



ACADEMIA
NACIONAL DE
MEDICINA

COMITÉ DE
EVALUACIÓN
CLÍNICA
TERAPÉUTICA

Coordinador:

Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García
Jorge Alberto Castañón González
Luciano Domínguez Soto
Emilio García Procel
Julio Granados Arriola
Gerardo Guinto Balanzar
Luis Miguel Gutiérrez Robledo
Gerardo Heinze Martín
Enrique Hong Chong
Carlos Ibarra Pérez
Alberto Lifshitz Guinzberg
Armando Mansilla Olivares
Roberto Medina Santillán
Nahum Méndez Sánchez
Miguel Ángel Mercado Díaz
Manuel Morales Polanco
Jorge Moreno Aranda
Adalberto Mosqueda Taylor
Ricardo Plancarte Sánchez
Ma. Eugenia Ponce de León
Miguel Ángel Rodríguez Weber
Juan José Luis Sierra Monge
Manuel Sigfrido Rangel
Manuel Torres Zamora
Juan Urrusti Sanz
Juan Verdejo Paris

Boletín de Información Clínica Terapéutica®

VOL. XXII, NÚMERO 4

JULIO - AGOSTO

2013

Contenido

Las bacterias intestinales y el desarrollo del sistema inmune en la infancia	1
Prebióticos y probióticos	4
Intoxicaciones por medicamentos, frecuentes en los niños (II)	7

Las bacterias intestinales y el desarrollo del sistema inmune en la infancia

El sistema inmune de los lactantes está activamente reprimido durante el embarazo y por lo tanto requiere de estímulos desde los primeros meses de vida; esto deberá mantenerse hasta lograr la madurez del sistema, aproximadamente a los cinco años de edad; lo anterior le representa al infante un período de extraordinaria susceptibilidad a infecciones.

Se ha sugerido que la exposición a microbios ambientales es un factor importante en el proceso de maduración. De todos los entornos de contacto del sistema inmune con los microorganismos, tanto comensales como patógenos, el tracto gastrointestinal es el principal.

El sistema inmune está diseñado para proteger al huésped de microorganismos invasores generando señales de peligro como la fiebre y la síntesis hepática de reactantes de fase aguda como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleuquina 1 (IL-1), el fibrinógeno, la proteína C reactiva y las proteínas del complemento, entre otras. Este conjunto de moléculas es parte de la respuesta inmune natural (innata) mientras el niño madura la respuesta adaptativa (específica) sustentada en la activación de linfocitos T, linfocitos B y células presentadoras de antígeno (CPA) que generarán, además de la especificidad, la

memoria inmunológica. Investigaciones recientes en la interacción huésped-microbio muestran que los microorganismos comensales (microbiota) inducen el desarrollo inmunológico y en respuesta a ello, el sistema inmune moldea la composición de la microbiota. La exposición temprana a microbios en el intestino reduce la incidencia de enfermedades inflamatorias, autoinmunes y atópicas sugiriendo que la colonización microbiana es fundamental en la regulación del sistema inmune desde el nacimiento y durante toda la vida.

Por lo tanto, el uso de Prebióticos, Probióticos y Simbióticos puede resultar en una interacción benéfica de la microbiota con el sistema inmune para prevenir enfermedades que se desarrollan en la vida temprana, como la enterocolitis necrotizante y el eccema atópico, e incluso prevenir enfermedades autoinmunes a partir de la pubertad.

El sistema inmune intestinal

Con el mayor número de células inmunes y las concentraciones más altas de las bacterias en el cuerpo, el intestino representa el sitio principal de educación inmunitaria.

La principal función del sistema inmunológico es la defensa contra la invasión de

patógenos y otros agentes nocivos a través de la discriminación entre lo propio y lo extraño; además, identifica y destruye células infectadas por virus y células tumorales mediante las células citotóxicas naturales (NK), vínculo entre inmunidad innata y adaptativa.

El sistema inmune de las mucosas es el más extenso del organismo y en consecuencia es fundamental para la interacción con el medio ambiente externo. El tejido linfoide asociado al intestino (GALT) está organizado en un tejido complejo que incluye folículos linfoides (placas de Peyer) y sitios efectores constituidos por compartimentos epiteliales; este epitelio asociado a tejido linfoide incluye células M que transportan eficazmente pequeñas partículas desde el intestino al tejido linfoide, crucial para la inducción de respuestas inmunitarias protectoras de la mucosa, puesto que es vía de entrada en la mucosa representa también una parte vulnerable de la barrera epitelial. La mayoría de los antígenos extraños en el intestino se derivan de los alimentos y de la microbiota comensal, sin que haya contra ellos respuesta inmune que los rechace; esto se conoce como "tolerancia oral". Los mecanismos exactos involucrados en la tolerancia oral son controvertidos, pero es probable que impliquen interacciones epitelio-linfoides en todo el intestino. De tal forma, el GALT

proporciona protección eficiente contra patógenos y también atenúa respuestas inmunes indeseables contra antígenos inocuos.

