
Resúmenes SIIC

● CARACTERÍSTICAS DE LA ANEMIA FERROPÉNICA EN LA INFANCIA

Valencia, España

La anemia ferropénica representa el 90% de las anemias de la infancia. En la mayoría de los casos es leve a moderada. Los autores discuten su presentación clínica, diagnóstico y abordaje terapéutico en la población pediátrica.

Boletín SVP 1-8, 2004

Autores:

Fuentes Bonmati MJ, Señor Timoner R, Toral Pérez T y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Servicio de Pediatría, Hospital General de Elda, España

Título original:

[Anemia Ferropénica]

Título en castellano:

Prevalencia, Características Hematológicas, Tratamiento y Prevención de la Anemia Ferropénica en los Primeros Años de Vida

Introducción

La anemia ferropénica (AF) constituye el 90% de las anemias de la infancia y en la mayoría de los casos es leve a moderada. Múltiples estudios informan prevalencias muy dispares en relación con factores étnicos, socioeconómicos, edad, hábitos alimentarios y metodología empleada, con cifras que oscilan entre el 10% y el 20%, siendo aun más elevada la incidencia de ferropenia sin anemia. En la actualidad, una mayor cantidad de lactantes recibe leche materna o fórmulas enriquecidas con hierro, y durante el primer año un número cada vez menor recibe leche entera de vaca, situación que contribuyó a disminuir la incidencia del déficit de hierro en comparación con lo observado hace algunos años.

Etiología

La disminución de las reservas de hierro al nacimiento es responsable de los estados ferropénicos del primer semestre de vida. De igual manera, los depósitos de hierro al nacer están en relación directa con el peso al nacimiento, el cual constituye la mejor medida de la reserva del mineral. Los recién nacidos presentan un contenido medio de hierro de 75 mg/kg, del cual el 75% en forma aproximada se encuentra en forma de hemoglobina circulante, lo que constituye una verdadera reserva. El ritmo del crecimiento del feto es mucho más rápido durante el tercer trimestre de la gestación y la mayor parte del hierro que atraviesa la placenta lo hace en este período; es por ello que el nacimiento prematuro y el bajo peso se asocian con disminución del hierro de reserva. Las pérdidas sanguíneas perinatales influyen en forma negativa en los depósitos de hierro y están en relación con el pinzamiento precoz del cordón umbilical, placenta previa, metrorragias del tercer trimestre y desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, entre otros. El estado nutricional de la madre no influye sobre las reservas de hierro al nacimiento, excepto en circunstancias de déficit severo. Sin embargo, observaciones realizadas en forma reciente indican

que la insuficiencia de hierro durante la gestación se asocia con prematurez y bajo peso en el momento del nacimiento. La cantidad de hierro corporal está en relación con el peso durante toda la vida y así, cada kilogramo de peso ganado debe acompañarse de un aumento de 35 a 45 mg de hierro orgánico. Las reservas al nacimiento son suficientes para cubrir las necesidades teóricas hasta que el niño duplica el peso presente en su nacimiento, lo que ocurre alrededor del sexto mes en un recién nacido a término y del cuarto al quinto mes en el de bajo peso. A partir de entonces el lactante pasa a depender del aporte exógeno para mantener un estado nutricional adecuado para este mineral. Después de los dos años, el ritmo de crecimiento es más lento, motivo por el cual las AF son mucho más frecuentes entre los 6 meses y los 2 años de edad. La dieta deficitaria en hierro es la causa más importante de anemia en el lactante debido a que la leche es pobre en hierro. Tanto la leche humana como la de vaca contienen en forma aproximada la misma cantidad (1 mg/l) de hierro. Sin embargo, la AF es rara en los niños alimentados con pecho, ya que la absorción del mineral de la leche materna es mayor, quizá debido a la presencia de lactoferrina en la leche, a la baja concentración de fosfatos, a la mayor cantidad de vitamina C y a la diferente flora intestinal entre niños amamantados y los alimentados con fórmulas infantiles. Aunque también quizá porque la leche materna no produce hemorragias intestinales ocultas, como las descritas en niños alimentados con leche de vaca y que desaparecen al suprimirla. La pérdida de sangre oculta en las heces puede ocurrir en el 50% de los niños con AF importante y es un factor a tener en cuenta en su desarrollo. Las infecciones a repetición pueden causar ferropenia, porque la infección produce fiebre –lo que hace disminuir la absorción de hierro– y anorexia, con lo que se reduce su ingesta. Por otro lado, en la AF se producen alteraciones en la inmunidad celular y en la capacidad bacteriana de los neutrófilos, que está en relación con el grado de ferropenia y que se corrigen en el plazo de 4 a 7 días tras la administración de hierro.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de AF moderada o severa es relativamente sencillo. Se caracteriza por un volumen corpuscular medio (VCM) bajo, disminución del nivel de ferritina, descenso del hierro sérico, aumento de su capacidad de transporte, elevación de los niveles de porfirina eritrocitaria, aumento del ancho de distribución eritrocitaria (RDW, por su sigla en inglés) y aumento en la concentración de hemoglobina tras la administración de hierro. Sin embargo, los casos leves, que son los más frecuentes, constituyen un reto diagnóstico, ya que los valores de déficit leve y los normales muchas veces se solapan. En forma general, una historia clínica compatible, unos exámenes hematológicos sencillos y un ensayo terapéutico son suficientes para realizar el diagnóstico, aunque en ocasiones se precisan análisis más exhaustivos. Los autores decidieron dividir las pruebas diagnósticas en dos tipos: unas consideradas de pesquisa y otras confirmatorias de déficit. Entre las primeras se incluyen la hemoglobina (Hb), el volumen corpuscular medio, la hemoglobina corpuscular media (HbCM) y el RDW. Se considera que un paciente presenta anemia si la Hb es inferior al 95% del valor para su edad y sexo; si la Hb aumenta un gramo o más durante la realización de una prueba terapéutica con hierro, aunque su valor inicial fuese "normal" (porque esto supone que la producción de Hb estaba restringida por falta de hierro); y si la Hb disminuyó un gramo o más respecto de los valores seriados de Hb para un sujeto determinado. La disminución del VCM sugiere anemia ferropénica, aunque también puede ocurrir en la talasemia minor y en la anemia relacionada con procesos infecciosos o enfermedades crónicas. Se considera que existe microcitosis cuando el VCM es menor del correspondiente al 95% para su edad y sexo. Los valores normales del VCM varían con el desarrollo. La HbCM sufre cambios semejantes al del VCM durante el desarrollo y en las carencias de hierro, pero en la anemia severa su disminución puede ser mayor que la del VCM. Los valores considerados normales en la población pediátrica oscilan entre 24 y 33. El RDW es un índice de la variación del tamaño de los eritrocitos y puede detectar grados sutiles de anisocitosis. Es un medio sensible para determinar poblaciones normales de glóbulos rojos. En niños normales su valor varía entre 11.5% y 14.5%. Su aumento parece ser la manifestación hematológica más precoz del déficit de hierro. Además, puede ser útil para diferenciar la AF de la talasemia, ya que en ésta el RDW es normal. Un VCM disminuido junto con un aumento del valor de RDW es muy sugestivo de deficiencia de hierro, y cuando se acompaña de un aumento de la protoporfirina eritrocitaria puede ser considerado diagnóstico. Si los datos de la historia clínica son sugestivos de déficit de hierro pero la anemia es leve (Hb

Ensayo terapéutico

La evidencia más clara del déficit de hierro es un aumento de la concentración de Hb luego de su administración. Por lo tanto, puede estar justificado un tratamiento con hierro oral en todos los

niños cuya concentración de Hb esté por debajo del percentilo 10 para la edad, si su historia clínica no orienta hacia la presencia de otras patologías. Se administra hierro a una dosis de 3 mg/kg en forma de sulfato ferroso una vez al día antes del desayuno. Un aumento de 1 g/dl o más en la concentración de la hemoglobina se considera diagnóstico de anemia ferropénica y justifica la continuación del tratamiento durante dos o tres meses más. El ensayo terapéutico no se debe continuar más de un mes si la concentración de Hb no mejora, y puede obviar la necesidad de realizar exámenes de laboratorio costosos.

