

FRONT PHARMACOL 2020;11:1186.

Suplementación con lactoferrina enteral para prevenir la sepsis y la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros: un metanálisis con análisis secuencial de ensayos de estudios controlados aleatorios

Enteral lactoferrin supplementation for preventing sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials

Gao Y, Hou L, Lu C, Wang Q, et al.

Resumen

Antecedentes: Varios ensayos clínicos investigaron los efectos de la suplementación con lactoferrina enteral en la prevención de la sepsis y la enterocolitis necrotizante (ECN), en lactantes prematuros, pero la eficacia y la seguridad aún siguen siendo cuestionadas. Por lo tanto, evaluamos sistemáticamente el efecto de la lactoferrina enteral en recién nacidos prematuros mediante un meta-análisis, con análisis secuencial de ensayos.

Métodos: Se realizaron búsquedas en seis bases de datos para identificar ensayos controlados aleatorios que evaluaran los efectos de la suplementación con lactoferrina en comparación con placebo o ninguna intervención en recién nacidos prematuros. Se utilizó el software Rev Man versión 5.3 para estimar los riesgos relativos combinados con el modelo de efectos aleatorios. También se realizaron análisis de subgrupos y análisis de meta-regresión.

Resultados: Se incluyeron nueve ensayos con 3515 muestras. Con pruebas de calidad baja a moderada, en comparación con placebo, la suplementación con lactoferrina enteral no disminuyó significativamente la incidencia de sepsis de aparición tardía (RR = 0,63; IC del 95 %: 0,38 a 1,02; P = 0,06), ECN estadio II o III (RR = 0,68, IC del 95 %: 0,30 a 1,52, P = 0,35), mortalidad por todas las causas (RR = 0,89, IC del 95 %: 0,51 a 1,57, P = 0,69), displasia broncopulmonar (RR = 1,01, IC del 95 %: 0,90 a 1,13, P = 0,92), retinopatía del prematuro (RR = 0,80, IC del 95 %: 0,49 a 1,32, P = 0,38), infección fúngica invasiva (RR = 0,27, IC del 95 %: 0,02 a 3,94, P = 0,34), hemorragia intraventricular (RR = 1,40, IC del 95 %: 0,39 a 5,08, P = 0,61) e infección del tracto urinario (RR = 0,35, IC del 95 %: 0,11 a 1,06, P = 0,06). El análisis de

subgrupo reveló que la lactoferrina redujo en forma significativa la incidencia de sepsis en lactantes con un peso al nacer por debajo de 1500 g (RR = 0,43; IC del 95 %: 0,22 a 0,84; P = 0,01). Los resultados primarios mostraron que la evidencia es insuficiente y se requieren más datos.

Conclusiones: La evidencia limitada sugirió que la suplementación con lactoferrina enteral se asoció con una reducción de la sepsis de inicio tardío en los bebés con un peso al nacer por debajo de 1500 g, sin embargo, no disminuyó la incidencia de ECN en estadio II o III, mortalidad por todas las causas y otros eventos adversos en recién nacidos prematuros. La evidencia actual fue insuficiente para informar la práctica clínica.

Comentario

La lactancia materna (LM) ha alimentado a sus bebés desde siglos, en cualquier lugar del mundo, y no hay ninguna duda, que la leche materna es el mejor alimento para sus hijos, durante el primer año de vida. Antes de la segunda guerra mundial, la gran mayoría de las madres amamantaban a su recién nacido y lo mantenía a largo plazo (más de un año); y si no pudieran alimentarlos, debían recurrir a las nodrizas, que le daban su leche a los bebés.

En este estudio, realizaron una revisión sistemática con meta-análisis y meta-regresión de ensayos controlados aleatorios. El objetivo fue contribuir al conocimiento de las propiedades anti-infecciosas de la leche materna en prematuros, a través de la lactoferrina, que es un factor protector del recién nacido, ya que en el calostro puede inhibir el crecimiento de bacterias, hongos y virus. Realizaron la evaluación de múltiples trastornos, y solamente en uno hubo una evidencia en prematuros de bajo peso, donde la lactoferrina redujo la sepsis tardía en forma significativa.

El uso del calostro para disminuir las infecciones letales, surgió en la Maternidad Ramón Sardá de Buenos Aires, mediante la utilidad del uso del calostro, en un estudio efectuado en 1970, con el fin de disminuir la muy elevada mortalidad, producida a través de infecciones generadas por Escherichia coli. Se administró calostro en neonatos menores de 2500 g de peso, en las primeras horas después del nacimiento. La indicación fue de 5 ml/kg/día de calostro humano a 280 neonatos, y el resultado señaló una marcada reducción de sepsis, y así se logró una significativa disminución de la mortalidad.

