abierto de nuevo al sesgo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En la revisión de Kulkarni, HIC es más común que la HEC y la hemorragia subdural es la más frecuentemente observada. La edad media al diagnóstico fue de 4,5 días. Aunque la mayoría de los casos de HIC y HEC se observan en RN con hemofilia severa, el sangrado también puede ocurrir en hemofílicos moderados y leves.

Si bien la presentación de hemorragia craneal en este grupo de edad puede ser aguda y dramática, las características clínicas también pueden ser sutiles y no específicas.

HIC pueden presentarse con convulsiones y signos neurológicos focales o simplemente con letargia, mala alimentación o vómitos. HEC incluye tanto el sangrado sub-galeal, como formación de cefalohematoma. La potencial gravedad de este tipo de sangrado no debe subestimarse, ya que puede ser potencialmente mortal debido a pérdida masiva de sangre, incluso en neonatos aparentemente normales.

El resultado de estos eventos no siempre es adecuadamente registrado en la literatura, pero es evidente que una proporción significativa desarrollará secuelas a largo plazo.

RELACIÓN CON EL PARTO

Algunas publicaciones han tratado de abordar la relación entre el parto y el riesgo de HIC en los RN normales y aquellos con hemofilia y otros trastornos hemorrágicos heredados.

En varias revisiones los autores concluyeron que mientras que el riesgo global de HIC parece bajo, el riesgo fue más alto en los partos por vacuum extraction, fórceps o por cesárea durante el trabajo de parto. No es de extrañar que los RN con hemofilia tengan un mayor riesgo de hemorragia en asociación con el trauma del nacimiento. Tras la publicación de Ljung lo recomendado para el parto de una portadora conocida de hemofilia debe regirse por factores obstétricos (no hematológicos) y que no hay contraindicación para el parto vaginal.

Esto además de evitar el parto instrumental (es decir, fórceps, vacuum extraction y el uso de electrodos en cuero cabelludo) y en caso de recurrir a cesárea, se recomienda realizarla cuando no esté en trabajo de parto. Una reciente encuesta de la práctica obstétrica en los EE.UU. sugiere que estas recomendaciones en gran medida no se reflejan en la práctica clínica habitual.

MANEJO PERINATAL

En el post parto de un lactante de sexo masculino, cuando existe el antecedente de hemofilia familiar, se debe obtener una muestra de sangre del cordón para examen de coagulación y detección de factor adecuado. El uso de sangre del cordón umbilical tiene la ventaja de evitar una posible punción venosa traumática, pero se debe poner atención en evitar la contaminación con la sangre materna.

La vitamina K intramuscular debe ser retrasada hasta que el diagnóstico de hemofilia está excluido. En presencia de hemofilia, la vitamina K oral es la vía utilizada para la profilaxis. Se debe evitar todo procedimiento invasivo en el R.N.

DIAGNÓSTICO DE HEMOFILIA EN EL RECIÉN NACIDO

Los factores de coagulación no atraviesan la placenta y son sintetizadas en el feto en etapas tempranas del desarrollo. A pesar de ello, el sistema hemostático neonatal es fisiológicamente inmaduro en el momento del nacimiento y afecta a los niveles de muchas proteínas procoagulantes y se reflejan en la prolongación de los parámetros de coagulación.

El tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPA), en particular, está prolongado en el período de RN y es importante que todos los resultados de coagulación se interpreten utilizando rangos de referencia que tengan en cuenta tanto la edad gestacional y posnatal del RN. En la práctica, esto es muy difícil y el uso de rangos publicados puede ser útil, sin embargo, estos valores deben ser interpretados con cautela.