Exámenes diagnósticos confirmatorios del déficit de hierro

Los niveles de hierro sérico están sujetos a una gran variabilidad ya que, a partir de los tres años de vida, la sideremia varía a lo largo del día y entre los días en un mismo individuo. Los valores normales de referencia oscilan alrededor de 70-80 µg/dl, considerándose la cifra de 30 µg/dl como el límite inferior de la normalidad. La capacidad total de fijación del hierro (CTFH) presenta menores variaciones biológicas que el hierro sérico y aumenta cuando éste disminuye. Su valor normal es de 250-400 µg/dl. El índice de saturación de la transferrina (IST) es el cociente entre el hierro sérico y la CTFH, y se encuentra disminuido en las ferropenias. Su valor es claramente patológico por debajo del 7%-10%, y existe una zona intermedia entre estos valores y el 16% en la que se solapan los valores normales y la ferropenia. La protoporfirina eritrocitaria (PE) es de gran interés porque la técnica es simple, requiere poco tiempo y una pequeña muestra de sangre. La PE se acumula en los hematíes cuando no hay suficiente hierro disponible para combinarse con la protoporfirina para formar el heme. El valor límite superior de la normalidad es de 30 a 35 µg/dl de sangre o de 70 a 100 µg/dl de hematíes. Su valor está aumentado en la intoxicación por plomo y en pacientes con infecciones o enfermedad inflamatoria. En el déficit de hierro, rara vez aumenta por encima del doble de su valor normal. El valor del cociente PE/Hb superior a 2.8 microgramos/g de Hb es sugestivo de ferropenia. La determinación de ferritina permite la valoración de los depósitos de hierro. Sus valores normales oscilan entre 10 y 200 ng/dl, y su disminución por debajo de estos valores indica ferropenia a cualquier edad. La deficiencia de hierro es la única causa que produce niveles bajos de ferritina; sin embargo, aumenta en caso de infecciones agudas, enfermedad crónica o hepatopatías, en forma independiente de los depósitos de hierro. Por lo tanto, en estas circunstancias puede existir déficit de hierro con cifras normales o altas de ferritina. En estos casos la determinación de ferritina puede ser útil si se toman valores de referencia más elevados (> 30 µg/dl). La concentración sérica del receptor de transferrina refleja el número de receptores en los eritrocitos inmaduros y en la mayoría de los casos refleja también la tasa de eritropoyesis de la médula ósea. Una ventaja es que permanece normal en las enfermedades crónicas si no hay déficit de hierro y puede ser útil en pacientes con sospecha de deficiencia de hierro y que presentan valores normales de ferritina. Algunos autores han cuestionado su utilidad, sin embargo es un método útil junto con otras determinaciones de deficiencia de hierro. La determinación de la concentración de la Hb de los reticulocitos es barata y de obtención rápida. Permite la detección de la deficiencia de hierro en estadios precoces cuando los índices eritrocitarios son todavía normales, pero los depósitos están vacíos hasta el punto de afectar la eritropoyesis e inducir la producción de un porcentaje determinado de reticulocitos con un contenido disminuido de Hb. Parece ser un indicador precoz de la respuesta al tratamiento con hierro, aunque se necesitan más estudios para determinar su utilidad en niños.

Estadios evolutivos del déficit de hierro

La AF se desarrolla como resultado final de una serie de estadios: una depleción de los depósitos de hierro, caracterizada por una disminución de la ferritina sérica, que refleja la concentración de los depósitos férricos en hígado, bazo y médula ósea; la disminución del hierro de transporte, reflejado por una disminución en el hierro sérico y un aumento en su capacidad de transporte. Estos cambios resultan en un descenso de la saturación de la transferrina; y disminución de la producción de hemoglobina, caracterizada por un aumento de PE, aumento de los receptores séricos de transferrina y el desarrollo gradual de anemia, microcitosis y anisocitosis (descenso de la Hb y del VCM y aumento del RDW).

Diagnóstico diferencial

Los diagnósticos diferenciales principales incluyen la infección aguda o la inflamación, las enfermedades inflamatorias crónicas, la talasemia menor y la deficiencia de ácido fólico.

Tratamiento

El objetivo básico es eliminar el factor causante (malabsorción, infecciones, alimentación inadecuada, etc.). Las transfusiones son raramente necesarias, ya que la situación clínica, en general, permite comenzar el tratamiento con hierro. La transfusión de concentrados de hemáties está indicada únicamente cuando la anemia es muy intensa o cuando una infección sobreagregada pueda dificultar la respuesta. El tratamiento de elección de la AF consiste en la administración de un compuesto de sales ferrosas por vía oral, siendo la de sulfato ferroso la más empleada. Otras sales como fumarato, lactato, gluconato, glucamato y succinato son igualmente eficaces. La dosis es de 4.5 a 6 mg/kg/día de hierro elemental, repartido en tres tomas, treinta minutos antes de las comidas, y debe mantenerse hasta la normalización de la concentración de Hb (que ocurre a las 3 a 4 semanas) y prolongarse dos a tres meses más para lograr la restitución de los depósitos de hierro (2 a 3 meses). La vitamina C y las proteínas animales (carnes, pescados, productos avícolas) potencian la absorción intestinal del hierro, mientras que el calcio y otros compuestos presentes en mayor cantidad en las leches artificiales que en la materna, inhiben su absorción. Los efectos secundarios son poco frecuentes en los niños e incluyen anorexia, náuseas, vómitos, epigastralgia; se relacionan con la cantidad de hierro elemental y no con el tipo de preparado. Son frecuentes las deposiciones negras y la tinción oscura de los dientes, que puede prevenirse con el cepillado luego de las tomas. La disminución de la dosis o su administración junto con las comidas suele mejorar la tolerancia cuando existe intolerancia gástrica. La falta de respuesta al tratamiento oral puede deberse a fallo en la administración del hierro, a una dosis inadecuada, a un preparado ineficaz, a la pérdida persistente o no detectada de sangre, al diagnóstico incorrecto, a la presencia de una enfermedad coexistente que interfiera con la absorción o utilización de hierro, o a un trastorno en la absorción intestinal. La respuesta al tratamiento con hierro por vía parenteral – intravenosa o intramuscular– no es ni más rápida ni más completa que por la vía oral. El hierro por esta vía debería estar reservado para situaciones específicas, como el fracaso con la administración oral de hierro (los padres fracasan en administrarlo o los niños rehúsan tomarlo); la presencia de una enfermedad intestinal grave, en la cual el empleo de hierro por vía oral pueda agravar la patología de base; la intolerancia al hierro oral; o malabsorción intestinal. El compuesto más empleado es el hierro-dextrano. La dosis a administrar es 2.5 mg/kg de hierro elemental por cada gramo por decilitro de aumento en la Hb que se quiera conseguir, más 10 mg/kg para la restitución de los depósitos. La dosis se reparte en inyecciones cada 3 a 4 días, sin exceder 0.1 ml/kg/dosis.