Sistema inmune innato

El sistema inmune innato es una defensa evolutiva presente en todos los organismos multicelulares, que genera una respuesta rápida (horas) contra microorganismos invasores mucho antes que el sistema inmune adaptativo produzca una respuesta específica (días).

La primera línea de defensa consiste en barreras mecánicas y químicas que incluyen el moco secretado por el tracto respiratorio y el gastrointestinal que atrapa y enreda patógenos; en la piel, en el epitelio intestinal y el tracto respiratorio se secretan péptidos antimicrobianos; en tanto que el pH bajo y las proteasas en el estómago son ejemplos de barreras químicas. Las bacterias comensales en el intestino representan un ecosistema altamente selectivo que ha coevolucionado con el hospedero. Las bacterias comensales constituyen también una barrera, pues secretan sustancias antimicrobianas que inhiben el crecimiento de bacterias patógenas con las que compite por sus sitios de unión y nutrientes (Cuadro I).

	Nacimiento	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	5-15 años	adulto
Mucina acida									
Composición de la microbiota									Cambios con la edad
Células NK		Niveles > que en adulto							
IgG									
IgM									
IgA									
Inmunidad mediada por Th1									Disminuye con la edad
Respuesta de anticuerpos independiente de células T									

Cuadro I.
Desarrollo del sistema inmune.

Los recién nacidos están limitados en su capacidad para iniciar la respuesta inmune tanto innata como adaptativa. La cinética de la maduración varía en los distintos componentes (Gris oscuro = inmaduros; Gris claro = En desarrollo; Blanco = Nivel de los adultos).

Los microorganismos que rebasan las barreras son reconocidos inmediatamente por las células y los mecanismos del sistema inmune innato conocidos como de segunda línea. Incluyen factores solubles expresados en forma constitutiva (proteínas del complemento y defensinas) liberados por células del sistema fagocítico, a su vez activados por citocinas y quimiocinas.

Las células NK son parte de la respuesta inmune innata, pero además representan un puente evolutivo entre la inmunidad

innata y la adaptativa, ya que además de contar con múltiples receptores de inmunidad natural y adaptativa secretan rápidamente citocinas efectoras como el interferon gama (IFN- γ) y la Interleuquina 12 (IL-12) y así ejercen, la citotoxicidad. Otras células fagocíticas son los neutrófilos, los cuales responden a moléculas inmunológicamente activas producidas por monocitos y macrófagos que los conducen a resolver sitios de infección y de lesión tisular. Cualquier deficiencia en estas moléculas compromete gravemente la vida del infante desde los primeros días de vida.

El sistema inmune innato también incluye a las células dendríticas (DCs) cuyos receptores de superficie (PRR) reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) presentes en muchos tipos de microorganismos. La expresión amplia de moléculas de reconocimiento por el sistema inmune innato permite actuar rápidamente ante un patógeno invasor o toxina. La generación de señales dentro de la célula que ocurre tras el acoplamiento del PRR con el PAMP inducen la comunicación de la inmunidad innata con la adaptativa para montar una respuesta efectora específica ante un agente patógeno. Cabe señalar que son sutiles las diferencias entre las bacterias comensales, las probióticas y las patógenas respecto a las moléculas de superficie presentes en su membrana y su citoplasma, de tal manera que las interacciones entre ellas y los componentes del sistema inmune determinan la respuesta final del hospedero.

Sistema inmune adaptativo

La respuesta inmune adaptativa, también llamada adquirida, incluye a las células de linaje linfoide (linfocitos T y Linfocitos B). La respuesta es extraordinariamente específica para el patógeno que los activó y ésta tiene la peculiaridad de generar memoria inmunológica proporcionada por las células que radican en los órganos linfoides secundarios. La respuesta inmune adaptativa está dirigida por receptores específicos contra el determinante antigénico (epítipo). En el caso de las células B, éstas se diferencian a células plasmáticas las cuales secretan anticuerpos (inmunoglobulinas). Los anticuerpos eliminan microorganismos a través de diversos mecanismos: 1. neutralizan patógenos evitando que se fijen a los tejidos, 2. Activan las proteínas del sistema del complemento, lo que promueve inflamación y lisis de bacterias o de células infectadas por virus, además de generar opsonización que atrae a los fagocitos polimorfonucleares.

