Tratamiento en GASTROENTEROLOGÍA, HEPATOLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

5ª edición



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GASTROENTEROLOGÍA, HEPATOLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

5ª edición

Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

5ª edición

Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

Junta Directiva

Presidenta: Enriqueta Román Riechmann
Secretario: Manuel Molina Arias
Tesorera: Rosaura Leis Trabazo
Vocales: Gemma Castillejo de Villasante
Víctor Navas López
Jesús Quintero Bernabeu

Coordinación

Junta Directiva 2016-2020



SEGHNP Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

ACLARACIÓN: A efectos curriculares, manifestamos que los autores han participado por igual en la redacción de sus respectivos capítulos.

La Junta Directiva de la SEGHNP no se responsabiliza del contenido de los capítulos, cuyos únicos responsables son sus autores.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2021 Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

Edita: Ergon. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-17844-99-8
Depósito Legal: M-476-2021

"Todas estas borrascas que nos suceden son señales de que presto ha de serenar el tiempo y han de sucedernos bien las cosas, porque no es posible que el mal ni el bien sean durables, y de aquí se sigue que, habiendo durado mucho el mal, el bien está ya cerca."

Miguel de Cervantes
Don Quijote de la Mancha (parte I, Capítulo 18)

"Todas las batallas de la vida sirven para enseñarnos algo, incluso las que perdemos."

Pablo Coelho

Prólogo a la 1ª edición

Es para mí un motivo de gran satisfacción presentar este libro sobre Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, disciplina que ha experimentado un gran progreso en los últimos años.

Por mis años de profesión he tenido el privilegio de vivir el apasionante camino que ha convertido estas áreas de la Pediatría en disciplinas complejas, con numerosos procedimientos diagnósticos y terapéuticos, tanto médicos como quirúrgicos. La complejidad y la amplitud de la preparación que necesita el pediatra que atiende a pacientes con enfermedades digestivas, hepáticas y de alteración del estado nutricional, determinan que su aprendizaje precise de una dedicación intensa y prolongada.

Existen múltiples textos excelentes sobre esta especialidad de la Pediatría, pero en muchos de ellos las secciones dedicadas a la terapéutica adolecen de poca precisión y no incluyen instrucciones concretas ni recomendaciones específicas, de modo que el lector no descubre la manera concreta de afrontar una situación determinada.

Este libro, editado por la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, pretende aportar la información que necesita el pediatra para resolver los problemas que le plantean sus pacientes. Todos los capítulos se han estructurado de manera que el lector pueda hallar con facilidad aspectos concretos, relacionados con las pautas más recomendables en cada situación clínica. Al final del libro se ha incluido un apéndice para facilitar la prescripción de los fármacos.

Es necesario destacar que el libro ha sido escrito por un número considerable de gastroenterólogos y hepatólogos pediatras que, en base a su experiencia, exponen de modo claro y rotundo el estado de sus conocimientos. Otro aspecto a resaltar es la inestimable colaboración del Dr. Héctor Escobar que ha revisado minuciosamente todos los capítulos y ha aportado consejos importantes para hacer más homogéneo este tratado.

El libro está dirigido a residentes, gastroenterólogos, hepatológos y nutriólogos pediátricos y a los pediatras generales.

La Junta Directiva de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica agradece a todos los autores su generosa aportación.

Paloma Jara Vega
Presidenta de la SEGHNP
(2000-2004)

Prólogo a la 1ª edición

¡Por fin la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica tiene su libro!

Me considero una persona afortunada porque he podido asistir a la creación de la Sociedad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica hace ya más de tres décadas. Éramos un reducido grupo de pediatras dedicados a la gastroenterología, que infundidos por el entusiasmo de Carlos Vázquez González, nos dedicamos con ardor a conseguir consolidar nuestra especialidad. Hoy somos más de doscientos profesionales, entre miembros numerarios y agregados, todos con un alto nivel científico, capaces de afrontar los retos diagnósticos y terapéuticos actuales.

La Junta directiva de nuestra Sociedad ha tenido la magnífica idea de solicitar la colaboración de la mayoría de los especialistas, todos con muchos años de trabajo serio y gran experiencia clínica, para escribir los principales temas de gastroenterología, hepatología y nutrición que se presentan con más frecuencia en la edad pediátrica.

A pesar de vivir un momento apasionante por el avance del conocimiento científico y la comunicación en el mundo, hoy más que nunca sabemos que muchos de los problemas médicos no están aún bien definidos y la rápida y constante evolución de la ciencia y la tecnología tiene repercusiones inmediatas en las orientaciones diagnósticas y en los tratamientos de las enfermedades, volviendo cambiante el pensamiento y el conocimiento de la medicina.

En este libro, cada tema se ha redactado con claridad, sencillez y sentido práctico, con el objetivo de poner a disposición de las personas que lo consulten una información científica veraz, actualizada y seleccionada, con un estilo directo y conciso. Además, se ha propuesto una edición de pequeño formato para facilitar su consulta cotidiana.

Para mí ha sido un placer y un privilegio coordinar la redacción de este libro y espero que el resultado final ayude a los profesionales en el difícil trabajo de cada día, esperando que el texto sea útil tanto para pediatras generales como para especialistas.

Héctor Escobar Castro
Coordinador 1ª edición

Prólogo a la 2ª edición

Supone para la actual Junta Directiva de la SEGHNP un placer y un honor presentar la segunda edición de *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica,* que fue desarrollado en su primera edición con gran acierto por nuestros predecesores.

La magnifica acogida que tuvo la edición inicial y la extraordinaria difusión motivada por ser material de consulta frecuente para muchos médicos de nuestro país y de fuera de nuestras fronteras llenó de satisfacción y orgullo sano a todos los miembros de esta Sociedad, que supimos reconocer la utilidad de esta obra, el acierto de sus promotores y el esfuerzo que supuso su edición.

El éxito obtenido ha motivado que se agotara en un corto espacio de tiempo.

La medicina avanza con celeridad, a un ritmo vertiginoso. La Pediatría y sus especialidades no son ajenas a este rápido desarrollo, y ello hace que sea necesario revisar a corto plazo la bibliografía de la que nos servimos, con el fin de actualizar nuestros conocimientos para resolver adecuadamente las dudas que el desempeño de nuestra tarea nos presenta.

Conscientes de esta necesidad, y de acuerdo con las directrices marcadas al publicar la edición original, nos pusimos la tarea de elaborar una nueva edición en la que se ha pretendido revisar aquellos capítulos que lo han requerido y se ha añadido alguno de gran interés actual.

Se mantiene el enfoque práctico de los diferentes temas tratados, se ha incorporado algún autor nuevo y también se ha conservado el formato que tan útil ha resultado por la comodidad de manejo que conlleva.

Esperamos que esta nueva edición tenga tan buena aceptación como la primera, y daremos por bien empleado el esfuerzo que para todos los que hemos colaborado en la realización de esta obra ha supuesto su revisión y puesta al día si contribuye de alguna manera a facilitar nuestra labor y ello redunda en el beneficio de nuestros pacientes.

Es tarea primordial del médico mejorar la calidad de vida de quien requiere su atención, lo cual resulta muy gratificante, y el libro que presentamos se ha realizado para facilitar la consecución de este fin.

La SEGHNP cumple con la presentación de esta obra uno de los fines para los que fue creada: fomentar el conocimiento de la especialidad y su desarrollo.

Es justo expresar nuestro reconocimiento a todos los autores que han respondido incondicionalmente y sin demora a la invitación que les hicimos para colaborar en las tareas de revisión y actualización.

Deseo finalizar con un recuerdo muy cariñoso para quien fuera miembro destacado y eminente de nuestra sociedad, el Dr. Juan Ferrer Calvete, hombre de bien, amigo, colaborador eficiente y entusiasta, que participó en la primera edición como autor y que nos dejó para siempre. El tiempo no lo ha borrado de nuestra memoria.

Federico Argüelles Martín
Presidente de la SEGHNP

Prólogo a la 3ª edición

Es un motivo de orgullo y satisfacción poder prologar la tercera edición del *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*, editado por la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, que tan buena y excelente acogida ha tenido en sus dos ediciones anteriores.

El libro mantiene su fidelidad a la idea original expresadas en las juntas directivas anteriores, presididas por la Dra. Doña Paloma Jara Vega y el Dr. D. Federico Argüelles Martín, respectivamente, de ser un manual práctico de consulta diaria.

Un texto escrito con sencillez y claridad, en un estilo directo y conciso, actualizado y con rigor científico que recoge los tres grandes bloques de nuestra especialidad: la gastroenterología, la hepatología y la nutrición pediátrica.

Sirva este volumen como un reconocimiento a su labor.

La presente obra recoge por capítulos los trabajos de los diferentes miembros de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica que han hecho una puesta al día de los mismos, incorporando nuevos contenidos, sumando un total de 72 entre los que se incluyen varios anexos y una guía farmacológica, así como nuevos autores que superan los 150.

Los continuos avances que experimenta la ciencia médica y, en concreto nuestra área de trabajo, hace necesario que el "TRATAMIENTO EN GASTROENTEROLOGÍA, HEPATOLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA" de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica precise de nuevas ediciones. Y ese es el objetivo que nos hemos ido marcando las diferentes juntas directivas de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

Los autores, en su mayoría miembros de la Sociedad, poseen una excelente formación y experiencia acumulada para la elaboración de los diferentes apartados, cualidades que han permitido la elaboración de un trabajo de alto nivel transformado en la presente obra impresa.

Destacar que este volumen constituye la base imprescindible para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la mayoría de los pacientes atendidos en las diferentes Unidades de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del territorio español, sustituyendo a los clásicos protocolos que cada Unidad realizaba a título individual. También la utilidad del mismo, como manual de consulta, es de gran ayuda a numerosos pediatras y residentes de pediatría, que se ha ido extendiendo a los compañeros de Latinoamérica.

En la convicción de que este manual cumplirá los objetivos marcados, así como su trascendente papel de completar, complementar y contribuir a enriquecer este espacio

de la Medicina, de lo que la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica continúa enorgulleciéndose.

Quisiera agradecer, en nombre de la Sociedad y en el mío propio, a todos los autores que de forma desinteresada han hecho realidad la presente obra, a los miembros de la junta directiva de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica que han coordinado y revisado minuciosamente los capítulos, a la Sra. Doña Carmen Rodríguez de Ergon por su excelente apoyo en la elaboración, a Ergon por la edición a la que nos tiene acostumbrados y a los laboratorios Casen-Fleet por su patrocinio.

A todos, mi sincero agradecimiento

Luis Peña Quintana
Presidente de la SEGHNP

Prólogo a la 4ª edición

Este manual de *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica* vio la luz en el año 2004, promovido por la Junta Directiva de nuestra Sociedad, presidida por la Dra. Doña Paloma Jara Vega, actuando como Coordinador de esa primera edición el Dr. Don Héctor Escobar. Nació con el objetivo de abordar, de forma práctica a la vez que con un alto nivel científico, los principales aspectos de la patología digestiva, hepática y nutricional de la población pediátrica, y convertir un compendio de conocimientos en una herramienta de gran utilidad en la actividad asistencial diaria.

Tras el excepcional éxito de esa primera edición, la continua demanda tanto en el ámbito nacional como en Latinoamérica, motivó que cada una de las siguientes Juntas Directivas asumiera el esfuerzo de revisar y reeditar el Manual. Llegamos así a esta 4ª edición en la que manteniendo el objetivo y la filosofía inicial, se ha realizado una actualización tanto de los temas a tratar como de su contenido, motivada por los continuos avances que experimentan las ciencias médicas en general y las disciplinas que nos ocupan en particular. Igualmente, se han incorporado nuevos autores, invitando especialmente a todos los miembros jóvenes de nuestra Sociedad a participar en esta nueva edición.

Desde aquí queremos agradecer a las Juntas Directivas anteriores la gran labor realizada para mantener vivo este Manual y convertirlo en un referente internacional. Agradecemos igualmente a todos los autores su dedicación y compromiso con la SEGHNP, ya que sin su entrega esta obra nunca habría sido posible. Especial reconocimiento merecen aquellos compañeros que han participado en ediciones anteriores y que por haber cesado en su actividad profesional no colaboran en esta edición. Su paso por nuestra Sociedad ha dejado una huella imborrable y han sido la semilla que ha permitido que la misma alcance el nivel científico que se le reconoce en la actualidad.

Es un honor y una gran responsabilidad el haber coordinado esta nueva edición del manual de *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica* de la SEGHNP y haber contado con el apoyo de todos sus socios.

Carmen Ribes Koninckx
Presidenta de la SEGHNP
En nombre de la Junta
Directiva 2012-2016

Prólogo a la 5ª edición

En este año, marcado por la pandemia de la COVID-19, tengo el honor junto con toda la Junta Directiva de introducir esta quinta edición del *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica* de la Sociedad. La situación mundial de crisis sanitaria, económica y social, que nunca pensamos vivir, ha marcado nuestra actividad de forma inevitable, impidiendo la presentación de esta edición como es habitual en nuestro congreso anual.

En el año 2004 fue publicada la primera edición de esta obra, impulsada por la Junta Directiva presidida por la Dra. Paloma Jara. Posteriormente se han realizado otras tres ediciones coordinadas de forma excelente por las respectivas Juntas Directivas del Dr. Federico Argüelles, Dr. Luis Peña y Dra. Carmen Ribes.

Nuevamente en esta quinta edición los miembros de la Sociedad han actualizado la orientación diagnóstica y terapéutica de las patologías en las distintas áreas, así como las principales líneas en la alimentación y soporte nutricional. Se ha incorporado algún nuevo capítulo centrado en temas de actualidad como la enfermedad inflamatoria intestinal de comienzo muy precoz, la disfagia, la desnutrición relacionada con la enfermedad o la nutrición en el paciente crítico, así como una guía de productos de nutrición enteral y parenteral. Se ha incluido también, dada nuestra realidad y con los conocimientos actuales, un capítulo sobre patología digestiva y COVID-19.

Una vez más hay que agradecer el esfuerzo realizado de forma desinteresada por todos los autores y el gran resultado obtenido, sin olvidar a todos los que participaron en ediciones anteriores y recibiendo con entusiasmo a los nuevos autores incorporados. No hay ninguna duda sobre la importancia de este libro como referente tanto a nivel nacional como internacional, con especial inclusión de nuestros colegas latinoamericanos, y como guion formativo en nuestra área de capacitación específica.

En este aciago año hemos perdido a familiares, amigos y colegas. Que este trabajo sea el homenaje de nuestra Sociedad a todos ellos y a todos aquellos que se han visto afectados por la pandemia, ya sea por luchar en primera línea atendiendo a pacientes, por mantener servicios esenciales, por sufrir las consecuencias económicas o simplemente como ciudadanos cumpliendo con gran esfuerzo las medidas de confinamiento, de limitación de movilidad y de contactos familiares y sociales. En este sentido, es obligado hacer mención a la triste pérdida de nuestro compañero Vicente Varea, que fue presidente y un miembro destacado de nuestra Sociedad, además de referente profesional y personal para muchos de nosotros.

Nuestra forma de relacionarnos ha cambiado y hemos aprendido la importancia y utilidad de las herramientas virtuales y el trabajo *on-line* para mantener la actividad investigadora y de formación continuada, aunque nuestro objetivo es recuperar las reuniones de la Sociedad, ¡volveremos a encontrarnos!

Con todo, la vida sigue y este trabajo es nuestra aportación en el proceso de mejora del tratado que se empezó hace 16 años y que continuará en el futuro. Como Sociedad, estamos convencidos de que la consolidación y difusión de los conocimientos en nuestra especialidad contribuirá de forma importante a mejorar la atención de nuestros pacientes. ¡Gracias a todos!

Enriqueta Román Riechmann
Presidenta de la SEGHNP

Autores

Alexandra Aldana Grisales
King Faisal Specialist Hospital and Research Center. Riyadh. Arabia Saudí

Pedro Alonso López
Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

Carmen Alonso Vicente
Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

Marina Álvarez Beltran
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

Guillermo Álvarez Calatayud
Hospital Universitario Gregorio Marañón. Universidad Europea de Madrid. Madrid

José Vicente Arcos Machancoses
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Federico Argüelles Martín
Emérito de Pediatría. Universidad de Sevilla. Sevilla

Honorio Armas Ramos
Hospital Universitario de Canarias. La Laguna

Elena Aznal Rodríguez
Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Elena Mª Balmaseda Serrano
Complejo Hospitalario Universitario. Albacete

Alfonso Barrio Merino
Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

Josefa Barrio Torres
Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

Patricia Barros García
Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres. Cáceres

Juan Manuel Bartolomé Porro
Complejo Asistencial Universitario de Palencia. Palencia

Adolfo Bautista Casasnovas
Gerencia de Gestión Integrada de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela

José Antonio Blanca García
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Miriam Blanco Rodríguez
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Javier Blasco Alonso
Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Andrés Bodas Pinedo
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Gonzalo Botija Arcos
Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

Carlos Bousoño García
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Universidad de Oviedo

Javier Bueno Recio
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Vanessa Cabello Ruiz
Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona

Joaquim Calvo-Lerma
Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Universitat Politècnica de València. Valencia

Carmen Camarena Grande
Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

Cristina Campoy Folgoso
Centro de Excelencia de Investigación Pediátrica EURISTIKOS. Instituto Biosanitario de Granada (Ibs-Granada). Universidad de Granada. Granada

Elvira Cañedo Villarroya
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Alfonso Cañete Díaz
Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid

Iván Carabaño Aguado
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Jesús Carnicer de la Pardina
Emérito. Hospital Sant Pau. Barcelona

Miguel Ángel Carro Rodríguez
Hospital General de Villalba. Madrid

Esperanza Castejón Ponce
Hospital Universitario Materno-Infantil Miguel Servet. Zaragoza

Gemma Castillejo de Villasante
Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Tarragona

Francisco José Chicano Marín
Hospital Universitario los Arcos del Mar Menor. San Javier, Murcia

Mari Luz Cilleruelo Pascual
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

Fernando Clemente Yago
Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

Pilar Codoñer Franch
Hospital Universitario Dr. Peset. Universidad de València. Valencia

Patricia Correcher Medina
Hospital Universitario Infantil La Fe. Valencia

Pedro Cortés Mora
Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

Elena Crehua Gaudiza
Hospital Clínic Universitari de València. Valencia

Paula Crespo Escobar
Hospital Recoletas Campo Grande. Valladolid. Universidad Europea Miguel de Cervantes. Valladolid

Vanesa Crujeiras Martínez
Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela

Agustín De la Mano Hernández
Hospital Universitario del Henares. Coslada, Madrid

Luis De la Rubia Fernández
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, Cantabria

Ángela De la Vega Bueno
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Juan José Díaz Martín
Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo

Gloria Domínguez Ortega
Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid

Paloma Donado Palencia
Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

Esther Donat Aliaga
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Francisco Javier Eizaguirre Arocena
Hospital Universitario Donostia. San Sebastián, Gipuzkoa

Beatriz Espín Jaime
Hospital Universitario Infantil Virgen del Rocío. Sevilla

Santiago A. Fernández Cebrián
Hospital Universitario de Ourense. Ourense

Sonia Fernández Fernández
Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

Lorena Fernández Tomé
Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

Juan Pablo Ferrer González
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Esteban Frauca Remacha
Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

Rafael Galera Martínez
Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería

Gonzalo Galicia Poblet
Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

José Ignacio García Burriel
Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra

Salvador García Calatayud
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, Cantabria

Zuriñe García Casales
Hospital Universitario Araba. Vitoria, Álava

Raquel García Ezquerra
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Emilia García Menor
Hospital Universitario del Sureste. Arganda del Rey, Madrid

Roger García Puig
Hospital Universitario Mútua de Terrassa. Terrassa

Ruth García Romero
Hospital Materno-Infantil Miguel Servet. Zaragoza

Camila García-Volpe
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Marta Germán Díaz
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

David Gil Ortega
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Juan José Gilbert Pérez
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Rafael González de Caldas Marchal
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

David González Jiménez
Hospital Universitario San Agustín de Avilés. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Carolina Gutiérrez Junquera
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid

Francisco Hernández Oliveros
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Myriam Herrero Álvarez
Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid

Loreto Hierro Llanillo
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Iñaki Xarles Irastorza Terradillos
Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia

Paloma Jara Vega
Instituto de Investigación (IdiPAZ). Red Europea de Referencia "TransplantChild". Hospital Universitario La Paz. Madrid

Jesús Jiménez Gómez
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Santiago Jiménez Treviño
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Javier Juampérez Goñi
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Mercedes Juste Ruiz
Hospital Universitario San Juan de Alicante. Alicante

Enrique La Orden Izquierdo
Hospital Universitario Infanta Elena. Valdemoro, Madrid. Universidad Francisco de Vitoria. Madrid

María Legarda Tamara
Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia

Rosaura Leis Trabazo
Hospital Clínico Universitario de Santiago. IDIS. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela

M. Dolores Lledín Barbancho
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Mónica López Campos
Centro de Salud Amparo Poch. Zaragoza

Miguel Ángel López Casado
Hospital Materno Infantil. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada

Helena Lorenzo Garrido
Hospital Universitario Basurto. Universidad del País Vasco. Bilbao

Inés Loverdos Eseverri
Corporación Sanitaria Parc Taulí. Sabadell

Verónica Luque Moreno
Unitat de Recerca en Pediatria, Nutrició i Desenvolupament Humà. Universitat Rovira i Virgili-IISPV. Tarragona

Lorena Nélida Magallares García
Hospital Universitario La Paz. Madrid

José Maldonado Lozano
Hospital Materno Infantil Virgen de las Nieves. Granada. Universidad de Granada

Óscar Manrique Moral
Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

Javier Martín de Carpi
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Benjamín Martín Martínez
Hospital Universitario Mutua Terrassa. Universidad de Barcelona. Barcelona

Cecilia Martínez Costa
Hospital Clínic Universitari de València. Universidad de València. Valencia

Beatriz Martínez Escribano
Hospital Universitario Fuenlabrada. Madrid

Ana Belén Martínez Zazo
Hospital La Moraleja. Madrid

Eva Martínez-Ojinaga Nodal
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Nazareth Martinón Torres
Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela

José Manuel Marugán de Miguelsanz
Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

Etna Masip Simó
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Silvia Meavilla Olivas
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Enrique Medina Benítez
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Maria Mercadal Hally
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Mariela Mercedes De Los Santos Mercedes
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

María Del Carmen Miranda Cid
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Mar Miserachs Barba
Programa de Trasplante Hepático Pediátrico. Hospital for Sick Children. Toronto, Canadá

Cristina Molera Busoms
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Manuel Molina Arias
Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid

Ana Moráis López
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Ana Moreno Álvarez
Hospital Universitario de A Coruña. A Coruña

Luis Alberto Moreno Aznar
Grupo GENUD (Growth, Exercise, Nutrition and Development). Universidad de Zaragoza y Centro de Investigación Biomédica en red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn). Instituto de Salud Carlos III. Madrid

José Manuel Moreno Villares
Clínica Universidad de Navarra. Madrid

Gema Muñoz Bartolo
Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid

Rosana Muñoz Codoceo
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Mercedes Murray Hurtado
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

María Navalón Rubio
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Víctor Manuel Navas López
Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Carlos Ochoa Sangrador
Hospital Virgen de la Concha. Complejo Asistencial de Zamora.

Luis Ortigosa Castillo
Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Consuelo Pedrón Giner
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Luis Peña Quintana
Hospital Universitario Materno-Infantil. Las Palmas

David Pérez Solís
Hospital Universitario San Agustín. Avilés

Begoña Pérez-Moneo
Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. Universidad Complutense de Madrid

Sergio Pinillos Pisón
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Neus Pociello Almiñana
Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

Isabel Polanco Allué
Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

Begoña Polo Miquel
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Gemma Pujol Muncunill
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Jesús Quintero Bernabeu
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Esther Ramos Boluda
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Juan Carlos Ramos Varela
Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria

Susana Redecillas Ferreiro
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Carmen Ribes-Koninckx
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Joana María Riera Llodrá
Hospital Universitario Son Espases. Palma De Mallorca

Mª Carmen Rivero de la Rosa
Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla

Gloria Rodrigo García
Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid

Alejandro Rodríguez Martínez
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Gerardo Rodríguez Martínez
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. Universidad de Zaragoza

Mónica Rodríguez Salas
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Enriqueta Román Riechmann
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid

Julio Romero González
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Ignacio Ros Arnal
Hospital Materno-Infantil Miguel Servet. Zaragoza

Antonio Rosell Camps
Hospital Universitario Son Espases. Palma De Mallorca

María Rubio Murillo
Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Carlos Ruiz Hernández
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Mónica Ruiz Pons
Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

José Carlos Salazar Quero
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Enrique Salcedo Lobato
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

César Sánchez Sánchez
Hospital Materno Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Félix Sánchez-Valverde Visus
Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Jesús Sarria Oses
Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid

Stephan Schneider
Hospital Comarcal Sant Jaume d'Olot. Girona

Óscar Segarra Cantón
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Juliana Serrano Nieto
Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Raquel Simó Jordá
Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

María del Mar Tolín Hernani
Hospital Materno Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Ricardo Torres Peral
Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca

Carlos Tutau Gómez
Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Bizkaia

Pedro Urruzuno Tellería
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Justo Valverde Fernández
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Vicente Varea Calderón†
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Rosmari Mª Vázquez Gomis
Hospital General Universitario de Elche. Alicante

Raquel Vecino López
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Marta Velasco Rodríguez-Belvís
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Javier Viada Bris
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Víctor Vila Miravet
Hospital Sant Joan de Déu-Clínic. Barcelona

Isidro Vitoria Miñana
Hospital Universitario Infantil La Fe. Valencia

Sumario

1. Reacciones adversas a alimentos 1
G. Domínguez Ortega, C. Tutau Gómez, B. Espín Jaime

2. Reflujo gastroesofágico y esofagitis en niños 19
I. Carabaño Aguado, H. Armas Ramos, L. Ortigosa Castillo

3. Patología digestiva accidental 33
V. Vila Miravet, J.C. Ramos Varela, M.A. López Casado

4. Trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios 49
C. Gutiérrez Junquera, R. García Puig, S. Fernández Fernández

5. Trastornos motores esofágicos y gástricos 65
C. Sánchez Sánchez, M.M. Tolín Hernani, E. Masip Simó

6. Gastritis y enfermedad ulcerosa péptica 81
G. Galicia Poblet, P. Urruzuno Tellería, M.L. Cilleruelo Pascual

7. Hemorragia digestiva alta y baja en edad pediátrica 95
M. Navalón Rubio, V. Varea Calderón†, A. Bautista Casasnovas

8. Trastornos funcionales gastrointestinales en el niño menor de cuatro años 115
J.I. García Burriel, R. Torres Peral

9. Trastornos funcionales del niño mayor 127
M. Juste Ruiz, J. Valverde Fernández, E. Román Riechmann

10. Diarrea aguda 143
J.M. Bartolomé Porro, R. Vecino López, M. Rubio Murillo

11. Orientación diagnóstica de la diarrea crónica 157
J. Barrio Torres, D. Pérez Solís, R.M. Vázquez Gomis

12. Diarrea intratable 175
L.N. Magallares García

13. Parasitosis intestinales 185
P. Barros García, B. Martínez Escribano, J. Romero González

14. Trastornos asociados al gluten 201
E. Donat Aliaga, I. Polanco Allué, C. Ribes-Koninckx

15. Trastornos de la digestión y absorción de hidratos de carbono 213
F.J. Chicano Marín, E. García Menor, A. Cañete Díaz

16. Enteropatía exudativa 223
M.C. Miranda Cid, G. Rodrigo García, Z. García Casales

17. Enfermedades del páncreas exocrino 231
J.P. Ferrer González, O. Segarra Cantón, F. Argüelles Martín

18. Fibrosis quística. Aspectos digestivos 245
C. Bousoño García, D. González Jiménez, J. Juampérez Goñi

19. Fibrosis quística. Aspectos nutricionales 257
M. Álvarez Beltran, J. Calvo-Lerma

20. Enfermedad de Crohn 271
J. Martín de Carpi, J. Viada Bris, S. Jiménez Treviño

21. Enfermedad inflamatoria intestinal: colitis ulcerosa y enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada 287
A. Rodríguez Martínez, M. Velasco Rodríguez-Belvís, V.M. Navas López

22. Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy precoz 303
I.X. Irastorza Terradillos, G. Pujol Muncunill, J. Sarria Oses

23. Síndromes de pseudoobstrucción intestinal crónica 317
A. Bodas Pinedo, M.A. Carro Rodríguez, M. Molina Arias

24. Diagnóstico diferencial y tratamiento del estreñimiento 331
N. Pociello Almiñana, S. Schneider, G. Castillejo de Villasante

25. Síndromes de sobredesarrollo bacteriano intestinal 345
A. Barrio Merino, P. Donado Palencia, R. Muñoz Codoceo

26. Fracaso intestinal. Síndrome de intestino corto. Trasplante intestinal 363
E. Ramos Boluda, S. Redecillas Ferreiro, F. Hernández Oliveros

27. Poliposis digestivas. Síndromes hereditarios de cáncer gastrointestinal 379
E. Martínez-Ojinaga Nodal, C. Alonso Vicente, E. La Orden Izquierdo

28. Disfagia en la edad pediátrica 393
S. Pinillos Pisón, M.M. De Los Santos Mercedes, R. García Ezquerra

29. Hepatitis agudas (virales y tóxicas) 409
P. Codoñer Franch, L. de la Rubia Fernández

30. Hepatitis crónica por virus de hepatitis B 423
L. Hierro Llanillo

31. Hepatitis crónica C 433
P. Jara Vega

32. Hepatopatías autoinmunes 443
C. Molera Busoms, J.V. Arcos Machancoses

33. Enfermedad hepática aloinmune gestacional 455
J. Quintero Bernabeu, R. Simó Jordá

34. Enfermedad de Wilson 465
A. de la Vega Bueno, J. Carnicer de la Pardina

35. Déficit de α_1-antitripsina 479
M. Legarda Tamara, E.M. Balmaseda Serrano

36. Hígado graso en la infancia 491
R. González de Caldas Marchal

37. Alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono. Glucogenosis, galactosemia, fructosemia 505
M.M. De Los Santos Mercedes, F. Sánchez-Valverde Visus

38. Alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos: tirosinemia, alteraciones del ciclo de la urea 523
D. Gil Ortega, V. Cabello Ruiz

39. Alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Lipoidosis. Déficit de LAL 535
C. Camarena Grande, G. Muñoz Bartolo