Respuesta clínica y hematológica

A partir del cuarto día de tratamiento, se observa un aumento de Hb de 0.25 a 0.4 g/dl o del hematocrito de 1% por día, y las cifras se normalizan a la tercera o cuarta semana. La mejoría clínica es igualmente muy rápida, observándose ya en los primeros días un aumento en el apetito a la vez que disminuyen otros síntomas generales. No obstante, el tratamiento debe continuarse durante dos a tres meses para lograr la restitución de las reservas de hierro. La reticulocitosis se comienza a observar a las 48 a 72 horas de iniciado el tratamiento, y es máxima entre el quinto y el séptimo día. Se realizan controles periódicos de hemograma hasta la normalización de la Hb, al finalizar el tratamiento y posteriormente a los seis meses posteriores.

Prevención

El riesgo de AF es mayor durante el período de lactancia, entre los 6 y los 18 meses de vida, debido al bajo aporte de hierro en la dieta y al aumento de las necesidades por el crecimiento acelerado en esta época de la vida. Las reservas de hierro en el recién nacido son suficientes para cubrir sus necesidades durante los primeros cuatro a seis meses en el niño nacido a término y hasta los dos meses en el recién nacido de pretérmino. Para prevenir estados de AF durante el primer año de vida, el *Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría* recomienda la suplementación con hierro, comenzando no más allá del cuarto mes en el recién nacido a término y del segundo mes en los pretérmino, debiendo continuarse al menos durante el primer año. En los niños alimentados con lactancia materna, el mejor método para aumentar el aporte de hierro es la administración de cereales enriquecidos a partir del cuarto mes. Otra alternativa son los suplementos orales, y se recomienda 1 mg/kg/día en los recién nacidos a término y 2 mg/kg/día en los pretérmino. Además, se aconseja aumentar las dosis a 3 mg/kg/día en el recién nacido de pretérmino que pesa entre 1 000 y 1 500 g; y a 4 mg/kg/día en el que pesa menos de 1 000 g. En los niños alimentados con leche adaptada, se utilizarán fórmulas enriquecidas con hierro y, a partir del cuarto mes, introducción en la dieta de cereales enriquecidos. Las siguientes medidas

dietéticas aumentan la absorción del hierro: Fomentar la lactancia materna al menos durante los primeros cuatro a seis meses, ya que a pesar de que aporta baja cantidad de hierro (0.3 a 0.5 mg/dl), posee una alta biodisponibilidad y se absorbe hasta un 50%. Si no es posible la lactancia materna, utilizar fórmulas lácteas fortificadas durante el primer año, ya que aportan seis veces más hierro que las fórmulas no fortificadas y la leche entera de vaca. Al introducir alimentos sólidos en la dieta utilizar cereales enriquecidos con hierro, y posteriormente incorporar una dieta rica en frutas, carne y pescado. Evitar la introducción de leche de vaca durante el primer año, ya que tiene bajo contenido y baja biodisponibilidad de hierro, y se ha descrito como causa de hemorragias ocultas en las heces durante dicho período. Restringir la cantidad de leche de la dieta a partir del sexto mes de vida a 500 ml/día, con lo que se limita un alimento con bajo aporte de hierro, que además es rico en calcio y fósforo (quelantes del hierro) y que puede ser reemplazado por otros nutrientes con mayor contenido de hierro. Con estas recomendaciones, se pudo lograr una disminución notable de la prevalencia de la AF durante los primeros años de la vida.

Autoevaluación de Lectura

En relación con la anemia ferropénica:

- A. El ensayo terapéutico con hierro se debe realizar siempre durante dos a tres meses.**
- B. La protoporfirina eritrocitaria habitualmente aumenta a valores mayores que el doble de lo normal en niños con déficit de hierro.**
- C. El riesgo de anemia ferropénica es mayor durante el período de lactancia.**
- D. La respuesta al tratamiento con hierro por vía parenteral es más rápida y completa que aquella alcanzada con la vía oral**

Respuesta Correcta

● ABORDAJE CLINICO Y TERAPEUTICO DE LA NEFROPATIA EN LA ENFERMEDAD DE FABRY

Bérgamo, Italia

Un espectro de opciones terapéuticas, utilizadas en conjunto con el tratamiento de reemplazo enzimático, puede tener efectos beneficiosos sobre las manifestaciones renales de la enfermedad de Fabry.

Acta Paediatrica 92(Supl. 443):9-13, Dic 2003

Autores:

Schiepati A y Remuzzi G

Institución/es participante/s en la investigación:

Clinical Research Center for Rare Diseases, Aldo e Cele Daccò, Ranica; Mario Negri Institute for Pharmacological Research and Division of Nephrology and Dialysis, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bérgamo, Italia

Título original:

[Proteinuria and its Consequences in Renal Disease]

Título en castellano:

Proteinuria y sus Consecuencias Sobre la Enfermedad Renal

Introducción

Está reconocido que el compromiso renal en la enfermedad de Fabry es una característica principal de ésta desde que fuera inicialmente descrito en 1898. El sello clínico distintivo en pacientes con esta patología es la insuficiencia renal progresiva y la proteinuria, que puede llegar a valores

nefróticos en hasta el 20% de los afectados. La patología renal se caracteriza por la presencia de células epiteliales vacuoladas en los glomérulos y en los túbulos distales que se deben a la inclusión de material lipídico dentro de estas células. Estas lesiones precoces resultan en esclerosis glomerular, atrofia tubular y fibrosis intersticial. Este panorama se asemeja al patrón histológico típico de la mayoría de las glomerulopatías progresivas, lo que sugiere que la enfermedad de Fabry puede compartir mecanismos comunes de progresión con estas patologías. En el presente artículo los autores reseñan los mecanismos de progresión en las enfermedades renales crónicas y comentan cómo esta progresión puede evitarse.