Los anticuerpos circulantes son de cinco clases; la IgM caracteriza a la respuesta primaria y protege de patógenos dentro del torrente circulatorio, posteriormente ocurre el cambio de isotipo a IgG (respuesta secundaria), con lo que aumenta la afinidad del anticuerpo por el antígeno y permite que el anticuerpo atraviese el endotelio vascular y proteja los tejidos infectados; en la mucosa intestinal, la IgA forma dímeros a los que las células M les añade un componente secretorio que permite salir a la luz intestinal y ahí bloquear la adherencia de patógenos; por su parte la IgE (citofílica) se adhiere a receptores presentes en eosinófilos, basófilos y mastocitos en mucosas y epitelios para defender contra helmintos a través de la liberación de mediadores inflamatorios. Sin embargo este mismo mecanismo está exacerbado en reacciones alérgicas de todo tipo, las bacterias intestinales pueden activar el cambio de isotipo a IgA independiente de la acción de células T mediante la secreción de citocinas a partir de células epiteliales; finalmente la IgD se expresa en la superficie de linfocitos B durante el proceso de maduración en la médula ósea y con ello evita reacciones autoinmunes en la vida ulterior del infante.

Por su parte los linfocitos T sólo reconocen antígenos absorbidos por las células presentadoras de antígenos (APCs) y exponen fragmentos de ellos (epítopes) acoplados al complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Los antígenos intra-

celulares (virus) los presentan a los linfocitos citotóxicos (CD8) y los extracelulares (bacterias) a los linfocitos cooperadores (CD4); De las células cooperadoras derivará una subpoblación productora de citoquinas inflamatorias (TH1) que antagonizará a otra productora de citoquinas antiinflamatorias (TH2), en tanto que otra subpoblación CD4 se convertirá en célula T reguladora (Treg).

Según los distintos microambientes (nichos) y las distintas interacciones con microorganismos, la célula T virgen (Th0) también puede diferenciarse en otro subconjunto funcional llamado Th17 dependiendo de la naturaleza de las citocinas presentes en el sitio de activación y de la etapa de maduración de APCs. Esta subpoblación genera una respuesta extraordinariamente inflamatoria y es característica de varias enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple.

En términos generales, la activación de células Th1 es compatible con respuestas mediadas por células, en tanto que la activación de células Th2 es compatible con respuestas humorales y alérgicas.

Prebióticos, probióticos y simbióticos

Los prebióticos son oligosacáridos no digeribles que llegan al colon intacto y son conocidos por su capacidad para estimular selectivamente el crecimiento y actividad de las bacterias que ejercen efectos positivos para la salud. Los probióticos se definen como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio de salud en el hospedero. A la mezcla de probióticos con prebióticos se le llama simbióticos (posbióticos); se ha sugerido que estos últimos tienen un efecto sinérgico por garantizar la viabilidad de las bacterias prebióticas, pues estimulan el crecimiento y el metabolismo de las bacterias que promueven la salud. (Figura 1)

El intestino humano alberga aproximadamente 10¹⁴ células bacterianas, en comparación con las 10¹³ células que existen en todo el cuerpo y constituyen un ecosistema microbiano excepcionalmente diverso y dinámico. Aunque la percepción de la diversidad microbiana en el tracto gastrointestinal (TGI) ha cambiado a lo largo de los años, en la actualidad los siguientes grupos se consideran como predominantes en el tracto gastrointestinal: *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Veillonella*, *Ruminococcus*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus* y *Peptococcus*.

En base al análisis del RNA existen dos divisiones bacterianas, las *Bacteroidetes* y los *Firmicutes* y representan 90% de la microbiota intestinal, que mejora la eficiencia digestiva, la biodisponibilidad de los nutrientes, modifica los procesos de absorción, participa en el desarrollo inmune y limita la colonización de patógenos.

La composición de la microbiota puede ser modulada con probióticos, prebióticos, simbióticos o posbióticos.

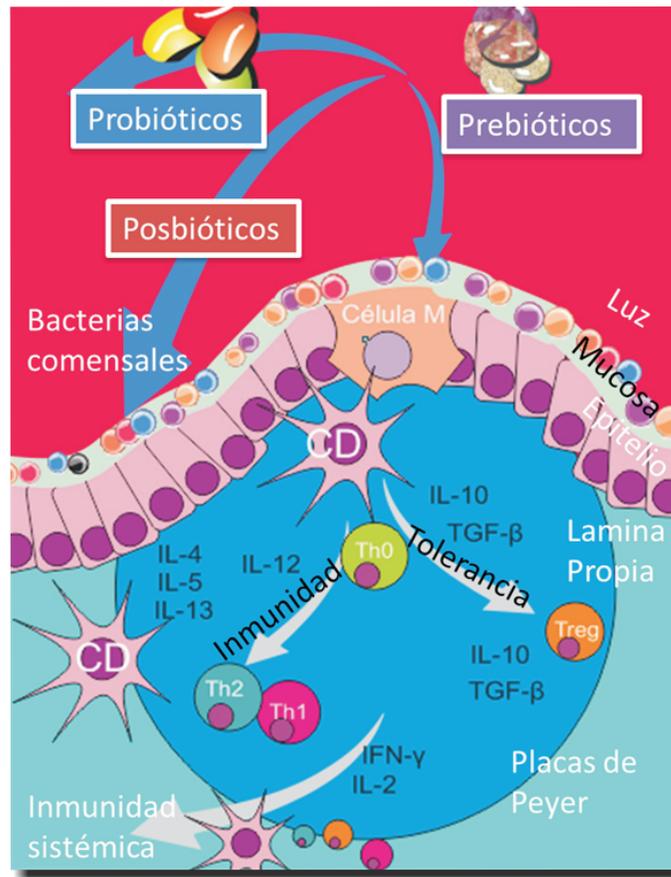


Figura 1.