En estos últimos años, hay varias investigaciones que fueron detectando que la lactoferrina reduce

diversos trastornos, entre los que se encuentran la enterocolitis necrotizante (ECN), la displasia broncopulmonar (DBP) y la retinopatía del prematuro (RDP). El valor de la lactoferrina, se debe a una mayor concentración en el calostro que está presente en los primeros cuatro días de vida, y luego ya está presente la leche materna, que asimismo, es más elevada en madres de prematuros que en las de término. La reducción de la ECN y la sepsis tardía, se ha evaluado en varios estudios, observando que sus resultados generaron una mayor disminución de morbilidad y mortalidad, en los prematuros de muy bajo peso. Por lo tanto, a través de la lactoferrina en el calostro se pudo reducir, tanto la sepsis como la ECN, y otros.

Desde entonces, fueron aumentando los beneficios del calostro, especialmente en prematuros extremos, mediante diversas investigaciones publicadas. En un estudio se observó una reducción de DBP asociada a la cantidad de LM desde el nacimiento hasta los 9 meses. Asimismo, en otro estudio se ha observado que la administración exclusiva de la LM, disminuye un 60 % la posibilidad de la RDP.

Dr. José María Ceriani Cernadas
Editor en Jefe
Archivos Argentinos de Pediatría

REFERENCIAS

- Turin CG, Zea-Vera A, Rueda MS, Mercado E, et al. Lactoferrin concentration in breast milk of mothers of low-birth-weight newborns. *J Perinatol.* 2017; 37(5):507-12.
- Larguía AM, Urman J, Ceriani Cernadas JM, O'Dowell A, et al. Inmunidad local en el recién nacido. Primera experiencia con la administración de calostro humano a recién nacidos pretérmino. *Arch Argent Pediatr.* 1974;72(5):109-25.
- Gephart SM, Weller M. Colostrum as oral immune therapy to promote neonatal health. *Ad Neonatal Care.* 2014;14(1):44-51.
- Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, et al. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol.* 2009;29(1):57-62.
- Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender J, et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr.* 2017;171(7):647-54.
- Patel AL, Johnson TJ, Robin B, Bigger HR, et al. Influence of own mother's milk on bronchopulmonary dysplasia and costs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(3):F256-61.
- Fang JL, Sorita A, Carey WA, Colby CE, et al. Interventions To Prevent Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137(4):e20153387.
- Gao Y, Hou L, Lu C, Wang Q, et al. Enteral Lactoferrin Supplementation for Preventing Sepsis and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 2020;11:1186.

N ENGL J MED. 2020;383(4):334-346.

Síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C) en niños y adolescentes en Estados Unidos

Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents

Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins MM, et al.

Resumen

Objetivo: Conocer la epidemiología y el curso clínico del síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes y su asociación temporal con enfermedad por coronavirus, por la importancia de sus implicancias clínicas y en la salud pública de este síndrome.

Diseño: Análisis prospectivo de pacientes que consultaron en centros de salud pediátricos en los Estados Unidos entre el 15 de marzo y el 20 de mayo de 2020.

Método: La definición de caso incluyó seis criterios: enfermedad grave que requirió hospitalización; edad inferior a 21 años; fiebre que duró al menos 24 horas; evidencia de laboratorio de inflamación, afectación multisistémica de órganos (involucrando al menos 2 sistemas) y evidencia de infección por coronavirus (SARS-CoV-2) por RT-PCR, pruebas de anticuerpos o exposición con personas con Covid-19 en el último mes. Los médicos resumieron los datos en formularios estandarizados.

Resultados: Sobre 186 pacientes incluidos en el estudio en 26 estados, la mediana de edad fue de 8,3 años, 115 pacientes (el 62 %) eran hombres, 135 (el 73 %) habían estado previamente sanos, En cuanto a la etnia, 35 (el 19 %) fueron blancos no hispanos, 46 (el 25 %) negros no hispanos y 57 (el 31 %) fueron hispanos o latinos. En 131 (el 70 %) los resultados fueron positivos para SARS-CoV-2 por PCR o pruebas de anticuerpos, 164 (el 88 %) fueron hospitalizados después del 16 de abril de 2020. Tuvieron afectación gastrointestinal 171 pacientes (el 92 %), cardiovascular 149 (el 80 %), alteraciones hematológicas 142 (el 76 %), compromiso mucocutáneo 137 (el 74 %), y compromiso respiratorio 131 (el 70 %). La mediana de hospitalización fue de 7 días; 148

(el 80 %) requirieron cuidados en Terapia Intensiva, 37 pacientes (el 20 %) ventilación mecánica, 90 pacientes (el 48 %) drogas vasoactivas y 4 pacientes (el 2 %) fallecieron. En 15 pacientes (el 8 %) se diagnosticaron aneurismas coronarios $\geq 2,5$ mm; 74 pacientes (el 40 %) presentaron similitudes con la enfermedad de Kawasaki, 171 pacientes (el 92 %) presentaron 4 biomarcadores (reactantes de fase aguda) alterados. En 144 pacientes (el 77 %) se indicó gammaglobulina endovenosa como tratamiento, 91 pacientes (el 49 %) fueron tratados con glucocorticoides y 38 pacientes (el 20 %) recibieron inmunomoduladores biológicos.