Progresión de las enfermedades renales crónicas

El curso clínico de la mayoría de las enfermedades renales crónicas proteinúricas se caracteriza por una progresión inexorable hacia la falla renal en estadio terminal, que se halla generalmente asociada con evidencia histológica de esclerosis glomerular y de fibrosis intersticial. Diversos estudios en animales y en humanos sugieren que esta progresión puede deberse a factores que no están relacionados con la actividad de la enfermedad inicial, como la hipertensión sistémica e intraglomerular, la hipertrofia glomerular, la hiperlipidemia y la precipitación intrarrenal de fosfato cálcico. Las estrategias terapéuticas destinadas al tratamiento de estos factores deberían ser exitosas para prevenir o disminuir al mínimo un mayor daño renal. La hipertensión glomerular se demostró en varios modelos animales de enfermedad renal progresiva y se observó en forma indirecta en humanos. Puede ser consecuencia de hipoperfusión glomerular, como en la diabetes mellitus, o una respuesta compensadora a la pérdida de nefrones para mantener la tasa de filtración glomerular. En las ratas, cuando se reduce la masa renal, los nefrones remanentes se hipertrofian, la resistencia arteriolar disminuye y aumenta el flujo sanguíneo glomerular. La presión intraglomerular y la cantidad de filtrado formado por cada nefrón individual se incrementan debido a que el tono de la arteriola aferente disminuye más que el tono de la eferente. Sin embargo, estos cambios hemodinámicos adaptativos pueden ser deletéreos a largo plazo y los tratamientos que limitan estos cambios reducen el daño histológico y enlentecen el descenso de la tasa de filtración glomerular con el tiempo. La hipertensión intraglomerular puede alterar la selectividad basada en el tamaño de la barrera glomerular mediante el agrandamiento de los poros glomerulares, mecanismo que está mediado en parte por la angiotensina II y que conduce a la filtración anormal de proteínas a través de los glomérulos enfermos. Las proteínas son luego reabsorbidas por las células tubulares proximales en donde se acumulan y contribuyen a las lesiones intersticiales. Los mecanismos propuestos por los cuales la filtración anormal de proteínas contribuye al daño renal incluyen la regulación positiva de genes que codifican mediadores vasoactivos e inflamatorios, la lesión tubular directa con la consiguiente extravasación de los contenidos celulares en el intersticio, la toxicidad mesangial y la derivada de proteínas específicas, como la transferrina y hierro. Tanto *in vivo* como *in vitro*, la sobrecarga de proteínas provoca el aumento en la síntesis de mediadores inflamatorios como la endotelina-1, citoquinas quimiotácticas para monocitos y linfocitos T y osteopontina. Su acumulación en el intersticio puede inducir la proliferación de fibroblastos, el aumento en la síntesis de matriz e inflamación, que a la larga conducen a la aparición de daño renal cicatrizal. Los componentes del sistema de complemento filtrados también pueden contribuir al proceso de lesión intersticial. En forma adicional, la filtración del complejo hierro-transferrina causa la liberación de hierro libre en el lumen tubular, que puede inducir daño tubular como resultado de la formación de radicales hidroxilo. La importancia de la función de selectividad basada en el tamaño de la barrera glomerular en la progresión de la nefropatía crónica también fue sugerida por datos en animales y en humanos, en los que se mostró que las drogas que limitan la filtración de proteínas a través de membrana glomerular limitan o detienen la lesión renal. Además del efecto sobre la permeabilidad de la barrera glomerular, el incremento en la presión capilar glomerular y la hipertrofia del glomérulo pueden ser tóxicos en forma directa para el endotelio mediante el incremento del estrés de la pared, lo que causa la acumulación de macromoléculas (inmunoglobulinas, complemento y fibrinógeno) en el espacio subendotelial, en donde pueden estrechar el lumen capilar, conduciendo de esta forma a la disminución de la perfusión y filtración glomerular. El aumento en el estrés de la pared también estimula a las células mesangiales para producir citoquinas inflamatorias y matriz, reduciendo en consecuencia el área de filtración capilar. El exceso de angiotensina II tiene un papel principal en el proceso que conduce al desarrollo de cicatrices renales, ya que induce la vasoconstricción preferencial de la arteriola eferente, con lo cual aumenta la presión glomerular, y además tiene un papel directo en la alteración de la permeabilidad glomerular a las proteínas. También ocasiona varios efectos no hemodinámicos como la inducción de la liberación de

citoquinas, la activación macrofágica, la proliferación de las células mesangiales y la formación de matriz mesangial. Datos experimentales muestran que la carga de colesterol induce lesión glomerular, y las drogas que reducen los niveles séricos de lípidos enlentecen la progresión de la enfermedad. Los mecanismos por los cuales esto ocurre no se comprenden en su totalidad, pero incluyen el aumento de la presión intraglomerular y el depósito de lípidos mesangiales que estimulan la proliferación de células mesangiales y la producción de citoquinas inflamatorias. En los seres humanos, los beneficios del descenso en los niveles de lípidos sobre la progresión en las enfermedades renales crónicas no están probados, y los pocos estudios disponibles son contradictorios. El beneficio de la corrección de la acidosis metabólica para impedir la progresión de la enfermedad renal crónica no está probado en seres humanos, aunque en estudios en animales la acumulación intersticial de iones amonio activa el sistema del complemento e induce lesiones tubulointersticiales, las cuales se ven limitadas por tratamientos que incrementan el valor del pH. La tasa de excreción de proteínas urinarias está estrechamente relacionada con el descenso en la filtración glomerular en nefropatías crónicas diabéticas y no diabéticas. En dos estudios diferentes, Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD, por su sigla en inglés) y Eficacia de Ramipril en la Nefropatía (REIN), la proteinuria fue el factor predictor independiente más fuerte de los resultados renales en el análisis multivariado. Otros factores asociados con descenso más rápido en la filtración glomerular fueron la mayor presión arterial, los niveles de colesterol HDL más bajos, la transferrina y el tabaquismo.

Detención de la progresión de la nefropatía crónica

El control estrecho de la presión arterial, la reducción de la proteinuria y la inhibición del sistema renina-angiotensina son herramientas potentes para la mejoría de los resultados en pacientes con enfermedad renal crónica. En el estudio MDRD, los autores de dicho trabajo mostraron que la protección en relación con la falla renal alcanzada por la reducción en los niveles de presión arterial fue dependiente de la extensión de la proteinuria inicial, por lo que recomendaron mantener una presión arterial inferior de 125/75 mm Hg en pacientes con valores de proteinuria mayores de 1 g/día y menores de 130/80 mm Hg con valores entre 0.25 y 1 g/día. Sin embargo, los autores del presente artículo recomiendan tener extremo cuidado en no reducir los niveles por debajo de 100/70 mm Hg, ya que varios estudios demostraron que un descenso excesivo en la presión arterial puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares, renales o ambos (efecto con forma de curva en J). Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II demostraron ser renoprotectores en la nefropatía crónica diabética y no diabética. Esto puede ser secundario a su mejor efecto antiproteinúrico en comparación con otros agentes antihipertensivos a niveles comparables de control de la presión arterial. La adición de una dieta escasa en sodio y/o de un diurético mejoran las acciones antiproteinúricas de los inhibidores del sistema renina-angiotensina. Los resultados de un estudio clínico reciente mostraron que la combinación de un inhibidor de la ECA con un antagonista de los receptores de la angiotensina II ofrece mayor protección renal en comparación con la obtenida con cada droga por separado en pacientes con nefropatías crónicas. Aunque el papel de los agentes hipolipemiantes no está claramente definido en la enfermedad renal crónica, se aconseja su uso para reducir el elevado riesgo cardiovascular asociado con la insuficiencia renal. También se recomienda el cese del tabaquismo, el control glucémico estricto y la corrección de la acidosis metabólica. A pesar de los efectos beneficiosos de la restricción proteica de la dieta sobre la hemodinamia glomerular y los resultados renales a largo plazo en la mayoría de los estudios efectuados en animales, los estudios clínicos fallaron en apoyar en forma clara su uso en seres humanos. Un metaanálisis de 13 ensayos aleatorizados y 11 ensayos no aleatorizados halló sólo un beneficio pequeño en los primeros. Aunque se necesitan estudios adicionales, parece razonable aconsejar una ingesta proteica dietaria de 0.8 g/kg/día en pacientes con enfermedad renal crónica.