Tanto la hemofilia A y B suelen dar lugar a un TTPA prolongado, pero aunque esto puede sugerir un diagnóstico de hemofilia definitivo, el diagnóstico requiere la medición de FVIII y FIX, respectivamente. A pesar de las diferencias fisiológicas neonatales en el sistema de coagulación, los niveles del factor VIII están dentro de la gama normal de adultos, tanto en niños de término como prematuros. Por lo tanto, es posible confirmar un diagnóstico de hemofilia A en el período neonatal, independiente de la edad gestacional del R.N.

o la gravedad de la enfermedad. Esto no es cierto en el caso de la hemofilia B en los que los niveles de FIX, como ocurre con todos los factores vitamina K dependientes, se reduce en el momento del nacimiento y se reduce aún más en prematuros. Es por lo tanto posible hacer un diagnóstico de hemofilia B grave y moderada en el momento del nacimiento, pero la confirmación de casos afectados leves es más compleja. Requiere la repetición de exámenes alrededor de los 6 meses de edad.

ESTUDIO DE SANGRADO ANORMAL EN AUSENCIA DE UNA HISTORIA FAMILIAR POSITIVA DE HEMOFILIA

Se estima que hasta un tercio de los nuevos hemofílicos diagnosticados, carece de una historia familiar. Muchos de estos casos surgen como consecuencia de una nueva mutación que afecta al RN o bien a una mujer portadora en los cuales puede no haber historia personal de problemas hemorrágicos. También puede ocurrir que, incluso habiendo antecedentes familiares de hemofilia, en una proporción de casos esta información no ha sido adecuadamente aclarada y muchos de estos niños son sólo diagnosticados después de la aparición de síntomas de sangrado.

Por lo tanto, es importante que los RN con signos de sangrado anormal sean estudiados por posibles trastornos hemorrágicos heredados incluida la hemofilia y que estos estudios incluyan no sólo las pruebas clásicas de coagulación (PT, TTPA), sino también factores más específicos de la coagulación. Hay trabajos de investigación publicados que sugieren que a menudo se produce una falta de reconocimiento del sangrado anormal y que los estudios correspondientes

a menudo se retrasan o son malinterpretados, lo que inevitablemente resulta en una falla en el manejo adecuado de estos casos.

El Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) of the National haemophilia Foundation ha aconsejado en los EE.UU. que todos los RN con hemorragia intracraneal deben ser específicamente estudiados por la presencia de un desorden hemorrágico subyacente.

Se insiste en que la demora para llegar a un diagnóstico de hemofilia puede estar dada por la naturaleza inespecífica de los síntomas de sangrado, especialmente los relacionados a la hemorragia craneal o la falla en reconocer un sangrado excesivo como anormal.

Además, los RN son particularmente susceptibles a ciertas coagulopatías adquiridas, en particular Coagulación intravascular diseminada, que a menudo está presente en el establecimiento de hemorragias importantes y complica aún más el cuadro clínico.

MANEJO NEONATAL

Manejo de la hemorragia

Cuando debe iniciarse un tratamiento para el manejo de una hemorragia aguda, se recomienda el uso de concentrados de FVIII y FIX como el tratamiento de elección para los recién nacidos con hemofilia A y B, respectivamente.

Hay muy poca información disponible publicada con respecto a la dosificación o la farmacocinética de terapia de reemplazo durante el período neonatal ya sea en los RN de término como en los prematuros. La dosificación por lo tanto, tiende a seguir las recomendaciones para niños mayores de esa edad, aunque una supervisión

cuidadosa de los niveles de factor debiera ser realizada en esta edad.

Aunque la desmopresina (DDAVP) es un agente útil para el manejo de la hemofilia A leve en niños mayores, su uso está contraindicado durante el período neonatal debido al riesgo de hiponatremia.

Del mismo modo, plasma fresco congelado (FFP), no se recomienda para el tratamiento de la hemofilia neonatal pero este producto puede ser usado en presencia de hemorragia aguda en que se sospecha deficiencia de otro factor congénito.