40. Colestasis en el lactante 555
L. Fernández Tomé, E. Frauca Remacha

41. Fallo hepático agudo 575
E. Salcedo Lobato, M. Mercadal Hally

42. Enfermedad fibroquística 593
J. Jiménez Gómez, M. Rodríguez Salas

43. Hipertensión portal en pediatría 609
J. Bueno Recio, A. Aldana Grisales

44. Ascitis 623
E. Medina Benítez, M.D. Lledín Barbancho

45. Tumores hepáticos en la infancia 639
I. Loverdos Eseverri, J.J. Gilbert Pérez

46. Litiasis biliar 655
F.J. Eizaguirre Arocena, C. Ruiz Hernández

47. Trasplante hepático pediátrico 671
B. Polo Miquel, M. Miserachs Barba

48. Valoración del estado nutricional 687
A. Rosell Camps, J.M. Riera Llodrá, R. Galera Martínez

49. Desnutrición relacionada con la enfermedad. Cribado nutricional 699
C. Martínez Costa, P. Cortés Mora

50. Ingestas dietéticas de referencia. Elección del soporte nutricional 711
J.M. Marugán de Miguelsanz, E. Aznal Rodríguez, P. Alonso López

51. Nutrición en el recién nacido de bajo peso 727
G. Rodríguez Martínez, M. Blanco Rodríguez

52. Nutrición durante los primeros 1.000 días de vida 739
C. Campoy Folgoso, N. Martinón-Torres, B. Martín Martínez

53. Nutrición en el niño en la edad preescolar y escolar 755
I. Ros Arnal, G. Botija Arcos

54. Nutrición en el adolescente 769
J.C. Salazar Quero, V. Crujeiras Martínez

55. Modulación de la microbiota intestinal. Uso de probióticos y prebióticos en pediatría 783
G. Álvarez Calatayud, R. Leis Trabazo, J.J. Díaz Martín

56. Fallo de medro 799
M. Herrero Álvarez, S. García Calatayud

57. Alteraciones del comportamiento alimentario en el lactante y niño pequeño 813
E. Castejón Ponce, A. de la Mano Hernández, A.B. Martínez Zazo

58. Alteraciones del comportamiento alimentario: anorexia, bulimia, atracones 827
C. García-Volpe, M. Murray Hurtado

59. Obesidad infantil 843
L.A. Moreno Aznar, H. Lorenzo Garrido

60. Dislipemias 851
L. Peña Quintana, I. Vitoria Miñana, P. Correcher Medina

61. Nutrición en los errores innatos del metabolismo 861
M. Ruiz Pons, A. Moráis López, J. Serrano Nieto

62. Nutrición en el niño con necesidades especiales por enfermedad crónica (oncología, nefrología, cardiología) 873
E. Cañedo Villarroya, J.A. Blanca García, M. Germán Díaz

63. Nutrición en las enfermedades neurológicas 887
R. García Romero, M. López Campos, E. Crehua Gaudiza

64. Nutrición en el paciente crítico 901
J. Blasco Alonso, A. Moreno Álvarez

65. Anemias nutricionales. Defectos selectivos de la absorción intestinal 919
J. Maldonado Lozano, S.A. Fernández Cebrián

66. Nutrición enteral en el paciente pediátrico 933
C. Pedrón Giner, M.C. Rivero de la Rosa

67. Nutrición parenteral. Nuevos nutrientes 949
J.M. Moreno Villares, S. Meavilla Olivas

68. COVID-19 en pediatría: manifestaciones digestivas y aspectos nutricionales 967
J.J. Díaz Martín, D. González Jiménez, R. Leis Trabazo

69. Guía de productos de nutrición enteral y parenteral. Interacciones entre fármacos y nutrientes 977
B. Pérez-Moneo, P. Crespo Escobar, V. Luque Moreno

70. Guía farmacológica 1005
F. Clemente Yago, O. Manrique Moral, C. Ochoa Sangrador

Reacciones adversas a alimentos 1

G. Domínguez Ortega, C. Tutau Gómez, B. Espín Jaime

Las reacciones adversas a alimentos engloban una serie de cuadros clínicos que aparecen ligados a la ingestión, contacto o inhalación de un alimento o componente del mismo. Se clasifican según su fisiopatología:

- Reacciones debidas a un mecanismo en el que el sistema inmunológico no está implicado y que pueden afectar hasta al 20% de la población. Se distinguen:
  - Tóxicas: son dependientes exclusivamente del alimento y ocurren en todos los individuos expuestos cuando la dosis es suficientemente elevada. Los tóxicos pueden ser internos, naturales en el alimento (setas venenosas), o externos, cuya presencia se debe a contaminantes (microbios, venenos, pesticidas) o sustancias generadas en una inadecuada conservación y procesamiento del alimento (toxina botulínica, escombroidosis). Esta última es la intoxicación por pescado más frecuente, aunque no siempre es bien diagnosticada. Ocurre con la ingesta de pescados escómbridos (atún, caballa, bonito) y no escómbridos (arenque, sardina, salmón, pez espada) que se mantienen en condiciones inadecuadas de refrigeración. En estas circunstancias se produce la descomposición bacteriana, con proliferación de enterobacterias que degradan el aminoácido histidina y originan concentraciones elevadas de histamina, responsable final de la clínica consistente en náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, eritema, palpitaciones, taquicardia.
  - No tóxicas: dependen de la susceptibilidad individual a un cierto alimento y solo ocurren en personas determinadas. Se denominan intolerancias y según el mecanismo implicado se distinguen:
    - Metabólicas y enzimáticas: debidas a una inadecuada metabolización de una sustancia por malabsorción o déficits de enzimas implicadas en el metabolismo de la misma. La más conocida y frecuente es la intolerancia a hidratos de carbono, fundamentalmente la lactosa.
    - Farmacológicas: ocasionadas por productos químicos presentes en los alimentos (aminas vasoactivas, metilxantinas, alcohol...) que pueden producir un efecto farmacológico conocido. Con frecuencia están implicados cofactores en ellas que favorecen la aparición de la reacción solo en determinados individuos. Ejemplo de las mismas son las reacciones que aparecen en personas con una actividad baja (bien por inflamación, inhibición enzimática, déficits de oligoelementos...) de la diaminooxidasa (DAO) intestinal, enzima implicada en el metabolismo de la histamina presente en los alimentos.
    - Indeterminadas: en las que el mecanismo no es bien conocido o combina alguno de los anteriores, como por ejemplo las reacciones que ocasionan algunos aditivos. En los últimos años también han cobrado protagonismo en este grupo la denominada sensibilidad al gluten no celíaca y la intolerancia a

FODMAPS (acrónimo inglés de *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols*), responsable de síntomas en un grupo de individuos con hipersensibilidad visceral y trastornos funcionales gastrointestinales, especialmente síndrome de intestino irritable (SII).

- Reacciones debidas a la existencia de un mecanismo inmunológico, denominadas alergias, en las que determinados componentes, fundamentalmente proteicos, de los alimentos (alérgenos) son reconocidos por células del sistema inmune específicas y ponen en marcha reacciones inmunes que pueden estar mediadas por anticuerpos específicos IgE (alergia IgE mediada) o no (alergia no mediada por IgE). Presentan características epidemiológicas, fisiopatológicas, clínicas y pronósticas muy diferentes, lo que en ocasiones dificulta su manejo, ya que ambos tipos de reacciones pueden coexistir (al mismo tiempo o en el seguimiento posterior) en un mismo paciente. Es frecuente en la práctica clínica el empleo del término "intolerancia a proteínas alimentarias" para definir las alergias no mediadas por IgE, debido a la dificultad para establecer en muchas de ellas qué mecanismo inmunológico se encuentra implicado. Su uso, no obstante, debe evitarse debido a que con frecuencia induce a errores en su tratamiento y seguimiento.

ALERGIA ALIMENTARIA IgE MEDIADA

Epidemiología

Se estima que la alergia alimentaria afecta al 1-3% de la población general y que es más frecuente en los niños menores de tres años, en los que la prevalencia puede llegar al 8%. Su frecuencia y gravedad parece estar aumentando. Así, el estudio multicéntrico *Alergológica*, realizado sobre pacientes que acuden a una consulta de alergología, constata que la alergia a alimentos mediada por IgE se ha duplicado en nuestro país, pasando de un 3,6% en 1992 al 7,4% en 2005 y al 11,4% en 2015. La frecuencia relativa de los diferentes alimentos implicados varía según la edad, las distintas zonas geográficas y los hábitos de consumo de cada país o etnia. En España, según datos de *Alergológica* 2015, en niños diagnosticados de alergia a alimentos, la leche de vaca (LV) es la causa más frecuente (51,2%) en menores de dos años, seguida del huevo (26,8%), frutas (14,6%) y pescado (12,2%). Por el contrario, entre los 6 y 15 años predominan las frutas (57,1%) y los frutos secos (31,4%), seguidos de los mariscos (17,7%) y pescados (9,8%).

Fisiopatología

El desarrollo de una alergia mediada por IgE precisa primero de una fase de sensibilización en la que el alérgeno es captado por la célula presentadora de antígeno, la cual lo presenta e induce a la célula T reguladora a la síntesis de IgE específica. Diferentes factores facilitan dicha sensibilización, entre los que destacan la predisposición genética (sin antecedentes familiares de enfermedad alérgica el riesgo de desarrollar una alergia alimentaria es del 5-15%, mientras que cuando ambos progenitores son alérgicos el riesgo sube al 40-60%), y la forma o el entorno en la que se realice la exposición (el contacto a través de la piel en niños con dermatitis atópica, la vía inhalada

o una microbiota pobre en diversidad, con menor presencia de cepas tolerogénicas, parecen inducir con más facilidad una respuesta Th2). Posteriormente, en una segunda fase, el alérgeno penetra en el organismo sensibilizado y se une a moléculas de IgE específica fijada a receptores celulares, presentes fundamentalmente en la membrana de mastocitos, basófilos, eosinófilos y neutrófilos, produciendo la activación celular y la liberación de mediadores responsables de la clínica.

Existen algunas cuestiones importantes que se deben destacar:

- Un paciente puede tener una IgE específica positiva frente a un alimento y no desarrollar clínica con su ingesta. En ese caso existe una sensibilización, pero no podemos hablar de alergia ya que no existe reacción adversa como tal.
- Cada proteína alimentaria contiene un gran número de fragmentos con capacidad alergénica, si bien suele haber uno o varios frente a los que responden inmunológicamente la mayoría de los pacientes sensibilizados (alérgenos mayores) y otros a los que solo responden menos del 50% de los individuos (alérgenos menores). La alfa-lactoalbúmina, la beta-lactoglobulina (BLG) y diferentes caseínas (α1, α2, β y κ) se consideran alérgenos mayores de la LV. De ellas, la BLG es la seroproteína más abundante en la LV y no se encuentra en la de mujer, por lo que se considera la potencialmente más alergénica. Los alérgenos implicados con más frecuencia en la alergia al huevo son: ovomucoide (OVM), ovoalbúmina (OVA), ovotransferrina, lisozima de huevo y livetina. Excepto esta última, el resto son componentes de la clara, siendo el OVM el más importante y el que marcará el pronóstico.
- Existen alérgenos que comparten secuencias de aminoácidos y/o estructuras tridimensionales similares, aunque no son totalmente idénticas. Estas semejanzas son la base del fenómeno conocido como reactividad cruzada y permiten que un alérgeno presente en un alimento sea capaz de unirse a una IgE previamente originada de forma específica frente a otro. En ocasiones son alérgenos compartidos por especies de la misma familia, mientras que en otras son alérgenos presentes en familias alejadas filogénicamente. Ejemplos de ellos son los incluidos en proteínas como la parvoalbúmina (responsable de la reactividad cruzada entre diferentes especies de pescado), la tropomiosina (responsable de la reactividad entre mariscos, moluscos y artrópodos), las profilinas y las proteínas transportadoras de lípidos (presentes en pólenes y un amplio abanico de alimentos, entre los que destacan verduras, frutas rosáceas y leguminosas).
- La zona del alérgeno que se une a los anticuerpos se denomina epítopo. Está formado por una secuencia de aminoácidos consecutivos (epítopo lineal) o que se encuentran muy próximos unos a otros debido al plegamiento de la proteína (epítopo conformacional). El procesamiento y las modificaciones efectuadas en los alimentos antes de ser ingeridos pueden variar su estructura proteica y, por tanto, modificar los epítopos existentes. Así, un elevado número de pacientes alérgicos a la LV o al huevo son capaces de tolerar productos que los contengan si han sido sometidos a temperaturas elevadas o si, en el caso de la LV, ha sido fermentada, y algunos niños alérgicos al pescado lo toleran en conserva o enlatado. Por el contrario, el calentamiento de algunas leguminosas puede aumentar su alergenicidad.

Manifestaciones clínicas

La clínica se desarrolla de forma característica de modo inmediato. Puede suceder durante la ingesta o en las dos horas posteriores a la misma, aunque lo habitual es que aparezca en los primeros 30 minutos. Las manifestaciones cutáneo-mucosas (eritema, urticaria, angioedema, prurito) son las más frecuentes, presentes en hasta el 60% en los pacientes alérgicos. En alrededor del 44% no se acompañan de la afectación de otros órganos, pudiendo incluso presentarse tras el contacto del alimento con la piel. Las manifestaciones digestivas consisten fundamentalmente en náuseas, dolor abdominal, vómitos y diarrea aguda, aislados o en combinación, de presentación brusca. También los síntomas pueden limitarse exclusivamente al área orofaríngea cuando el alérgeno responsable es lábil a la digestión, constituyendo el síndrome de alergia oral. Su clínica generalmente es leve y autolimitada e incluye prurito en boca y faringe, eritema e incluso edema labial, pudiendo acompañarse de lagrimeo y estornudos. Es una forma de presentación muy frecuente del denominado síndrome polen-fruta que aparece en algunos pacientes sensibilizados a pólenes con la ingesta de vegetales crudos (apio, zanahoria, tomate...) y frutas (sobre todo rosáceas), con los que presentan reactividad cruzada. La clínica respiratoria abarca desde cuadros leves de rinoconjuntivitis y tos hasta otros más graves de edema de glotis con estridor y afonía y broncoespasmo, la mayoría de las ocasiones en el contexto de cuadros generalizados. En sujetos muy sensibilizados puede aparecer de forma aislada por inhalación de alérgenos vehiculizados por vapor durante su manipulación culinaria.

La anafilaxia es una reacción potencialmente letal que exige la afectación de dos o más órganos o sistemas, estimándose su aparición en el 1-2% de los casos de alergia IgE mediada a alimentos. Una variante es la anafilaxia inducida por el ejercicio en la que la ingesta de uno o varios alimentos desencadena la anafilaxia únicamente cuando se acompaña de la realización de ejercicio físico intenso.

Diagnóstico

El diagnóstico de una alergia mediada por IgE debe seguir los siguientes pasos:

1. Determinar la existencia de una reacción adversa al alimento. Requiere establecer una relación entre el contacto con el mismo y el desarrollo de manifestaciones clínicas. La historia clínica debe ser lo más completa posible, siendo importante recoger en la anamnesis los antecedentes personales y familiares de atopia, la naturaleza y gravedad de los síntomas, la cantidad, vía y forma en la que el alimento pone en marcha la reacción, la relación temporal entre la ingesta del alimento y el cuadro clínico y la respuesta a la dieta de exclusión.
2. Constatar la existencia de una sensibilización mediante la detección de anticuerpos IgE específicos. La prueba cutánea por punción (*prick-test*) es una técnica simple y rápida, de alto valor predictivo negativo (97%), para la que generalmente se emplean extractos comerciales estandarizados de las proteínas o fracciones de las mismas, aunque cuando el contenido antigénico de los alimentos es lábil (hortalizas, frutas...) es preferible realizar el *prick-test* con el alimento fresco (*prick by prick*). La positividad implica la aparición de una pápula ≥ 3 mm. En casos de anafilaxia grave, es mejor evitarla y efectuar la cuantificación de la IgE específica en sangre, que obtiene resultados similares.

En los últimos años, es posible detectar IgE específica frente a alérgenos (diagnóstico molecular o basado en componentes), los cuales se nombran utilizando las tres primeras letras del género de la fuente alergénica y la primera o las dos primeras letras del nombre de la especie, seguido de un número que refleja el orden en el que el alérgeno se ha aislado. Pueden mejorar la precisión diagnóstica ya que, entre ellos, se describen algunos que se identifican como marcadores de sensibilización genuina y otros de reactividad cruzada, otros que pueden ser marcadores de gravedad o de tolerancia al alimento cocinado y otros que se relacionan con la persistencia de la alergia.

3. Realización de una prueba de provocación. El diagnóstico siempre se debe basar en la concordancia entre la existencia de una sensibilización y la ocurrencia de síntomas tras la exposición al alimento implicado. Se debe llevar a cabo en todos los casos, excepto en aquellos en los que pueda peligrar la vida del paciente (antecedentes de anafilaxia, edema de glotis) o exista una evidencia reciente de la relación entre ingesta del alimento y aparición de síntomas, junto con una IgE específica detectable. Debe efectuarse en un medio en el que se disponga de material y personal adecuados para el control de una posible reacción. Requiere al menos 2-3 horas de ayunas y se inicia con dosis menores de las que provocaron la sintomatología (generalmente 3 mg de proteína) y se continúa con incrementos cada 15-30 minutos hasta una dosis máxima de 3 g. En concreto, con la LV, se suele iniciar con 1 ml y se sigue con 2-5-10-30-60-100 ml, mientras que en los casos más graves se pueden emplear dosis menores, comenzando con 0,1 ml y siguiendo con 0,3-1-3-10-30-100 ml. La observación en medio hospitalario debe prolongarse hasta dos horas después de la última dosis, y no se puede considerar que el paciente presenta tolerancia al alimento hasta que no haya transcurrido una semana consumiendo una cantidad normal del mismo para su edad.

Tratamiento

La dieta de eliminación del alimento responsable de la alergia es la acción más importante del tratamiento. Debe cumplir dos funciones: retirar todos los alérgenos sensibilizantes responsables de los síntomas y proporcionar una alimentación nutricionalmente adecuada. La educación del paciente y de su entorno es fundamental para saber cómo evitar el alimento alergénico, teniendo en cuenta además que los alérgenos se pueden encontrar ocultos en alimentos no sospechados, por lo que hay que controlar el etiquetado de los mismos y la contaminación cruzada.

Si previamente se ha demostrado la tolerancia al alimento modificado (cocinado, horneado, fermentado o en conserva), se debe mantener, ya que mejora la calidad de vida y algunos estudios parecen indicar que pudiera favorecer el desarrollo de tolerancia en comparación a la evitación estricta del alimento.

No se recomienda retrasar la introducción de la alimentación complementaria y se debe promover la adquisición progresiva de habilidades en la alimentación y la exposición a diversas texturas y sabores. La alimentación complementaria debe seguir el calendario utilizado en lactantes sanos, excepto en lo concerniente a la exclusión del alimento responsable de la clínica, siendo también importante valorar la necesidad de

excluir otros alimentos de la dieta. Así, pacientes con alergia a las proteínas de la LV (APLV) no deben consumir leche de cabra, oveja, ni en general de otros mamíferos por las similitudes y la alta tasa de reactividad cruzada que presentan. Por el contrario, el porcentaje de niños con APLV que toleran la ternera cocinada es muy elevado (hasta en un 80-85%), por lo que se recomienda testar su tolerancia antes de plantear su exclusión. De forma similar, los alérgicos al huevo suelen tolerar la carne de pollo y gallina, pero no los huevos de otras aves.

El manejo de la APLV merece mención especial por ser la alergia alimentaria más frecuente por debajo de los dos años de edad:

- La leche materna es el alimento idóneo para el lactante, por lo que se recomienda mantener su aporte en niños con APLV. Si la clínica aparece durante la lactancia materna exclusiva (LME), la madre debe efectuar la dieta de exclusión e iniciar suplementación con calcio (1 g/día) y vitamina D (600 UI/día) mientras dure la misma.
- En niños con lactancia mixta, cuando la sintomatología coincida con la introducción de tomas de fórmula, la mayoría de las veces no será necesario indicar una dieta de exclusión en la madre. Existen cuatro tipos de fórmulas que se pueden emplear en niños con APLV y son adecuadas nutricionalmente para el lactante. Las fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH), cuyas proteínas de origen lácteo han sido tratadas mediante calor, hidrólisis enzimática y ultrafiltración con el fin de disminuir su alergenicidad, constan de un componente proteico final formado por aminoácidos y péptidos con peso molecular inferior a 5.000 daltons. Son toleradas por el 90% (IC 95%) de niños con APLV probada y existe una amplia variedad de ellas (con caseínas y/o seroproteínas, con o sin lactosa, suplementadas con triglicéridos de cadena media o no). Las fórmulas de arroz hidrolizado también poseen cierta alergenicidad, ligada a la proteína de origen vegetal, si bien igualmente se ha reducido mediante calor y/o hidrolisis enzimática. Las fórmulas de soja contienen aislados de proteínas de soja, que no poseen reacción cruzada con las proteínas de la LV (PLV), aunque no se recomiendan en lactantes < 6 meses. Las fórmulas elementales (FE) se caracterizan por tener aminoácidos libres como componente proteico, lo cual les otorga una capacidad sensibilizante teóricamente nula. La decisión de cuál emplear deberá tener en cuenta la entidad clínica y las características del paciente y su familia. Generalmente se consideran de elección las FEH, mientras que las fórmulas de arroz hidrolizado pueden ser una alternativa a cualquier edad en algunos casos que rechacen o no respondan al tratamiento con las mismas. Las fórmulas elementales serán de elección cuando fracasen las FEH, en alergias alimentarias múltiples y anafilaxia grave.

Si bien ninguna sociedad científica recomienda de forma sistemática el empleo de fórmulas suplementadas con probióticos, cada vez hay más evidencias de que algunos de ellos (*Lactobacillus GG*, *Bifidobacterium breve* + fructooligosacáridos) podrían tener un impacto positivo en la adquisición de tolerancia.

No deben emplearse las fórmulas parcialmente hidrolizadas por mantener en su composición péptidos potencialmente antigénicos, ni fórmulas procedentes de leches de otros mamíferos por el riesgo de reacciones cruzadas.

Los pacientes y familiares deben conocer el riesgo de una exposición accidental y se debe entrenar en su manejo en caso de que se presente una reacción. Cuando esta se produce, para mitigar la intensidad de la sintomatología, se suelen emplear antihistamínicos y corticoides. Se dispone de autoinyectores precargados con dosis fijas de adrenalina que permiten su administración precoz por el paciente y/o cuidadores. Existen en el mercado dispositivos con dosis de 150 y 300 µg, siendo recomendable su prescripción en aquellos casos que tengan una historia previa de reacciones graves.

La vacuna triple vírica se desarrolla en fibroblastos de embriones de pollo y no contiene suficiente proteína para provocar una reacción alérgica, por lo que puede administrarse en niños con alergia al huevo. En el caso de que aparezca reacción, debe evaluarse la existencia de una alergia a otros componentes de la vacuna. La vacuna antigripal puede contener cantidades residuales de OVA y en su manufacturación no se somete a altas temperaturas. Por este motivo, puede dar reacciones en niños alérgicos al huevo cocinado y crudo.

Pronóstico

Determinados alimentos como la LV o el huevo se toleran antes, mientras que en otros como el pescado, leguminosas y frutos secos la reactividad clínica puede persistir muchos años o incluso para siempre. La APLV en el niño tiende a la tolerancia espontánea, persistiendo a los siete años solo en un 10% de los casos. Se considera un factor de mal pronóstico la implicación de un mayor número de epítopos lineales, especialmente ligados a las caseínas (Bos d 8, Bos d 9, Bos d 10) y a la BLG (Bos d 5). En relación al huevo, el 50% de los niños alérgicos al mismo lo toleran a los 3-4 años y el 75% a los cinco años. La sensibilización elevada al OVM (Gal d1) se considera un marcador de alergia persistente y de ausencia de tolerancia al huevo cocinado. Al contrario que el OVM, la OVA (Gal d2) es más sensible al calor, por lo que pacientes sensibilizados solo a esta toleran el huevo cocinado.

La aparición de tolerancia clínica a un alimento suele ir precedida de la disminución en los valores de IgE específica y *prick-test*, aunque no siempre de su negativización. Por ello, debe confirmarse a intervalos regulares (cada 6-12 meses, según intensidad de sensibilización y gravedad de la clínica) la persistencia de la alergia mediante prueba de provocación controlada en medio hospitalario. Algunos autores han tratado de definir valores de corte a partir de los que la prueba de provocación se acompañará de síntomas en más del 90% de los casos, variando en función del alimento y la edad. Concretamente, en la APLV sería 1,5 ku/L entre 13-18 meses, 6 ku/L entre 19-24 meses y 14 ku/L entre 25-36 meses.

En las últimas dos décadas ha cobrado protagonismo la inducción de tolerancia oral específica (ITO), que consiste en la administración oral del alimento que causa los síntomas, comenzando con la dosis máxima tolerada e incrementándose progresivamente, con la finalidad de cambiar la respuesta a la exposición al alérgeno. El resultado puede ser finalmente la tolerancia o la desensibilización (ausencia de reactividad clínica al mantener la ingesta regular de una cantidad del alimento, pero que reaparece al suspender la misma). La ITO es efectiva en inducir desensibilización en la mayoría de los pacientes con alergia IgE mediada a la LV y al huevo, aunque la decisión de llevarla

a cabo debe valorar los beneficios esperados frente a los posibles riesgos, ya que la presencia de reacciones adversas es muy frecuentes (91,5% de los casos) y en una revisión sistemática de 2014 se destaca una prevalencia de esofagitis eosinofílica en niños que han realizado una ITO del 2,7%. Actualmente la tendencia es indicarla en pacientes con alergia IgE persistente, en los que se prevé que no alcanzarán tolerancia espontánea y en aquellos que presentan reacciones graves con mínimos contactos.

Prevención

Las recomendaciones actuales de las sociedades científicas resaltan que no están indicadas las dietas de exclusión maternas durante el embarazo y la lactancia para prevenir la alergia alimentaria, y que tampoco es adecuado retrasar la introducción de alimentos considerados de riesgo, especialmente en niños con antecedentes de atopia. En la última década, diferentes estudios experimentales de intervención indican que la introducción temprana (entre 6-12 meses) tanto del cacahuete como del huevo cocinado, en niños de riesgo, previene el desarrollo de la alergia a ambos. No obstante, los efectos obtenidos llevando a cabo estas medidas en la población general son más controvertidos y es probable que exista una ventana de tolerancia diferente para cada alimento. Sobre el empleo de fórmulas hidrolizadas en niños de riesgo cuando sea necesario suplementar la lactancia materna (LM) o esta no pueda llevarse a cabo, no existe unanimidad de criterios. La Sociedad Española de Inmunología Clínica, Asma y Alergia Pediátrica (SEICAP) y la Sociedad Australiana de Inmunología Clínica y Alergia (ASCIA) las desaconsejan, al no encontrar las últimas revisiones sistemáticas y metaanálisis evidencias suficientes sobre su posible efecto preventivo.

Medidas encaminadas a prevenir la dermatitis atópica, como la adecuada hidratación de la piel del neonato y el empleo de probióticos y simbióticos, se han propuesto también como preventivas de la alergia alimentaria, aunque hacen falta estudios prospectivos que lo confirmen.

ALERGIA ALIMENTARIA NO MEDIADA POR IgE

Epidemiología

Al igual que otras enfermedades atópicas, la alergia no mediada por IgE es una patología en aumento en países con un estilo de vida occidental. Aunque la mayoría de los estudios reflejan prevalencias de alergia IgE mediada, existe un reconocimiento creciente de las no mediadas por IgE. En un estudio realizado en nuestro país, en una consulta de gastroenterología se estimó una frecuencia del 5,5% de reacciones adversas a alimentos, de las que el 3,5% se correspondían con reacciones no mediadas por IgE. Las cifras publicadas de la APLV no mediada por IgE, según un estudio europeo (0,13-0,72%), parecen subestimar su incidencia real por el diseño metodológico, al no haber registrado las reacciones digestivas tardías.

Fisiopatología

La mucosa intestinal es el mayor órgano inmune del cuerpo humano. La tolerancia oral es el estado de inhibición activa de las respuestas inmunitarias a un antígeno y

constituye la respuesta fisiológica a la ingesta de alimentos, estimándose que la microbiota intestinal es un factor clave en su homeostasis. El malfuncionamiento del sistema inmune de la mucosa digestiva resulta en una pérdida de la tolerancia oral que se traduce en respuestas alérgicas indeseadas. La predisposición genética y el ambiente (tipo de parto, higiene, nutrición, exposición a antibióticos...) determinan su aparición, aunque los mecanismos patogénicos exactos son poco conocidos. Dentro de las distintas presentaciones clínicas de la alergia no mediada por IgE con manifestaciones gastrointestinales, el síndrome de enterocolitis por proteínas alimentarias, FPIES por sus siglas en inglés, ha sido investigado de forma más activa. Existen estudios donde se postula de forma controvertida un papel clave de los linfocitos T, con secreción de citocinas proinflamatorias que pueden influir en la permeabilidad intestinal. Los linfocitos T reguladores $CD4^+$ $CD25^+$ están involucrados en los mecanismos de la adquisición de tolerancia en FPIES, particularmente a través de la secreción de TGF-β (*tumor growing factor* β) e IL-10 (*interleucina-10*). Las vías neuroendocrinas parecen desempeñar también un papel importante.

Se han encontrado hallazgos histológicos similares a los encontrados en pacientes con enfermedad celíaca en biopsias de pacientes con enteropatía alérgica (EA) con alteración de la arquitectura vellositaria. Se han involucrado a eosinófilos y linfocitos T helper 2 (Th2) específicos para PLV. La producción localizada de IgE en la mucosa del intestino delgado y la ausencia de IgE sistémica específica a los alimentos sugieren que podría estar involucrada la producción de IgE local.

En la proctocolitis alérgica (PA) se ha descrito característicamente una infiltración eosinofílica y un aumento de linfocitos intraepiteliales $CD8^+$ en la mucosa del rectosigma.

Clasificación

La alergia gastrointestinal no mediada por IgE (AGI) engloba cuadros clínicos diferenciados, aunque con solapamiento de las manifestaciones clínicas. La esofagitis eosinofílica (EEo), los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios (TGIEP) y la enfermedad celíaca se consideran también alergias no mediadas por IgE, pero no serán abordadas en este capítulo.