Abordaje con múltiples drogas

En la enfermedad de Fabry, la piedra angular en la estrategia para detener la progresión del compromiso renal en estos pacientes es la terapia con reemplazo enzimático. Ensayos controlados con placebo mostraron que el tratamiento de reemplazo durante seis meses con alfa-galactosidasa A se asoció con mejoría en la arquitectura glomerular y reducción de los depósitos de glucolípidos en los riñones. Esta terapia puede iniciarse en pacientes con enfermedad avanzada, es decir, con un número significativo de glomérulos esclerosados o con cambios crónicos, lo que es improbable que sea revertido por el reemplazo enzimático. Los autores instauraron un tratamiento en etapas para los pacientes con nefropatías crónicas y proteinuria. El primer paso es la

administración de un inhibidor de la ECA, titulado hasta la dosis máxima tolerada, con control de creatinina y potasio con cada incremento. Si las metas de presión arterial y proteinuria no se alcanzan, se agrega un antagonista del receptor de angiotensina II, nuevamente con una titulación cuidadosa de la dosis. En esta etapa, casi todos los pacientes también ya recibieron diuréticos. Si la presión arterial todavía no alcanza los valores óptimos, se agrega verapamilo o diltiazem y la hiperlipidemia se trata con estatinas. Los pacientes con enfermedad de Fabry podrían beneficiarse también con este espectro de opciones terapéuticas usadas en conjunto con la terapia de reemplazo enzimático.

Autoevaluación de Lectura

En relación con la proteinuria y la enfermedad de Fabry:

- A. La enfermedad de Fabry se caracteriza por el depósito intrarrenal de calcio.**
- B. No se aconseja el uso de agentes hipolipemiantes porque no demostraron beneficios en el riesgo cardiovascular ni en la progresión de la enfermedad renal.**
- C. El tratamiento de reemplazo enzimático es la piedra angular para detener la progresión del compromiso renal de la enfermedad de Fabry.**
- D. La proteinuria raramente se presenta en la nefropatía que acompaña a la enfermedad de Fabry.**

Respuesta Correcta

● DESTACAN LOS LIMITES ACTUALES PARA LAS EVALUACIONES ECONOMICAS DE SALUD EN LOS NIÑOS

Filadelfia, EE.UU.

El presente estudio de revisión destaca los límites actuales para la capacidad de efectuar y evaluar análisis económicos de costo y beneficio de manera adecuada en las acciones dirigidas a los niños.

Pharmacoeconomics 22(2):71-81, 2004

Autores:

Keren R, Pati S y Feudtner Ch

Institución/es participante/s en la investigación:

General Pediatrics, The Children's Hospital of Philadelphia and the University of Pennsylvania, Filadelfia, EE.UU.

Título original:

[The Generation Gap: Differences Between Children and Adults Pertinent to Economic Evaluations of Health Interventions]

Título en castellano:

La Brecha Generacional. Diferencias entre Niños y Adultos Referidas a las Evaluaciones Económicas de las Acciones de Salud

Introducción

¿Cómo deberían influir las diferencias entre niños y adultos en el diseño y la interpretación de los análisis económicos en los programas relacionados con la salud? Los niños no son simplemente adultos pequeños. Comparados con los adultos, difieren en el desarrollo de su anatomía, fisiología y capacidades cognitivas, en sus circunstancias y ubicación en la sociedad, y en su sentido y valor en las diferentes culturas. En el siglo XX, intensas investigaciones científicas y debates sociales de dichas diferencias entre niños y adultos revolucionaron la manera de tratar a los infantes en los sistemas médicos, educacionales, políticos y legales. Sin embargo, en la realidad de los estudios de costo y efectividad de las acciones sanitarias, el verdadero lugar de las necesidades y datos especiales de los niños, se encuentran relativamente poco investigados.

1. Biología distinta que produce impacto divergente

Las obvias diferencias entre niños y adultos provienen de su distinta configuración biológica, que va desde la anatomía de sus huesos hasta su fisiología celular. Dichas diferencias biológicas tienen varias implicancias mayores para el diseño y la evaluación de los análisis económicos. En primer lugar, los resultados de las evaluaciones de costo y efectividad focalizadas en los adultos no pueden ser fácilmente trasladados a los niños, debido a que dichos costos y la efectividad de los programas de salud y las acciones pueden variar considerablemente. En la evaluación de los productos farmacéuticos, las diferencias en las dosis de medicación y en los perfiles de riesgos y beneficios, pueden hacer variar la influencia de los costos y beneficios de la droga. Al analizar estrategias de cuidado o programas de salud para patologías que afectan tanto a niños como a adultos tales como la diabetes, las divergencias en los dispositivos, los tests de diagnóstico y el personal involucrado en el cuidado de los infantes, pueden producirse diferencias significativas en los costos y los efectos. En segundo lugar, ciertas acciones médicas o medioambientales pueden producir beneficio o daño desproporcionado entre los niños en comparación con los adultos. La introducción de bolsas protectoras con aire (*air bags*) para el pasajero del asiento delantero, con el objetivo de prevenir lesiones en los accidentes vehiculares, ha producido daño desproporcionado en los niños. Si bien dichas *air bags* delanteras parecen disminuir el riesgo de mortalidad entre los adultos en aproximadamente 10% a 15%, la evidencia sugiere que aumentan la mortalidad entre los niños, particularmente para aquellos que no se encuentren sujetos o lo estén en forma inadecuada en el asiento delantero. Los mecanismos de lesión parecen estar relacionados con la corta estatura, que coloca su cabeza y cuello en la zona de desplazamiento de la rápidamente inflable bolsa protectora. El mayor riesgo de mortalidad para los niños sentados frente a estos dispositivos afecta en forma negativa el incremento del costo relacionado con la efectividad de las *air bags* dobles, en comparación con las delanteras únicas. Por el contrario, otras acciones son desproporcionadamente beneficiosas para los niños. Ellos son los primeros beneficiarios de los programas para fortificar los cereales con ácido fólico, ya que previene los defectos de cierre del tubo neural atribuibles a deficiencia de folato materno o a alteraciones del metabolismo. Por otro lado, una dieta rica en folatos podría enmascarar los signos tempranos de una anemia perniciosa en el adulto, permitiendo que la enfermedad progrese hacia la lesión neurológica irreversible.

2. Dificultades para establecer los valores de salud y sus beneficios para los niños

La implementación de instrumentos seguros y confiables para determinar los valores en salud y los beneficios para los niños de distintas edades y enfermedades, es bastante improbable. Sin embargo, las respuestas indirectas no confiables, y la premisa subyacente de que el análisis de las evoluciones de salud debería incorporar las perspectivas de los pacientes afectados, requieren que cuando sea posible se seleccionen instrumentos y, de ser necesario, sean desarrollados para evaluar dichos valores en salud y los beneficios provenientes directamente de los niños. Muchos estudios recientes han sugerido que esa circunstancia es preferible y realizable. La disponibilidad de instrumentos válidos y confiables desarrollados para los adultos y adaptados para los niños mayores, tales como el Índice de Beneficios en Salud y la Escala de Calidad de Vida, harán más simple en el futuro representar adecuadamente las preferencias en las evaluaciones económicas de las acciones sanitarias.

3. Dependencia de los otros

Los niños son típicamente más dependientes de sus tutores y otros miembros de la familia que los adultos. Comenzando con el cuidado necesario para cumplimentar todas las necesidades básicas de los recién nacidos, se espera que empleen 2 décadas para tornarse gradualmente cada vez más independientes del cuidado proporcionado por los adultos. Por lo tanto, al evaluar las acciones sanitarias enfocadas en los niños, los analistas deben considerar cuidadosamente los objetivos de los estudios. Si las evaluaciones económicas se efectúan a partir de la perspectiva social, debe ser considerada la extensión en la que están afectados sus cuidadores por las acciones dirigidas a los niños, tanto en términos de utilidad global como de costo. Actualmente, no existen criterios explícitos para guiar las evaluaciones frente a cuáles relaciones de dependencia son lo suficientemente importantes como para requerir su incorporación en las evaluaciones económicas.