TEMAS POLÉMICOS

El uso de la ecografía de cráneo para detectar HIC en etapa temprana y la administración de profilaxis primaria con FVIII o FIX de corto plazo para reducir al mínimo hemorragias relacionadas con el trauma de nacimiento, son dos aspectos de manejo neonatal de hemofilia que siguen siendo controvertidos en la actualidad.

No hay estudios publicados acerca de la utilidad de la ecografía craneal de rutina para facilitar la detección temprana y el tratamiento de HIC en los RN con hemofilia. Sin embargo, este estudio se recomienda por algunos especialistas en hemofilia, en particular si el parto se juzga que ha sido excesivamente traumático. Se reconoce, sin embargo, que la ecografía craneal es relativamente pobre en el estudio para la detección de hemorragia subdural, que es el sitio más común de hemorragia en el neonato.

Los que proponen el uso de profilaxis han argumentado que los niños mayores, incluso después de traumatismo craneoencefálico menor,

por lo general reciben de inmediato terapia de reemplazo. También se ha sugerido que la exposición a FVIII o FIX podría tener otros beneficios en términos de reducción de potencial desarrollo de inhibidores, facilitando la inducción de la tolerancia inmune pero esto está actualmente en discusión.

Otro tema polémico está dado en el tipo de producto a utilizar para el manejo del sangramiento agudo ya que los productos recombinantes serían de elección para evitar las posibles infecciones de los productos plasmáticos, pero hoy en día estos últimos tienen doble inactivación viral que los hacen casi tan seguros como los recombinantes.

Por otro lado los factores recombinantes posiblemente tendrían mayor incidencia en producción de inhibidores que los factores plasmáticos, sobre todo aquellos que tienen factor Von Willebrand en su molécula que protegerían de la formación de estos.

| Edad de recepción de factores | Incidencia de formación de inhibidores |
|-------------------------------|--|
| <6 meses de edad | 30-40% |
| 6-12 meses | 20-30% |
| >12 meses | 10% |

ORIENTACIÓN PARA PADRES

Es evidente que los problemas hemorrágicos que surgen durante el período neonatal pueden no ser evidentes inmediatamente después del parto, y, en muchos casos, el sangrado puede ocurrir después del egreso hospitalario. Por lo tanto, es crucial que previo al egreso, los padres

de los niños afectados estén debidamente instruidos en relación con el diagnóstico de hemofilia y estén informados sobre los posibles problemas, en particular los que puedan estar relacionados con la presentación específica de HIC.

Resumen

- Hemofilia en el recién nacido presenta grandes desafíos: como el diagnóstico y el manejo pre y post natal que reflejan las características únicas de este grupo de edad.
- Cuando hay antecedentes familiares de hemofilia se requiere una estrecha cooperación entre los todos los especialistas: obstetras, hematólogos, anestesistas, neonatólogos, etc. para garantizar un resultado seguro para el binomio madre e hijo.
- Preferir el parto vaginal evitando el trabajo de parto prolongado.
- No invadir a los RN.

- Saber reconocer la presencia de sangrado anormal en pacientes que no tengan historia positiva de hemofilia.
- No subestimar ningún sangramiento.
- El diagnóstico de laboratorio puede llegar a ser difícil por las diferencias fisiológicas en el sistema hemostático neonatal.
- Si se inicia tratamiento idealmente realizar medición de niveles y posterior control de inhibidores.
- Aunque la hemorragia grave es relativamente poco frecuente, la incidencia de la HIC es mayor durante los primeros días de vida que en cualquier otra etapa en la infancia, ya que se relaciona con el trauma obstétrico.
- La controversia, sin embargo, sigue siendo alta en las estrategias para la prevención y el manejo de esta potencial devastadora complicación.