1. **Proctocolitis alérgica (PA) inducida por proteínas alimentarias:** se considera la AGI más frecuente. Es también la entidad más benigna y se caracteriza por inflamación a nivel distal del tracto digestivo. El cuadro clínico típico es el de un lactante de aspecto sano que presenta en los primeros meses de vida hebras de sangre en las heces. Puede asociar irritabilidad, diarrea, deposiciones con mucosidad, dolor con la defecación, vómitos intermitentes y en casos graves anemia y/o hipoalbuminemia, sin repercusión ponderoestatural. Infrecuentemente se han descrito casos de comienzo entre los 2-18 años. Aproximadamente un 60% de los casos ocurrirán en lactantes con LME, en los cuales el alimento ingerido por la madre pasa a la LM en forma inmunológicamente reconocible, siendo los alimentos más frecuentemente implicados la LV, la soja y el huevo. En niños alimentados con fórmula de inicio, se asocia a las PLV y menos frecuentemente a la soja. En lactantes con LME generalmente será suficiente con la eliminación en la dieta materna del alimento causante, pero en una minoría será necesario

iniciar una fórmula hipoalergénica, y hasta en un 4-10% puede persistir a pesar del empleo de una FEH, por lo que debe probarse en ellos una FE. En la mayoría de los casos el pronóstico es bueno, con adquisición de tolerancia antes del año, pero puede tardar más en niños con alergias múltiples.

2. **Enteropatía alérgica (EA) inducida por proteínas alimentarias:** se caracteriza por afectación del intestino delgado y cursa con diarrea crónica que puede asociar estancamiento ponderal en más del 50% de los casos, y en menor frecuencia distensión abdominal, saciedad precoz, vómitos intermitentes, anorexia y clínica malabsortiva. Se inicia de forma gradual entre los 2-9 meses de edad y los alimentos más frecuentemente implicados son la LV, seguida de la soja, el huevo y el trigo. Puede manifestarse pocas horas tras la ingesta o de forma más larvada tras 3-4 semanas. En algunas ocasiones puede desencadenarse tras una gastroenteritis infecciosa, lo que dificulta su diferenciación de un síndrome posenteritis. En cuanto al pronóstico, la tolerancia se conseguirá entre los 24-36 meses de edad, aunque en algunos casos puede persistir hasta la edad escolar.
3. **Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES):** es la entidad potencialmente más grave de la AGI. Se describen prevalencias acumuladas de FPIES por LV de 0,35% e incidencias de 15,4/100.000 en niños menores de 24 meses. En España, un estudio multicéntrico registró 120 nuevos diagnósticos de FPIES durante el año 2017.

   En su forma aguda se manifiesta como vómitos repetidos de inicio entre 1-4 horas tras la ingesta, a los cuales se asocia letargia y palidez. En las siguientes 24 horas puede aparecer diarrea acuosa, ocasionalmente con sangre y mucosidad. Los casos más graves pueden provocar deshidratación, acidosis metabólica e hipotensión y confundirse con un cuadro séptico. El fenotipo clínico y la severidad dependerán de la edad de inicio, la frecuencia y cantidad de la ingesta y la presencia de sensibilizaciones alérgicas. El FPIES agudo se produce con ingestas intermitentes o tras un periodo de evitación del alimento, y los síntomas se resolverán tras 24 horas de la eliminación.

   El FPIES crónico es una entidad más larvada y peor caracterizada. Las reacciones ocurren con la ingesta mantenida del alimento causante (generalmente fórmula adaptada de LV o soja) e incluyen vómitos intermitentes, diarrea crónica, retraso ponderal y/o estatural. Tras el inicio de una dieta de eliminación suelen recuperar su estado previo en 3-10 días. La clínica puede confundirse con una EA, pero tras la ingesta del alimento después de un periodo de evitación, se producirá una reacción tipo FPIES agudo que confirmará el diagnóstico.

   La LV es el alimento causal más frecuentemente descrito (en España en el 40%), y aunque existen casos en niños alimentados con LME, suponen menos de un 5%. En cuanto al resto de alimentos causantes, existen variaciones geográficas, siendo en España frecuentes desencadenantes el pescado (32%), el huevo (11%) y el arroz (10%). Otros alimentos involucrados son la soja, la avena, el pollo, las frutas y verduras. El debut de FPIES suele ser más precoz (antes de seis meses) si el desencadenante es la LV, con respecto a los alimentos sólidos (5-9 meses). Existe una asociación entre FPIES y atopia y entre el 4-30% de los niños pueden tener

IgE positiva a alimentos, bien al inicio o durante el seguimiento, constituyendo el denominado FPIES atípico. Se ha descrito tolerancia entre los 18-36 meses de edad en las reacciones a LV y cereales, y más tardía (en torno a los cinco años) con otros alimentos como el huevo o el pescado.

4. **Cuadros de dismotilidad alérgica (DA):** se ha descrito alergia alimentaria no mediada por IgE, confirmada con provocación, en un 23-59% de los niños con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), y las últimas guías ESPGHAN/NASPGHAN de 2018 recomiendan considerar una prueba con dieta de eliminación y provocación en lactantes con ERGE persistente tras optimizar las medidas no farmacológicas, especialmente en aquellos con comorbilidades atópicas. La DA ocasionaría un retraso en el vaciamiento gástrico y una distensión gástrica prolongada y con ello un aumento en los episodios de reflujo. Los síntomas suelen comenzar en los primeros seis meses de vida, aunque pueden iniciarse más tarde, coincidiendo con la introducción de la LV, y se caracterizan por regurgitaciones o vómitos dolorosos, irritabilidad, arqueamiento con las tomas, afectación ponderoestatural y/o dificultades de alimentación. La LV es el principal alimento involucrado, seguido de la soja, y la tolerancia se conseguirá a una edad similar al resto de AGI, tolerando la mayoría antes de los cuatro años de edad.
   El estreñimiento puede ser una forma de presentación de AGI, especialmente en niños con comorbilidades atópicas. Se describen en estudios prospectivos tasas de respuesta variables a la dieta de eliminación (28-78%) y se postula que la infiltración de la mucosa rectal por eosinófilos y mastocitos podría condicionar un incremento en la presión en reposo del esfínter anal que justificaría la retención fecal. Los alimentos más involucrados serán la LV, la soja y el trigo y, a diferencia del resto de entidades de AGI, la presentación será más tardía, en torno a 1-2 años de edad, con el 80% de los pacientes alcanzando la tolerancia al año del diagnóstico. El papel de la alergia en los cólicos del lactante es discutido, se podría considerar en aquellos con síntomas importantes, con comorbilidades atópicas y que asocien otros síntomas gastrointestinales.
   Hasta un 70% de pacientes adultos con SII refieren mejoría en los síntomas con dietas de eliminación y exacerbaciones tras ingesta de determinados alimentos, especialmente el trigo, con aumento de la permeabilidad intestinal, incremento de los linfocitos intraepiteliales e infiltración eosinofílica duodenal. También se ha descrito una mayor frecuencia de trastornos gastrointestinales funcionales en niños con antecedentes de APLV en los primeros años de vida, aunque son necesarios más estudios para confirmar esta asociación.

Diagnóstico

El diagnóstico se fundamenta en dos acciones. Por una parte, establecer la sospecha clínica de AGI, seguido de una prueba de eliminación, y en el caso de mejoría, realizar la confirmación con una prueba de provocación.

1. Al igual que en la alergia mediada por IgE, es fundamental realizar una historia clínica exhaustiva registrando los síntomas, su momento de inicio, los alimentos sospechosos, la relación temporal con la ingesta y la reproducibilidad con ingestas

TABLA I. Criterios diagnósticos para pacientes con sospecha de FPIES agudo y crónico*.

FPIES agudo[a]

Criterio mayor
Vómitos entre 1 y 4 horas después de la ingesta de un alimento sospechoso con ausencia de síntomas clásicos de alergia cutánea IgE mediada o síntomas respiratorios
Criterios menores
- ≥ 2 episodios de vómitos repetitivos tras ingerir el mismo alimento sospechoso - Un episodio de vómitos repetitivos entre 1 y 4 horas después de ingerir un alimento diferente - Letargia extrema con alguna de las reacciones sospechosas - Palidez marcada con alguna de las reacciones sospechosas - Necesidad de acudir al Servicio de Urgencias con alguna de las reacciones sospechosas - Necesidad de soporte con líquidos intravenosos con alguna de las reacciones sospechosas - Diarrea en las 24 horas siguientes (generalmente entre 5 y 10 horas) - Hipotensión - Hipotermia

[a]El diagnóstico de FPIES agudo requiere que el paciente cumpla el criterio mayor y ≥ 3 criterios menores. Si solo ha presentado un único episodio, debe considerarse una provocación oral alimentaria para confirmar el diagnóstico, ya que la gastroenteritis vírica es muy frecuente en este grupo de edad. Además, aunque no son un criterio para el diagnóstico, es importante reconocer que las reacciones de FPIES agudo se resolverán completamente en horas, a diferencia de la gastroenteritis, que puede tardar varios días en resolverse. El paciente debe encontrarse asintomático y con adecuado crecimiento cuando el alimento sospechoso se elimine de la dieta.

FPIES crónico

Presentación grave: cuando se ingiere el alimento sospechoso de forma regular (p. ej., fórmula adaptada) se producirán vómitos intermitentes y progresivos y diarrea, a veces con deshidratación y acidosis metabólica	El criterio más importante para el diagnóstico del FPIES crónico es la resolución de los síntomas en días tras la eliminación del alimento sospechoso, y la recurrencia aguda de los síntomas en forma de vómitos en 1-4 horas de la ingesta y diarrea en las primeras 24 horas (5-10 horas) cuando el alimento es introducido. Si no se realiza la prueba de confirmación, el diagnóstico será de sospecha
Presentación leve: cuando se ingieren pequeñas cantidades del alimento sospechoso (p. ej., alimentos sólidos o alérgenos alimentarios en la leche materna) se producirán vómitos intermitentes y/o diarrea, generalmente con baja ganancia ponderal/estancamiento pondero-estatural, pero sin deshidratación ni acidosis metabólica	

**Adaptado de Nowak-Wegrzyn A, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(4): 1111-26.e4.*

repetidas del mismo alimento. Se preguntará por los antecedentes familiares y personales de atopia y si ha recibido tratamientos farmacológicos previos y la respuesta a ellos. Además, debe realizarse una historia nutricional y dietética completa indicando la cronología de la introducción alimentaria, los síntomas asociados a cada alimento y la actitud frente a la alimentación del niño y los familiares. En el FPIES, las últimas recomendaciones internacionales recogen los criterios diagnósticos (Tabla I). Será fundamental además realizar un adecuado diagnóstico diferencial (Tabla II).

TABLA II. Diagnóstico diferencial de alergias gastrointestinales no IgE mediadas*.

	Proctocolitis alérgica	Enteropatía alérgica	FPIES
Infecciones	- Gastroenteritis vírica - Enteritis bacteriana (*Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia*) - Parásitos	- Gastroenteritis vírica - Sepsis - Enteritis bacteriana (*Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia*) - Parásitos	- Gastroenteritis vírica - Sepsis - Enteritis bacteriana (*Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia*) - Parásitos
Enfermedades alérgicas	- Otras entidades de alergia gastrointestinal no IgE mediada	- Otras entidades de alergia gastrointestinal no IgE mediada (especialmente FPIES crónico) - Gastroenteropatía eosinofílica	- Otras entidades de alergia gastrointestinal no IgE mediada (enteropatía alérgica y trastornos gastrointestinales eosinofílicos) - Alergia IgE mediada (anafilaxia)
Enfermedades gastrointestinales	- Fisura anal	- Enfermedad celíaca - Enteropatía autoinmune - Gastroenteropatía pierde-proteínas - Insuficiencia pancreática - Inmunodeficiencia primaria - Linfangiectasia - Defectos epiteliales congénitos (p. ej., enfermedad de inclusiones vellositarias)	- Enfermedad por reflujo gastroesofágico - Enfermedad de Hirschsprung - Invaginación intestinal - Vólvulo - Estenosis hipertrófica de píloro - Enfermedad celíaca - Divertículo de Meckel - Enterocolitis necrotizante
Otros	- Sangre materna deglutida	- Enfermedades neurológicas (convulsiones, encefalopatía o sangrado) - Intoxicaciones - Metabolopatías	- Enfermedades neurológicas (convulsiones, encefalopatía o sangrado) - Defectos cardiacos (cardiopatías congénitas, cardiomiopatía o arritmias) - Metahemoglobinemia congénita - Intoxicaciones - Metabolopatías

**Adaptado de: Caubet JC et al. Pediatr Allergy Immunol. 2017; 28: 6-17*

La exploración física debe incluir una valoración antropométrica (la afectación nutricional ocurre con más frecuencia que en la alergia mediada por IgE) y una exploración cutánea, respiratoria y digestiva detallada en busca de datos de atopia, alergia o sugerentes de otros diagnósticos. En la PA será fundamental buscar signos de otras causas de sangrado rectal (infecciones, enterocolitis necrotizante, invaginación intestinal o fisuras anales). En el FPIES agudo deberá prestarse atención a los signos de deshidratación, coloración de piel y estado neurológico. En la EA puede haber signos de desnutrición, deshidratación, distensión abdominal y/o edemas.

2. Prueba de eliminación-provocación. Siempre que se sospeche AGI será necesario realizar una prueba de eliminación del alimento sospechoso de la dieta durante 2-4 semanas. Esta retirada producirá la mejoría y resolución de los síntomas en un periodo variable: entre horas-días en el FPIES agudo, en 1-2 semanas en la PA y en 2-4 semanas en la DA y en la EA, aunque en este último caso la reparación mucosa puede tardar varios meses. En casos de LME, tras el inicio de la dieta de exclusión en la madre, los alérgenos alimentarios pueden continuar eliminándose en la leche hasta 7-10 días, por lo que la respuesta puede ser más tardía. Si no se evidenciara una mejoría clínica deberían considerarse diagnósticos alternativos o valorar la existencia de alergia a otro alimento. Además, en el caso de la APLV, algunos niños pueden precisar FE por persistencia de los síntomas a pesar de FEH, por lo que en ellos la prueba de eliminación se prolongará hasta 4-6 semanas.

   En cualquier caso, siempre que exista respuesta clínica a la dieta de eliminación será necesario confirmar el diagnóstico con una prueba de provocación, siendo el patrón de referencia la prueba de provocación doble ciego, aunque por su difícil aplicación se suele hacer abierta. Solo se podrá eludir esta en casos en los que por la gravedad de la reacción inicial el riesgo de reproducirla sea elevado, como en el FPIES con criterios diagnósticos claros o en casos graves de otras formas de AGI. La forma de llevarla a cabo variará según la entidad clínica. En los casos de PA, EA leve y DA, la sintomatología que puede aparecer suele ser leve y de fácil manejo ambulatorio, por lo que la reintroducción podrá realizarse de forma gradual en el domicilio (bien en la dieta materna si el lactante está con LME, bien sustituyendo cacitos en los alimentados con fórmula con sospecha de APLV) y con un registro parental completo de los síntomas. En el caso del FPIES y la EA grave, la provocación puede desencadenar reacciones importantes que requieran atención urgente, por lo que la reintroducción debe efectuarse en medio hospitalario (dosis de 0,15-0,3 g/kg hasta un máximo de 10 g, repartida en tres tomas separadas por intervalos de 30-45 minutos, con acceso venoso previo en los casos graves). También se realizará en medio hospitalario cuando existan dudas sobre un posible mecanismo inmunológico IgE mediado, siguiendo el protocolo indicado en la alergia mediada por IgE. La reaparición de la clínica puede ser tardía y requerir dosis crecientes del alimento desencadenante, por lo que se considerará una respuesta positiva a la provocación si reaparecen los síntomas en las cuatro semanas tras la reintroducción.

No existen biomarcadores diagnósticos específicos, por lo que solo serán necesarias pruebas complementarias cuando existan dudas en el diagnóstico. Debe descartarse enfermedad celíaca en todos los pacientes con AGI que consumen gluten, especialmente si se sospecha una enteropatía. En FPIES agudo puede existir leucocitosis con neutrofilia y eosinofilia, trombocitosis, acidosis metabólica, elevación de la PCR y/o metahemoglobinemia; en PA, anemia e hipoalbuminemia leve y en EA, malabsorción, anemia e hipoproteinemia. La determinación de anticuerpos IgE específicos y las pruebas cutáneas serán negativas en la mayoría y solo estarán indicadas cuando existan comorbilidades atópicas, como dermatitis atópica severa, o existan dudas sobre un posible mecanismo IgE mediado, así como en FPIES antes de la provocación alimentaria. No se recomienda la realización de pruebas epicutáneas con alimentos, la determinación de IgG ni IgG4 específicas a alimentos, ni la realización de calprotectina fecal salvo ante la sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La presencia de sangre oculta en heces positiva es un marcador inespecífico y poco fiable en el diagnóstico y seguimiento. La endoscopia digestiva alta con biopsias suele objetivar hallazgos muy inespecíficos, por lo que en la actualidad, considerando que generalmente no modificarán el manejo, la decisión de realizarla quedará a criterio del gastroenterólogo pediátrico y habitualmente se realizará en casos graves sin respuesta a la dieta de exclusión, para descartar otra patología y cuando se sospeche una EEo o TGIEP.

Tratamiento

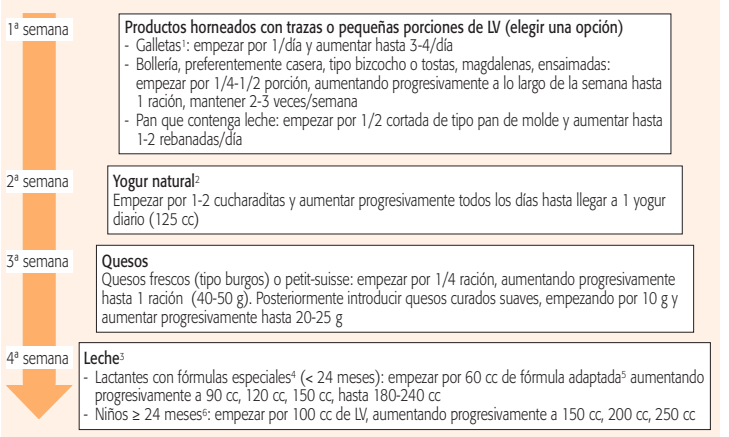
La base del tratamiento consiste en la eliminación en la dieta de los alimentos causantes junto a una correcta intervención nutricional y un seguimiento estrecho, comprobando periódicamente la adquisición de la tolerancia oral.

En lactantes con APLV y LME, esta debe mantenerse indicando la retirada de las PLV de la dieta materna, asegurando una suplementación de las madres con 1 g de calcio y 600 UI vitamina D al día. Cuando exista alta sospecha de AGI y persistan los síntomas a pesar de una dieta materna adecuada, se podría valorar la exclusión de otros alimentos (especialmente huevo), y si persistieran podría ser necesario iniciar una fórmula terapéutica. Son de elección las FEH, debiendo tener en cuenta la mayor frecuencia al diagnóstico de alteraciones nutricionales y de intolerancia a la lactosa secundaria. No se recomienda el empleo de fórmulas de soja y las FE serán de elección cuando fracase la FEH, en la enteropatía que curse con fallo de medro, hipoproteinemia y anemia graves, FPIES graves, alergias alimentarias múltiples, clínica refractaria con lactancia materna exclusiva a pesar de dieta de exclusión en la madre y eccema grave o sangrado rectal importante que condicione inestabilidad hemodinámica.

En las reacciones por transgresiones accidentales no están indicados los antihistamínicos, y la prescripción de adrenalina precargada solo será necesaria en los niños en los que se haya objetivado una alergia concomitante mediada por IgE. En los casos de FPIES fundamentalmente será necesaria la hidratación. Los corticoides pueden disminuir el proceso inflamatorio, aunque no hay estudios que lo corroboren, mientras que un número limitado de estudios sugiere que el ondansetrón puede ser útil en el control de los vómitos.

Prueba de adquisición de tolerancia

La reintroducción del alimento causante se realizará periódicamente bajo supervisión médica y se registrará la reaparición de los síntomas para comprobar la adquisición de tolerancia al mismo. En los FPIES, la edad de tolerancia será distinta dependiendo del alimento desencadenante, pero de forma general se recomienda esperar entre 12-18 meses desde la última reacción. En el resto de entidades podrá valorarse realizar prueba de adquisición de tolerancia tras 3-6 meses de dieta en casos leves y tras 6-12 meses en los más graves. Tras un periodo de exclusión prolongado, los niños con sintomatología inmediata, antecedentes personales de atopia (dermatitis atópica, broncoespasmo de repetición, rinitis alérgica y/o sensibilización IgE mediada a otros alimentos) y/o FPIES pueden desarrollar un mecanismo mediado por IgE frente al alimento excluido, por lo que será recomendable realizar *prick test* o determinación de IgE específica al alimento excluido antes de efectuar la prueba de adquisición de tolerancia. En las PA, EA y formas leves de DA, si no existe sensibilización al alimento ni antecedente de reacción grave previa, la reintroducción podrá hacerse de forma gradual en domicilio bajo supervisión médica, siguiendo la escalera de tolerancia sugerida por consenso de las distintas sociedades pediátricas a nivel nacional (Fig. 1). En los casos graves, en los FPIES o cuando exista sensibilización IgE mediada, la



1 Galletas simples, tipo María (sin chocolate, cremas, etc.). En lactantes se pueden administrar trituradas en la papilla de frutas.
2 Se puede añadir fruta natural o endulzar ligeramente con un poco de miel o azúcar.
3 En niños que continúen con LM se demorará la introducción de la leche de vaca hasta que se suspenda la LM o sea necesaria su suplementación.
4 Fórmula extensamente hidrolizada, fórmula de arroz hidrolizada o fórmula de soja.
5 Eventualmente introducir inicialmente una fórmula sin lactosa, pasando posteriormente a una fórmula adaptada.
6 En niños que no tomen fórmulas especiales (por ejemplo, alimentados con bebidas vegetales) se puede iniciar la introducción con leche semidesnatada (para facilitar la aceptación), pasando a las dos semanas a leche entera.
LM: lactancia materna; LV: leche de vaca.

FIGURA 1. APLV no IgE mediada. Prueba de tolerancia oral escalonada en domicilio. Adecuar el tipo de productos a la edad del paciente.

prueba de adquisición de tolerancia se hará en medio hospitalario. Si reaparecen los síntomas tras la prueba de tolerancia, habrá que reevaluarla de forma periódica cada 6-12 meses. Si tras 4-8 semanas de su reintroducción no reaparecen los síntomas, se mantendrá el alimento en la dieta.

RESUMEN

Las reacciones adversas a alimentos incluyen aquellas que aparecen tras el contacto, inhalación o ingestión de un alimento o componente del mismo. Las debidas a toxinas dependen de la dosis y no de la susceptibilidad individual, mientras que las intolerancias y las alergias alimentarias solo afectan a personas susceptibles.

Las primeras incluyen una amplia variedad de cuadros clínicos en cuya patogenia se implican déficits enzimáticos, reacciones metabólicas y farmacológicas y otros no bien determinados. Su tratamiento no siempre incluye la eliminación del alimento de la dieta.

La alergia a alimentos supone en el momento actual un problema cada vez más frecuente y en su fisiopatología se implican factores genéticos, inmunológicos e influencias ambientales. Ocurre fundamentalmente en la infancia y se manifiesta con una gran variedad de síntomas, pudiendo ser resultado de uno o más mecanismos inmunes. Las mediadas por IgE se producen por anticuerpos IgE específicos frente a un antígeno alimentario y cursan con sintomatología inmediata cutánea, digestiva, respiratoria y/o cardiovascular. En cambio, las no mediadas por IgE se caracterizan por síntomas predominantemente cutáneos y/o digestivos de aparición generalmente tardía, y en los cuales no siempre es posible confirmar la implicación de un mecanismo inmunológico mediante pruebas complementarias.

El diagnóstico debe basarse en la sintomatología clínica, en la respuesta a la exclusión del alimento sospechoso y en la prueba de provocación con el mismo, con la ayuda en ocasiones de los exámenes complementarios. El tratamiento requiere la eliminación de la dieta del alimento causal, y en el caso de la leche de vaca la utilización de fórmulas alternativas de alergenicidad muy reducida, sin olvidarnos de los aspectos nutricionales y el papel que juega en los últimos años la inmunoterapia. En general, se alcanza la tolerancia a lo largo del tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

- Berin MC, Shreffler WG. Mechanisms underlying induction of tolerance to foods. Immunol Allergy Clin North Am. 2016; 36: 87-102.
- Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Wegrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. Pediatr Allergy Immunol. 2017; 28: 6-17.
- Espín Jaime B, Díaz Martín JJ, Blesa Baviera LC, Claver Monzón A, Hernández Hernández A, García Burriel JI, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). 2019; 90(3): 193.e1-11.
  Artículo de obligada lectura que resume las recomendaciones del documento de consenso elaborado por varias sociedades pediátricas españolas para el diagnóstico y manejo de la APLV en niños menores de dos años basado en la última evidencia disponible.

- Fiocchi A, Schunemann H, Ansotegui I, Assa'ad A, Bahna S, Berni Canani R. The global impact of the DRACMA guidelines cow's milk allergy clinical practice. World Allergy Organ J. 2018; 11: 2.
- Groetch MS, Henry M, Feuling MS, Kim J. Guidance for the Nutrition Management of Gastrointestinal Allergy in Pediatrics. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013; 1(4): 323-31.
- Martorell-Aragones A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, Jané-Calvo J, Martín-Muñoz M, Nevot-Falcó S, et al. Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. Allergol Immunopathol (Madr). 2015; 43(5): 507-26.
  Recomendaciones sobre prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de niños con APLV mediada por IgE realizadas por la SEICAP, adaptadas a nuestro medio, que incluyen además una amplia revisión de las evidencias disponibles.
- Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer DM, Vieira MC, Du Toit G, Vandenplas Y, et al. Diagnosis and management of non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants—An EAACI Position Paper. Allergy. 2020; 75: 14-32.
- Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(4): 1111-26.e4.
  Guía Internacional para el diagnóstico y manejo del síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, con recomendaciones basadas en la evidencia actual, aunque está es muy limitada.
- Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow›s milk allergy in European children EuroPrevall birth cohort. Allergy. 2015; 70: 963-72.
- Tuck CJ, Biesiekierski J, Schmid-Grendelmeier P, Pohl D. Food intolerances. Nutrients. 2019; 11: 1684.

Reflujo gastroesofágico y esofagitis en niños 2

I. Carabaño Aguado, H. Armas Ramos, L. Ortigosa Castillo

INTRODUCCIÓN

El paso retrógrado sin esfuerzo del contenido gástrico hacia el esófago es algo que ocurre normalmente en cualquier individuo sano de forma esporádica, y sobre todo en el periodo posprandial, en relación con dos fenómenos: la incontinencia del esfínter esofágico inferior (EEI) y/o la dismotilidad gastrointestinal superior. Supone un motivo de inquietud familiar y genera frecuentes consultas pediátricas, en especial en la franja etaria del lactante.

El reflujo gastroesofágico (RGE) fisiológico tiene su edad de máxima expresión entre el 1º-4º mes de edad y tiende a resolverse espontáneamente a los 12-24 meses de edad. Si se mantiene en la edad preescolar o se manifiesta en niños mayores, puede llegar a persistir indefinidamente en el adulto hasta en un 50% de los casos.

Cuando el reflujo se produce con una frecuencia e intensidad suficientes como para superar la capacidad defensiva de la mucosa esofágica, se identifica como enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

MECANISMOS ANTIRREFLUJO GASTROESOFÁGICOS

La eficacia del complicado sistema antirreflujo para evitar el paso retrógrado gastroesofágico está limitado en el recién nacido y lactante pequeño, ya que la barrera anatómica antirreflujo, la peristalsis esofágica, la competencia del esfínter esofágico inferior (EEI) y la anatomía del esófago intraabdominal, entre otras, maduran con la edad posnatal.

La motricidad esofágica en estos pacientes es menos eficaz, con contracciones simultáneas no propulsivas, más débiles y abigarradas, que justificarían una inadecuada aclaración esofágica del material refluido.

Barrera antirreflujo: factores anatómicos

La porción intraabdominal del esófago actúa como una válvula unidireccional que impide el reflujo. La presión intragástrica la colapsa por distensión del fórnix, que a su vez actúa por la vía neurológica contrayendo el esfínter esofágico inferior (EEI).

El fundus gástrico, situado en la porción craneal del estómago, sobrepasa en forma de cúpula en algunos centímetros la unión esófago-gástrica, de la que queda separado por el ángulo de His, constituyendo la válvula de Gubaroff.

Se ha podido demostrar que el RGE puede ir precedido de relajaciones espontáneas y/o transitorias del EEI. La relajación transitoria del EEI y su aumento en frecuencia parece ser la causa más importante de la presencia del RGE patológico tanto en niños como en adultos. Dicha relajación está mediada por el óxido nítrico. Como existe una síntesis aumentada del óxido nítrico, este actúa a nivel molecular en esta región, condicionando la relajación esfinteriana. El otro mediador propuesto de la relajación transitoria del EEI es el péptido intestinal vasoactivo.

En el niño, la presión del EEI se incrementa con la edad posnatal, y se correlaciona con su longitud.

Vaciamiento gástrico

Cuando el material gástrico, potencialmente lesivo para el esófago, refluye, la posibilidad de provocar daño en la mucosa esofágica depende del tiempo que permanezca en contacto con ella sin ser neutralizado y también de la capacidad defensiva de esta mucosa. Por todo ello, es fundamental mantener una adecuada peristalsis esofágica como mecanismo defensivo frente a la agresividad del material refluido, situación que parece estar limitada durante la noche en niños. Los niños tienen una menor capacidad de aclaración esofágica, y no pueden aliviar la situación, dada su escasa producción salivar. Se ha documentado, asimismo, un retraso en el vaciado gástrico en grupos de niños afectos de RGE.

Resistencia de la mucosa esofágica

Existen mecanismos que protegen contra la ERGE como el peristaltismo, el barrido o aclaramiento esofágico, la gravedad, etc. Solo la mitad de los pacientes con RGE patológico desarrollan esofagitis, y existe poca correlación entre la exposición al ácido gástrico o a las sales biliares o enzimas pancreáticas duodenales y la intensidad de las lesiones esofágicas, por lo que se sospecha que la resistencia de la mucosa esofágica tiene un papel importante en la prevención de la esofagitis. Cuando se expone con frecuencia y por periodos de tiempo suficientemente largos al contenido gastroduodenal refluido, disminuye la diferencia de potencial y se produce una mayor permeabilidad paracelular. Otros mecanismos de defensa de la mucosa esofágica incluyen la regulación intracelular del pH mediante el intercambio Na^+/H^+, tampones intracelulares, especialmente el bicarbonato, y los mecanismos de reparación celular.

El flujo sanguíneo de la mucosa contribuye también a impedir la agresión del ácido y la pepsina, aportando oxígeno, nutrientes y bicarbonato, a la vez que retira productos potencialmente nocivos generados en el metabolismo celular.

Otros factores de riesgo para desarrollar ERGE son: la hernia hiatal y el aumento de la presión intraabdominal (bebidas gaseosas, comidas grasas y/o voluminosas y/o ácidas, la tos, el estreñimiento, los pañales, cinturones o ropa muy ajustados, medicamentos como las xantinas, etc.).