Conclusiones: El MIS-C en niños, asociado con SARS-CoV-2 provocó enfermedad grave y potencialmente mortal en niños y adolescentes previamente sanos.

Comentario

En el mes de mayo de este año y con la aparición de brotes en los países occidentales se describió en niños un síndrome inflamatorio sistémico asociado temporalmente con la infección por SARS-CoV-2.

Este trastorno notificado en varios países, se presentaba asociado cronológicamente a la diseminación del SARS-CoV-2. Al principio se lo comparó con la enfermedad de Kawasaki pero con el tiempo fue surgiendo un espectro más amplio de rasgos clínicos y de laboratorio compatibles con el síndrome de *shock* tóxico, el síndrome hemofagocítico secundario y también el síndrome de activación macrofágica. Además del síntoma cardinal de la fiebre, la mayoría de los niños cursan con síntomas gastrointestinales como dolor abdominal y diarrea, conjuntivitis, *rash*, irritabilidad y algunos casos pueden evolucionar de forma grave con compromiso miocárdico,

shock cardiogénico, insuficiencia multiorgánica y necesidad de atención en cuidados intensivos pediátricos. A su vez, pueden presentarse síntomas respiratorios: hipoxemia y disnea que se presentan con el cuadro de *shock* concurrente. Se postula que estas manifestaciones agudas son consecuencia de un síndrome hiperinflamatorio, de fisiopatología aún no del todo clara, que podría asociarse a una infección activa o reciente por este virus. A medida que se incrementaron los casos se fueron encontrando diferencias con respecto a la enfermedad de Kawasaki clásica. Las más destacables se muestran en la *Tabla 1*.

Conforme se van sumando evidencias a través de diversas publicaciones, la acumulada hasta ahora, sugiere que un subgrupo de pacientes con COVID-19 grave podría tener un síndrome de tormenta de citoquinas. Entonces, dentro del espectro de enfermedades que se manifiestan bajo este síndrome, en un extremo tendríamos la enfermedad de Kawasaki en la que el patrón de vasculitis es predominante, con aumento de troponina y reactantes de fase aguda aumentados, y en el otro extremo el síndrome de activación macrofágica como expresión máxima del fenómeno inflamatorio, estando el síndrome inflamatorio mutisistémico pediátrico como expresión intermedia de estas tormentas de citoquinas, cuyas manifestaciones de laboratorio más relevantes son la linfopenia, la hiperferritinemia y el dímero-D muy aumentado.

Hasta el momento actual y atentos a la evolución de la pandemia, nuevos estudios son necesarios para definir las similitudes y diferencias de los cuadros clínicos descriptos. Esto tiene relevancia también para la detección y el tratamiento oportuno, independientemente de que en la actualidad los abordajes terapéuticos tienen puntos comunes (gammaglobulina endovenosa, corticoides e inmunomoduladores).

TABLA 1. Diferencias con la enfermedad de Kawasaki

	Kawasaki clásica	Kawasaki like
Etnia	Asiática	Negra e hispana
Edad	6 meses - 5 años	4-17 años
Enfermedad de Kawasaki incompleta	5-20 %	48 %
Trastornos gastrointestinales	poco	100 %
<i>Shock</i>	2-7 %	50 %
Miocarditis/ disfunción ventricular	≤ 1 %	76 %
Requerimiento de cuidados intensivos	4 %	81 %
Marcadores inflamatorios	Muy elevados	Elevados
Linfopenia	Excepcional	Elevada
Alteraciones coronarias	4-13 %	24 %

Dr. Luis Eduardo Urrutia
Coordinador General de Guardias
Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan

REFERENCIAS

1. Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud SNVS 2.0 e información brindada por las jurisdicciones. (Elaborado por la Dirección de Epidemiología e Información Estratégica, Ministerio de Salud de la Nación).
2. Comité Nacional de Infectología, Subcomisión de Epidemiología. COVID-19 en Argentina, ¿en qué situación epidemiológica estamos? *Arch Argent Pediatr.* 2020; (Suplemento COVID):c8-c15.