La estrecha interacción entre el microambiente intestinal y el sistema inmunológico. Microfactores ambientales derivados de la microbiota intestinal o alimentos tienen un papel clave en la maduración del sistema inmunológico. Las células dendríticas son el eje central en la adaptación del tipo de respuesta inmune en función de las señales proporcionadas por el microentorno.

La composición de la microbiota en sí puede ser modulada con prebióticos, probióticos, simbióticos o posbióticos y es un enfoque común en estudios de intervención nutricional.



Prebióticos y probióticos

Introducción

Los microbios son ubicuos y factores importantes en el estado general de salud de los humanos. Es importante que los médicos rechacen la noción de que las únicas bacterias buenas son las bacterias muertas, para aceptar el concepto de que el cuerpo humano depende de sus microbios residentes para un funcionamiento óptimo.

Debido a estos esfuerzos para optimizar el medio microbiano intestinal ha aumentado el interés en añadir probióticos y prebióticos a los productos nutricionales. Los probióticos son microbios vivos que pueden incluirse en la preparación de una amplia gama de productos, incluyendo alimentos, medicamentos y suplementos dietéticos, con la finalidad de mejorar el equilibrio microbiano intestinal. En términos estrictos, el tér-

mino “probiótico” debe reservarse para los alimentos, medicamentos o suplementos, con una cantidad suficiente de microbios vivos viables, capaces de alterar la flora intestinal y que han demostrado en estudios realizados y controlados, producir un beneficio a la salud. Entre sus funciones destacan la protección de la mucosa, limitación de la translocación bacteriana y la modulación del sistema inmunológico en el tracto gastrointestinal. En cambio, los prebióticos son sustancias no digeribles que brindan un efecto fisiológico beneficioso al huésped, estimulando selectivamente el crecimiento favorable o la actividad de un número limitado de bacterias autóctonas. La combinación de probióticos y prebióticos, referido en la literatura como simbióticos, tiene un beneficio para el huésped al mejorar la sobrevivencia e implantación de los microbios vivos administrados dentro de la flora del huésped, mejorando aún más el equilibrio microbiano del tracto gastrointestinal, por lo tanto la efectividad de dicha combina-

ción tiene un efecto aditivo y sinérgico. La investigación sobre los probióticos sugiere que estos tienen una serie de beneficios potenciales para la salud. Sin embargo, los efectos descritos solo pueden ser atribuidos a las cepas analizadas en cada estudio y no se debe generalizar a todos los probióticos.

El concepto de postbiótico, hace referencia a cualquier bio-producto metabólico generado por un microbio probiótico y que influye en las funciones biológicas del huésped. También se incluye el término alimento funcional, el cual se refiere a cualquier alimento o ingrediente alimenticio modificado que provee de un beneficio a la salud más allá del contenido nutricional específico.

Flora normal

El tubo digestivo es estéril al nacimiento y se coloniza en las primeras horas de vida. Los microorganismos que componen la flora del colon comprenden más de 400 tipos diferentes, siendo la flora dominante anaerobios, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium* y *Peptostreptococcus*, con más de 108 bacterias por gramo de heces. La flora subdominante tiene conteos de 10⁵ a 10⁸, predominantemente bacilos coliformes, estreptococos y lactobacilos. El desarrollo de una flora intestinal equilibrada es de primordial importancia, ya que determina parcial, aunque significativamente, el bienestar general y la salud del hospedero. La interacción entre la flora y el hospedero es determinante en la regulación y modulación del sistema inmunológico desde los primeros días de vida. Aproximadamente el 60% de las células inmunológicas del organismo están presentes en la mucosa intestinal, relacionando al intestino con la función inmunológica más importante del organismo, ya que interviene en las respuestas contra las proteínas de la dieta, previniendo alergias alimentarias, y media la respuesta contra microorganismos patógenos, entre ellos virus (rotavirus, poliovirus), bacterias (*Salmonella*, *Listeria*, *Clostridium*, etc.) y parásitos (*Toxoplasma*).

Dada la importante influencia de la colonización sobre la función inmune, se piensa que la dieta temprana del infante y el ambiente microbiano intestinal son factores pivotes en la salud general. Por ello se considera que tanto los prebióticos como los probióticos, pueden ejercer un efecto positivo en el desarrollo del sistema mucoso inmune.