4. Desarrollo, momento de la intervención e impacto

A medida que el niño se desarrolla, su vulnerabilidad a las exposiciones perjudiciales y su capacidad para beneficiarse con las acciones de salubridad varía, por lo que al evaluar el costo y la

efectividad de las intervenciones focalizadas en los infantes, es importante comprender el contexto temporal de estadio del desarrollo. Para retener la relación entre el momento de la acción y las evoluciones subsecuentes, el modelo de decisión para el costo y el beneficio debe tener en cuenta la probabilidad de que a un niño se le diagnostiquen, por ejemplo, alteraciones auditivas a los 6 meses de edad y que se le proporcionen los tratamientos adecuados hacia los 12 meses de vida, o para cuando el nivel de lenguaje del infante sea el adecuado para el ingreso escolar.

5. Retraso para evoluciones clave

La secuencia temporal es también un hecho clave para la determinación del impacto de las acciones en los niños, debido a que la mayoría de las evoluciones más importantes, tales como el lenguaje y las capacidades cognitivas, están programadas para desarrollarse años o décadas luego de la mayor parte de las intervenciones pediátricas. Por lo tanto, los períodos de largo plazo son potencialmente la elección más adecuada para la evaluación de la mayoría de las acciones pediátricas de cuidado primario. El impacto, por ejemplo, sobre el crecimiento de los corticoides inhalados, utilizados con frecuencia para el manejo del asma, puede ser determinado en el corto plazo por medición de la velocidad de crecimiento, si bien se establece mejor con la constatación del peso en la edad adulta.

6. Duración de la dependencia

La elección del horizonte de tiempo adecuado para un estudio no es sólo una decisión técnica, sino también una elección entre valores competitivos, elección que no está todavía guiada por un claro consenso social. Actualmente las prácticas varían, aun cuando las acciones en estudio sean similares. Por ejemplo, se han utilizado estudios sobre el impacto de la terapia intensiva en pacientes adultos con trastornos cardíacos, determinándolo desde días o semanas hasta unos pocos meses en su mayoría. Por el contrario, las evaluaciones en las unidades de terapia intensiva neonatal han seguido a los niños por períodos que variaban de 1 a 15 años, con el objetivo de retener el impacto de las discapacidades que pudieran persistir durante la adultez. Evidentemente, para que los estudios sean comparables, los períodos de tiempo también deberían serlo, con el objetivo de que los costos y el impacto sobre la salud no sean subestimados debido a cortos períodos de seguimiento.

7. Distintas formas de productividad

El *Panel sobre Costo y Efectividad en Salud y Medicina* recomienda que sean incluidos los cálculos de los costos y la productividad asociados con la morbilidad, y sean colocados en el denominador del índice de costo y efectividad. Dicho panel reconoció, sin embargo, que existen ciertas situaciones en que los costos y la productividad están incluidos en el numerador de dicho índice más que en el denominador, como por ejemplo cuando los efectos de la productividad relacionados con la reducción de la mortalidad pueden ser parte de un particular interés. Si bien esos análisis no son considerados evaluaciones referenciales de los casos, y por lo tanto no pueden ser comparados con otros análisis, son sin embargo comunes, particularmente en la literatura pediátrica, y pueden proporcionar información de utilidad para los médicos y los formadores de opinión. Las evaluaciones económicas dirigidas a los niños necesitan buscar más allá de la estrecha concepción de productividad orientada hacia los adultos, que se focalizan solamente en dichas formas de producción y que se compensan mediante el pago de un salario o algún otro beneficio.

8. Distintas oportunidades vividas

Las diferencias entre los niños y los adultos también pueden plantear importantes consideraciones éticas. Una de ellas proviene del simple hecho de que los niños han vivido unos pocos años, o una pequeña proporción de la extensión de la vida normal de los adultos. Esta diferencia, que se puede manifestar como la oportunidad de haber experimentado la vida, no se toma generalmente en cuenta en los análisis de costo y efectividad. Por ejemplo, una acción que agregue 5 años de vida a un niño de 5 años de edad y a un adulto de 50 años, duplica la expectativa infantil de vida, pero solamente aumenta dicha expectativa de vida del adulto en 10%. Focalizándose sobre los años futuros ganados de vida, sean ajustados de acuerdo con la calidad de vida o no, los análisis de costo y efectividad pueden obviar totalmente las oportunidades disímiles del pasado y las experiencias de vida. Esta disimilitud de oportunidades pasadas, evaluadas solamente de acuerdo con el número de años vividos, puede ser considerada un tipo de inequidad social de asignación de recursos, que puede ser revertida determinándole mayor prioridad a las acciones para asistir a las personas más jóvenes.

9. Disparidades de nivel socioeconómico

La falta de consenso metodológico frente a la consideración de equidad y justicia retributiva para elegir entre distintos programas, constituye un sustancial y obligatorio desafío para los analistas de prácticas y para los formadores de opinión, especialmente frente a las normas que impactan en los niños. Si bien pueden emplearse consideraciones legales, éticas u otras formas relevantes de análisis para compensar el fracaso de los estudios económicos en lograr objetivos de equidad, dichos análisis suplementarios pueden no recibir nunca la atención que merecen, por lo que se requieren con urgencia soluciones técnicas para luchar contra esas desigualdades.

10. Falta de derechos civiles para las compensaciones legales

Los niños se encuentran impedidos de solicitar compensaciones legales por sus capacidades cognitivas limitadas, y por normas que regulan la determinación de la edad para la obtención de todos los derechos de procedimiento legales. Por lo general los padres gestionan por sus niños, ¿pero es esta solicitud por tutelaje, motivada por el altruismo, apropiada en su focalización, o adecuada para la evolución de acuerdo a lo que sería el propio pedido del niño? Es cierto que la mayoría de las sociedades destinan recursos significativos para la educación pública, la salud y el apoyo nutricional de sus niños, si bien aún las disparidades en el crecimiento de los gastos entre generaciones sugieren que los actuales sistemas de solicitud por tutelaje pueden no ser suficientes para impedir la asignación inequitativa de los recursos en las sociedades.

11. Conclusión

La presente revisión, comentan los autores, subraya las principales diferencias entre niños y adultos, destacando hechos específicos confrontados en forma explícita o implícita, para efectuar o emplear análisis económicos de las acciones orientadas a los niños, y comienza a examinar las interrelaciones entre dichas diferencias. Los hechos revisados en el ensayo son también importantes, agregan, para la evaluación de las acciones orientadas a los adultos, si bien son específicamente pertinentes para los análisis económicos pediátricos y son de fundamental importancia cuando los formadores de opinión, que deben tomar decisiones de asignación de recursos, tratan de comparar las evaluaciones económicas de las acciones focalizadas en los adultos, con aquellas dirigidas a los niños.

Autoevaluación de Lectura

El aporte materno de folatos, previene en los niños:

- A. los defectos de cierre del tubo neural.*
- B. la enfermedad hemolítica Rh.*
- C. las cardiopatías congénitas.*
- D. todas las patologías anteriores.*

Respuesta Correcta

● EFECTO DE LOS ANTIBIOTICOS EN LA LACTANCIA

Chandigarh, India

Este artículo analiza los aspectos que deben ser considerados cuando se emplean antimicrobianos durante la lactancia.