FISIOPATOLOGÍA

Cuando el equilibrio entre los factores protectores representados por la barrera antirreflujo, el vaciamiento esofágico y la resistencia de la mucosa, y los factores agresores representados por el refluido gastroduodenal se rompe, se produce la ERGE.

La incompetencia de la barrera antirreflujo es la causa más frecuente para que este equilibrio se rompa, fundamentalmente por incompetencia del EEI; no tanto por la falta de tono como por la permisividad del mismo, condicionada por la presentación de relajaciones espontáneas repetidas que facilitan el paso al estómago del contenido gástrico.

Un grupo de pacientes con ERGE muestran también un retraso importante en el vaciado gástrico, lo que conllevaría un aumento del volumen gástrico posprandial, con

mayor cantidad de ácido y de pepsina en su interior. Su distensión daría lugar a un mayor número de relajaciones transitorias del EEI. Con la maduración funcional de este esfínter durante el primer año de vida suele producirse la remisión clínica del reflujo.

GENÉTICA

En la actualidad, se considera que determinadas alteraciones genéticas predisponen a la aparición de ERGE grave y a la generación de esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico. En estudios familiares se ha objetivado que hasta en un 31% de los casos de estas formas más agresivas de RGE hay antecedentes familiares. El riesgo de ERGE se ha relacionado con la presencia de los polimorfismos de genes como FOXF1, MHC, CCND1. También se ha relacionado con la alteración de genes reparadores del ADN y con citocinas antiinflamatorias. Por último, decir que se ha descrito la relación entre la aparición de ERGE grave con determinados loci como el rs10419226 del cromosoma 19, el rs2687201 del cromosoma 3, el rs10852151 del cromosoma 15 y el rs del gen rs520525 homebox 1.

CLÍNICA

Definiciones

En las guías clínicas vigentes en la actualidad se distinguen tres modalidades de RGE:

- Reflujo gastroesofágico "simple". Migración del contenido gástrico hacia el esófago. Dicha migración puede ir acompañada de vómitos o regurgitaciones.
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Reflujo que genera sintomatología importante, que asocia complicaciones y/o repercusión sobre la calidad de vida.
- Enfermedad por RGE refractaria. Es aquella que no responde al tratamiento óptimo, aplicado durante ocho semanas.

Por otro lado, en la evaluación de los pacientes con RGE hay que considerar los siguientes procesos:

- Esófago hipersensible (hipersensibilidad en contexto de RGE). Pacientes sintomáticos con endoscopia normal, que tienen manifestaciones clínicas coincidiendo con episodios de reflujo que aclaran con normalidad. Su particularidad radica en que la pH-impedanciometría es normal.
- Pirosis funcional. Pacientes sintomáticos con endoscopia normal, que tienen manifestaciones clínicas que no coinciden con episodios de reflujo. La pH-impedanciometría en ellos es normal.

Síntomas y signos de alarma

Los síntomas y signos de alarma se exponen en la Tabla I. Su presencia obliga a descartar procesos distintos de la ERGE.

Manifestaciones generales y digestivas

Hay que diferenciar dos situaciones: los niños que regurgitan con frecuencia, pero que llevan una adecuada ganancia ponderal y no tienen síntomas de complicaciones,

TABLA I. Síntomas y signos de alarma que obligan a descartar enfermedades distintas del reflujo gastroesofágico.

Síntomas y signos
Generales
- Letargia
- Fiebre
- Dolor/irritabilidad excesiva
- Disuria
- Comienzo de las regurgitaciones/vómitos a partir de los seis meses de edad
Neurológicos
- Fontanela abombada/incremento rápido del perímetro craneal
- Crisis convulsivas
- Macro/microcefalia
Digestivos
- Vómitos proyectivos persistentes
- Vómitos nocturnos
- Vómitos biliosos
- Hematemesis
- Diarrea crónica
- Rectorragia
- Distensión abdominal

y los niños con regurgitaciones o vómitos que además tienen una curva de peso estacionaria o descendente y otros síntomas sugestivos de complicaciones de RGE. En el primer caso se trataría de una inmadurez fisiológica cardiohiatal, sin repercusión patológica y sin necesidad de pruebas diagnósticas, solo vigilancia clínica mantenida para comprobar la eficacia de las recomendaciones dietéticas y posturales comunicadas a los padres. Por el contrario, los niños vomitadores con complicaciones precisan de un estudio minucioso y de un tratamiento adecuado. No obstante, hay que tener en cuenta que en alrededor del 60% de los pacientes que regurgitan el contenido de la misma no alcanza el tercio proximal del esófago.

El grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) distingue entre los síntomas específicos como las regurgitaciones, náuseas y vómitos y las manifestaciones secundarias a los vómitos en sí mismos y a las complicaciones del reflujo, como la anemia, la hematemesis o melena, la disfagia, los cólicos, la irritabilidad y el llanto, el retraso pondo-estatural, el dolor retrosternal o torácico, la pirosis, la sensación de plenitud posprandial, según la edad.

De forma menos habitual se relacionan con RGE procesos respiratorios crónicos (tos, disfonía matutina, apneas, otitis, sinusitis, laringitis, neumonía, asma, fibrosis quística, displasia broncopulmonar...), neurológicos (PCI), digestivos (alteraciones del esmalte dentario, síndrome pierde-proteínas) o neuroconductuales (rumiación, síndrome de Sandifer o contractura, rotación, hiperextensión y tortícolis). En la Tabla II se establece un catálogo de manifestaciones clínicas que pueden relacionarse con el RGE.

Según la edad y las circunstancias específicas de cada paciente, es necesario diferenciar entre RGE y otros cuadros que cursan con vómitos de repetición. En la

TABLA II. Síntomas y signos que pueden asociarse con RGE.

Localización	Síntomas	Signos
General	- Disconfort/irritabilidad - Mala ganancia ponderal - Rechazo de las tomas - Síndrome de Sandifer	- Anemia
Aparato digestivo	- Regurgitaciones recurrentes con/sin vómitos - Pirosis/dolor torácico - Epigastralgia - Hematemesis - Disfagia/odinofagia	- Erosión dentaria - Esofagitis - Estenosis esofágica - Esófago de Barrett
Aparato respiratorio	- Tos - Estridor - Disfonía - Distrés - Ruidos respiratorios	- Pausas de apnea - Asma - Neumonía aspirativa - Neumonía de repetición - Otitis media recurrente

etapa de recién nacido y lactante pequeño, la hernia hiatal, la estenosis hipertrófica de píloro, las malformaciones anatómicas congénitas o adquiridas (estenosis, atresias, malrotaciones, anillos vasculares, etc.), las enfermedades metabólicas o errores innatos del metabolismo, las infecciones urinarias, los tumores del sistema nervioso central, las alergias alimentarias en general y a proteínas de leche de vaca en particular, la esofagogastroenteropatía alérgica o eosinofílica, etc.

Se sospecha la existencia de RGE/esofagitis cuando el niño refiere dolor torácico o en epigastrio, o se evidencia contenido hemático en el vómito, aunque no siempre existe una relación evidente en la literatura entre síntomas y esofagitis. Debe hacerse diagnóstico diferencial con la dispepsia, gastritis o ulcus. También cuando el paciente refiere disfagia u odinofagia, en cuyo caso obliga a descartar procesos como la estenosis esofágica o la acalasia.

Esofagitis

Nos referimos al término de esofagitis para describir una inflamación de la mucosa esofágica, que generalmente es debida a RGE, aunque puede obedecer a otras múltiples causas: causas mecánicas (secundarias a intubaciones nasogástricas u otras maniobras invasivas), por ingesta de agentes cáusticos y corrosivos, de causa infecciosa, por enfermedades sistémicas descamativas y/o por enfermedades vasculares o degenerativas.

Un comentario aparte merece la esofagitis eosinofílica, entidad clínica que muchas veces presenta síntomas semejantes a la ERGE: vómitos, regurgitaciones, dolor torácico y epigástrico, etc. En niños mayores también puede manifestar disfagia y sensación de ardor.

Las manifestaciones clínicas más habituales de la esofagitis por RGE en niños mayores y adolescentes suelen ser el dolor epigástrico o retroesternal, la pirosis y la hemorragia digestiva, asociando también síntomas como vómitos, náuseas y regurgitaciones.

En lactantes y niños pequeños puede manifestarse como llanto e irritabilidad, trastornos del sueño, "cólicos", dificultad para la alimentación e incluso episodios de rumiación.

Los signos y síntomas de esofagitis por RGE fueron revisados por el Grupo de Trabajo de la ESPGHAN, e incluyen: síntomas relacionados con anemia por deficiencia de hierro, hematemesis y melena, disfagia (como un síntoma de esofagitis y/o debido a la formación de estenosis), pérdida de peso y/o fallo de medro, dolor epigástrico o retroesternal, dolor torácico, pirosis, sensación de dolor/quemazón en faringe, vómitos/regurgitaciones, sensación de plenitud posprandial.

Manifestaciones respiratorias y apneas

Se han postulado varias manifestaciones respiratorias asociadas a la ERGE: tos crónica, laringitis de repetición, asma, apneas, bronquitis crónica, fibrosis pulmonar, neumonía recurrente, abscesos, atelectasias, etc. Los síntomas respiratorios ya mencionados, que pueden aparecer como consecuencia del RGE, obedecen a aspiraciones directas al árbol respiratorio, o más comúnmente a respuestas respiratorias reflejas originadas por la presencia de contenido gástrico que refluye al interior del esófago, lo que obliga al diagnóstico diferencial con la patología respiratoria recurrente.

La frecuencia de RGE en niños con enfermedad respiratoria es alta, pero no es fácil aclarar si este es causa o efecto de la enfermedad respiratoria. En las últimas publicaciones, cobra fuerza la tesis de que los procesos respiratorios solo se pueden vincular causalmente con el RGE si concurren los síntomas digestivos típicos.

La asociación asma-reflujo es más clara si cuando durante el registro del pH intraesofágico se pone en evidencia la relación entre los episodios de acidificación esofágica y síntomas respiratorios como tos, estridor, sibilancias, etc. Por otra parte, algunos medicamentos utilizados en pacientes con hiperreactividad bronquial (especialmente los antihistamínicos) pueden disminuir la presión del EEI y favorecer el RGE.

En niños con enfermedad neurológica, la aparición de neumonías por aspiración secundaria a RGE es frecuente, y se atribuye a la descoordinación orofaríngea durante la deglución o en episodios de reflujo.

El RGE puede asociarse con episodios de aparente amenaza para la vida (ALTE); sin embargo, en este contexto, no es fácil documentar en la pHmetría la relación temporal con los episodios de RGE. Por tanto, la asociación entre síndrome de muerte súbita y RGE es motivo de controversia.

Manifestaciones otorrinolaringológicas

La cronicidad de entidades tales como otitis media, otalgia, obstrucción nasofaríngea, sinusitis, disfonía, nódulos laríngeos, faringitis, laringitis, estridor, estenosis subglótica, odinofagia o laringotraqueomalacia pueden llevar a sospechar la presencia de RGE. Por tal motivo, en la anamnesis por parte de los especialistas en ORL se aconseja preguntar por la presencia de los síntomas digestivos típicos.

DIAGNÓSTICO

Las bases diagnósticas del RGE se establecen sobre tres pilares: la historia clínica, la exploración física y las pruebas complementarias.

Dentro de las pruebas complementarias, las dos principales son: endoscopia digestiva alta y pH/impedanciometría.

Endoscopia

La endoscopia esofágica, con toma de biopsias múltiples, permite obtener con mayor fiabilidad información sobre los efectos lesivos del RGE en la mucosa. Por otro lado, permite descartar otros procesos tales como la esofagitis eosinofílica. En la práctica se debe indicar en aquellos niños con criterios de ERGE, con sintomatología persistente, pese a la modificación de los estilos de vida y a la realización de una prueba de supresión ácida durante 4-8 semanas.

Hay que destacar que un 30-50% de los pacientes con ERGE tienen una mucosa endoscópicamente normal, por lo que se aconseja tomar biopsias sistemáticamente.

pH/impedanciometría esofágica

La pHmetría/impedanciometría esofágica permite dimensionar la magnitud del reflujo, caracterizar el carácter ácido/no ácido de los episodios de reflujo, dimensionar la altura que alcanza la secreción refluyente, detectar la capacidad de cada paciente para aclarar los episodios de reflujo, así como correlacionar los episodios de reflujo con eventos clínicos. Por último, permite detectar cuadros de pirosis funcional y esófago hiperreactivo.

La pHmetría intraesofágica de 24 horas es una prueba con una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de RGE. Sin embargo, tiene inconvenientes: no es fisiológica, no mide reflujos con pH > 4, no correlaciona el grado de intensidad de la ERGE o de la esofagitis, no valora el volumen refluido a esófago, no detecta las complicaciones, etc.

La impedanciometría permite detectar movimientos de fluidos o gases en el interior del esófago, mediante la colocación de un catéter con varios electrodos que permiten medir los cambios de impedancia eléctrica, entre ellos al paso del alimento intraluminal. Su principal ventaja es que permite detectar episodios de RGE no ácidos. El análisis de un trazado de impedancia requiere más tiempo y conocimientos que el de la pHmetría y está sometido posiblemente a una mayor variabilidad interobservadores y a una menor reproducibilidad.

Recomendaciones

Las recomendaciones e indicaciones para la realización del registro pHmétrico han sido reevaluadas recientemente por la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (NASPGAN) y la ESPGHAN. En general, la pH/impedanciometría estará indicada en tres tipos de situaciones: a) cuando existen síntomas sugestivos de RGE y la evolución no es favorable a pesar de instaurar el tratamiento correcto; b) cuando quiera establecerse la relación entre RGE y síntomas extradigestivos; c) como control de la eficacia del tratamiento, ya sea médico o quirúrgico.

Desde un punto de vista práctico, se sugiere indicar esta prueba para: correlacionar aquellos casos de sintomatología persistente con eventos de reflujo (ácidos y no ácidos), para establecer un vínculo temporal entre la presencia de síntomas y eventos

de reflujo, para determinar la eficacia de la supresión ácida y para detectar casos de esófago hiperreactivo y de pirosis funcional en pacientes con endoscopia normal.

En el esófago hiperreactivo, el paciente refiere episodios de ardor, que se correlacionan con eventos de reflujo, pero que aclaran con rapidez (esto es, el esófago reacciona exageradamente a un evento normal, que en la mayor parte de las personas no se traduce en un hecho clínico significativo); en la pirosis funcional, el paciente refiere episodios de ardor, no correlacionados temporalmente con eventos de reflujo.

Entre los parámetros a analizar se consideran: número de episodios de reflujo (NR), número de episodios de reflujo superior a cinco minutos (NR > 5), episodio de reflujo más largo (DR+L), fracción de tiempo inferior a pH 4 o índice de reflujo (IR), duración media de los episodios de reflujo (DMR), duración media de reflujo durante el sueño (DMRS), número de reflujos por hora (NR/h), tiempo medio de recuperación del pH o aclaramiento esofágico (Acl.E), reflujo alcalino (RA), área bajo la curva de pH < 4 (AC < 4) e índice oscilatorio (IO).

El IR es el parámetro más importante. Algunos autores clasifican la gravedad del RGE según este parámetro en: leve (IR < 10%), moderado (IR: 10-20%) y severo (IR > 20%).

Pasaremos a continuación a comentar otras pruebas complementarias a tener en cuenta, pero de importancia menor.

Tránsito digestivo superior con contraste baritado

El tránsito digestivo superior con un medio de contraste baritado se utilizará únicamente en aquellos casos en los que sospechemos una malformación anatómica, congénita o adquirida (membranas, estenosis, malrotaciones, etc.). No está indicado su uso rutinario. La sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo se encuentran, según distintos autores, próximos al 31-86%, 21-83% y 80-82% respectivamente.

Gammagrafía

Pese a que es una técnica rápida, no invasiva y que ofrece algunas ventajas puntuales sobre el tránsito digestivo, no se suele utilizar.

Ecografía

Es un procedimiento inocuo, pero cuya utilidad se centra en que permite excluir ciertas alteraciones anatómicas (estenosis hipertrófica de píloro, membranas antrales o duodenales, etc.).

Manometría

Se ha de pedir ante sospecha firme de alteraciones en la motilidad esofágicas.

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

Antes de iniciar el tratamiento del frecuente reflujo gastroesofágico infantil (65-70% a los 4 meses; 5-10% a los 12 meses de edad) se requiere previamente

realizar una profunda valoración de la anamnesis y exploración del paciente, para poder discernir entre:

- Regurgitaciones frecuentes del "niño feliz", sin acompañarse de otra sintomatología ni repercusiones clínico-nutricionales, y que no requieren medidas terapéuticas ni pruebas complementarias. El cuadro desaparece de forma espontánea antes de los dos años de edad.
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en niños con manifestaciones clínicas importantes. Estos pacientes precisan un abordaje terapéutico dietético-médico oportuno.

  Los objetivos del tratamiento de la ERGE son:
- Mejorar los síntomas, disminuyendo el número de episodios de reflujo y el tiempo de contacto del material refluido, evitando el daño de la mucosa esofágica.
- Curación de las lesiones hísticas locales en esófago o vías respiratorias.
- Evitar las complicaciones.

Para conseguirlos se dispone de medidas generales, dietéticas, posturales, medicamentosas (antiácidos, antisecretores) y quirúrgicas.

- **Consejos generales y dietéticos:**
  - En los niños menores de dos años con ERGE, se aconseja en primera instancia: mantener la lactancia materna a demanda en niños que tomen pecho y evitar la sobrealimentación en niños alimentados con fórmulas infantiles. Se ha de valorar, asimismo, la introducción de espesantes en este último grupo.

    Las fórmulas lácteas "antirregurgitación" (AR) deben conservar su composición base según normas de la ESPGHAN y la legislación vigente (en la Comunidad Europea, el contenido espesante debe ser inferior a 2 g/100 ml). Los espesantes más utilizados son: goma guar, derivados de la celulosa, harinas de algarroba o diferentes cereales (arroz y maíz).

    En aquellos niños que no mejoren con las medidas anteriores, se puede hacer una prueba terapéutica de exclusión de proteínas de leche de vaca (PLV) durante 2-4 semanas. Esto es: retirar las PLV en la dieta materna en los niños amamantados y/o sustituir la fórmula convencional por leche hidrolizada o elemental. Si el paciente mejora, se hará más adelante una prueba de provocación.
  - En niños mayores y adolescentes se recomienda como escalón terapéutico inicial modificar su estilo de vida. Se aconseja evitar el consumo de bebidas carbonatadas, bebidas con cafeína o teína, comidas copiosas o con alto contenido en grasas, chocolate, menta, picantes o especias, ácidos, cítricos o tomate. De igual manera, se desaconseja el hábito tabáquico y el consumo de alcohol. Por otro lado, se recomienda reducir el sobrepeso y la obesidad.
- **Tratamiento postural:**
  - En lactantes, se desaconseja recurrir a medidas posturales (elevación de la cabeza, decúbito lateral, prono, etc.). Dichas medidas aumentan el riesgo de desarrollar un síndrome de muerte súbita del lactante.
  - En niños mayores con ERGE, por el contrario, no existe dicho riesgo, y podemos considerar la elevación de la cabecera de la cama (unos 30°) y/o la posición para dormir en decúbito lateral izquierdo.

- Otras medidas no farmacológicas:
  Se desaconseja otro tipo de intervenciones no farmacológicas del tipo: masaje, prebióticos, probióticos, fitoterapia y medicinas alternativas.
- Tratamiento farmacológico:
  En el momento actual, los antisecretores deben ser recomendados como medicación de primera línea en la ERGE. Su objetivo es reducir la acidez gástrica y por ende del material refluido a esófago-boca y tracto respiratorio. Se han de prescribir durante 4-8 semanas, con reevaluación clínica posterior. No se aconseja utilizar antisecretores en pacientes con RGE madurativo ni en pacientes con síntomas extraesofágicos (tos, sibilancias, asma, etc.) que no tengan sintomatología digestiva.

Supresores de ácido

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Disminuyen la secreción de ácido por medio de la inhibición de la bomba Na^+-K^+ ATPasa, situada en la membrana apical de la célula parietal gástrica. Asimismo, inhiben de forma secundaria la acción de la gastrina, de la histamina y de los agentes muscarínicos.

Estudios de metaanálisis en adultos y niños han demostrado la mayor eficacia en el tratamiento de la esofagitis erosiva por RGE de los IBP a las dos semanas de tratamiento frente a los bloqueantes H_2 al cabo de las 12 semanas, y la mayor acción del omeprazol sobre otros IBP, que es duradera en el tiempo sin riesgo de taquifilaxia.

En la actualidad, se pueden utilizar otros IBP, como pantoprazol, rabeprazol o esomeprazol.

Bloqueantes de los receptores H_2 de la histamina

Son menos eficaces que los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Los bloqueantes H_2 actúan disminuyendo la secreción ácida, inhibiendo los receptores para la histamina de las células parietales gástricas. No logran disminuir el número de episodios de RGE ni su duración, pero neutralizan la acidez del material refluido. Están indicados como primera opción si los IBP están contraindicados o no estén disponibles.

Los bloqueantes más utilizados en la edad pediátrica son: cimetidina, ranitidina, nizatidina y famotidina. Todos ellos han demostrado sus efectos beneficiosos a la hora de reducir la sintomatología por ERGE y la curación de la esofagitis erosiva.

En nuestro medio la ranitidina es el anti-H_2 más empleado. Recientemente ha habido una alerta sanitaria, derivada de la presencia de NMDA selectivamente en algunos comprimidos de ranitidina (este carcinógeno no ha sido detectado en la preparación intravenosa ni en los preparados de las fórmulas magistrales).

Antiácidos

Actúan neutralizando la acidez gástrica, mejorando la presión del esfínter esofágico inferior (EEI) y depurando la acidez esofágica, con lo que reducen los síntomas de pirosis y dolor, alivian la esofagitis y previenen los síntomas respiratorios desencadenados por el ácido. El tratamiento con altas dosis de hidróxido de aluminio y magnesio ha demostrado ser tan efectivo como la cimetidina para el tratamiento de la esofagitis

péptica en niños de 2-42 meses; sin embargo, estos tratamientos pueden elevar los niveles de aluminio y magnesio en plasma provocando osteopenia, anemia microcítica, neurotoxicidad o estreñimiento, por lo que únicamente deben recomendarse en tratamientos a corto plazo, nunca como tratamiento crónico.

Se ha utilizado con más éxito la combinación de antiácido y ácido algínico, formando una cubierta espesa en la superficie del contenido gástrico protegiendo al esófago del material ácido refluido, pero preocupa su alto contenido en sodio y su tendencia a la anemia microcítica, al estreñimiento, a aglutinar a modo de bezoar y sus implicaciones neurotóxicas o sobre el metabolismo óseo.

Procinéticos

El papel de los procinéticos ha quedado relegado a un plano secundario en el tratamiento de la ERGE, ante la escasez de pruebas de eficacia de algunos fármacos de este grupo, o por su bajo perfil de seguridad.

Agentes de barrera: sucralfato

Complejo formado por octasulfato de sacarosa e hidróxido de polialuminio, estimula la formación de prostaglandinas en la mucosa gástrica, creando una acción citoprotectora al poder adherirse a superficies inflamadas o erosionadas. Resulta de utilidad en el reflujo alcalino duodenogástrico a 0,7-3 mg/dosis/día. Hay que considerar su tendencia a causar bezoar y su posible toxicidad por aluminio en insuficientes renales.

Tratamiento quirúrgico

Las indicaciones más frecuentes de tratamiento quirúrgico son: insuficiente control de los síntomas con el tratamiento médico, necesidad de tomar medicación permanentemente, manifestaciones respiratorias graves claramente relacionadas con el RGE, esófago de Barret, pacientes con ERGE y problemas neurológicos graves o fibrosis quística; Los objetivos del tratamiento quirúrgico son: mejoría sintomática, curación de las lesiones hísticas y evitar las complicaciones del tratamiento médico prolongado.

Se ha propuesto que la cirugía (abierta o laparoscópica) mediante la técnica más empleada (funduplicatura de Nissen) podría ser una buena alternativa al tratamiento médico, pero no es claramente más eficaz y no está exenta de morbilidad si no se realiza en centros especializados.

No hay pruebas suficientes en la actualidad para recurrir a la ablación por radiofrecuencia ni a las técnicas endoscópicas en el manejo de la ERGE refractaria infantil.

RECOMENDACIONES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS SEGÚN EDAD

(Figs. 1 y 2)

- Las regurgitaciones del lactante "feliz" sin otra sintomatología no requieren tratamiento. El pediatra debe convencer a los padres de que el niño no precisa exploraciones complementarias y que lo más probable es que desaparezcan de forma espontánea hacia los 12-24 meses de edad.
- Los lactantes menores de 12 meses con ERGE pueden beneficiarse de medidas conservadoras tales como evitar la sobrealimentación o el espesado de las tomas. Si el

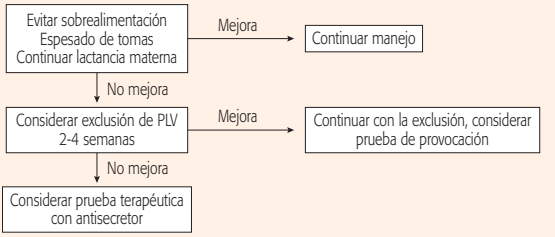


FIGURA 1. Algoritmo para el manejo de la ERGE en lactantes. *(Modificado de: Grupo de Trabajo ESPGHAN).*

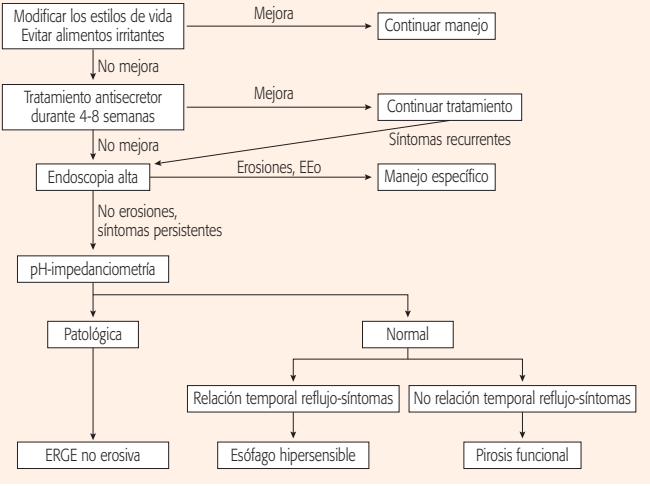


FIGURA 2. Algoritmo para el manejo de la ERGE en niños mayores de dos años. *(Modificado de: Grupo de Trabajo ESPGHAN).*

proceso no mejora, se hará una prueba con dieta de exclusión de PLV. Si la exclusión no es fructífera, se hará una prueba terapéutica con antisecretores durante 4-8 semanas.

- En los niños mayores de dos años con ERGE, se aconsejará en primera instancia una modificación de los estilos de vida (evitar alimentos irritantes, combatir sobrepeso/obesidad). Si el paciente no mejora, se hará una prueba terapéutica con antisecretores durante 4-8 semanas. Si no hay mejoría clínica, se derivará al paciente a una consulta específica hospitalaria, desde donde se valorará la realización de una endoscopia, con la finalidad de confirmar la presencia de esofagitis erosiva o de esofagitis eosinofílica. La pH-impedanciometría se planteará ante refractariedad clínica o no visualización de erosiones, para descartar la posibilidad de tres procesos: esofagitis no erosiva, pirosis funcional y esófago hipersensible.
- La cirugía se planteará a cualquier edad, ante ERGE grave y refractaria al tratamiento médico.

RESUMEN

Las regurgitaciones o reflujo gastroesofágico (RGE) constituyen un motivo frecuente de consulta médica en los lactantes (50%), la mayoría de las veces sin repercusiones clínicas, situaciones que no suelen requerir pruebas complementarias diagnósticas ni tratamiento farmacológico. Por el contrario, en muchas menos ocasiones, la intensidad o frecuencia de las mismas pueden dañar el esófago y/o afectar el estado general del niño, constituyendo la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), que sí justifica la actuación diagnóstico-terapéutica del médico para evitar complicaciones.

El retraso pondero-estatural, el rechazo del alimento, la disfagia, la hemorragia digestiva como manifestaciones digestivas; el asma, neumonías recurrentes, el estridor laríngeo, las apneas, como manifestaciones respiratorias; u otras, como tortícolis o posturas distónicas, etc., pueden corresponderse con una ERGE.

La modificación de los estilos de vida (evitar alimentos irritantes, evitar sobrealimentación, prevención del sobrepeso y de la obesidad, uso de espesantes en niños pequeños) es el escalón inicial del abordaje diagnóstico-terapéutico de la ERGE. En lactantes se ha de considerar, si dicho escalón inicial no ha resultado fructífero, la exclusión de proteínas de leche de vaca (PLV) durante 2-4 semanas, con reevaluación posterior.

Los fármacos están indicados únicamente si la modificación de los estilos de vida no ha sido eficaz a la hora de controlar la sintomatología. En lactante, el tratamiento farmacológico está indicado si la prueba de exclusión con PLV no ha sido eficaz.

El tratamiento farmacológico en la ERGE consiste en la utilización de antisecretores (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H2). Dichos fármacos consiguen evitar en la mayoría de los casos el tratamiento quirúrgico. Dicha opción ha de reservarse como el último escalón terapéutico si las otras opciones no han conseguido la eficacia deseada.

Entre las diferentes pruebas complementarias empleadas para precisar su diagnóstico (tránsito gastroesofágico radiológico, ecografía, manometría, gammagrafía), han adquirido un importante papel por su fiabilidad los estudios de monitorización de pHmetría e impedanciometría esofágica, así como la endoscopia digestiva alta con obtención de biopsias.

BIBLIOGRAFÍA

– Argyrou A, Legaki E, Koutserimpas C, Gazouli M, Papaconstantinou I, Gkiokas G, et al. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. World J Clin Cases. 2018; 6: 176-82.

En los últimos años estamos viviendo un auge de los estudios genéticos. Derivados de su aplicación se están clarificando en gran medida las bases genético-moleculares de muy diversos procesos, entre los cuales también está el reflujo gastroesofágico. En el momento presente, se considera que determinadas alteraciones genéticas predisponen a la aparición de ERGE grave y a la generación de esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico. En estudios familiares se ha objetivado que hasta en un 31% de los casos de estas formas más agresivas de RGE hay antecedentes familiares. El riesgo de ERGE se ha relacionado con la presencia de los polimorfismos de genes como FOXF1, MHC, CCND1. También se ha relacionado con la alteración de genes reparadores del ADN y con citocinas antiinflamatorias. Por último, decir que se ha descrito la relación entre la aparición de ERGE grave con determinados loci como el rs10419226 del cromosoma 19, el rs2687201 del cromosoma 3, el rs10852151 del cromosoma 15 y el rs del gen rs520525 homebox 1. Queda por aclarar el papel exacto de todos estos factores.