Prebióticos

Los prebióticos están comúnmente en forma de oligosacáridos, los cuales existen de forma natural en frutas y vegetales como la cebolla, la alcachofa, el ajo, espárragos y el plátano, o también pueden ser añadidos artificialmente como suplementos a los alimentos, bebidas o fórmulas infantiles. A pesar de no ser digeribles por los humanos, su presencia en el sistema digestivo mejora selectivamente la proliferación de ciertas bacterias probióticas en el colon, específicamente especies de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, además, frena el crecimiento y la actividad de bacterias potencialmente patógenas. Existen cuatro grupos de oligosacáridos no digeri-

bles: los disacáridos, los oligosacáridos, los oligosacáridos derivados de la soya y los polisacáridos.

Dentro de los disacáridos se incluye a la lactulosa y al lactinol, ambos derivados sintéticos de la lactosa y empleados en el tratamiento de la constipación crónica y la encefalopatía hepática. Estos disacáridos no son absorbidos por el intestino delgado y son rápidamente fermentados. Se ha demostrado que disminuyen las poblaciones de *Bacteroides*, *Clostridium*, coliformes y *Eubacterium*, e incrementan el número de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*. Los galactooligosacáridos, incluidos en el grupo de oligosacáridos, son compuestos presentes en la leche materna y en la de vaca, y también han sido producidos comercialmente. En estudios de humanos sanos se ha observado un incremento en los niveles de bifidobacterias. En cuanto a los fructooligosacáridos, al igual incluidos en el grupo de oligosacáridos, son prebióticos comerciales producidos a partir de la inulina que han mostrado incrementos significativos en las bifidobacterias fecales, mientras que disminuyeron significativamente los niveles de bacteroides, fusobacterias y clostridias. En la literatura se han descrito resultados similares con los oligosacáridos derivados de la soya y los polisacáridos.

Aplicación Clínica

Muy pocos ensayos clínicos aleatorizados se han realizado para evaluar el uso de prebióticos para prevenir o tratar enfermedades específicas en niños. Un revisión Cochrane del 2007 concluyó que había evidencia inconclusa para la administración de prebióticos para prevenir enfermedades alérgicas, sin embargo en el 2008, Arslanoglu y cols. reportaron, en dos años de seguimiento de un ensayo clínico aleatorizado en niños con riesgo de atopía debida a historia familiar de atopía, que aquellos que recibieron oligosacáridos en la fórmula presentaron una incidencia menor de enfermedad atópica (eccema atópico, sibilancias recurrentes y urticaria alérgica). Sin embargo, se han analizado muchas publicaciones de prebióticos en las cuales no se concluye algo definitivo, por lo que son necesarios más estudios para recomendar su uso.

Probióticos

Los probióticos están destinados a ayudar a la flora intestinal que se aloja en el organismo naturalmente. Son típicamente miembros del género *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*. Estas bacterias son organismos fermentativos, obligatorios, anaerobios facultativos, no móviles y productores de ácido láctico. Sus características biológicas les permiten predominar en el tracto digestivo sobre los microorganismos potencialmente patógenos. Las bacterias probióticas más estudiadas incluyen *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *Bifidobacterium lactis* y *Streptococcus thermophilus*. Estas bacterias probióticas son biológicamente diferentes a los Gram-negativos, móviles, no productores de ácido láctico como *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia* y *Proteus*, las cuales también predominan en la flora del ser humano y son potencialmente perjudiciales, ya que pueden

translocarse a través del epitelio intestinal y producir enfermedades. También, algunas levaduras y sus bioproductos se han identificado como agentes probióticos, un ejemplo de esto es *Saccharomyces boulardii*. En general, las levaduras y bacterias probióticas pueden administrarse por separado como medicamento o suplemento, o mezclarse con alimentos (alimentos funcionales).

Dentro de los mecanismos de acción descritos de los probióticos se encuentran:

- Disminución de la colonización de microorganismos patógenos
- Limitación de la translocación bacteriana
- Mejoría del tránsito intestinal
- Desconjugación de los ácidos biliares
- Degradación y digestión de los hidratos de carbono no digeribles
- Mejoría en la digestibilidad de la leche
- Aumentan la síntesis de vitamina B y de enzimas digestivas
- Estimulan la fagocitosis
- Secretan sustancias antibacterianas
- Tienen efecto antitoxina que ayuda a recuperar el epitelio dañado
- Modulan el sistema inmunológico

Aplicación Clínica

Una amplia variedad de cepas de probióticos y combinaciones de cepas se han evaluado en ensayos clínicos en las últimas 2 a 3 décadas para situaciones que van desde la prevención de la diarrea asociada a antibióticos y tratamiento de dermatitis atópica hasta cólico infantil y síndrome de intestino irritable. Las cepas más estudiadas a nivel mundial incluyen las bacterias *Lactobacillus sp* (incluyendo *L acidophilus*, *L rhamnosus*, *L bulgaricus*, *L reuteri* y *L casei*), *Bifidobacterium sp* y la levadura *Saccharomyces boulardii*. En general, la evidencia clínica más fuerte a favor de los probióticos está relacionada con su uso en mejorar la salud del intestino y estimular la función inmunitaria. Sus indicaciones serían:

- Prevención de la diarrea asociada a antibióticos: muchos antibióticos erradican selectivamente lactobacilos y bifidobacterias, dejando a *Escherichia coli* enterotóxica y *Clostridium difficile* florecer. En algunos pacientes esto resulta en un sobrecrecimiento de más bacterias patogénicas y subsecuentemente, episodios de diarrea. El objetivo de la administración de probióticos es revertir este crecimiento y balancear la flora. De acuerdo a un metanálisis realizado por Sazawal y cols. en el 2006 integrado por 19 ensayos clínicos aleatorizados, 6 de ellos mostraron una diferencia significativa en la reducción de la diarrea asociada a antibióticos. El efecto protector no varió significativamente entre las cepas de probióticos de *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* y otras cepas administradas individualmente o en combinación con dos o más cepas. Otro metanálisis realizado

por McFarland en el 2006 evaluó 25 ensayos clínicos aleatorizados, de los cuales 16 fueron en pacientes adultos y 9 en pacientes pediátricos, demostrando una diferencia significativa en la eficacia de los probióticos en el 44% y 67% de los ensayos, respectivamente.

- Tratamiento de la diarrea aguda: los probióticos se han estudiado extensamente en el tratamiento de la diarrea de cualquier etiología. Muchos de los estudios adolecen de problemas metodológicos por la heterogeneidad de los agentes etiológicos, aún así, parece ser que los probióticos son efectivos en algunos casos de diarrea aguda. De acuerdo a una revisión Cochrane del 2003, de los 23 estudios analizados en 12, todos éstos realizados en pacientes pediátricos, se reportó una reducción de 29.20 horas en la duración media del padecimiento en quienes tomaron probióticos. Específicamente sobre *Lactobacillus* GG, Szajewska y cols. realizó un metanálisis en donde se identificó una reducción significativa en la duración de la diarrea por 1.1 días contra placebo, particularmente cuando la etiología es rotavirus, concluyéndose que el uso de éste probiótico tiene beneficios clínicos moderados en el tratamiento de la diarrea aguda en niños. En cuanto a *Saccharomyces boulardii*, Szajewska y cols. realizaron un metanálisis contra placebo en donde se demostró su efectividad en reducir la duración de la diarrea y el riesgo de duración del padecimiento mayor a 7 días.

- Síndrome de intestino irritable: se estima que el uso de probióticos puede mejorar la barrera intestinal y controlar de esta forma la respuesta inflamatoria. Dos revisiones del grupo Cochrane mostraron que actualmente no existe evidencia suficiente que demuestre el papel de los probióticos en el tratamiento de la colitis ulcerativa (CU), así como en la enfermedad de Crohn.

- Prevención de la enterocolitis necrotizante en prematuros: recientemente fue publicada una revisión sistemática del grupo Cochrane, en la que se evaluó la utilidad de los probióticos para la prevención de la enterocolitis necrosante en neonatos prematuros. El metanálisis reveló que la administración enteral de probióticos disminuye el riesgo de mortalidad por enterocolitis, así como el riesgo de enfermedad grave. Un ensayo clínico aleatorizado en pacientes pretérmino de muy bajo peso demostró que los probióticos, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, administrados enteralmente por 6 semanas redujo la incidencia de muerte y de enteritis necrotizante. Además, no se reportaron efectos adversos como sepsis y diarrea.

Dosis

La dosis de probióticos necesaria varía enormemente según la cepa y el producto. Si bien muchos productos de venta libre proporcionan entre 1 a 10 mil millones de UFC/dosis, algunos productos han demostrado ser eficaces a niveles más bajos, mientras que otros requieren cantidades mucho mayores. No es posible establecer una dosis general para los probióticos; la dosificación tiene que estar basada en estudios en humanos que muestren un beneficio a la salud. Actualmente, la FDA no

ha emitido declaración alguna sobre probióticos que los vincule con una reducción del riesgo de enfermedad. Sin embargo, estos no requieren aprobación de la FDA para su uso.

Recomendaciones

Los prebióticos, en general, son seguros y bien tolerados. Sin embargo existen potenciales riesgos como infección sistémica, principalmente en inmunodeprimidos. Se han descrito infecciones sistémicas de *Saccharomyces boulardii* en pacientes portadores de catéter venoso central, destacando como principal factor de riesgo la manipulación del medicamento cerca del catéter, facilitando su colonización.