Postgraduate Medical Journal 80(942):196-200, 2004

Autores:

Mathew JL

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Pediatrics, Advanced Pediatrics Centre, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India

Título original:

[Effect of Maternal Antibiotics on Breast Feeding Infants]

Título en castellano:

Efectos de los Antibióticos Maternos en Niños Alimentados a Pecho

Introducción

El uso de antibióticos es bastante común entre mujeres que amamantan, e implica el potencial pasaje de las drogas a sus hijos. Si bien la mayoría de los fármacos administrados durante la lactancia no provocan daño a los bebés y casi no hay contraindicaciones para el amamantamiento cuando es necesaria la medicación materna, el inicio y continuación de la lactancia en estas circunstancias es un tema controvertido. Por un lado, los riesgos pueden ser sobredimensionados, lo que lleva a la suspensión de una droga necesaria o a la interrupción de la lactancia. En el otro extremo, el uso indiscriminado de medicamentos puede provocar una situación potencialmente riesgosa para el niño. Además, una droga que puede ser segura durante el embarazo puede no serlo en el lactante. Este artículo examina los aspectos de la utilización de terapia antibiótica durante el amamantamiento.

Pasaje de antimicrobianos a través de la leche materna

Los antibióticos constituyen una de las drogas más frecuentemente prescritas en las madres después del parto. Además, de los efectos adversos inmediatos en los bebés algunas drogas pueden tener efectos sobre su crecimiento y desarrollo. Los niños prematuros, con sistemas hepático y renal más vulnerables, presentan un riesgo mayor que los nacidos a término. Debido a que en embarazadas o mujeres que amamantan no se llevan a cabo estudios sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos y a que los ensayos en animales son difíciles de extrapolar a los seres humanos, existe un aspecto ético a considerar cuando se administran en este grupo de pacientes. La mayoría de los componentes de la leche materna son similares a los del plasma y teóricamente todas las drogas tienen el potencial para cruzar desde el plasma materno a la leche. El pasaje de las moléculas depende de los mecanismos usuales que regulan la transferencia a través de las membranas biológicas, principalmente difusión pasiva a través de un gradiente de concentración, transporte activo en contra de un gradiente de concentración y difusión transcelular (difusión entre células adyacentes). Entre éstos, las rutas más importantes son la difusión pasiva de las moléculas a través de las paredes endoteliales de los capilares maternos y el transporte activo. En orden de importancia relativa, los factores que determinan el pasaje de los antibióticos a la leche materna incluyen las propiedades fisicoquímicas de las moléculas, los factores individuales maternos y las variaciones de los lactantes en su capacidad para metabolizar las drogas.

Propiedades fisicoquímicas de las moléculas antibióticas Los antibióticos pueden moverse a través de las membranas biológicas sólo en su estado no ionizado; este movimiento depende del pKa de la molécula, del pH del plasma y del pH de la leche materna, según la ecuación de Henderson-Hasselbach ($\text{pH} = \text{pKa} + \log [\text{base}/\text{ácido}]$). Debido a que el pH de la leche es menor que el plasmático (7.2 versus 7.4, respectivamente), las moléculas de drogas débilmente ácidas como las sulfonamidas y penicilinas se acumulan en altas concentraciones en el plasma, mientras que

aquellas débilmente básicas tales como eritromicina, lincomicina y metronidazol tienden a concentrarse en la leche. De este modo, el grado de ionización de una droga determina en gran medida su tendencia a permanecer en el plasma o en la leche materna. La unión a proteínas de los antibióticos es el segundo factor más importante que determina el pasaje a la leche. La transferencia es mayor en presencia de una baja unión a proteínas plasmáticas. Algunas drogas pueden presentar escasa unión a las proteínas plasmáticas pero unirse a las de la leche, las cuales son cualitativamente diferentes de las primeras. Por ello, aunque los antibióticos lleguen al lactante, hay pocas consecuencias. La vida media de los fármacos también determina la concentración plasmática; aquellos con mayor vida media tienden a acumularse y ser transferidos con respecto a los que se eliminan rápidamente. El peso molecular de la molécula y la solubilidad lipídica son factores contribuyentes menores al proceso global de pasaje de drogas. Teóricamente es posible calcular la cantidad de droga que puede transferirse del plasma materno a la leche mediante el índice de concentración en la leche/concentración en plasma (índice M/P). En general, un bajo índice M/P implica una menor cantidad en la leche. Sin embargo, el índice M/P a menudo no se correlaciona adecuadamente con la cantidad real de la droga en la leche. Su valor mejora si se calcula mediante el área bajo la curva concentración/tiempo (AUC) del fármaco en la leche y en el plasma. La dosis de droga recibida por el lactante es luego calculada a partir de la concentración plasmática materna, el índice M/P del AUC y el volumen de leche ingerido. La dosis en el bebé puede expresarse como porcentaje de la dosis materna. Convencionalmente, se utiliza un punto de corte del 10% como factor indicador para guiar la prescripción de una droga durante la lactancia.

Factores maternos La marcada variación interindividual en la leche materna puede provocar que diferentes madres que reciben la misma dosis de antibióticos transfieran distintas cantidades de droga a sus bebés. Además, hay una significativa variación intraindividual con el tiempo, especialmente en el pH. En efecto, la leche tiende a ser más ácida con la madurez; el calostro tiene un pH de cerca de 7.4, mientras que el de la leche de transición es de casi 7.05. La leche de las madres de bebés prematuros tiene un contenido más alto en proteínas, mientras que la leche proveniente del último seno que succionó el niño tiene un contenido más alto de grasas y mayor pH y puede concentrar las drogas solubles en grasas. También se especuló que el aumento en el flujo sanguíneo mamario provoca mayor liberación de droga en la leche, aunque no se ha establecido su significado. El tejido mamario tiene la capacidad de metabolizar algunos medicamentos tales como las sulfonamidas, lo cual puede alterar la exposición del lactante según si hay o no metabolitos activos.

Factores del niño La distinta capacidad de los lactantes para metabolizar las drogas depende de variaciones en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de moléculas bioquímicas, que a su vez están determinados principalmente por la edad gestacional. Los bebés prematuros presentan una limitación significativa en estos aspectos, especialmente por la inmadurez de los sistemas de aclaramiento renal y hepático. Los niños alcanzan la capacidad metabólica de los adultos sólo en la última parte de la infancia. Del mismo modo, las enzimas que median procesos metabólicos como oxidación y glucuronidación están incompletamente desarrolladas en los neonatos. Otros factores que alteran la absorción incluyen el tiempo de vaciado gastrointestinal, el grado de reflujo gastroesofágico y el área de superficie intestinal relativamente menor. Por último, los efectos colaterales y las reacciones adversas a las drogas no siempre se relacionan con la dosis, ya que a menudo existen reacciones idiosincráticas no predecibles, por lo cual dos lactantes que reciben la misma cantidad de droga pueden comportarse de forma diferente.