Referencias:

1. Elizabeth A Chalmers. Haemophilia and the newborn. *Blood Reviews* (2004) 18, 85–92
2. Chambost H, Gaboulaud V, Coatmelec B, Rafowicz A, Schneider P, Calvez T. What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of a French cohort study. *J Paediatr* 2002;141:548–52.
3. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of neonates with haemophilia. *Br J Haematol* 2001;112:264–74.
4. Khair K, Baxter B, Field P, Hann I, Leisner R. Intracranial hemorrhage in a tertiary paediatric centre: a survey of 100 children with severe haemophilia. *Haemophilia* 2002; 8:522.
5. Kulkarni R, Lusher JM, Henry RC, Kallens DJ. Current practices regarding new-born intracranial haemorrhage and obstetrical care and mode of delivery of pregnant haemophilia carriers: a survey of obstetricians, neonatologists and haematologists in the United States, on behalf of the National Hemophilia Foundation's Medical and Scientific Advisory C. *Haemophilia* 1999;5:410–5.
6. Myles LM, Massicotte P, Drake J. Intracranial hemorrhage in neonates with unrecognised hemophilia A: a persisting problem. *Pediatr Neurosurg* 2001;34:94–7.
7. UKHCDO. Guideline for the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2003;9:1–23.
8. Gale RF, Hird MF, Colvin BT. Management of a premature infant with moderate haemophilia A using recombinant factor VIII. *Haemophilia* 1998;4:850–3.
9. Berry E. Intracranial haemorrhage in the haemophiliac neonate – the case for prophylaxis. Available from: <http://www.haemophilia-forum.org/lock/ Discussion /990426.htm>.
10. Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K. Age at first treatment and immune tolerance to factor VIII in severe hemophilia. *Blood Coag Fibrinol* 2003;89:475–9.

XVIII CURSO DE EXTENSIÓN EN PEDIATRÍA

PEDIATRÍA AMBULATORIA - SERVICIO Y DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA - COMPLEJO HOSPITALARIO SAN BORJA ARRIARÁN

HOSPITAL CLÍNICO SAN BORJA ARRIARÁN

7° DE ABRIL AL 24 NOVIEMBRE 2009

MARTES 08:15 - 09:15 HRS. AUDITORIO N° 2 PISO 8°

DIRECTORAS

Dra. Marcela Godoy P.
Dra. M. Cristina Casado F.

COORDINADORA

Dra. Sofía Aros A.

INFORMACIONES:

Enriqueta Goubet C.

E-Mail:

pedicent@med.uchile.cl

Fonos:

556 6792 - 574 8926

Fax:

554 1398

Organiza:

Servicio de Pediatría Hospital Clínico San Borja Arriarán
Departamento de Pediatría U. de Chile Campus Centro
Servicio de Salud Metropolitano Central
Dirección Atención Primaria

Auspician:

Laboratorios SAVAL
Nestlé Chile S.A.
Fundación Pediátrica

RINOVAL®

MOMETASONA FUROATO / SAVAL

UN RESPIRO para el paciente rinítico



Para recuperar

LO QUE FALTABA...

en el manejo de la rinitis alérgica



- En rinitis alérgica es primera línea en cuadros moderados y severos
- Aprobado por FDA para un manejo seguro de la rinitis alérgica desde los 2 años de edad
- No afecta el crecimiento en niños
- Bomba Pfeiffer de fabricación alemana, alta tecnología en nebulización
- Dosis a dosis, significativa economía para su paciente