- Armas H, Ortigosa L. Reflujo gastroesofágico y esofagitis en niños. En: Polanco I (ed.). Atlas de Gastroenterología Pediátrica. Madrid: Ergon; 2014. p. 49-60.
- Chang AB, Oppenheimer JJ, Kahrilas PJ, Kantar A, Rubin BK, Weinberger M, et al. Chronic Cough and Gastroesophageal Reflux in Children: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2019; 156: 131-40.
  ¿El reflujo gastroesofágico o la enfermedad por reflujo causan la tos crónica en los niños? Este hecho es controvertido. Este artículo evalúa cuatro revisiones sistemáticas y trata de responder a las siguientes preguntas: 1) En niños con tos crónica, sin enfermedad pulmonar subyacente y sin síntomas digestivos de RGE, ¿debe utilizarse tratamiento empírico antisecretor? 2) En niños con tos crónica, sin enfermedad pulmonar subyacente, y con síntomas digestivos de RGE, ¿el tratamiento para la ERGE resuelve la tos? 3) En niños con tos crónica, sin enfermedad pulmonar subyacente y con síntomas digestivos de RGE, ¿qué tratamiento ha de seguirse y durante cuánto tiempo? 4) Si se sospecha que la ERGE es la causa de la tos crónica, ¿qué pruebas diagnósticas van a determinar con mayor fiabilidad que la ERGE es la causa de la tos? Los autores concluyen que no se ha de sospechar el vínculo causal entre la tos crónica y la ERGE cuando no hay síntomas digestivos. El tratamiento más eficaz es el antisecretor, durante 4-8 semanas. La prueba más fiable para establecer el vínculo causal es la pH-impedanciometría.
- Davies I, Burman-Roy S, Murphy MS, Guideline Development Group. Gastro-esophageal reflux disease in children: NICE guidance. Br Med J. 2015; 350: g7703.
- Lauriti G, Lisi G, Lelli Chiesa P, Zani A, Pierro A. Gastroesophageal reflux in children with neurological impairment: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Surg Int. 2018; 34: 1139-49.
- Lightdale JR, Gremse DA. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. Pediatrics. 2013; 131: e1684-95.
- Martín J, Pujol G. pH-metría esofágica e impedanciometría esofágica. En: Argüelles F, Bautista A, Martínez MJ, Varea V (eds.). Técnicas para el diagnóstico en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Madrid: Ergon; 2015. p. 87-99.
- Quitadamo P, Papadopoulou A, Wenzl T, Urbonas V, Kneepkens CM, Roman E, et al. European pediatricians approach to children with GER symptoms: survey of the implementation of 2009 NASPGHAN-ESPGHAN guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 58: 505-9.
- Romano C, van Wynckel M, Hulst J, Broekaert I, Bronsky J, Dall'Oglio L, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children with Neurological Impairment. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 65: 242-64.
- Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 66: 516-54.
  Este documento es una actualización redactada conjuntamente por la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN) y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN). En ellas se establecen las directrices para el diagnóstico y manejo de la ERGE, tanto en lactantes como en niños mayores. Su redacción parte de un análisis detallado de las pruebas disponibles (Embase, MEDLINE, revisiones sistemáticas de Cochrane, Registro Central de Ensayos Clínicos Controlados). También se evaluaron las pruebas disponibles a través de la herramienta GRADE, y la opinión del grupo de expertos. Con este enfoque, se estableció un catálogo de recomendaciones relativas a la evaluación y el manejo de lactantes y niños con ERGE para estandarizar y mejorar la calidad de la atención fueron formulados. Además, se desarrollaron dos algoritmos, uno para lactantes de 12 meses de edad y el otro para niños de más de dos años.

Patología digestiva accidental 3

V. Vila Miravet, J.C. Ramos Varela, M.A. López Casado

INGESTA DE CÁUSTICOS

Introducción

Entre los accidentes infantiles, la ingesta de cáusticos representa un preocupante problema dada la morbimortalidad que origina. Se calcula una incidencia aproximada de 39 casos/100.000 habitantes, con una mortalidad de 1-4% en los países occidentales. La mayoría de los casos de ingesta cáustica se producen de forma accidental y en el hogar; en algunos estudios se detecta el hecho del elevado porcentaje de casos en los que el producto se encuentra fuera del envase original, lo que nos lleva a considerar que las medidas preventivas que deben incidir en la educación sanitaria de las familias siguen siendo una asignatura pendiente.

El grupo de edad pediátrica de mayor riesgo corresponde a los preescolares, con un pico de incidencia entre los 2-3 años. Las ingestas voluntarias se evidencian en intentos de autolisis por parte de los adolescentes, aunque es excepcional.

Etiopatogenia

Las lesiones cáusticas en el tracto digestivo se deben a sustancias alcalinas o ácidas (Tabla I). La capacidad de producir lesiones y la severidad de las mismas dependen del tipo, cantidad y concentración de la sustancia ingerida, del tiempo de contacto con la mucosa y de la intencionalidad de la ingesta. Otros factores implicados serían el estado físico del cáustico (sólido o líquido) y las medidas tomadas en el manejo inicial, como la inducción del vómito, el lavado gástrico y la administración de agentes

TABLA I. Cáusticos de uso doméstico más frecuentemente identificados.

Agente	Utilidad
Álcalis	
- Amoniaco	Desengrasantes. Quitamanchas
- Hidróxido de sodio	Detergentes. Limpiadores de horno. Pilas
- Sosa cáustica	Elaboración de jabones. Desatascadores
- Hidróxido de potasio	Pilas
- Hipoclorito sódico	Detergentes. Desinfectantes. Cloración de piscinas. Agentes blanqueadores. Purificadores de agua
Ácidos	
- Ácido clorhídrico	Limpieza de sanitarios. Antioxidantes. Limpieza de piscinas
- Ácido sulfúrico	Líquido de baterías de coche. Limpieza de sanitarios
- Ácido nítrico	Fabricación de tintes
- Ácido acético	Antioxidantes. Disolventes para pinturas. Revelado de fotografías
- Ácido fosfórico	Detergentes. Antioxidantes
- Ácido bórico	Antiséptico. Insecticida

neutralizantes, maniobras totalmente contraindicadas por el riesgo de reexposición de la mucosa digestiva al efecto del tóxico, agravando la afectación.

La ingesta de álcalis se ha relacionado con un mayor riesgo de lesiones digestivas, lo cual podría explicarse porque se encuentran con más frecuencia en productos de uso doméstico (lejía, quitamanchas, detergentes, lavavajillas, etc.) y tienen sabor neutro, lo que provoca ingesta de mayor cantidad.

La lesión por álcalis (pH > 12) se caracteriza por una necrosis por licuefacción, con desnaturalización proteica, saponificación de las grasas y trombosis capilares. La retención de agua consecuente aumenta la quemadura por hidratación que favorece áreas de reblandecimiento con lesiones más profundas que pueden llegar a la perforación.

Los ácidos (pH < 4) son potentes desecantes, productores de necrosis por coagulación y deshidratación de los tejidos, la escara resultante es dura y firme, lo que limita la penetración en profundidad de la lesión, salvo en concentraciones elevadas. Tienen un sabor desagradable, por lo que la cantidad ingerida suele ser escasa. Generalmente el estómago está más afectado que el esófago, los ácidos presentan menor viscosidad, con un aclaramiento esofágico más rápido y además la llegada del ácido al estómago provoca pilorespasmo con retención de la sustancia, prolongando el tiempo de contacto con la pared, lo que favorece la aparición de complicaciones posteriores, como perforación y estenosis pilórica.

Se describen cuatro fases evolutivas en la lesión por cáusticos: 1ª fase (días 1-3): se producen las lesiones anteriormente citadas según la sustancia ingerida; 2ª fase (días 4-5): formación de úlceras; 3ª fase (días 6-14): reparación y formación de tejido de granulación. En esta fase la pared esofágica se debilita y es muy delgada, por lo que deben evitarse maniobras exploratorias por el elevado riesgo de perforación; 4ª fase (días 15-30): consolidación de la cicatrización y reepitelización de la mucosa ulcerada con posterior estenosis. Cuanto mayor sea el grado de la quemadura más precoz será la estenosis. A partir de esta etapa, un esofagograma nos puede informar sobre dicha secuela.

Clínica

La presentación clínica es variable y abarca desde ningún síntoma o molestias orofaríngeas leves hasta la perforación, *shock* y fallecimiento. Esta gran variabilidad clínica sugiere la necesidad de una observación, evolución y seguimiento rigurosos en cada caso.

Son muchos los estudios que han intentado correlacionar los hallazgos clínicos con la severidad de la lesión esofágica. Aunque esta correlación no se puede aplicar a las ingestas intencionadas, la mayoría de los estudios realizados en niños, en los cuales la ingesta es casi siempre accidental, muestran que la ausencia de hallazgos clínicos puede ser un indicador de ausencia de lesiones o presencia de lesiones de bajo grado.

Los síntomas más frecuentemente descritos en la bibliografía son lesiones orofaríngeas, dolor local, sialorrea, odinofagia, hematemesis y vómitos. Si hay afectación de hipofaringe-laringe se puede asociar estridor, ronquera y disnea. En lesiones muy graves, si se produce perforación esofágica, aparecerá dolor torácico, enfisema subcutáneo y signos de *shock* y sepsis. Si la perforación es gástrica aparecerán signos de peritonitis

y sepsis. En otros casos, puede aparecer disfagia de forma precoz como expresión de una estenosis secundaria a una quemadura esofágica grave.

Diagnóstico

El diagnóstico de la ingesta cáustica se basará en la anamnesis, examen físico y exploraciones complementarias cuando estén indicadas.

Es importante identificar el producto ingerido, determinar si la ingesta ha sido accidental o voluntaria (en este último caso se asocia a un mayor volumen de sustancia ingerido y a una mayor severidad de las lesiones) y evaluar la sintomatología inicial.

Existe controversia sobre la necesidad de realizar endoscopia en niños con ingesta cáustica sin sintomatología y examen físico normal. Las últimas guías (ibero-latinoamericana y europea pediátricas) sugieren que todo niño que haya ingerido una sustancia corrosiva debe someterse a un seguimiento exhaustivo, y la realización de una endoscopia puede ser determinada en base a la presencia de síntomas. Así, ante un niño con sospecha de ingestión cáustica y sintomático (cualquier tipo de lesión orofaríngea, sialorrea, dolor abdominal, disfagia, disnea, hematemesis, etc.) debe realizarse una endoscopia digestiva alta para confirmar o descartar lesiones a nivel del tracto digestivo. En el caso de sospecha de ingesta de cáustico la endoscopia puede ser diferida si el niño está asintomático y se garantiza un seguimiento clínico adecuado del paciente. Esta última recomendación no es válida para los casos de ingesta cáustica intencionada, aunque el paciente esté asintomático, en los que la endoscopia es obligatoria.

La exploración endoscópica permite clasificar al paciente según su potencial gravedad, estableciéndose el tratamiento más conveniente, al tiempo que se disminuye el coste por proceso al suspender la medicación y hospitalización innecesarias. En cuanto al momento idóneo para realizar la endoscopia, la recomendación es que se practique durante las primeras 24 horas posteriores a la ingesta. Una endoscopia temprana, antes de las seis horas, puede pasar por alto una lesión en evolución, mientras que si se realiza más allá de las 48 horas aumenta el riesgo de perforación. La endoscopia está contraindicada en el caso de compromiso de la vía aérea, paciente inestable y sospecha clínica y/o radiológica de perforación.

Las lesiones endoscópicas se definirán según la clasificación de Zargar (Tabla II). Otras exploraciones complementarias solo se deben indicar en casos seleccionados y ante síntomas clínicos específicos (Rx simple tóraco-abdominal, tomografía, medicina nuclear).

TABLA II. Clasificación de Zargar de las lesiones endoscópicas.

Grado	0:	Mucosa normal
Grado	I:	Edema-hiperemia de la mucosa
Grado	II: IIa: IIb:	Ulceración Ulceraciones superficiales. Exudados. Ampollas. Hemorragias Ulceraciones profundas circunscritas. Ulceraciones circunferenciales
Grado	III: IIIa: IIIb:	Necrosis Necrosis focal Necrosis extensa

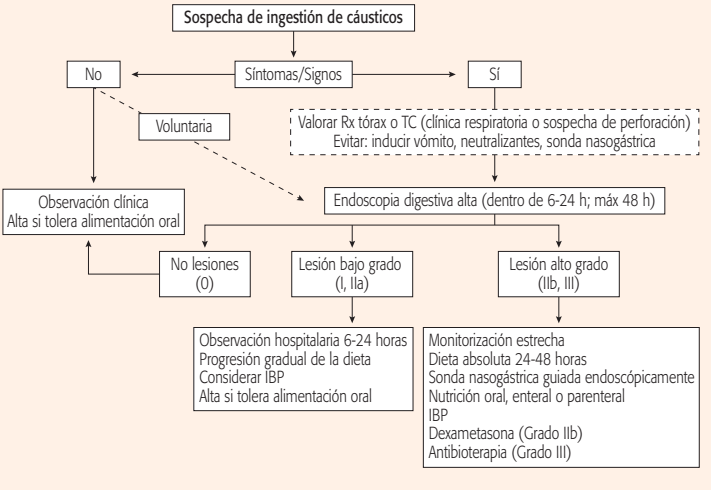


FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico y tratamiento inicial ante sospecha de ingestión de cáusticos.

Tratamiento

El tratamiento va a depender del estado clínico del paciente y la severidad de las lesiones endoscópicas. Los objetivos principales serán garantizar una adecuada nutrición y evitar complicaciones como infección, estenosis o perforación. En pacientes con lesiones severas (grado 2b o 3) conviene tener en cuenta que el riesgo de perforación puede demorarse hasta dos semanas. En la Figura 1 se resume el algoritmo de manejo inicial ante sospecha de ingesta de cáusticos.

Medidas generales

Inicialmente debe prestarse atención al estado de la vía aérea, con objeto de confirmar su permeabilidad, y valorar la necesidad de administrar oxígeno. Se contraindica inducir el vómito, por mayor riesgo de exposición a la sustancia ingerida, aumentando el daño y empeorando el pronóstico; en ocasiones es necesario administrar un antiemético vía parenteral y con acción a nivel central. Se evitarán el lavado gástrico, la dilución y la neutralización con cualquier tipo de sustancias, ya que producen reacciones de naturaleza exotérmica que incrementan el daño ya existente en los tejidos afectados.

Nutrición

El soporte nutricional temprano es de gran importancia ya que contribuye a una recuperación más rápida de las lesiones del tracto digestivo y reduce el riesgo de complicaciones. El tipo de apoyo nutricional va a depender del grado de lesión esofágica que se visualice en la endoscopia:

- Grado 0: el paciente es dado de alta tras confirmar tolerancia en Urgencias.

- Grado 1-2a: en estos pacientes se recomienda la observación hospitalaria, pueden consumir líquidos y progresar a comida regular en 24-48 horas, siendo dados de alta si no hay incidencias.
- Grado 2b-3: el manejo nutricional en estos pacientes es controvertido. Los estudios disponibles aconsejan dieta absoluta por 24-48 horas, fluidoterapia con reposición de líquidos y electrolitos. Se recomienda colocar sonda nasogástrica bajo visión directa durante la endoscopia inicial diagnóstica. A las 24 horas se puede iniciar tolerancia a líquidos a través de la SNG. Si hay buena tolerancia, hay dos opciones: a) iniciar tolerancia oral líquida a las 48 horas y si es posible progresar a dieta habitual; b) no administrar nada por boca y mantener nutrición enteral por SNG dos semanas. La nutrición parenteral debería quedar restringida a los casos que no toleran la NE o tienen un riesgo elevado de perforación. Debería considerarse la realización de una gastrostomía en aquellos casos en que la alimentación enteral por sonda deba prolongarse más de 30 días.

Fármacos

- **Antibióticos.** Actualmente se recomienda su uso exclusivamente en lesiones grado 3 y en sospecha de perforación. Los antibióticos recomendados son la ampicilina y las cefalosporinas de tercera generación. Ante sospecha de perforación se recomienda antibioterapia de amplio espectro con piperacilina tazobactam o bien ceftriaxona asociada a clindamicina o metronidazol.
- **Inhibidores de la bomba de protones.** La protección gástrica sí parece estar indicada de forma universal, tanto para suprimir la secreción ácida en el estómago como para prevenir úlceras de estrés. Al disminuir la secreción ácida del estómago se favorece la regeneración de la mucosa y además evita que la lesión se agrave por un posible reflujo. El más utilizado es el omeprazol a dosis de 1-2 mg/kg/día.
- **Corticoides.** Actualmente se recomienda su uso exclusivamente en lesiones grado 2b para prevenir el desarrollo de estenosis. Se recomienda la administración de altas dosis de dexametasona intravenosa (1 g/1,73 m^2/día) durante tres días.
- **Mitomicina C.** Es un antibiótico derivado del *Streptomices caespitosus*, antineoplásico, antifibrótico, utilizado para prevenir la formación de cicatriz y la proliferación de fibroblastos en el postoperatorio de especialidades tales como oftalmología, otorrinolaringología y oncología. Los protocolos de aplicación utilizan concentraciones que van desde 0,1 a 0,5 mg/ml y aplicación tópica (2-5 minutos) acompañando los procedimientos de dilatación. Las guías actuales recomiendan valorar su utilización en pacientes con estenosis refractarias.
- **Corticoides intralesionales.** No existe suficiente evidencia para recomendar el uso de triamcinolona inyectada a nivel local en estenosis refractarias. Se puede valorar en casos seleccionados.

Dilatación esofágica

El momento óptimo para iniciar la dilatación esofágica no está universalmente establecido. La mayoría sugiere que sea a partir de la tercera semana tras la ingesta

cáustica por existir mayor riesgo de perforación si se inicia antes. Las guías actuales recomiendan realizarla solo cuando aparezcan síntomas. La decisión de realizarla con balón o bugías va a depender de la experiencia del endoscopista. Tampoco existe consenso sobre el intervalo entre sesiones, la mayoría de estudios utilizan un intervalo mínimo de tres semanas.

Se considera que una estenosis esofágica es refractaria cuando no es posible alcanzar un diámetro luminal satisfactorio que pueda garantizar una ingesta oral y estado nutricional óptimos tras un máximo de cinco sesiones de dilataciones con un máximo de cuatro semanas de intervalo entre ellas. Se considera que una estenosis esofágica es recurrente cuando, tras haber alcanzado un diámetro luminal satisfactorio, no es posible mantenerlo más de cuatro semanas.

Se pueden considerar factores de riesgo para tratamiento quirúrgico los siguientes: a) bajo calibre en la primera dilatación; b) tamaños promedio de dilatación de 24 Fr por mes con poco progreso; c) calibre máximo alcanzado a los tres meses de 28 Fr; d) estenosis mayor a 3 cm de longitud; e) traqueostomía asociada por lesión de hipofaringe; f) estenosis múltiples.

Stents esofágicos

La colocación temporal de dispositivos de dilatación puede considerarse como alternativa terapéutica en casos seleccionados de estenosis refractarias. Los más utilizados son los metálicos recubiertos y el *stent* dinámico, si bien este último no está todavía comercializado. El tiempo óptimo que debe permanecer colocado el *stent* tampoco ha sido establecido. Dependerá del tipo y longitud de la estenosis, severidad de la inflamación y el tipo de *stent* utilizado. El tiempo máximo suele ser de tres meses para los metálicos y seis meses para los dinámicos. Como complicaciones asociadas se han descrito dolor, náuseas, reflujo gastroesofágico y más graves como migración, sangrado, formación de tejido de granulación y perforación.

RESUMEN

No existe un consenso claro de pauta de actuación terapéutica ante una ingesta cáustica, más allá de la estabilización inicial, esto es, garantizar la vía aérea y la estabilidad hemodinámica y asegurar el soporte nutricional (nutrición enteral y/o parenteral). Actualmente en el paciente pediátrico de bajo riesgo (sin signos o síntomas de lesión cáustica) se puede diferir la endoscopia y tomar una actitud expectante. En los pacientes sintomáticos, con alteración del examen físico o ingesta voluntaria, la endoscopia digestiva alta es la exploración fundamental por la información y evaluación pronóstica que aporta. El tratamiento con dexametasona intravenosa a altas dosis durante tres días se recomienda exclusivamente en la esofagitis cáustica de grado 2b para intentar prevenir la estenosis esofágica. Se recomienda tratamiento con antibióticos exclusivamente en lesiones graves grado 3 y en los casos de perforación. El abordaje de esta patología debe ir encaminado a preservar el esófago nativo. Sin lugar a dudas, la mejor intervención sanitaria es la prevención, con estrategias que incluyan programas de educación y prácticas seguras en la venta y almacenamiento de los productos cáusticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez RP, Neri S, Contreras M, Vásquez R, Ramires LC, Riveros JP, et al. Guía de práctica clínica Ibero-Latinoamericana sobre la esofagitis cáustica en Pediatría: Fisiopatología y diagnóstico clínico-endoscópico (1ª parte). Rev Chil Pediatría. 2020; 91(1).
  Revisión reciente y extensa de la Guía Ibero-latinoamericana sobre el tema, incorporando la interesante novedad sobre la posibilidad de diferir la realización de la endoscopia en los pacientes de "bajo riesgo".
- Boskovic A, Stankovic I. Predictability of gastroesophageal caustic injury from clinical findings: is endoscopy mandatory in children? Eur J Gastroenterolo Hepatol. 2014; 26: 499-503.
- Contini S, Scarpignato C. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: A comprehensive review. Worl J Gastroenterol. 2013; 19: 3918-30.
- López Casado MA, Navalón Rubio MA. Ingesta de cuerpo extraño. Ingesta de cáusticos. En: Manual Cruz de Pediatría, 4ª ed. Madrid: Ergon; 2020. p. 855-9.
- Millar AJ, Cox SG. Caustic injury of the oesophagus. Pediatr Surg Int. 2015; 31: 111-21.
  Revisión que resalta la importancia del tratamiento precoz de la estenosis esofágica, antes de las dos semanas posingesta.
- Ripoll N, Martínez L, Habimana A, Trench V, Vila V, Luaces C. Ingesta de cáusticos: análisis de la seguridad y beneficio de un protocolo menos agresivo. An Pediatr. 2019; 90(4): 207-12.
  El objetivo de este estudio está en consonancia con las recomendaciones de las Guías Ibero-latinoamericana y europea pediátricas y se suma a las referencias que apuestan por mantener una actitud expectante y conservadora en los pacientes con sospecha de ingesta cáustica pero que están asintomáticos.
- Thomson M, Tringali A, Dumoonceau J, Tavares M, Tabbers M, Furtano R, et al. Paediatric Gastrointestinal Endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines. JPGN. 2017; 64: 133-53.
- Usta M, Erkan T, Cokugras FC. High doses of methylprednisolone in the management of caustic esophageal burns. Pediatrics. 2014; 133: e1518-24.
- Uygun I. Caustic oesophagitis in children: prevalence, the corrosive agents involved and management from primary care through to surgery. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2015; 23: 423-32.

INGESTA DE CUERPOS EXTRAÑOS

Introducción

La ingesta de cuerpos extraños (CE) es un accidente muy frecuente en la infancia y representa la segunda causa de endoscopia urgente en pediatría, tras la hemorragia digestiva. El 80% de las ingestiones accidentales de CE ocurren en la edad pediátrica, siendo la mayor incidencia entre los seis meses y los tres años de edad. La mayoría de los CE ingeridos son eliminados espontáneamente, requiriendo extracción endoscópica solo el 20% de los casos y quirúrgica menos del 1%.

La mayoría de las consultas en el Servicio de Urgencias suelen ser en las 36 primeras horas tras la ingesta y aproximadamente en la mitad de los casos el niño no presenta ningún síntoma.

Al diagnóstico el 20% suelen estar localizados en esófago, el 60% en estómago y entre un 10 y un 20% en intestino delgado. Los puntos anatómicos donde suelen quedar retenidos coinciden con estrecheces fisiológicas. En esófago proximal suele ser a nivel del músculo cricofaríngeo, en esófago medio a nivel de la impronta aórtica y en esófago distal en la unión esofagogástrica. Otros puntos de riesgo de retención serán el píloro, flexura duodenal, ángulo de Treitz y válvula ileocecal. Cuando han pasado el esófago, las posibilidades de retención son menores, salvo que tengan una longitud superior a 6 cm o un diámetro superior a 2,5 cm.

Diagnóstico

Historia clínica y examen físico

Datos a tener en cuenta en la anamnesis: características del cuerpo extraño (tipo, tamaño y forma), tiempo desde la ingesta, última ingesta oral de comida (de cara a una posible anestesia) y antecedente de cirugía o patología gastrointestinal (pueden aumentar el riesgo de retención).

Hasta el 50% de los casos no van a tener ningún síntoma y la sospecha se basa únicamente en la explicación del paciente o el testigo que lo ha presenciado. Siempre debe valorarse primero la presencia de síntomas/signos respiratorios que puedan sugerir broncoaspiración (estridor, tos, sibilantes, dificultad respiratoria).

Si el CE queda retenido en esófago, los síntomas más frecuentes son disfagia, sensación de cuerpo extraño y sialorrea. Otros síntomas que pueden presentar son dolor retroesternal, odinofagia, rechazo del alimento, vómitos, tos, estridor e incluso asfixia en caso de obstrucción alta. Debe sospecharse perforación en caso de fiebre, cuadro séptico, taquipnea y enfisema subcutáneo. Cuando el tiempo de retención ha sido prolongado el cuadro clínico es muy inespecífico, pudiendo observarse pérdida de peso y neumonías aspirativas de repetición. En algunos casos pueden llegar a producirse estenosis cicatriciales o fístulas.

Cuando el CE llega a estómago, duodeno o segmentos más distales del tracto digestivo, raramente dará sintomatología salvo que se haya producido lesión mucosa, perforación u obstrucción. Deberá sospecharse ante la presencia de fiebre, vómitos, dolor o sangrado.

Valoración radiológica

Se debe realizar estudio radiológico a todos los pacientes con sospecha de ingesta de CE independientemente de si tienen o no síntomas. Se recomienda realizar radiografía simple de cuello, tórax y abdomen con proyección anteroposterior y lateral. En caso de precisar endoscopia, el intervalo entre la radiografía y la endoscopia debe ser menor de una hora para evitar exploraciones innecesarias, ante la posibilidad de migración espontánea del CE de esófago a estómago o de estómago a intestino delgado. En caso de demorarse la endoscopia se recomienda repetir la radiografía justo antes de la misma.

La tomografía computarizada (TC) se recomienda ante sospecha de perforación o bien para estudio de CE radiolúcidos en casos seleccionados. Ante sospecha elevada

TABLA III. Indicaciones para la extracción endoscópica. Niveles de prioridad.

Prioridad 1 – Endoscopia de emergencia (tiempo de espera máximo de dos horas)
- Objeto punzante cualquier localización accesible, tenga o no síntomas - Cualquier CE en tercio superior esofágico - Pila de botón en esófago - Pila de botón en estómago y estén sintomáticos o exista riesgo de no progresión por antecedente de cirugía o alteración anatómica gastrointestinal - Signos o síntomas sugestivos de obstrucción esofágica o de compromiso aéreo
Prioridad 2 – Endoscopia urgente (tiempo de espera máximo de 24 horas)
- Objeto romo en esófago medio o distal - Objeto romo en estómago o duodeno y paciente sintomático - Objeto romo en estómago o duodeno > 2,5 cm de diámetro o > 6 cm de longitud (niños pequeños: > 2 cm diámetro o > 4 cm longitud) - Comida impactada en esófago sin signos de obstrucción - Dos o más imanes (o un imán más un objeto metálico) en estómago o duodeno
Prioridad 3 – Endoscopia electiva (tiempo de espera superior a 24 horas)
- Pila de botón > 20 mm en estómago que permanece más de 48 horas - Pila de botón < 20 mm o pila cilíndrica en estómago que permanece más de 10-14 días - Cualquier CE en tracto digestivo, accesible endoscópicamente y que persista más de cuatro semanas

**En la endoscopia de emergencia es prioritaria la urgencia endoscópica sobre el tiempo de ayuno. En los otros dos grupos deben seguirse las normas de ayuno habituales previas a cualquier procedimiento endoscópico.*

de ingesta de CE radiolúcido, potencialmente de riesgo y/o con presencia de síntomas, otra opción es realizar directamente endoscopia.

La resonancia magnética no se considera una técnica útil en el diagnóstico de CE. Tampoco se recomienda la utilización de agentes de contraste, tanto baritados como hidrosolubles, porque dificultan la visualización del CE y existe riesgo de neumonitis química por aspiración. No existe suficiente evidencia para recomendar el uso de detectores de metal o ultrasonografía.

Indicaciones para la extracción endoscópica

Una vez diagnosticada la ingesta de un CE, los factores que determinarán la necesidad de realizar una endoscopia y la urgencia de la misma serán la sintomatología, la localización, el tamaño, las características del CE y el tiempo de retención. Se pueden establecer tres niveles de prioridad en la realización de la endoscopia (Tabla III). Endoscopia emergente: < 2 horas tras la ingesta (independientemente del ayuno); endoscopia urgente: < 24 horas tras la ingesta; endoscopia electiva: > 24 horas tras la ingesta.

Preparación del paciente y técnicas de extracción

En general, será recomendable realizar la extracción bajo anestesia general y con el paciente intubado. En el caso de indicación emergente está justificado realizar la

endoscopia a pesar de no cumplir el ayuno reglamentario. Cuando el CE se localice a nivel de faringe o esfínter esofágico superior puede intentarse su extracción mediante pinza de Magill aprovechando el momento de la intubación. Para el resto de situaciones debe realizarse mediante endoscopio flexible y por parte de personal experimentado.

Una vez extraído el CE debe hacerse una revisión endoscópica minuciosa para descartar alteraciones morfológicas subyacentes, posibles lesiones tisulares secundarias y valorar la necesidad de realizar biopsias.

Existen múltiples accesorios para la extracción endoscópica del CE, así como para reducir el riesgo de la misma. En función de la edad del niño y el accesorio a utilizar se realizará la extracción mediante gastroscopio convencional o pediátrico. Antes de llevar a cabo la endoscopia es aconsejable realizar una prueba con un objeto similar al que se va a extraer, para elegir el accesorio más eficaz. En función de las características del CE pueden ser útiles diferentes accesorios y técnicas de extracción.