El Committee on Nutrition of ESPGHAN refiere poca seguridad para dar probióticos en recién nacidos y en niños con inmadurez inmunológica o defectos de la inmunidad, prematuros y en cardiopatías congénitas. Esto señala la necesidad de evaluar la seguridad del uso de probióticos, en particular el riesgo de infección en inmunodeficientes y la posibilidad de endocarditis. En niños sanos, parece ser que el riesgo de bacteremia es nulo.

A pesar de lo anterior, un estudio evaluó la eficacia de *S. boulardii* en pacientes con SIDA que padecían diarrea y no respondían a terapia estándar. En este estudio no se observaron efectos adversos de *S. boulardii* y es probable que su tolerabilidad en este contexto sea excelente a pesar de que existe un

muy ligero potencial de penetración en la sangre en individuos inmunodeficientes.

Conclusión

El interés sobre los probióticos se ha incrementado, particularmente por el incremento del número de publicaciones y estudios que documentan los beneficios clínicos, los cuales incluyen efectos intestinales y extraintestinales. Debido al incremento de su uso, los médicos deben estar familiarizados con algunas características básicas sobre los probióticos. Primera, no todos los probióticos son iguales, varían enormemente entre especies y cepas, por lo que sus características fisiológicas, efectos clínicos y dosis necesarias son específicos para cada tipo de probiótico. Segunda, se deben conocer las presentaciones comerciales disponibles para su uso, y finalmente, los médicos deben tener en cuenta que las recomendaciones clínicas están basadas en estudios que evalúan grupos de edad y dosis de cepas específicas de probióticos, cuyos resultados no deben ser generalizados.

El conocimiento médico está cambiando día a día, los médicos debemos mantenernos actualizados para conocer las recomendaciones de frontera y sustentadas en la evidencia. Los productos que no han sido rigurosamente estudiados pueden ser útiles, pero esto se debe demostrar científicamente; no debemos calificar ni descalificar prejuiciados.



Intoxicaciones por medicamentos, frecuentes en los niños (II)

La recomendación de no dejar los medicamentos al alcance de los niños es bien conocida y de hecho aparece en muchos empaques de los medicamentos, sin embargo, cuando esto no se cumple puede resultar en serias consecuencias. En el Sistema de Control y Prevención de Envenenamientos de los Estados Unidos de Norteamérica se reciben más de dos millones de llamadas al año relacionadas con el manejo de exposición a ingestiones de sustancias por humanos y más de la mitad de las llamadas fueron debidas a la ingestión de medicamentos por niños de 5 años o menores. En un artículo reciente de éste Boletín* se revisó el mismo tema, pero ahora se describen otros medicamentos que con frecuencia han producido intoxicaciones en los niños.

Buprenorfina R. El agonista/antagonista opioide buprenorfina ha causado depresión respiratoria significativa en niños tan solo después de una lamida. Se ha reportado una serie de casos de niños que requieren hospitalización, terapia de antagonistas a opioides y/o ventilación mecánica después de la

exposición de la mucosa oral a éste fármaco. La buprenorfina se administra por vía sublingual para obtener mejor biodisponibilidad, por lo que una lamida es más preocupante que la deglución de una tableta. Cualquier exposición pediátrica a buprenorfina requiere una admisión al hospital de 24 hrs para vigilancia de la respiración y la administración de naloxona cuando se necesite.

Loperamida y Difenoxilato. Los opioides sintéticos loperamida y difenoxilato son los ingredientes activos de algunos antidiarreicos que disminuyen la peristalsis (lomotil R e imodium R). Un exceso en la dosis puede causar toxicidad opiácea, incluyendo estado de depresión mental y severa depresión respiratoria. Los pacientes sintomáticos deben recibir naloxona y ser admitidos en un hospital en cuidados intensivos.

Salicilatos. El peptobismol R es una formulación que se expende sin prescripción médica y es muy socorrida en

nuestra población. Cuando se presentan pacientes con náusea, vómito y diarrea, la sobredosis de salicilato (uno de sus ingredientes activos) desacopla la fosforilación oxidativa, causando trastornos metabólicos que inducen edema cerebral y pulmonar, crisis convulsivas y muerte. Los niños pueden progresar a acidosis metabólica sin una fase de alcalosis previa. Los padres y algunos clínicos pueden no estar familiarizados con un gran número de productos que contienen salicilatos, algunos en altas concentraciones, tales como el Bengay R, Peptobismol R, Alka-Seltzer R, Kaopectate R, Icy Hot R o Total Relief R. El tratamiento inicial de la sobredosis de salicilatos puede empezarse con la administración de carbón activado (1 G/Kg por vía oral). Sin embargo, niveles de 20 mg/dl requieren de alcalinizar la orina por medio de la administración de Carbonato de Sodio 1-2 meq/kg/hr para aumentar la eliminación renal. El aumento de la excreción renal rara vez es adecuado para la depuración de niveles agudos críticos (cercanos o arriba de los 60 mg/dl), lo que requiere de hemodiálisis, que también es indispensable en pacientes con insuficiencia renal.