Significado clínico del pasaje de antibióticos a la leche materna

En general, los antibióticos tienen el potencial de producir tres problemas potenciales en los lactantes. Primero, pueden modificar la flora intestinal y alterar los mecanismos de defensa, con la consiguiente aparición de diarrea y malabsorción de nutrientes. Segundo, pueden tener efectos directos que pueden estar o no relacionados con la dosis. Por último, los antibióticos pueden alterar e interferir con los cultivos microbiológicos de los bebés en los que se sospecha sepsis. Sobre la base de estos principios, los antibióticos pueden clasificarse en tres categorías: 1) aquellos seguros para la administración en mujeres que amamantan (aminoglucósidos, amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, drogas antituberculosas, cefalosporinas, macrólidos, trimetoprima-sulfametoxazol); 2) aquellos cuyos efectos en los lactantes son desconocidos y deben utilizarse con precaución (cloranfenicol, clindamicina, dapsona, ácido mandélico, metronidazol a bajas dosis, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, penicilinas y tetraciclinas), y 3) las drogas no recomendadas (metronidazol en dosis únicas y altas y quinolonas). Como regla general, es esperable que las drogas de la misma clase se comporten de la misma manera en los lactantes,

aunque la seguridad de un agente no siempre implica que sea igual para otros miembros de la clase. Entre los antibióticos, las cefalosporinas parecen ser las más seguras para cualquier generación y vía de administración; aunque las de tercera generación tienen mayor potencial para alterar la flora intestinal y los agentes individuales varían con respecto a su índice M/P. En forma similar, los macrólidos son también antibióticos seguros, aunque pueden alterar la flora intestinal. Los aminoglucósidos, si bien son transferidos a la leche materna, tienen baja biodisponibilidad oral y no son absorbidos por los lactantes, por lo cual son relativamente seguros. Sin embargo, existe un riesgo potencial de efectos directos evidenciados por la comunicación de un caso de diarrea sanguinolenta en un lactante cuya madre recibía gentamicina y clindamicina (se encontraron ambas drogas en niveles significativos en la leche y la diarrea mejoró cuando se suspendió el amamantamiento temporariamente). Las sulfonamidas son excretadas en la leche, pero esto no tiene riesgos en lactantes sanos nacidos a término. No obstante, se recomienda que sean evitadas en madres de bebés pretérmino, enfermos o en niños con hiperbilirrubinemia o déficit de glucosa-6 fosfato. Con estas excepciones, la Academia Americana de Pediatría (AAP) considera a las sulfonamidas compatibles con la lactancia. La combinación con trimetoprima también es segura. Si bien las penicilinas son comúnmente prescritas en madres que amamantan, no hay evidencias sólidas de su seguridad. Estas drogas tienen el potencial de alterar la microflora intestinal del niño y producir diarrea. Sin embargo, la AAP las considera compatibles con la lactancia. Por el contrario, no se recomienda el uso de quinolonas en mujeres que amamantan, por su riesgo supuesto de artropatía observado en estudios en animales. Además, se observó fototoxicidad con algunas quinolonas durante la exposición a la luz ultravioleta o al sol. Hay un solo informe sobre la administración de ciprofloxacina en una madre, que no produjo efectos adversos en el bebé. No obstante, los fabricantes recomiendan un lapso de 48 horas entre la última dosis de ciprofloxacina y el reinicio de la lactancia. Las tetraciclinas deben evitarse durante la lactancia debido a los posibles riesgos de tinción dental del niño y los efectos adversos sobre el desarrollo óseo. También debe evitarse el uso de metronidazol en una única dosis alta, aunque las dosis convencionales pueden utilizarse con precaución. La isoniacida, si bien es compatible con la lactancia, tiene el potencial de interferir con el metabolismo de ácidos nucleicos y puede provocar hepatotoxicidad en el niño. De este modo, cuando las mujeres que amamantan se encuentran bajo tratamiento con isoniacida, se recomienda el examen regular de los niños en búsqueda de neuritis periférica y hepatotoxicidad. La estreptomocina no tiene riesgo de ototoxicidad en los lactantes debido a su mala absorción intestinal. Hay pocos datos disponibles acerca de etambutol, rifampicina y pirazinamida, pero su uso es compatible con el amamantamiento. Entre los agentes antivirales, son compatibles con la lactancia aciclovir, amantadina y valaciclovir y se desconocen los efectos de los antirretrovirales famciclovir, foscarnet y ganciclovir. Al respecto, el aciclovir es transferido en cantidades insignificantes a la leche materna, pero su poca absorción intestinal lo hace compatible con la lactancia. Debido a que el aciclovir es el metabolito activo del valaciclovir, este último también se considera seguro, aunque no hay estudios disponibles en seres humanos. No hay información disponible con respecto a ganciclovir y aunque famciclovir y foscarnet son detectables en cantidades significativas en la leche, no hay datos acerca de efectos sobre los lactantes. Con respecto a los agentes antimicóticos, el ketoconazol se considera compatible con la lactancia, mientras que se desconocen los efectos del pasaje a la leche materna de fluconazol, flucitosina, itraconazol y terbinafina. Entre las drogas antipalúdicas se consideran compatibles con la lactancia: cloroquina, hidroxiclороquina y quinina, aunque se encuentran en variables cantidades en la leche, mientras que se desconocen los efectos de mefloquina, pentamidina, proguanil, primaquina y pirimetamina. Esta última puede provocar graves reacciones adversas como supresión de la médula ósea. Se desconocen los efectos durante la lactancia de drogas antihelmínticas como mebendazol, pamoato de pirantel, praziquantel, quinacrina, tiabendazol y piperazina. Se observó que el mebendazol disminuyó la producción de leche en algunas mujeres.

Minimización de los riesgos del empleo de antibióticos durante la lactancia

Aunque el riesgo de transferencia de antibióticos a través de la leche materna nunca puede ser eliminado, puede disminuirse en algún grado. Las estrategias para minimizar la exposición de los bebés a los efectos adversos de los antibióticos administrados a sus madres son las siguientes: 1) conocimiento de las reacciones adversas de los fármacos; 2) prescripción juiciosa de los antibióticos (necesidad real, sopesar riesgos y beneficios); 3) disminución del pasaje de los antibióticos a la leche materna (prescripción de antibióticos con baja biodisponibilidad oral y rápido aclaramiento plasmático, uso de antibióticos locales/tópicos cuando sea factible, modificación de la dosis del antibiótico materno para evitar la acumulación de la droga y la toxicidad para el bebé,

alimentación del niño inmediatamente antes de la dosis antibiótica, utilización de mamaderas durante el pico de concentración plasmática del antimicrobiano, la suspensión temporaria de la lactancia es el último recurso), y 4) monitoreo del lactante (vigilancia sobre la aparición de efectos adversos, inesperados o inexplicables que pueden ser inespecíficos como letargia, rechazo del alimento o específicos como diarrea; confirmación de que éstos estén relacionados con el tratamiento materno, monitoreo de niveles séricos).

Conclusión

Si bien no existen dudas de que la lactancia materna es la mejor forma de alimentación para los bebés, cuando la madre se encuentra en tratamiento antibiótico a corto o largo plazo deben analizarse ciertos aspectos clínicos, socioculturales y éticos. Actualmente, sobre la base de estudios farmacocinéticos y comunicaciones de casos, es posible determinar los efectos de ciertos antimicrobianos en los lactantes. Es factible minimizar la exposición del lactante mediante el conocimiento de las reacciones adversas, la prescripción cuidadosa y la modificación de los esquemas antibióticos.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué agentes antibacterianos contraindican la lactancia materna?

- A. Metronidazol en bajas dosis y quinolonas.**
- B. Metronidazol en dosis únicas, altas y aminoglucósidos.**
- C. Quinolonas y cloranfenicol.**
- D. Metronidazol en dosis únicas, altas y quinolonas.**

Respuesta Correcta