Tratamiento según el tipo de cuerpo extraño

Objetos punzantes

Serán siempre una indicación emergente por su riesgo potencial de causar lesiones graves en la mucosa o incluso perforación. Se recomienda su extracción lo antes posible, independientemente de la localización (esófago, estómago o duodeno), incluso en pacientes asintomáticos. Existen dispositivos de protección como la campana de látex o el sobretubo para reducir el riesgo de lesión durante la extracción. El sobretubo, por sus dimensiones, no debe usarse en niños pequeños. En caso de no disponer de campana de látex se puede fabricar una cortando un segmento de guante.

Cuando no son accesibles endoscópicamente se recomienda seguimiento clínico-radiológico. En caso de sintomatología o persistencia en el mismo sitio más de tres días se debe valorar la extracción mediante enteroscopia o cirugía.

Los objetos de cristal o madera (palillos) y las espinas de pescado pueden pasar inadvertidos en el examen radiológico. Si la radiografía es negativa pero la sospecha es elevada, puede valorarse TC o bien realizar directamente endoscopia.

Monedas y objetos romos

La necesidad o no de extracción endoscópica y la urgencia de la misma va a depender del tamaño y la localización. Será indicación emergente (< 2 horas tras ingesta) cuando estén en esófago proximal, tengan o no síntomas, o cuando estén en esófago medio/distal y estén sintomáticos. Será indicación urgente (antes de las 24 horas tras ingesta) cuando estén en esófago medio/distal sin síntomas, cuando estén en estómago o duodeno y tengan síntomas o cuando tengan un diámetro superior a 2,5 cm o una longitud superior a 6 cm. En niños pequeños (menores de seis años o menos de 20 kg de peso) se recomienda extracción cuando tengan un diámetro superior a 2 cm o una longitud superior a 4 cm (Tabla IV).

Cuando el diámetro o longitud sea inferior a los descritos y el paciente esté asintomático se recomienda su extracción solo si persisten en estómago o duodeno más de cuatro semanas.

TABLA IV. Monedas y su diámetro.

Tipo de moneda	Diámetro (mm)
1 céntimo	16,25
2 céntimos	18,75
5 céntimos	21,25
10 céntimos	19,75
20 céntimos	22,25
50 céntimos	24,25
1 euro	23,25
2 euros	25,75

El accesorio más útil para su extracción es el asa de red. En función del grosor o forma del CE también puede utilizarse asa de polipectomía, cesta de Dormia o pinzas de extracción (ratón, cocodrilo o tres patas). Cuando se localicen en esófago puede ser conveniente empujarlos hasta el estómago para facilitar su agarre.

Pilas de botón

Las pilas de botón (PB) actuales tienen una mayor potencia de voltaje y en consecuencia una mayor capacidad corrosiva. Si quedan retenidas, en pocas horas pueden producir úlceras profundas. Aunque son excepcionales, se han descrito casos graves como fístula traqueoesofágica, perforación esofágica, estenosis, parálisis de cuerdas vocales por lesión del nervio recurrente y hemorragia masiva por fístula aortoesofágica. Si existe sangrado activo o el paciente está inestable es aconsejable realizar la endoscopia en presencia de cirujano vascular.

La necesidad o no de extracción endoscópica y la urgencia de la misma va a depender del tamaño y la localización. Será indicación emergente (< 2 horas tras ingesta) cuando estén en esófago, tengan o no síntomas, o cuando estén en estómago y estén sintomáticos o exista riesgo de no progresión por antecedente de cirugía o alteración anatómica gastrointestinal.

Cuando la PB tenga un diámetro superior a 20 mm y persista en estómago más de 48 horas también se recomienda su extracción.

Si tras la extracción se objetiva una lesión ulcerosa profunda es aconsejable hospitalización, dieta absoluta y antibioterapia e.v. En estos casos, ante el riesgo de lesión transmural, se recomienda estudio radiológico mediante angio TC y/o RM para excluir lesión de estructuras vasculares adyacentes o de vía aérea.

Las PB pueden ser difíciles de distinguir de otros objetos más comunes como las monedas. El examen radiológico puede ser de utilidad para distinguirlos. En visión anteroposterior se observa el "signo del doble halo periférico" y en visión lateral puede observarse el "signo de la escalera", debido a que una cara tiene un diámetro ligeramente inferior a la opuesta. La cara de menor diámetro corresponde al polo negativo de la pila, lado donde suele producirse mayor daño.

Pilas cilíndricas

Se recomienda extracción urgente (< 24 horas tras ingesta) siempre que estén localizadas en esófago. Se aconseja extracción lo antes posible cuando estén en estómago y estén sintomáticos o exista riesgo de no progresión por antecedente de cirugía o alteración anatómica gastrointestinal. Si el paciente esta asintomático se recomienda su extracción solo si persiste en estómago o duodeno más de 1-2 semanas.

Imanes

Al igual que las PB, el uso de imanes cada vez más potentes se ha asociado a mayor riesgo de lesiones gastrointestinales. Los imanes de neodimio (también conocidos como NdFeB, NIB, o Neo) tienen una fuerza de atracción cinco veces superior a los imanes convencionales y su uso es común en juguetes y objetos pequeños. Habitualmente tienen forma de pequeños cilindros o de bolas.

La ingesta de un solo imán con bordes redondeados presenta un riesgo escaso de complicaciones. La ingesta de dos o más imanes puede ocasionar necrosis de la pared, fístulas, perforaciones e incluso obstrucciones intestinales. En ocasiones varios imanes unidos pueden dar la falsa impresión de ser un objeto único en la radiografía. Deben realizarse al menos dos proyecciones para asegurarse de que no existe más de uno. En caso de objetivarse varios imanes unidos debe aplicarse el protocolo de imanes múltiples.

Se recomienda extracción urgente (< 24 horas tras ingesta) siempre que haya más de un imán (o bien uno solo más un objeto metálico) y sean accesibles endoscópicamente, bien sea por gastroscopia o colonoscopia. Si la localización es en intestino delgado distal al ángulo de Treitz la mejor opción es la conservadora, con observación y seguimiento clínico-radiológico.

Impactación alimentaria

La impactación de carne u otros alimentos en esófago es una indicación de extracción emergente (< 2 horas tras ingesta) si se asocia de síntomas de obstrucción como sialorrea, incapacidad de tragar líquidos y dolor retroesternal. Si el paciente está confortable, no debe demorarse la extracción más de 24 horas, dado que se produce edema de la mucosa, dificultando su extracción. En todo paciente con impactación de bolo alimentario se deben estudiar posibles causas subyacentes como estenosis, acalasia, alteraciones de la motilidad esofágica, esofagitis por RGE y esofagitis eosinofílica. Tras la extracción se recomienda biopsias de esófago proximal y distal para estudio histológico.

Los accesorios más utilizados son el asa de red, asa de polipectomía y el capuchón del sistema de ligadura elástica de las varices. Este último se coloca en el extremo del gastroscopio convencional para usarlo como sistema de aspiración. Según el tamaño y la consistencia del bolo alimentario se podrá retirar en un bloque o bien en fragmentos mediante varias introducciones del endoscopio. No es aconsejable empujar a ciegas el bolo alimentario hacia el estómago, salvo que la obstrucción sea parcial y pueda visualizarse la mucosa distal. La presencia de un fragmento óseo inadvertido o una estenosis distal puede ser causa de lesiones severas si se empuja a ciegas el bolo.

Envoltorios que contienen drogas

Aunque es poco frecuente en pediatría, se debe tener en cuenta esta posibilidad. Suelen ser bolsas plásticas o de látex que contienen cocaína o heroína. No se aconseja la extracción endoscópica por el elevado riesgo de rotura durante la extracción. La vía de elección será siempre la quirúrgica y estará indicada en caso de toxicidad, sospecha de rotura, obstrucción intestinal, perforación o falta de progresión durante 48 horas.

Bezoares

Son cuerpos extraños de naturaleza orgánica que se forman en el estómago por la ingesta de cabellos, dando lugar a los llamados tricobezoares, o de restos vegetales que originan fitobezoares. Se han descrito también bezoares formados tras la administración repetida de leche en polvo preparada con menor proporción de agua o por deshidratación, los llamados lactobezoares. Debido a su gran tamaño raramente es posible su extracción endoscópica. La mayoría de las veces requieren extracción quirúrgica. Si el tamaño y la consistencia lo permiten puede intentarse la extracción endoscópica en fragmentos. En estos casos, si van a precisar múltiples introducciones del endoscopio y la edad del niño lo permite, se recomienda usar sobretubo.

CE en intestino grueso

Pueden ser ingeridos o introducidos vía rectal. Cuando son ingeridos, suelen ser de pequeño tamaño y se suelen eliminar espontáneamente sin mayores complicaciones. La costumbre de tomar la temperatura rectal condiciona en alguna ocasión la rotura del termómetro y la retención endorrectal de algún fragmento. También se encuentran en alguna ocasión cubiertas de cánulas de enema. En niños no es frecuente la autointroducción de objetos por vía rectal, que sí se puede ver en adolescentes como práctica sexual.

Los cuerpos extraños ubicados a nivel de la válvula ileocecal y del colon que precisan extracción endoscópica se recomienda preparación previa del colon para asegurar una visualización adecuada. Los cuerpos extraños introducidos a través del canal anal se pueden extraer endoscópicamente sin preparación previa. Los CE grandes pueden atraparse con asas de polipectomía o con el fórceps, idealmente bajo anestesia general para conseguir una adecuada relajación del esfínter. En caso de objetos largos, punzantes o cortantes, puede ser de utilidad emplear un sobretubo.

Tratamientos alternativos

La extracción de CE mediante endoscopia rígida solo debería considerarse cuando el centro no disponga de endoscopia flexible, el CE no sea de riesgo y esté ubicado en esófago proximal. Otra situación donde puede ser útil el endoscopio rígido es para la extracción de objetos muy enclavados en esófago que no ha sido posible extraer mediante el endoscopio flexible.

No hay evidencia científica que demuestre que la administración de procinéticos, enemas o las modificaciones dietéticas sean eficaces para facilitar la progresión del CE.

La utilización de fármacos como el glucagón, nifedipino o papaína puede producir efectos adversos indeseables, motivo por el que no se recomienda su uso.

Se han descrito técnicas de extracción de objetos radiopacos mediante control radiológico, sin necesidad de endoscopia, usando diferentes utensilios como sonda Foley, bujías de Savary-Gilliard o pinzas de extracción dentro de una sonda nasogástrica. El riesgo de estas maniobras es muy elevado, motivo por el que se desaconseja su uso.

Complicaciones

La ingesta de CE puede asociarse de complicaciones hasta en un 3% de los casos. Menos de un 1% de los casos van a precisar cirugía, bien sea para su extracción o por complicaciones asociadas. Las complicaciones pueden ser producidas por el mismo CE o bien durante el procedimiento de extracción endoscópica. Tal y como se ha comentado anteriormente, según las características del CE pueden producirse diferentes tipos de lesiones como erosiones, úlceras, fístulas, estenosis y perforación. El desarrollo de fístulas puede tener lugar entre asas intestinales o bien con estructuras vecinas. En algunas ocasiones la perforación puede quedar contenida y desarrollarse una colección adyacente a la misma. En otras situaciones la complicación consistirá en una obstrucción intestinal producida por el mismo CE.

Toda técnica endoscópica lleva asociada una serie de complicaciones debido a la instrumentación terapéutica, aunque por fortuna son poco frecuentes.

RESUMEN

La ingesta de CE es un accidente frecuente en la infancia, con una mayor incidencia entre los seis meses y los tres años de edad. La mayor parte de las veces son eliminados espontáneamente y no suelen requerir extracción endoscópica o quirúrgica. Las estrecheces fisiológicas del esófago favorecen la impactación a este nivel; si pasan el esófago, lo más probable es que se expulsen sin problemas, salvo que tengan más de 2-2,5 cm de anchura o más de 4-6 cm de longitud según la edad del niño. El espectro clínico es muy amplio y va desde la ausencia de sintomatología al desarrollo de complicaciones graves. Se recomienda realizar en todos los pacientes radiografía simple de cuello, tórax y abdomen con proyección anteroposterior y lateral. Los factores que determinarán la necesidad de realizar una endoscopia y la urgencia de la misma serán la sintomatología, localización, tamaño, características del CE y tiempo de retención. La extracción se debe realizar bajo anestesia general, con el paciente intubado y mediante endoscopia flexible.

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson KL, Dean AJ. Foreign bodies in the gastrointestinal tract and anorectal emergencies. Emerg Med Clin North Am. 2011; 29(2): 369-400.
- Argüelles-Martín F, Argüelles-Arias AM, Argüelles-Arias F. Ingestión de cuerpos extraños. En: Argüelles-Martín F, Argüelles-Arias F (eds.). Urgencias en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas. Madrid: Ergon; 2011. p. 61-72.
- Gregori D, Scarinzi C, Morra B, Salerni L, Berchialla P, Snidero S, et al. Ingested foreign bodies causing complications and requiring hospitalization in European children: results from the ESFBI study. Pediatr Int. 2010; 52(1): 26-32.

- Ikenberry SO, Jue TL, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Ben-Menachem T, et al; ASGE Standards of Practice Committee. Management of ingested foreign bodies and food impactions. Gastrointest Endosc. 2011; 73: 1085-91.
- Kramer RE, Lerner DG, Lin T, Manfredi M, Shah M, Stephen TC, et al. Management of Ingested Foreign Bodies in Children: A Clinical Report of the NASPGHAN Endoscopy Committee. JPGN. 2015; 60: 562-74.
  Reporte de la NASPGHAN sobre tratamiento de la ingesta de cuerpos extraños haciendo especial hincapié en las pilas de botón.
- Litovitz T, Whitaker N, Clark L. Preventing battery ingestions: an analysis of 8648 cases. Pediatrics. 2010; 125: 1178-83.
- Marom T, Goldfarb A, Russo E, Roth Y. Battery ingestion in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010; 74(8): 849-54.
- Sung SH, Jeon SW, Son HS, Kim SK, Jung MK, Cho CM. Factors predictive of risk for complications in patients with oesophageal foreign bodies. Dig Liver Dis. 2011; 43(8): 632-5.
- Thomson M, Tringali A, Dumoonceau J, Tavares M, Tabbers M, Furtano R, et al. Paediatric Gastrointestinal Endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines. JPGN. 2017; 64: 133-53.
  Primera guía específica de endoscopia pediátrica auspiciada por la ESPGHAN donde se revisa, entre otros temas, el papel de la endoscopia en el diagnóstico y tratamiento de la ingestión de cuerpos extraños.
- Tseng HJ, Hanna TN, Shuaib W, Aized M, Khosa F, Linnau KF. Imaging foreign bodies: ingested, aspirated, and inserted. Ann Emerg Med. 2015; 66(6): 570-82.
  Excelente revisión sobre el papel de los estudios de imagen en el diagnóstico de cuerpos extraños. Establece recomendaciones en función del tipo y localización.

Trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios 4

C. Gutiérrez Junquera, R. García Puig, S. Fernández Fernández

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

Concepto

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una enfermedad crónica localizada en el esófago, mediada por el sistema inmunitario y caracterizada clínicamente por síntomas relacionados con disfunción esofágica e histológicamente por una inflamación con predominio de eosinófilos. Se deben excluir otras causas sistémicas y locales de eosinofilia esofágica. Se entiende como una entidad clínico-patológica, donde los síntomas y la histología deben considerarse conjuntamente.

Epidemiología

La EoE es una causa frecuente de disfunción esofágica tanto en niños como en adultos. Aunque raramente descrita antes de 1993, actualmente es la enfermedad gastrointestinal eosinofílica más prevalente. Es la segunda causa de esofagitis después de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la causa más frecuente de impactación alimentaria en pacientes jóvenes.

En la población general, se estima una prevalencia de unos 30-52 casos por cada 100.000 habitantes. Un estudio realizado en España entre 2005 y 2011 mostró una incidencia media anual de 6,37/100.000 habitantes y una prevalencia de 44,6/100.000 habitantes, siendo mayor en las zonas urbanas.

Aunque la EoE se ha descrito en todas las razas y continentes, existe un ligero predominio entre los caucásicos. Es más frecuente en hombres que en mujeres (3:1). La edad media en el momento del diagnóstico oscila entre 5,4 y 9,6 años en niños y 30 y 50 años en adultos.

Patogenia

Se cree que la fisiopatología es multifactorial, incluida la participación de alérgenos alimentarios y ambientales, interacción del ácido por reflujo gastroesofágico y factores genéticos.

La EoE está causada por una respuesta inmune adaptativa (no mediada por IgE) a los antígenos específicos del paciente, principalmente alimentos. Se produce una respuesta de los linfocitos Th2 en un contexto de una función de barrera esofágica alterada. Las principales citocinas y quimiocinas implicadas en el reclutamiento y la remodelación esofágica son la linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), la interleucina-13 (IL-13), la eotaxina 3 (CCL26) y el factor de crecimiento transformador beta (TGF-β).

Los eosinófilos se degranulan y liberan proteínas tóxicas, que sirven como sistema de defensa, pero también causan daño tisular y generan alteraciones en el ADN

extracelular. Al liberar diferentes citocinas, los eosinófilos modulan la inflamación y promueven su cronificación, lo que finalmente resulta en fibrosis.

Factores ambientales

Estudios recientes han sugerido que factores tempranos en la vida, como la fiebre materna periparto, la prematuridad, el parto por cesárea y el uso de antibióticos o supresores de ácido en la infancia, pueden asociarse con mayor riesgo de EoE pediátrica. Curiosamente, tener una mascota en el hogar puede ser un factor protector.

Se observa un alto título de anticuerpos específicos IgG4 (sIgG4) contra las proteínas de la leche de vaca en niños con EoE. Aunque no está claro si esta respuesta es patógena, estos anticuerpos son una característica importante de la respuesta inmune local que da lugar a EoE.

Factores genéticos

Se ha descrito un patrón familiar tanto en la población pediátrica como en adulta. En una serie de casos de 381 niños con EoE, el 5% de los pacientes tenían hermanos con EoE y el 7% tenía un progenitor con estenosis esofágica o un diagnóstico conocido de EoE. La predisposición genética a la EoE está respaldada por la evidencia de agrupación familiar y de estudios de gemelos, que han revelado una concordancia del 58% en gemelos monocigóticos y una concordancia del 36% en gemelos dicigóticos en comparación con los hermanos fraternos no gemelos.

Se han identificado varias variantes genéticas que pueden predisponer a EoE, especialmente en 5q22 (gen *TSLP*) y 2p23 (gen *calpaína 14*, *CAPN14*). Un estudio de asociación de todo el genoma identificó correlación entre la EoE y el gen que codifica la eotaxina-3, un quimioatrayente específico de eosinófilos.

Clínica

La presentación clínica de EoE varía entre niños y adultos, y en la infancia en función de la edad de los niños y su capacidad para informar síntomas. Se requiere un alto índice de sospecha de EoE porque los niños y adolescentes pueden desarrollar estrategias de adaptación en torno a la alimentación, tales como comer muy lentamente, con abundante agua o adaptando el tamaño y la textura de los alimentos. La comorbilidad alérgica (dermatitis atópica, asma, rinoconjuntivitis, alergia alimentaria) es más frecuente en pacientes con EoE que en la población general, aumentando la sospecha diagnóstica.

Los niños presentan como síntomas más frecuentes dolor abdominal, síntomas de reflujo (como pirosis, náuseas, regurgitación, vómitos), rechazo del alimento y fallo de medro. Otros síntomas incluyen carraspera y tos con la alimentación. En niños más mayores y adolescentes los síntomas son más específicos e incluyen disfagia (que puede ser intermitente) e impactación alimentaria, pirosis, regurgitación, dolor retroesternal y dolor torácico.

Diagnóstico

Se requiere la presencia de los siguientes criterios para el diagnóstico:

- Síntomas de disfunción esofágica.

TABLA I. Diagnóstico diferencial de los trastornos gastrointestinales eosinofílicos.

Trastornos primarios
a. Esofagitis eosinofílica
b. Gastritis, gastroenteritis y colitis eosinofílicas
Trastornos secundarios
a. Con afectación únicamente esofágica - Acalasia y otros trastornos de dismotilidad esofágica - Enfermedad por reflujo gastroesofágico - Esofagitis inducida por píldoras (antibióticos...)
b. Infecciones parasitarias, virales y fúngicas
c. Enfermedad inflamatoria intestinal
d. *Helicobacter pylori*
e. Enfermedad celíaca
f. Medicamentos (naproxeno y otros AINE, rifampicina, azatioprina, compuestos de oro, enalapril, interferón, tacrolimus, clofazimina, gemfibrozilo y otros)
g. Síndrome hipereosinofílico
h. Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss)
i. Panarteritis nodosa y otros trastornos del tejido conectivo
j. Enfermedad injerto contra huésped
k. Linfoma y leucemia
l. Pénfigo vegetante

- Inflamación esofágica eosinofílica, con ≥ 15 eosinófilos por campo de gran aumento (eos/ CGA), que afecta solo al esófago.
- Exclusión de otras causas de eosinofilia esofágica (Tabla I).

En el nuevo consenso diagnóstico se elimina el criterio de no respuesta a inhibidor de la bomba de protones (IBP), ya que la evidencia apoya que los IBP corresponden a uno de los posibles tratamientos para la EoE.

La endoscopia digestiva alta es la primera prueba que debe realizarse cuando se sospecha una EoE. Incluye la inspección del esófago, el estómago y el duodeno, la adquisición de biopsias de los lugares anteriores y la exclusión de otras patologías.

Hallazgos endoscópicos

Los pacientes con EoE presentan hallazgos característicos en la endoscopia que sugieren el diagnóstico, pero que no son patognomónicos y, por tanto, no son suficientes para tomar decisiones diagnósticas.

Las características clínicas y endoscópicas de niños y adultos con EoE difieren bastante, y esto puede deberse en parte a la naturaleza inherentemente inflamatoria de la EoE pediátrica y sus respectivos hallazgos endoscópicos *versus* la fibrosis progresiva que ocurre con el aumento de la edad. En un metaanálisis de 100 estudios, tanto de adultos como de niños, se observó la siguiente prevalencia de hallazgos endoscópicos: edema con pérdida de patrón vascular (41%), exudados blanquecinos (27%), surcos longitudinales (48%) y anillos (44%). Se observó al menos una anomalía endoscó-

pica en el 93% de los pacientes. Este estudio también señaló que hubo diferencias significativas en los hallazgos visuales entre niños y adultos, con edema (58 frente a 18%) y exudados (36 frente a 19%) más comunes en niños, mientras que los anillos (11 frente a 57%) y las estenosis (8 *vs* 25%) fueron más comunes en adultos. Otro hallazgo menos frecuente es la mucosa friable con esfacelación al paso del endoscopio o mucosa en "papel crepe".

Se ha desarrollado y validado una nueva escala de puntuación endoscópica (EREFS) que ha demostrado ser una herramienta útil para caracterizar objetivamente las anomalías endoscópicas.

Hallazgos histológicos

El *gold standard* para el diagnóstico siguen siendo los hallazgos de la biopsia que demuestran cambios histológicos en forma de un aumento de eosinófilos intramucosos en el esófago sin infiltración eosinofílica concomitante en el estómago o el duodeno. Otros hallazgos histológicos son: capas de eosinófilos tapizando la superficie, microabscesos eosinófilos (grupos de ≥ 4 eosinófilos), hiperplasia de la capa basal, edema intercelular o espongiosis y degranulación de los eosinófilos. Otras células inflamatorias como los linfocitos, los leucocitos polimorfonucleares y los mastocitos también pueden estar presentes en el epitelio.

Se ha observado fibrosis subepitelial en biopsias de niños y adultos con EoE, sugiriendo participación de capas más profundas del esófago que probablemente contribuya a la disfunción esofágica.

Los documentos de consenso establecen un valor umbral de ≥ 15 eosinófilos/CGA para diagnosticar la EoE. Se ha demostrado que la infiltración eosinofílica del esófago puede no estar distribuida uniformemente, por lo que se recomienda obtener al menos seis biopsias de diferentes localizaciones (esófago proximal y distal), enfocándose en áreas con anormalidades endoscópicas de la mucosa para obtener un mayor rendimiento diagnóstico.

Historia natural

La enfermedad no tratada suele asociarse a inflamación persistente y puede progresar a remodelación esofágica con desarrollo de estenosis, más frecuente en el adulto. Aunque podrían existir diferentes fenotipos con distinta evolución, no se han identificado por el momento criterios clínicos, endoscópicos o histológicos que los identifiquen.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento incluyen la mejoría o resolución de los síntomas y la remisión de la inflamación histológica para prevenir las complicaciones fibroestenóticas. Las últimas guías de consenso publicadas en 2017 indican que tanto los IBP como las dietas de eliminación y los corticoides deglutidos pueden ser considerados como tratamiento de primera línea (Fig. 1). La elección debe realizarse de modo individualizado para cada paciente. Tras el tratamiento de inducción de entre 6 a 12 semanas se debe realizar endoscopia, ya que los síntomas no presentan buena correlación con la actividad histológica.

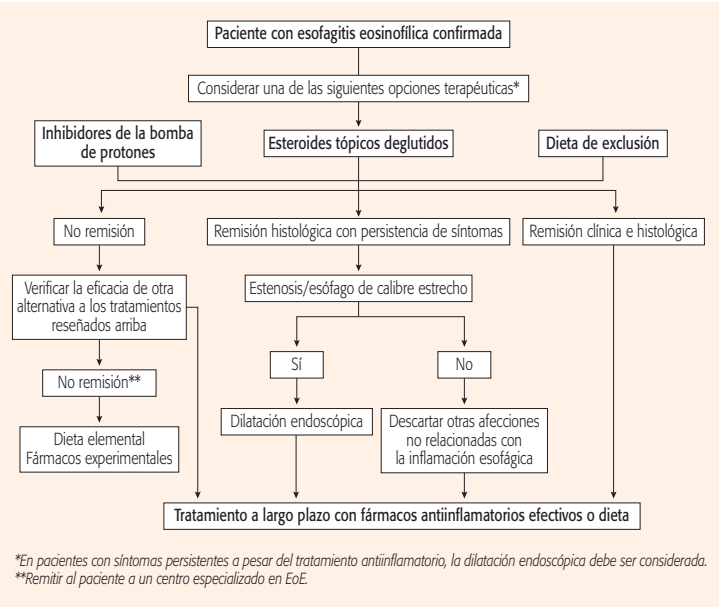


FIGURA 1. Algoritmo terapéutico propuesto para la esofagitis eosinofílica. *(Traducido de: Lucendo AJ, et al. United European Gastroenterol J. 2017).*

Tras el tratamiento inicial suele ser necesaria una terapia a largo plazo. El tratamiento de mantenimiento es especialmente recomendable en pacientes que presentan síntomas de recidiva rápidamente, historia de impactación alimentaria o estenosis que requiera dilatación.

Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones

Los IBP han demostrado tener un efecto antiinflamatorio a nivel esofágico, reduciendo los niveles de citocinas con disminución del reclutamiento de eosinófilos y restableciendo la integridad de la mucosa esofágica dañada en estos pacientes.

En una revisión sistemática incluyendo 33 estudios (619 pacientes, niños y adultos) se observó remisión histológica en el 50,5% y mejoría clínica en el 60,8%. En el primer estudio prospectivo de respuesta a IBP en población pediátrica, se observó remisión histológica en el 68,6%, con respuesta clínica en el 80%, con esomeprazol a dosis de 1 mg/kg/dosis dos veces al día durante ocho semanas. En cuanto a la respuesta a largo plazo, se ha demostrado en población pediátrica hasta un 70% de remisión histológica con una dosis de mantenimiento de esomeprazol a 1 mg/kg/día durante un año.

Las dosis recomendadas son entre 1-2 mg/kg/día de omeprazol o equivalente en dos dosis (máximo 40 mg dos veces al día) durante 8 a 12 semanas para la inducción, y de 1 mg/kg/día (máximo 40 mg al día) para el mantenimiento, aunque

TABLA II. Tratamiento médico para la EoE.

	Dosis inducción	Dosis de mantenimiento*	Preparados	Forma de administración
Omeprazol/ Esomeprazol	1 mg/kg/dosis, 2 dosis al día (máx. 40 mg/12 h)	1 mg/kg/día (máx. 40 mg/día)	Comp** 20-40 mg Sobres 10 mg	15 a 20 minutos antes de desayuno y/o cena
Lansoprazol	0,75 mg/kg/dosis, 2 dosis al día (máx. 30 mg/12 h)	0,75 mg/kg/día (máx. 30 mg/día)	Comp*** 15-30 mg	
Fluticasona	Menores de 10 años: 400 µg/dosis (2 dosis al día) Mayores de 10 años: 800 µg/dosis (2 dosis al día)	Menores de 10 años: 400 µg/dosis (1 dosis al día) Mayores de 10 años: 800 µg/dosis (1 dosis al día)	Flixonase® gotas nasales en suspensión: 1 unidad 400 µg	Administrar tras desayuno y/o cena. No debe beber, ni comer, ni lavarse los dientes, ni enjuagarse la boca en los siguientes 30 minutos. Budesonida: no ingerir pomelo o zumo de pomelo porque inhibe el citocromo CYP3A responsable del primer paso hepático
Budesonida	Menores de 10 años: 0,5 mg/dosis (2 veces al día) Aumentar a 1 mg/2 veces al día si no respuesta Mayores de 10 años y adultos: 1 mg/dosis (2 veces al día) Aumentar a 2 mg/2 veces al día si no hay respuesta	Menores de 10 años: 0,5 mg/día Aumentar a 1 mg/día si no respuesta Mayores de 10 años y adultos: 1 mg/día Aumentar a 2 mg/día si no hay respuesta	Budesonida oral viscosa: Budesonida suspensión para inhalación Ampollas de 2 ml (0,25 mg/ml y 0,5 mg/ml): - Añadir 4-5 g de maltodextrina o sucralosa Budesonida fórmula magistral: 0,2 mg/ml y 0,5 mg/ml	

**Dosis sugeridas para iniciar mantenimiento. Posteriormente disminuir a la mínima dosis eficaz.*
***Existe una forma de esomeprazol mups preparada para disolverse en agua.*
****Existe una forma bucodispersable.*

deben intentar reducirse a la mínima dosis eficaz (Tabla II). Son necesarios más estudios para valorar la dosis mínima óptima de inducción y mantenimiento, así como los efectos de los IBP en la prevención de la fibrosis y remodelación esofágica. En cuanto a la seguridad a largo plazo, aunque los estudios en adultos muestran un buen perfil de seguridad de su uso entre 5 y 12 años, en la población pediátrica los datos son escasos. No obstante, los efectos secundarios suelen ser leves, poco frecuentes y transitorios, relacionados fundamentalmente con cefalea, diarrea y en ocasiones urticaria. Se ha descrito que podría aumentar el riesgo de infecciones gastrointestinales y respiratorias.