Alcanfor. Una sobredosis de alcanfor puede resultar inicialmente en náusea y vómito, pero puede progresar rápidamente a delirio, alucinaciones, crisis convulsivas y edema cerebral. El alcanfor es un derivado terpenoide de la madera del laurel alcanforado, una planta verde que se encuentra en Asia y en la madera del *Drybalanops aromática*, planta con flores gigantes conocida por su pesada y durable madera. Se utiliza para controlar el prurito, como repelente de insectos, antitusígeno y relajador muscular en diversos productos que se encuentran abundantemente en el comercio, tales como Tiger Balm R, Vicks R, Vaporub R, Mentholatum R y otros más. Hay que tratar las convulsiones mediante benzodiacepinas e instalar medidas de soporte.

Podofilina y Colchicina. La ingestión de podofilina y colchicina produce náusea, vómito y diarrea, pero puede progresar a hipotensión arterial, taquicardia, acidez metabólica y coma, semejando a un choque séptico. La podofilina se usa para tratar verrugas, papilomas y fibrosis debido a sus propiedades queratolíticas. El agente activo es la podofilotoxina, que interrumpe la mitosis celular por unirse a la tubulina. La pancitopenia sigue frecuentemente después de 4 a 7 días de la exposición.

La sobredosis dérmica puede retrasar la presentación hasta 24 hrs. La colchicina es un agente quimioterápico usado para tratar la gota y la fiebre familiar del Mediterráneo. La colchicina se une a la tubulina para prevenir la mitosis. La ingestión de más de 0.5 mg/kg puede provocar aplasia de médula ósea;

se ha reportado que cantidades tan pequeñas como una dosis de 7 mg puede producir la muerte de un adulto. La sobredosis de cualquiera de los dos agentes debería ser tratada con medidas de soporte intensas.

Inhibidores Orales de la Acetilcolinesterasa. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa pueden producir envenenamiento colinérgico. En los niños, se observan efectos de hipotonía, miosis y enlentecimiento motor, en cambio los signos muscarínicos como lagrimación, salivación, secreción bronquial y sudoración no suelen presentarse. Mientras que los derivados organofosforados usados como insecticidas y los llamados gases de guerra como el Sarín, son poco probable que intoxiquen a los bebés que no caminan, los inhibidores de acetilcolinesterasa, como la Rivastigmina, el Donepezil, la Tacrina y la Galantamina, que se usan para el tratamiento del mal de Alzheimer, si se encuentran frecuentemente en algunas casas y pueden estar al alcance de los niños. En caso de presentarse efectos muscarínicos se deben de tratar con atropina; los efectos nicotínicos se deben tratar con una oxima, como la pralidoxima.

Otras intoxicaciones que son relativamente frecuentes, aunque no corresponden a medicamentos, son causadas por plantas, ya que hay muchos principios tóxicos en las plantas de un país como el nuestro, en donde hay una gran cantidad de especies. Desafortunadamente, no parece existir ningún sitio en donde se provea de información relativa acerca de las posibles intoxicaciones que pueden sufrir los niños por la ingestión de frutos u hojas de algunas plantas que aunque se usan frecuentemente como ornato, también contienen algunos principios intoxicantes, como la dedalera o planta de la digital, o las del género *Philodendrum* que producen laceraciones en el esófago en los niños que han tragado sus hojas, o la fotodermatitis que puede producir el jugo de limón, cuando juegan al aire libre a pleno rayo del sol. El anís estrella, que frecuentemente se usa para calmar el cólico en los niños, también puede producir intoxicaciones. Por otra parte, la recomendación de guardar los empaques e instructivo de uso de los medicamentos hasta que se termine la última dosis, puede ser muy útil en caso de la intoxicación de un niño, pues podría facilitar el tratamiento.

Es importante que la información presente se difunda no solo entre los médicos, sino entre los familiares de los niños para que los adviertan adecuada y efectivamente. La presencia de un folleto conteniendo la información presente en el consultorio de los pediatras y los médicos generales podría probablemente disminuir las intoxicaciones en los niños menores de cinco años.



**Mesa Directiva
2013 - 2014**

Dr. Enrique Ruelas Barajas
Presidente

Dr. Enrique Graue Wiechers
Vicepresidente

Dr. Javier Mancilla Ramírez
Secretario General

Dr. Germán E. Fajardo Dolci
Tesorero

Dra. Elsa Sarti Gutiérrez
Secretaria Adjunta

Editor

Dr. Juan Urrusti Sanz

Diseño y Formación

Luis Roberto Vidal Gómez

Impresión y Difusión

Germán Herrera Plata

Asistente Editorial

Enedina Cruz Jaimes

R.04-2007-062510263000-106

Boletín
I.C.T.
2013
Vol. XXII
No. 4