www.saval.cl

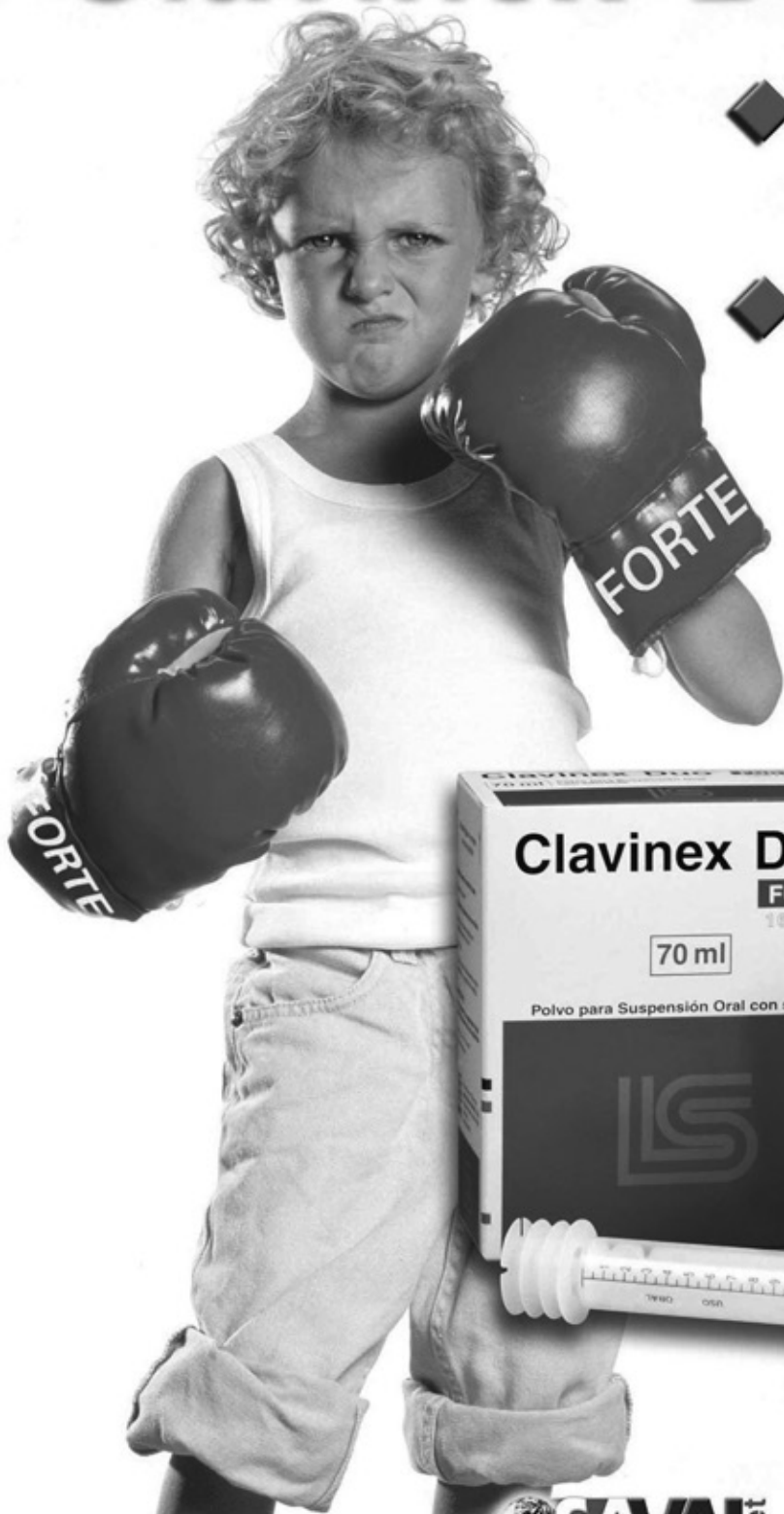
LS
SAVAL

Frente a la resistencia bacteriana

La respuesta
debe ser

Clavinex Duo® **FORTE**

- ◆ Diseñado especialmente para enfrentar la resistencia bacteriana
- ◆ Excelente perfil de seguridad y tolerabilidad



Único con kit
de preparación

ALTA ZINC[®]

ZINC / SAVAL



Pensando en Grande



Un micronutriente de ALTA importancia

- Monodroga
- Único con 30 ml, asegurando más días de tratamiento
- Único con 40 comprimidos, asegurando más días de tratamiento
- Mayor economía dosis a dosis



www.saval.cl