Aunque los IBP son menos eficaces que los corticoides deglutidos, por su facilidad de administración y buen perfil de seguridad, constituyen una buena opción de tratamiento en la EoE pediátrica.

Tratamiento dietético

El tratamiento dietético es el único que se dirige a la causa de la enfermedad, evitando el uso prolongado de fármacos y sus posibles efectos secundarios. Contempla tres fases: en la primera, se eliminan un grupo de alimentos durante 6-12 semanas comprobando la remisión clínico-histológica. En la segunda fase se introducen secuencialmente los alimentos excluidos con controles clínicos y endoscópicos para identificar el alimento o los alimentos responsables. En la tercera fase se excluye de forma mantenida el alimento o alimentos desencadenantes de la EoE. El proceso conlleva la necesidad de realizar endoscopias repetidas para comprobar la respuesta a la exclusión y la recaída con los diversos alimentos introducidos. Por ello, la decisión de realizar dieta debe ser individualizada, considerando situaciones especiales como pacientes que ya siguen dietas restrictivas por alergia IgE mediada a alimentos.

Dieta elemental

Se eliminan todos los alimentos naturales durante cuatro a seis semanas, recibiendo nutrición mediante una fórmula completa de aminoácidos libres. La dieta elemental es la de mayor eficacia, con una tasa de remisión histológica del 90,8%. Sin embargo, presenta desventajas como son reducida palatabilidad, que obliga con frecuencia al uso de sonda nasogástrica, escasa adhesión al tratamiento y alto impacto en la calidad de vida. Además, el periodo de reintroducción para identificar los alimentos responsables es muy largo con necesidad de múltiples endoscopias. Por todo ello, se recomienda únicamente en sujetos con EoE con afectación nutricional importante o síntomas muy graves que imposibilitan la alimentación con alimentos naturales, o en lactantes que aún no han recibido alimentación sólida. En este último caso es esencial promover las habilidades oromotoras para evitar trastornos de la alimentación.

Dieta orientada por pruebas alérgicas

La dieta orientada surgió en un intento de restringir los alimentos a eliminar, guiándose por los resultados de las pruebas alérgicas (PRICK, CAP, microarray y/o test del parche). Sin embargo, es la que menos eficacia ha mostrado, con resultados muy variables de unos centros a otros. Los resultados de las pruebas alérgicas disponibles presentan muy baja concordancia con los alimentos identificados tras eliminación/provocación y evaluación histológica. Por todo ello, la dieta dirigida por pruebas alérgicas no se recomienda en el tratamiento de la EoE pediátrica.

Dietas empíricas

Tras observar las dificultades de la dieta elemental y la menor eficacia de la dieta orientada, se inició en EE UU una dieta denominada "empírica", en la que se eliminan los seis alimentos que desencadenan más comúnmente alergia IgE mediada, independientemente de los test alérgicos. Se conoce como **dieta de eliminación empírica de seis alimentos** que incluyen *leche de vaca, huevo, trigo, soja, pescado-marisco y frutos secos*. Posteriormente, investigadores españoles la han adaptado a las características de la dieta de nuestro país, excluyendo *leche de vaca, cereales (trigo, arroz y*

maíz), huevo, legumbres, pescado-marisco y frutos secos. La eficacia observada tras un tiempo de exclusión de seis a ocho semanas ha sido de aproximadamente el 72%.

La dieta empírica de seis alimentos conlleva una restricción amplia y un periodo prolongado de reintroducción de alimentos con necesidad de múltiples endoscopias, lo que limita su aplicación práctica. Además, en los estudios realizados se ha observado que hasta el 75% de los pacientes que responden a la dieta de seis alimentos tienen solo uno o dos alimentos desencadenantes. El alimento más frecuentemente implicado ha sido la leche, seguido de gluten/huevo y con menor frecuencia soja/legumbres.

Por este motivo, más recientemente, se han evaluado dietas menos restrictivas, como la **dieta de eliminación empírica de cuatro grupos de alimentos** (leche, trigo, huevo y soja) con una eficacia de hasta el 64% en niños.

Un estudio reciente en nuestro país evaluó la eficacia de una **terapia escalonada**, iniciando el tratamiento con la exclusión de dos alimentos (leche y gluten), ascendiendo a cuatro si no había respuesta (leche, gluten, huevo y legumbres) y finalmente a seis (eliminando además pescados/mariscos y frutos secos) como última opción de rescate. Las tasas de remisión en niños fueron de un 43, 57 y 76%, respectivamente. En comparación con la dieta empírica de seis alimentos, esta estrategia escalonada permitió reducir el número de endoscopias y el tiempo hasta el diagnóstico en un 20%. Además, en el 90% de los casos que respondieron a dieta de dos o cuatro alimentos, se identificaron solo uno o dos alimentos desencadenantes, siendo buenos candidatos a eliminación a largo plazo. También se ha propuesto excluir la **leche de vaca y derivados**, respondiendo alrededor del 40% de los niños, aunque existe poca experiencia al respecto.

Se ha observado el mantenimiento de la remisión clínico-histológica con la retirada de los alimentos implicados hasta los tres años de seguimiento, aunque con una tasa de abandono de hasta el 50%, fundamentalmente en las más restrictivas.

Consideraciones prácticas sobre la dieta en la EoE

Si la dieta elegida excluye muchos grupos de alimentos, se debe vigilar la adecuación a las necesidades nutricionales y es recomendable la colaboración de un dietista. Eliminar de forma simultánea leche de vaca, trigo, huevo, soja, pescado y frutos secos puede conllevar una disminución de ingesta de vitaminas del grupo B, vitamina D, calcio, zinc, magnesio, así como proteínas y fibra dietética. Se recomienda su suplemento mediante ingesta de fórmula de aminoácidos libres o con preparados de calcio-vitamina D y multivitamínico con minerales libres de alérgenos.

Se han descrito algunos casos de reacciones alérgicas IgE mediadas (incluso anafilaxia) tras la reintroducción de alimentos previamente eliminados. Aunque estas reacciones son raras, se debe considerar la reintroducción controlada en niños sensibilizados tras la eliminación prolongada del alimento.

Corticoides tópicos deglutidos

Los corticoides tópicos deglutidos (fluticasona, budesonida) han mostrado ser muy eficaces en la inducción de la remisión, con respuesta variable entre el 50-87%. Los resultados entre los diferentes estudios son difíciles de comparar por utilizar distintos compuestos, dosis, forma de administración y duración de los tratamientos.

Aunque anteriormente se ha utilizado la fluticasona en polvo para inhalación deglutida, se ha observado que se asocia a tasas de remisión inferiores a la budesonida viscosa, debido a un mayor tiempo de contacto de la medicación con la mucosa esofágica de esta última. Recientemente se ha comercializado en algunos países europeos una preparación de budesonida orodispersable que ha demostrado tener una eficacia muy alta (superior al 90%), y están en marcha estudios con nuevas composiciones de budesonida en forma de jarabe con una eficacia en la inducción de la remisión del 90%, y tras fase de mantenimiento de 12 semanas de más del 80%.

Dado que no están disponibles formulaciones de corticoides tópicos de liberación específica en el esófago, se usan preparaciones de corticoides *off label* o fórmulas magistrales que se detallan en la Tabla II. Se recomienda una duración de 8 a 12 semanas para inducir la remisión. A largo plazo, se ha observado que la administración de dosis inferiores de budesonida o fluticasona se asocian a mantenimiento de la remisión en el 36-73% de los respondedores, aunque las dosis y duración del tratamiento de mantenimiento en niños no están completamente definidos.

Los corticoides tópicos parecen ser seguros, sin asociarse a efectos adversos importantes. El principal efecto adverso es la candidiasis orofaríngea o esofágica en el 10-15%, que generalmente es asintomática y responde a tratamiento con antifúngicos orales. Mucho menos frecuente es la esofagitis herpética, que debe sospecharse en caso de aparición aguda de disfagia u odinofagia. En cuanto a los efectos en la función adrenal, no se han comunicado hasta el momento síntomas o signos clínicos de insuficiencia adrenal. En una reciente revisión sistemática se concluyó que se ha observado la presencia de insuficiencia adrenal bioquímica en una minoría de pacientes, en general en estudios observacionales no controlados y con definiciones de insuficiencia adrenal muy variables. Hasta que haya más información disponible, puede ser conveniente la monitorización de los niveles de cortisol y/o test de estimulación adrenal en tratamientos de mantenimientos prolongados, sobre todo si hay uso concomitante de corticosteroides inhalados o nasales.

Corticoides sistémicos

No están recomendados en el tratamiento de la EoE. Se reservan para pacientes muy seleccionados con síntomas que requieren resolución rápida como disfagia grave, deshidratación, pérdida de peso importante o en estenosis esofágicas graves.

Dilatación esofágica

Se recomienda en casos muy seleccionados en los que existe estenosis esofágica grave que persiste tras el tratamiento antiinflamatorio médico, y siempre acompañado del mismo. Esta técnica no supone un riesgo de perforación mayor que cuando se realiza en otras patologías.

Otros tratamientos

Se ha estudiado la eficacia de anticuerpos monoclonales anti-IL5 (mepolizumab y reslizumab), anti-IL13 y anti-IL4 receptor α (dupilumab) en niños y adultos con EoE, algunos con EoE refractaria, siendo el dupilumab el que ha mostrado mayor eficacia.

Por la escasa experiencia, el tratamiento biológico no se recomienda actualmente para el tratamiento de la EoE pediátrica, pero puede considerarse en casos de EoE refractaria al tratamiento convencional.

OTROS TRASTORNOS GASTROINTESTINALES EOSINOFÍLICOS PRIMARIOS

Definición

Los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios (TGEP) incluyen un grupo de entidades con síntomas digestivos variables e inflamación con infiltrado eosinofílico en diversos tramos del tracto gastrointestinal más allá del esófago, en ausencia de otras causas de eosinofilia tisular. Son mucho más infrecuentes que la EoE, y en la actualidad no se dispone de guías o consensos para su diagnóstico y tratamiento, los datos disponibles provienen de la experiencia clínica de series de casos.

Clasificación

Actualmente los TGEP se clasifican en función del *tramo gastrointestinal* más afectado:

- Gastritis eosinofílica: predominante en estómago.
- Gastroenteritis eosinofílica: predominante en estómago e intestino delgado.
- Colitis eosinofílica: predominante en colon. Se distinguen dos cuadros: la proctocolitis alérgica del lactante y la colitis eosinofílica de niños más mayores y adultos.

En cualquiera de ellos puede observarse infiltración del esófago por eosinófilos. También puede aparecer afectación de múltiples tramos gastrointestinales, simultánea o secuencialmente.

Epidemiología

La gastritis, gastroenteritis y colitis eosinofílicas son entidades infrecuentes, con una prevalencia estimada recientemente en EE UU de 6,3/100.000, 8,4/100.000 y 3,3/100.000, respectivamente. Aunque se ha descrito un reciente incremento en la frecuencia de diagnóstico, es probable que sean entidades infradiagnosticadas. Afectan a niños y adultos y a ambos sexos, no existiendo mayor frecuencia en población masculina, al contrario que la EoE. La comorbilidad alérgica es muy frecuente, encontrándose hasta en el 60% de los sujetos.

Patogenia

No es del todo conocida, aunque se ha observado una respuesta inflamatoria Th2 en los tejidos afectados, con producción de citocinas como IL-5 y eotaxina, responsables de la migración de los eosinófilos. Por la comorbilidad alérgica y la respuesta en algunos casos a dietas de eliminación, se postula que dicho patrón inflamatorio Th2 podría estar inducido por antígenos alimentarios. Este hecho ocurre en proctocolitis alérgica del lactante y en lactantes pequeños con gastritis o gastroenteritis eosinofílica, cuadros en los que la leche de vaca es el principal alérgeno desencadenante.

TABLA III. Características clínicas e histológicas de los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios.

	Clínica	Histología
Gastritis eosinofílica	- *Afectación mucosa:* náuseas, vómitos, dolor retroesternal o epigástrico, dispepsia, hematemesis/melena, anemia ferropénica - *Afectación muscular:* síntomas de obstrucción pilórica	Infiltrado eosinofílico denso en lámina propia: - ≥ 30 eos/CGA en al menos 5 CGA (estómago) - > 50 eos/CGA (duodeno) - > 50 eos/CGA (colon derecho); > 30 eos/CGA (colon transverso e izquierdo) Eosinófilos en sábana Criptitis eosinofílica Abscesos eosinofílicos Eosinófilos intraepiteliales e intraglandulares Acortamiento de vellosidades Presencia de eosinófilos en submucosa y muscular de la mucosa Datos de degranulación
Gastroenteritis eosinofílica	- *Afectación mucosa:* náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, fallo de medro/pérdida de peso, edemas por enteropatía pierdeproteínas, anemia, sangrado gastrointestinal - *Afectación muscular:* síntomas obstructivos, invaginación intestinal, perforación - *Afectación serosa:* distensión abdominal, ascitis eosinofílica, derrame pleural	
Colitis eosinofílica	- *Afectación mucosa:* dolor abdominal, tenesmo, diarrea con moco y/o sangre - *Afectación muscular o transmural:* vólvulo, invaginación intestinal, perforación	

Clínica

Los síntomas y signos clínicos difieren en función del segmento y de la capa gastrointestinal más afectados, siendo la afectación mucosa la más común (Tabla III). En la serie de casos más amplia publicada, incluyendo 373 casos (312 niños), se observó que, en todos los cuadros, los síntomas más frecuentes fueron síntomas inespecíficos crónicos tales como náuseas/vómitos y dolor abdominal. Los pacientes con colitis eosinofílica presentaban además diarrea y emisión de sangre en heces. De forma mucho más infrecuente puede aparecer perforación por afectación de todas las capas y afectación hepatobiliar con pancreatitis o colangitis eosinofílica.

Diagnóstico

Datos de laboratorio

La eosinofilia periférica se presenta en el 20-80% de los casos, siendo más común en la forma serosa. Se puede observar anemia ferropénica, aumento de IgE sérica e hipoalbuminemia. Es frecuente detectar sensibilización a distintos alimentos mediante PRICK o CAP, aunque, al igual que en la EoE, estas pruebas tienen limitada eficacia en la identificación de los posibles alimentos desencadenantes. En la gastroenteritis eosinofílica con afectación serosa y ascitis, el líquido ascítico muestra contajes muy elevados de eosinófilos.

Endoscopia

La apariencia normal de la mucosa es el hallazgo más frecuente. En el estómago, duodeno y colon puede observarse eritema, friabilidad, nodularidad, erosiones, úlceras, nódulos submucosos y placas blanquecinas. Son hallazgos sugerentes de gastritis eosinofílica el engrosamiento de pliegues gástricos y la presencia de pseudopólipos, habiéndose descrito también úlceras refractarias a inhibidores de la bomba de protones en ausencia de infección por *Helicobacter pylori*.

Histología (Tabla III)

En el examen anatomopatológico se aprecia infiltrado eosinofílico denso en lámina propia y/o submucosa, muscular o serosa. En estado fisiológico, los eosinófilos están presentes en la lámina propia de todo el tracto GI, excepto en el esófago. Son parte importante del sistema inmune innato, desempeñando un papel esencial en la defensa frente a varios agentes infecciosos. A diferencia de la EoE, no existe un consenso sobre el umbral de eosinófilos en los distintos tramos del tracto GI a partir del cual pueda establecerse el diagnóstico de TGEP, debido a la falta de datos sobre la densidad eosinofílica en la mucosa gastrointestinal de niños sin patología. Los umbrales más comúnmente utilizados se indican en la Tabla III, aunque no constituyen por sí solos un criterio diagnóstico o de exclusión.

Junto con el infiltrado eosinofílico, es necesario valorar también otros hallazgos histológicos, por lo que la comunicación con el patólogo es esencial. Debido a la posible afectación parcheada y a la presencia frecuente de mucosa macroscópicamente normal, es importante obtener biopsias múltiples de cada tramo.

Criterios diagnósticos

Se basa en la presencia de tres criterios: 1) la presencia de síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes; 2) inflamación con infiltrado denso de eosinófilos en una o más partes del tracto GI; y 3) ausencia de otras causas de eosinofilia gastrointestinal (Tabla I).

En la gastritis eosinofílica, se ha descrito recientemente un transcriptoma en biopsias gástricas y un perfil sérico de biomarcadores que podrían identificar la entidad, aunque no están disponibles en la práctica clínica.

Hay que descartar la existencia de parásitos mediante investigación de huevos y parásitos en heces, serología, aspirado duodenal y/o biopsia. Aunque no es común la eosinofilia gástrica marcada en la infección por HP, se han descrito casos de resolución de la gastritis eosinofílica tras la erradicación de HP. El síndrome hipereosinofílico es un síndrome hematológico raro con eosinofilia periférica muy intensa persistente e infiltración eosinofílica en distintos órganos como piel, pulmones, tracto gastrointestinal, y menos común en sistema neurológico y cardiaco. Ante hipereosinofilia intensa persistente (> 1.500 eos/µL en al menos dos determinaciones) se debe investigar mediante ecocardiograma y estudios hematológicos específicos (estudios de clonalidad de receptor de células T en el SHES linfocítico y estudios del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas FIP1-*like* en el SHES mielocítico). La granulomatosis alérgica con poliangeítis (EGPA, anteriormente denominada síndrome de Churg-Strauss)

puede presentar afectación GI similar a los TGEP, aunque es característica la presencia de asma grave, pólipos nasales, infiltrados pulmonares migratorios y positividad para los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.

Historia natural

Se ha descrito que algunos pacientes (hasta un tercio de los pacientes con gastroenteritis eosinofílica) presentan un único brote con remisión prolongada, mientras que el resto puede presentar un curso recurrente (brotes repetidos separados por periodos prolongados de remisión) o crónico con recidivas frecuentes. No es frecuente el desarrollo de fibrosis, al contrario que en la EoE.

Tratamiento

Debido a la escasa prevalencia, las modalidades de tratamiento se basan en experiencia clínica de series de casos. El control clínico es más difícil que en la EoE, y muchos pacientes no responden o responden solo parcialmente, requiriendo terapia combinada. El tratamiento con corticoides sistémicos o tópicos es el que ha obtenido mejor respuesta, aunque algunos pacientes requieren cursos prolongados.

Dietas de eliminación

La mayoría de los tratamientos dietéticos se asocian a mejoría clínica, pero en muchos estudios no se ha evaluado la remisión histológica. La dieta elemental ha conllevado mejoría clínica en el 76% de los casos (22 de 29 niños), pero la remisión histológica se ha evaluado únicamente en seis pacientes, observándose en cinco de ellos (83%). Las pruebas alérgicas IgE mediadas indican sensibilización a alimentos concomitante, pero no identifican el alimento implicado. Se ha intentado la eliminación empírica de seis alimentos (leche de vaca, trigo, soja, huevo, pescado-marisco y frutos secos), observando mejoría clínica en 29 (85,3%) de 34 pacientes, pero sin estudiar la evolución histológica. Recientemente se ha estudiado la dieta de exclusión de siete alimentos (los previos más carne roja), observando remisión histológica en cinco de seis niños con gastritis eosinofílica. Aunque los datos son muy limitados, la dieta elemental o la de eliminación empírica de 6/7 alimentos podría ser una opción para conseguir la remisión clínica e histológica sin medicamentos, al menos a corto plazo. Sin embargo, no se ha estudiado el proceso de reintroducción de alimentos, ni se han identificado los antígenos alimentarios desencadenantes.

La eliminación de leche de vaca es eficaz en lactantes con proctocolitis y gastritis o gastroenteritis eosinofílica, con tolerancia posterior en la mayoría de los casos.

Esteroides

En las series publicadas se ha observado que los corticoides (orales o tópicos) se asocian a altas tasas de respuesta clínica e histológica. La prednisona induce la mejoría clínica en 2 a 14 días, por lo que un ciclo corto con corticoides es una buena opción para inducir la remisión. Se emplean dosis de 0,5-1 mg/kg/día (máximo de 40 mg) durante dos semanas, con descenso paulatino en seis semanas. En cuanto a los esteroides tópicos, la **budesonida** con cubierta entérica y liberación ileal (En-

tocord®, Intestifalk®) puede ser útil en la afectación predominante de íleon, ciego y colon proximal. Para la afectación gastroduodenal se puede facilitar la liberación y actividad de la budesonida abriendo las cápsulas y disolviéndolas en 15-30 ml de agua o zumo. En adultos sintomáticos se ha utilizado a dosis iniciales de 9 mg/día, con descenso progresivo hasta 3 mg/día. El objetivo es utilizar la dosis mínima posible que reduzca los síntomas, más que controlar la eosinofilia, ya que la fibrosis es mucho menos común que en la EoE.

Otros tratamientos

No se ha demostrado la eficacia de cromoglicato sódico, ketotifeno y montelukast en monoterapia. Se ha comunicado respuesta a azatioprina en casos aislados dependientes o refractarios a corticoides. Más recientemente se ha observado remisión clínica e histológica con vedolizumab (anticuerpo monoclonal antiintegrina $\alpha 4\beta 7$) en tres de cuatro pacientes adultos con gastroenteritis eosinofílica refractaria a corticoides.

RESUMEN

Esofagitis eosinofílica (EoE)

- Es una enfermedad emergente, crónica, mediada por sistema inmune, caracterizada por síntomas de disfunción esofágica e inflamación con infiltración eosinofílica aislada en esófago.
- En su patogenia influyen factores genéticos y una respuesta inmune Th2 inducida principalmente por antígenos alimentarios.
- Es más frecuente en varones y en sujetos con atopia y los síntomas varían con la edad, con problemas con la alimentación, vómitos y dolor abdominal en niños pequeños, y disfagia e impactación alimentaria en niños mayores y adolescentes.
- El diagnóstico se basa en la presencia de síntomas e inflamación esofágica con ≥ 15 eosinófilos/CGA, tras descartar otras causas de eosinofilia esofágica.
- Sin tratamiento la enfermedad suele persistir y puede evolucionar a formas fibroestenóticas más frecuentes en el adulto.
- Las opciones de tratamiento incluyen los inhibidores de la bomba de protones (IBP), la dieta de eliminación y los corticoides deglutidos.
- La identificación del o los alimentos desencadenantes permite mantener la remisión a largo plazo.
- La respuesta a los tratamientos requiere la evaluación histológica, por la escasa concordancia entre los síntomas y la inflamación esofágica.

Otros trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios

- Se clasifican en función del segmento gastrointestinal más afectado en gastritis, gastroenteritis y colitis eosinofílica.
- La clínica depende del tramo gastrointestinal y de la capa afectada (mucosa, muscular o serosa), predominando la afectación mucosa y los síntomas gastrointestinales crónicos inespecíficos como náuseas, vómitos y dolor abdominal.

- El diagnóstico requiere la presencia de síntomas y la inflamación con infiltrado denso de eosinófilos en estómago, duodeno, íleon o colon, tras descartar otras causas de eosinofilia gastrointestinal.
- La respuesta al tratamiento es más pobre que en la EoE, siendo los corticoides sistémicos y tópicos los más eficaces para inducir la remisión clínica. También se ha utilizado la dieta de eliminación, con buenos resultados en algunos casos.

BIBLIOGRAFÍA

- Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2014; 146: 1639-48.
- Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. Gastroenterology. 2018; 155(4): 1022-33.
- Egan M, Furuta GT. Eosinophilic gastrointestinal diseases beyond eosinophilic esophagitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018; 121(2): 162-7.
- Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverría L, Borrell B, et al. Long-term treatment with proton pump inhibitors is effective in children with eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67(2): 210-6.
- Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, et al. Efficacy of a four-food elimination diet for children with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017; 15: 1698-707.
- Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J. 2017; 5(3): 335-58.
  Guía europea actualizada de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la EoE en niños y adultos, basada en la evidencia científica disponible, desarrollada en conjunto por la UEG, EAACI, ESPGHAN y EUREOS. Incorpora los nuevos criterios diagnósticos de la EoE, eliminando el tratamiento con IBP como paso diagnóstico. Actualiza la información en cuanto a epidemiología, factores de riesgo, condiciones asociadas e historia natural. Desarrolla un algoritmo terapéutico incluyendo las tres ramas de tratamiento: IBP, dieta y corticoides deglutidos, así como recomendaciones para la monitorización de la enfermedad.
- Lucendo A, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J. Efficacy of budesonide orodispersible tablets as induction therapy for eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled trial. Gastroenterology. 2019; 157(1): 74-86.
- Molina-Infante J, Arias A, Alcedo J, García-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-García A, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141(4): 1365-72.
  Estudio multicéntrico realizado en España en que se evalúa una dieta de escalada de alimentos 2-4-6 (105 adultos, 25 niños). Los pacientes fueron tratados con la eliminación de solo leche y gluten, y a los no respondedores se les ofreció pasar a una dieta de exclusión de cuatro alimentos y eventualmente a una de seis alimentos en caso de no respuesta. La tasa de remisión histológica con eliminación de dos, cuatro y seis alimentos fue 43, 60 y 79%, respectivamente. Este enfoque tiene varias ventajas, incluyendo un 20% menos de endoscopias, acortando el tiempo de diagnóstico y evitando eliminaciones dietéticas innecesarias. Además, se encontró que el 91,6% de los pacientes que respondieron a la exclusión de dos o cuatro alimentos tenían solo uno o dos desencadenantes, siendo buenos candidatos para la dieta de eliminación a largo plazo. Sin

embargo, aquellos que solo respondieron tras escalar a seis alimentos presentaban tres o más alimentos desencadenantes, dificultando el tratamiento dietético a largo plazo.

– Pesek RD, Reed CC, Muir AB, Fulkerson PC, Menard-Katcher C, Falk GW, et al. Increasing rates of diagnosis, substantial co-occurrence, and variable treatment patterns of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis based on 10-year data across a multicenter consortium. Am J Gastroenterol. 2019; 114: 984-94.
Estudio retrospectivo multicéntrico con la serie más amplia publicada de gastritis, gastroenteritis y colitis eosinofílica. Incluye 317 niños y 56 adultos. No se observa predisposición por género, pero sí alta asociación con atopia. Los síntomas más frecuentes y comunes a todas las entidades fueron síntomas gastrointestinales crónicos inespecíficos, como náuseas, vómitos y dolor abdominal. El 41% de los pacientes presentaron inflamación eosinofílica fuera de la localización primaria de la enfermedad, siendo el esófago el segmento gastrointestinal más frecuentemente afectado.

– Philpott H, Dougherty MK, Reed CC, Caldwell M, Kirk D, Torpy DJ, et al. Systematic review: adrenal insufficiency secondary to swallowed topical corticosteroids in eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2018; 47(8): 1071-8.

Trastornos motores esofágicos y gástricos 5

C. Sánchez Sánchez, M.M. Tolín Hernani, E. Masip Simó

Cada tramo del tracto gastrointestinal tiene un patrón de motilidad específico que permite cumplir su función, desde la ingestión de los nutrientes hasta su transporte, digestión y absorción.

La motilidad del tracto digestivo es el resultado de la interacción de los músculos, los plexos nerviosos, el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central.

Las patologías que producen afectación de este movimiento a nivel del esófago y del estómago se conocen como trastornos motores esofágicos y gástricos.

TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS (TME)

Introducción

Los TME se definen como anormalidades de la función motora del esófago, causados por alteración en los mecanismos de control neurohormonal o muscular del cuerpo esofágico y/o de sus esfínteres.

Son trastornos infrecuentes y de etiología poco conocida.

Clásicamente, los TME se han dividido en primarios, como la acalasia y patrones anormales de motilidad esofágica [trastornos por descoordinación de la motilidad como el espasmo difuso esofágico (EED); por hipercontractilidad con peristalsis aumentada como en el esófago en cascanueces o hiperpresión en el esfínter esofágico inferior (EII) y motilidad esofágica ineficaz], y secundarios a patología esofágica (esofagitis por reflujo, causticación esofágica o atresia esofágica), o enfermedades sistémicas (esclerodermia, dermatomiositis, polimiositis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Chagas, miastenia gravis o pseudoobstrucción intestinal crónica).

Desde el punto de vista anatómico-funcional, la clasificación de Chicago v 3.0 publicada en el año 2015 está basada en datos de la manometría de alta resolución (MAR) en adultos, siendo la más utilizada en la actualidad (Tabla I).

Acalasia

La acalasia esofágica (AE) es un trastorno motor que afecta virtualmente a toda la longitud esofágica, de etiología desconocida, en la que se produce una degeneración de las células ganglionares en los plexos mientéricos de la pared esofágica acompañada de cambios inflamatorios crónicos.

Es característico de esta entidad la falta de relajación del esfínter esofágico inferior en respuesta a la deglución, habitualmente acompañada de un peristaltismo esofágico defectuoso, con ondas peristálticas terciarias no propulsivas y ocasionalmente espasmo esofágico difuso.

TABLA I. Clasificación de Chicago v 3.0 de los trastornos motores esofágicos.

Acalasia y obstrucción del flujo de la unión gastroesofágica	Criterios manométricos
Acalasia tipo I (clásica)	PRI media > 15 mmHg; fracaso del peristaltismo del 100% (ICD < 100 mmHg·s·cm); las contracciones prematuras con ICD < 450 mmHg·s·cm cumplen los criterios del fracaso del peristaltismo
Acalasia tipo II (con compresión esofágica)	PRI media > 15 mmHg; fracaso del peristaltismo del 100%, presurización panesofágica con ≥ 20% de degluciones
Acalasia tipo III (acalasia espástica)	PRI media > 15 mmHg; peristaltismo no normal, contracciones espásticas con ICD > 450 mmHg·s·cm con ≥ 20% de degluciones
Obstrucción del flujo en la unión gastroesofágica (acalasia en evolución)	PRI media > 15 mmHg; evidencia suficiente de peristaltismo, por lo que no se cumplen los criterios para los tipos I-III
Trastornos mayores del peristaltismo	
Ausencia de contractilidad	PRI media normal, fracaso del peristaltismo del 100%
Espasmo esofágico distal	PRI media normal; ≥ 20% de contracciones prematuras con ICD > 450 mmHg·s·cm
Esófago hipercontráctil (cascanueces/martillo neumático)	Al menos dos degluciones con ICD > 8.000 mmHg·cm·s
Trastornos menores del peristaltismo	
Motilidad esofágica ineficaz	≥ 50% de degluciones ineficaces
Peristaltismo fragmentado	≥ 50% de contracciones fragmentadas con ICD > 450 mmHg·cm
Motilidad esofágica normal	No se cumple ninguno de los criterios anteriores - PFV < 8 cm/s en > 90% de las degluciones - DCI < 5.000 mmHg·s·cm - Presión de UEG normales (10-35 mmHg) y relajación deglutoria (eSleeve 3-s nadir < 15 mmHg)

PRI: presión de relajación integrada; mmHg·s·c: milímetros de presión de mercurio por segundo y centímetro.

Epidemiología

Es una enfermedad poco común en adultos y menos frecuente aún en pediatría, ya que solamente el 4% de los pacientes se presentan antes de los 15 años de edad. Se estima una incidencia de 1,6 casos por cada 100.000, con una prevalencia de 10 casos por 100.000 individuos. En adultos afecta a ambos sexos por igual. El diagnóstico habitualmente se produce entre los 25-60 años.

Esta entidad puede aparecer aislada, asociada a algunas enfermedades o formando parte de algunos síndromes como el síndrome de Sjögren, el síndrome triple A o síndrome de Allgrove (acalasia, insuficiencia adrenal y alacrimación), y también como parte del síndrome de Alport y del síndrome de Down en algunos pacientes, o comportarse

TABLA II. Enfermedades sistémicas que cursan con acalasia.
- Tumores (carcinoma gástrico)
- Enfermedad de Chagas
- Amiloidosis
- Sarcoidosis
- Neurofibromatosis
- Esofagitis eosinofílica
- MEN2B
- Síndrome de Sjögren's con acalasia e hipersecreción gástrica
- Pseudoobstrucción intestinal crónica
- Enfermedad de Fabry

Traducida de: 2020 UpToDate (Achalasia: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis).

como acalasia-*like* en otras enfermedades (amiloidosis, sarcoidosis, neurofibromatosis, esofagitis eosinofílica, neoplasia endocrina múltiple 2B, pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática y enfermedad de Fabry) (Tabla II).

Etiología

La etiología de la acalasia primaria es desconocida. Se han propuesto distintos mecanismos: genéticos (asociación con HLADQW1), agentes infecciosos (enfermedad de Chagas), destrucción autoinmune (anticuerpos antineuronas entéricas) y degeneración neural primaria.

Lo más aceptado actualmente es la destrucción por mecanismos inmunológicos que destruyen las neuronas esofágicas. También se han implicado otros virus como la varicela y el sarampión.

Fisiopatología

Toda la inervación del esófago distal y el EEI proviene del núcleo motor dorsal del vago y termina en los ganglios de los plexos mioentéricos. En este plexo se encuentran dos tipos de neuronas: a) neuronas excitadoras que provocan la contracción de las capas musculares a través de receptores colinérgicos; y b) neuronas inhibidoras que actúan sobre las capas musculares a través del péptido intestinal vasoactivo (VIP).

En reposo el EEI se encuentra contraído, las terminaciones colinérgicas producen este tono de reposo, mientras que las terminaciones inhibitorias vagales producen la relajación del mismo. En los sujetos sanos, el núcleo motor dorsal del vago modula los impulsos inhibitorios y excitatorios al EEI, dependiendo de los estímulos que recibe de los nervios sensitivos de la faringe, esófago y estómago.

El péptido intestinal vasoactivo y el óxido nítrico (NO) juegan un papel muy importante sobre la motilidad del EEI. *In vitro*, el VIP es un potente inhibidor de la de la contracción del EEI. En los pacientes con acalasia se ha observado una disminución o ausencia de neuronas que contienen VIP a nivel del EEI.

El papel del NO a nivel esfinteriano parece ser de hiperpolarización y consecuentemente relajación, mientras que en los pacientes con acalasia se observa un déficit parcial o completo de NO a ese nivel. Funcionalmente se acepta que la liberación de NO origina relajación esfinteriana, pero el mecanismo íntimo no se conoce plenamente.

En consecuencia, se produce una ausencia de relajación de EEI con aperistalsis del cuerpo esofágico. De forma secundaria, se produce un efecto paradójico en el esfínter esofágico superior (EES), con incremento de presión en respuesta a salida de aire, favoreciendo la distensión esofágica y el desarrollo de dolor torácico a largo plazo. En algunos pacientes se han objetivado asociados problemas de relajación gástrica.

Clínica

La acalasia produce una sintomatología de inicio gradual que va incrementándose con el tiempo, produciendo inicialmente síntomas leves e inespecíficos. Esto conlleva retraso diagnóstico de esta entidad, observándose en estudios realizados que la media de inicio de la sintomatología se producía 4,7 años antes del diagnóstico definitivo.

La sintomatología inicial consiste en disfagia y síntomas respiratorios, predominando en los niños pequeños esta última: tos crónica, sibilancias recurrentes y neumonías de repetición o bronquitis crónica, con lo cual, y ante la ausencia de disfagia, se suele retrasar el diagnóstico correcto.

En niños mayores, los síntomas digestivos son más obvios: disfagia, regurgitación de contenido alimentario no digerido y pérdida de peso, pudiendo acompañarse de dolor retroesternal, sensación de globo o plenitud torácica, pirosis y dificultad para eructar, así como de vómitos hemáticos y esofagitis.

La disfagia es progresiva, primero a sólidos (91%) y más tarde también a líquidos (85%), hasta que se hace completa.

En algunos niños mayores también puede presentarse como patología pulmonar crónica, tos persistente, de predominio nocturno o tos de decúbito, con neumonías de repetición o hiperreactividad bronquial y asma grave.

En la exploración física podemos encontrar datos variables de desnutrición, de moderada a grave, halitosis y alteraciones en la auscultación pulmonar derivadas de la patología pulmonar crónica.

Diagnóstico

El diagnóstico de acalasia en la población pediátrica es difícil dada la inespecificidad de los síntomas al inicio y al predominio de síntomas respiratorios en los niños más pequeños. Deberíamos sospechar en pacientes que presenten disfagia para sólidos y líquidos, sintomatología compatible con reflujo gastroesofágico que no responde a tratamiento habitual, retención de alimento en esófago objetivado en endoscopio, aumento resistencia a paso de endoscopio a nivel de EEI y en síntomas respiratorios crónicos en niños pequeños que no puedan ser explicados por otras causas.

La manometría esofágica es necesaria para establecer el diagnóstico de acalasia, aunque también existen otras exploraciones que pueden aportarnos datos para el mismo.

En las últimas guías sobre acalasia se recomienda seguir los mismos protocolos diagnósticos que en adultos, teniendo en cuenta las limitaciones de realización de determinadas técnicas, sobre todo en los pacientes más pequeños.

- **Manometría esofágica convencional y manometría de alta resolución.** La manometría esofágica es la técnica de elección para la confirmación del diagnóstico hasta en un 90% de los casos. Tanto la manometría convencional como la MAR son capaces de diagnosticar acalasia, aunque esta última presenta mayor sensibilidad en el diagnóstico, permitiendo una mejor caracterización, así como su subclasificación, con la consecuente mejora en cuanto a la especificidad del tratamiento.
  Los hallazgos diagnósticos en manometría convencional son: aperistalsis en los dos tercios distales del esófago y la relajación incompleta del EEI (presión residual > 8 mmHg). La elevación de la presión de reposo del EEI (> 45 mmHg) apoya el diagnóstico de acalasia, aunque no siempre está presente al diagnóstico.
  La exploración debe ser cuidadosa, situando la sonda de manometría en la posición correcta y evaluando repetidas veces la función del EEI mediante la administración de pequeñas cantidades de líquido, ya que la relajación del EEI suele ocurrir solo en una de cada cinco degluciones.
  Mediante la manometría, la acalasia es diagnosticada por una elevación de la presión de relajación integrada (PRI) que nos da información sobre la alteración en la relajación en la unión esofagogástrica, así como de la ausencia de un peristaltismo normal, considerándose patológica ≥ 15 mmHg. La MAR conforma un mapa topográfico del esófago que ha permitido subclasificar la acalasia en tres subtipos según la respuesta dinámica del cuerpo esofágico a la deglución (clasificación de Chicago, Tabla I): tipo I o clásica, con ausencia de cambios en la presión del cuerpo durante la deglución; tipo II con incremento de P a lo largo del cuerpo durante la deglución, y tipo III que conlleva desarrollo de espasmos en el cuerpo, permitiendo identificar el tratamiento más correcto para cada paciente. Así, el tipo I y II se beneficiarían del tratamiento convencional (administración de toxina botulínica, dilatación o cirugía), mientras el tipo III necesitaría tratamiento médico adicional (Tabla I).
  En niños la experiencia es limitada por la edad de indicación y sondas disponibles, solo aplicable por encima de los ocho años de edad.
- **Esofagograma con contraste y radiología.** La radiología torácica y el tránsito esofágico son estudios con una gran sensibilidad (95%), como primer test diagnóstico de acalasia.
  El tránsito esofagogástrico mostrará un esófago proximal dilatado, sin contracciones y un estrechamiento a modo de pico de pájaro en la unión esofagogástrica, con mínimo o nulo paso de contraste al estómago, las llamadas comúnmente terminación en "punta de lápiz" o "cola de rata". Hay que tener en cuenta que hasta en un tercio de los pacientes con acalasia se puede interpretar el tránsito como normal.
  La Rx simple de tórax puede mostrar datos de patología pulmonar crónica, mediastino ensanchado y un nivel hidroaéreo por encima del diafragma, originado por los alimentos retenidos en el esófago. A nivel abdominal, es característico observar la ausencia de la burbuja gástrica, hallazgos no definitivos, pero sí muy orientativos de acalasia.

Estos datos radiológicos son característicos, y en el niño de menor edad no son necesarios los estudios manométricos para confirmar el diagnóstico, aunque sí recomendables en los pacientes mayores.

No son útiles para el diagnóstico los estudios mediante TAC, aunque sí lo pueden ser los estudios de RNM.

Los estudios gammagráficos son útiles en los casos iniciales, y dudosos para la evaluación del tiempo de tránsito esofágico y tiempo de vaciado.

- **Endoscopia alta.** La exploración endoscópica es útil para diferenciar la acalasia de estenosis orgánicas secundarias, más frecuentes en niños pequeños, detectar la existencia de divertículos o hernia hiatal que pudiera complicar el tratamiento o identificar la presencia de alteraciones a nivel de la mucosa, como esofagitis.

  El cuerpo esofágico suele estar dilatado porque contiene residuo alimentario, aunque en niños pequeños puede ser difícil de identificar esta dilatación. El EEI puede encontrarse normal o como anillo muscular engrosado sin apertura espontánea, aunque permitiendo el paso del endoscopio con mínima presión, lo que no ocurre en la obstrucción por estenosis congénita o por neoplasias. La mucosa puede estar friable, inflamada e incluso ulcerada secundaria a la retención, lo que predispone también a la candidiasis esofágica.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe hacerse con el reflujo gastroesofágico, sobre todo en niños mayores en los que predominan los síntomas como pirosis o dolor retroesternal, con la pseudoacalasia debida a infiltración esofágica por procesos malignos y con otros trastornos de motilidad esofágica que se distinguirán con la realización de una manometría esofágica.

Tratamiento

El tratamiento debe estar encaminado al alivio de los síntomas, desaparición de la obstrucción y mejoría de la disfagia. El objetivo será disminuir la resistencia del EEI.

Cambios higiénico-dietéticos

Algunos cambios en la dieta y las costumbres pueden ayudar a controlar la sintomatología, como mantener una postura incorporada durante y tras las comidas, tomar cantidades pequeñas, masticar bien los alimentos, tomar sorbos de agua entre las deglución. Hay alimentos que pueden empeorar la disfagia y deben restringirse y ser ingeridos con cuidado como son el pan, la carne y el arroz. Los alimentos muy fríos o calientes pueden desencadenar espasmos esofágicos, por lo que deben evitarse.

Es importante como tratamiento de soporte en el caso de los pacientes con problemas deglutorios que presentan desnutrición el tratamiento nutricional hasta la instauración de tratamiento definitivo (probablemente quirúrgico), asegurando una adecuada alimentación, favoreciendo los alimentos en forma que puedan ser deglutidos (semisólidos, purés...), así como minimizar el riesgo de aspiración, aconsejando postura incorporada durante y tras las comidas y realizando alimentación mediante sonda nasogástrica en el caso en que el riesgo de aspiración es elevado con la ingesta oral.

Tratamiento médico

Se han realizado numerosas pruebas con distintos tratamientos médicos: anticolinérgicos, bloqueantes de los canales del calcio y nitratos. Todos estos tratamientos buscan la disminución de la presión en el EEI, pero su efecto es transitorio y presentan múltiples efectos secundarios, por los que solamente están indicados como puente hasta el tratamiento quirúrgico durante periodos limitados de tiempo.

Entre los bloqueantes de los canales del calcio, el nifedipino es el más utilizado y el que mejores resultados ha obtenido en la acalasia de corta evolución, con dosis de 10-30 mg entre 10 y 30 min antes de cada comida, pero presenta frecuentes efectos colaterales durante el tratamiento (30%) y la sintomatología persiste, aunque con menor intensidad.

La utilización de nitratos antes de las comidas produce una disminución de la presión a nivel del EEI, incluso mayor que la observada con nifedipino, pero sus efectos colaterales en niños desaconsejan su uso prolongado. Además, el tratamiento médico es claramente inferior en resultados a la dilatación neumática con balón, que se presenta como el método quirúrgico más básico.

Tratamiento quirúrgico

- **Inyección endoscópica de toxina botulínica.** La toxina botulínica (Botox) es un relajante de la musculatura estriada, ya que es un potente inhibidor de la liberación presináptica de acetilcolina. Se utiliza en inyección local vía endoscópica en el EEI. Ha sido demostrado que el botox es efectivo a corto plazo en el tratamiento de la acalasia (tres a siete meses), reduciendo la presión del EEI, mejorando el aclaramiento esofágico y mejorando la sintomatología en el 70% de los pacientes; su eficacia a largo plazo disminuye al 30% a los 12 meses, siendo necesario la utilización de múltiples inyecciones e incluso cirugía posterior en la mayoría de los casos. El botox debería reservarse para los pacientes que rechazan la cirugía o con alto riesgo quirúrgico, niños mayores y en pacientes que continúan con sintomatología tras dilatación esofágica o cardiomiotomía.
- **Dilatación endoscópica esofágica.** La dilatación esofágica con balón produce una notable mejoría clínica, pero se acompaña de una tasa de perforación elevada (5-12%). Es un método más beneficioso en adultos que en niños, siendo la tasa de recidiva mayor en los pacientes más jóvenes.

  Tras una o dos sesiones de dilatación se produce mejoría en el 20-40% de los pacientes, manteniéndose asintomáticos hasta el 85% en los primeros dos años de seguimiento; un 25-50% de pacientes precisan nueva dilatación en los primeros cinco años tras el tratamiento. Las complicaciones más frecuentes son aparición de reflujo gastroesofágico, hemorragia y neumonitis.

  En pacientes jóvenes y en los que no responden a una sesión de dilatación, debe indicarse la cardiomiotomía.

  – *Cardiomiotomía anterior o técnica de Heller modificada:* puede realizarse por vía abierta (torácica o abdominal) o laparoscópica obteniendo los mismos resultados. Para evitar la aparición de RGE secundario (10-30% de los pacientes) se realiza un procedimiento antirreflujo parcial (técnica de Thal, Dor-Thal, Tou- pet

o Boix-Ochoa) en el mismo acto. La mejoría clínica y sintomatológica aparece en el 90-95% de los pacientes tratados quirúrgicamente, con un índice de reintervenciones del 3% y una mortalidad menor del 1%. Los pacientes con acalasia presentan un mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma esofágico (10-30% a los 15 años del diagnóstico incluso en pacientes intervenidos), por esa razón deberían ser vigilados en la etapa adulta.

– *Miotomía endoscópica peroral (POEM):* es una nueva técnica endoscópica para realización de miotomía transmucosa, con similares tasas de efectividad en niños y adultos.

Existen estudios en población pediátrica en los que se observa que la POEM presenta efectividad clínica además de ser seguro, encontrándose menos eficaz en niños con acalasia asociada a síndromes que en acalasia idiopática. Se necesitan más estudios para valorar los resultados a largo plazo de estos pacientes.

En una revisión sistemática realizada por Goneidy en el año 2019 sobre el manejo quirúrgico de la acalasia en población pediátrica concluyen que no puede establecerse una técnica de elección en niños, teniendo aparentemente mayor éxito terapéutico la miotomía frente a la dilatación esofágica, coincidiendo con las recomendaciones de las últimas guías de adultos sobre acalasia, en las que actualmente se prefiere la miotomía (quirúrgica, endoscópica) frente a la dilatación especialmente en los niños menores de cinco años.

Gracias a la MAR podemos conocer el pronóstico de los subtipos acalasia, siendo la tipo II la de mejor pronóstico y la III la del peor, siendo variable en el caso de la tipo I. Así como orientar mejor el tratamiento, ya que se conoce que las acalasias tipo I y II son las que más se benefician de la miotomía.

Acalasia cricofaríngea

Aunque clásicamente la acalasia afecta al esófago distal, se han descrito casos de acalasia cricofaríngea primaria. En esta forma existe una zona de alta presión a nivel del músculo cricofaríngeo y raramente alteraciones de la motilidad en el cuerpo esofágico.

Los niños presentan síntomas intermitentes de dificultad para deglutir a nivel cervical, que se manifiestan por tos y atragantamiento cuando intentan tragar. Pueden también presentar dolor cervical durante estas crisis.

El diagnóstico definitivo suele ser complejo, ya que los estudios manométricos a este nivel son difíciles de realizar. El tránsito con bario muestra en las proyecciones laterales un engrosamiento del músculo cricofaríngeo a nivel posterior. La mayoría de los pacientes responden a la dilatación forzada del esfínter esofágico superior bajo anestesia general. Si este tratamiento fracasa, una miotomía cricofaríngea origina un alivio total de la sintomatología con excelente resultado a largo plazo.

Obstrucción del flujo en la unión gastroesofágica (esfínter esofágico inferior hipertenso)

Este trastorno se define como PRI media superior a 15 mmHg (esfínter hipertenso, poco relajado), asociando además en ocasiones un peristaltismo ineficaz, siendo el 50% de las veces el peristaltismo del cuerpo esofágico normal, y en el resto se observan

contracciones anormales, como formas de onda peristálticas hipertensas o simultáneas. No se conoce bien la etiopatogenia.

Clínicamente cursa con disfagia y dolor torácico, siendo el diagnóstico manométrico. El tratamiento del EEI hipertenso es la intervención endoscópica y quirúrgica para disminuir la presión del EII.

Trastornos mayores del peristaltismo

Espasmo esofágico distal

Anteriormente denominado espasmo esofágico difuso es un trastorno de hipermotilidad esofágica caracterizado por contracciones de alta presión, simultáneas y difusas, que ocasionan dolor esofágico o torácico, con disfagia y ocasionalmente episodios de impactación. El EEI no se encuentra afectado y su relajación es normal. Se origina por disfunción en la síntesis y/o degradación de la oxidonítrico sintetasa que interviene en la relajación del cuerpo esofágico tras deglución.

Las manifestaciones clínicas son muy similares a la acalasia, siendo esta entidad cinco veces menos frecuente, siendo excepcional encontrarla en la infancia. En los pacientes adolescentes puede simular patología coronaria.

En la infancia solo se ha descrito que el reflujo gastroesofágico precipita las crisis de espasmo esofágico difuso. Puede acompañarse de trastornos gastrointestinales funcionales como el síndrome del intestino irritable y el espasmo pilórico, mientras que otros problemas gastrointestinales, como los cálculos biliares, la úlcera péptica y la pancreatitis, lo desencadenan.

El diagnóstico se realiza mediante estudios radiológicos (esófago en sacacorchos o pseudodiverticulosis, estrechamiento distal en pico de pájaro del esófago y peristaltismo normal) y manométricos (Tabla I).

El tratamiento inicial es farmacológico, aunque el alivio sintomático suele ser parcial. Los nitratos, los antagonistas del calcio (nifedipino), los sedantes y los anticolinérgicos pueden ser eficaces en casos no asociados a reflujo. Si existe reflujo también pueden ser beneficiosos los antiácidos. La cirugía queda reservada en aquellos pacientes con disfagia grave sin respuesta a tratamiento farmacológico.

Esófago hipercontráctil (esófago en cascanueces o martillo neumático)

Trastorno de hipermotilidad esofágica más frecuente en adultos, pero poco habitual en la infancia. Afecta por igual a ambos sexos. Se ha descrito sobre todo en pacientes adolescentes, asociando diabetes mellitus.

Se caracteriza por una contractilidad esofágica excesiva con un peristaltismo muy intenso de gran amplitud. Asocia musculatura esofágica hipertrófica produciendo contracciones importantes, dolor torácico y disfagia, siendo los síntomas de reflujo poco frecuentes. El diagnóstico es manométrico (Tabla I).

Su tratamiento será con fármacos bloqueantes de los canales de calcio (diltiazem) o antidepresivos tricíclicos, reservándose la administración de toxina botulínica o relajantes de músculo liso dependientes de óxido nítrico, como el isosorbide o sildenafilo para casos refractarios a los primeros.

Trastornos menores del peristaltismo

Motilidad esofágica ineficaz (MEI) y peristaltismo esofágico fragmentado (PEF)

La MEI en una anomalía de contracción de esófago distal generalmente secundaria a enfermedad por reflujo gastroesofágico, que genera una inflamación secundaria a exposición ácida, produciendo una alteración de motilidad irreversible. Produce sintomatología mixta de reflujo y disfagia, siendo el diagnóstico manométrico (Tabla I).

El tratamiento debe ser profiláctico del reflujo, ya que una vez instaurada la alteración motora esta no es reversible.

Los pacientes con trastornos menores generalmente presentan escasa sintomatología y no requieren intervenciones importantes, siendo el pronóstico mejor que los pacientes con trastornos mayores.

El tratamiento higiénico-dietético puede resultar útil en estos casos, no se recomienda el uso de fármacos procinéticos. Los antidepresivos tricíclicos a dosis bajas pueden reducir los síntomas funcionales, pero no son eficaces para la disfagia.

EL PEF se define por un aumento de más del 50% de contracciones fragmentadas, con un defecto de contracción peristáltica en al menos 5 cm, sin cumplir criterios de MEI. Su relevancia clínica no está bien definida.

TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS SECUNDARIOS A PATOLOGÍA ESOFÁGICA

Alteraciones motoras en el reflujo gastroesofágico

El reflujo produce una alteración funcional en la unión esofagogástrica, que se caracteriza por una falta de contracción del esfínter esofágico inferior ante los aumentos de presión en la cavidad gástrica, asociándose relajaciones espontáneas y prolongadas del EEI que se traducen en largos episodios de reflujo ácido. A medida que aparece esofagitis, se suman alteraciones motoras en el cuerpo esofágico que producen una motilidad esofágica ineficaz, incluyendo la aparición de ondas espasmódicas en el mismo.

En el niño estas alteraciones son transitorias y reversibles dado el menor tiempo de evolución, mientras que las encontradas en el RGE del adulto son casi siempre irreversibles.

Alteraciones motoras en la atresia esofágica

Los niños intervenidos de atresia esofágica presentan una actividad peristáltica esofágica y presión en el EEI disminuidas, que son secundarias al defecto anatómico en sí mismo y a la cirugía necesaria para su reparación. Esta anomalía motora es la responsable de algunos de los síntomas a largo plazo tras la reparación de la atresia, como son la disfagia y los problemas respiratorios recurrentes. Aunque estos síntomas suelen mejorar con el tiempo, cuando se presentan tempranamente, con intolerancia alimentaria o atragantamiento, pueden interferir en el adecuado desarrollo pondoestatural del paciente. Estas anomalías pueden mejorar con el crecimiento y maduración del niño.

Alteraciones motoras en los pacientes causticados

Tras la ingestión de un producto cáustico durante las fases subaguda y crónica de la esofagitis, pueden desarrollarse estenosis, zonas aperistálticas y rígidas con la aparición de disfagia. En muchos casos la disfagia de estos pacientes está más relacionada con la alteración de la motilidad secundaria que con la estenosis en sí. Manométricamente se presentan con un mayor número de ondas no propulsivas por hora y con menores presiones, representando, en resumen, un menor rendimiento de la función motora esofágica, favoreciendo también el RGE con alteración del aclaramiento esofágico.

Los trastornos de la motilidad y el reflujo son secuelas importantes tras la causticación esofágica y deben tenerse en cuenta a la hora de evaluar la sintomatología y de decidir las diferentes estrategias terapéuticas, incluyendo las modificaciones dietéticas.

Alteraciones similares son observadas en niños sometidos a sesiones de escleroterapia por varices esofágicas, precediendo en muchas ocasiones a las estenosis esofágicas secundarias.

Esofagitis eosinofílica

Según diferentes estudios, cerca del 40% de los pacientes diagnosticados de esofagitis eosinofílica presentan anomalías de la motilidad esofágica que suelen correlacionarse con episodios de disfagia. Dichos trastornos motores se caracterizan por contracciones esofágicas de elevada amplitud aisladas de aparición espontánea, así como porcentaje aumentado de peristalsis inefectiva tanto durante la comida como en el ayuno. En general, no se objetiva alteración del esfínter esofágico superior. En la manometría de alta resolución, se demuestra incluso en fase de resolución adelgazamiento de pared esofágica, incluida mucosa y submucosa, sin afectarse la circular muscular. Algunos autores correlacionan dichos trastornos motores con el proceso inflamatorio secundario de esta entidad, pero aún no se ha demostrado que la resolución del proceso inflamatorio mejore la peristalsis esofágica.

TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS SECUNDARIOS A ENFERMEDADES GENERALIZADAS

Esclerodermia

La esclerodermia es una enfermedad sistémica de causa desconocida, caracterizada por una disposición anómala del colágeno y otros tejidos conectivos en la piel y en otros órganos. La esclerodermia afecta al tracto digestivo en el 90% de los pacientes, siendo su manifestación más frecuente a nivel esofágico.

Los datos manométricos característicos incluyen la disminución de la presión en el EEI, contracciones de baja amplitud en el cuerpo esofágico, con alta predisposición de desarrollo de RGE severo y, cuando la enfermedad avanza más, peristaltismo anormal en la porción esofágica con músculo estriado, el tercio superior. Estos trastornos esofágicos han sido también relacionados con otras enfermedades del colágeno como la polimiositis, dermatomiositis y lupus eritematoso sistémico.

Pseudoobstrucción intestinal crónica

Síndrome clínico caracterizado por episodios recurrentes o continuos, de signos y síntomas de obstrucción intestinal, radiología con dilatación de asas intestinales, sin evidencia de causa mecánica subyacente. Se encuentra asociada a una amplia variedad de patologías, algunas intrínsecas al intestino y en otros casos alteraciones multisistémicas que afectan al intestino o al medio intestinal. Hasta el 85% de los pacientes muestran afectación esofágica, con claras alteraciones en la motilidad, lo que hace que la manometría esofágica sea el primer estudio a realizar cuando sospechamos esta patología, observándose una baja presión del EEI, ondas peristálticas de baja amplitud, sin propagación de las mismas, así como ondas terciarias en el cuerpo esofágico. El tratamiento es complejo, sintomático y de soporte, ya que es esencial el mantenimiento de un adecuado estado nutricional.

Otra enfermedad en la que podemos encontrar anomalías de la motilidad esofágica de características similares es la enfermedad de injerto contra huésped en pacientes trasplantados.

Enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas (*Tripanosoma cruzi)* provoca la lesión del ganglión del plexo mientérico esofágico, ocasionando el desarrollo de megaesófago de características similares en cuanto al comportamiento motor a la acalasia idiopática, si bien algunos estudios han demostrado que los pacientes afectos presentan menor presión del EEI y menor duración de la contracción del cuerpo, así como mayor porcentaje de peristalsis no efectiva y simultánea, sobre todo en esófago distal, que en la acalasia. En el caso del esfínter esofágico superior y esófago distal también se puede ver afectado el paso faríngeo esofágico, así como la amplitud de la peristalsis en dicha área.

TRASTORNOS MOTORES GÁSTRICOS

Los trastornos motores gástricos son frecuentes en la etapa pediátrica, según muchos autores el 50% de los pacientes con reflujo gastroesofágico tienen trastornos motores de este tipo con enlentecimiento en el vaciamiento gástrico. Formas leves de estas alteraciones podemos encontrarlas en pacientes que han sufrido una intervención quirúrgica, gastroenteritis aguda o una lesión espinal.

El término de trastornos motores gástricos, no incluidos en los trastornos funcionales, debe reservarse para aquellos niños con síntomas sugestivos y con alteraciones del vaciamiento o de la motilidad gástrica que podamos demostrar mediante exploraciones complementarias.

GASTROPARESIA (GP)

La gastroparesia constituye un síndrome definido por un retraso en el vaciamiento gástrico esencialmente de sólidos, sin evidencia de obstrucción mecánica. La prevalencia en niños no es bien conocida.

Los síntomas más frecuentes incluyen vómitos (42-68%), más frecuentes en niños pequeños, dolor abdominal (35-51%) y náuseas (28-29%) en adolescentes. También pueden presentar distensión abdominal y síntomas de dispepsia.

TABLA III. Causas de gastroparesia en niños.

Gastroparesia idiopática

Trastornos endocrinos y metabólicos
- Diabetes mellitus
- Enfermedad tiroidea
- Enfermedad paratiroidea
- Acidosis metabólica
- Hipopotasemia

Trastornos gastrointestinales
- Enfermedad por reflujo
- Infecciones gastrointestinales (rotavirus, adenovirus, virus Norwalk, bacterianas)
- Estenosis hipertrófica de píloro
- Pseudoobstrucción intestinal idiopática
- Pancreatitis crónica
- Acalasia
- Úlcera gástrica
- Enfermedad celíaca
- Fibrosis quística
- Enfermedad de Crohn

Gastroparesia posquirúrgica
- Poscirugía RGE tipo Nissen
- Resección gástrica parcial/vagotomía
- Poscirugía bariátrica
- Trasplante pulmón y de corazón

Trastornos no gastrointestinales
- Infecciones virales (CMV, varicela-zoster, Epstein-Barr, VIH)
- Trastornos neurológicos (encefalopatía/tumores del SNC/disautonomía, esclerosis múltiple)
- Enfermedades genitourinarias
- Insuficiencia renal crónica
- Enfermedades del colágeno (esclerodermia, LES, vasculitis)
- Amiloidosis
- Anorexia nerviosa/bulimia

Gastroparesia asociada a medicamentos
- Derivados opioides
- Agonistas colinérgicos
- Relajantes musculares
- Antiácidos como sales de aluminio
- Progesterona
- Interferón alfa
- Derivados L-dopa
- Difenhidramina
- Antidepresivos tricíclicos
- Bloqueantes de los canales del calcio
- Octreótrido
- Glucagón/agonistas glucagón *like* péptido 1 (exenatida)
- Análogos amilina
- Fenotiazinas
- Ciclosporina
- Sildenafilo

Los vómitos se producen típicamente en periodo posprandial con contenido de alimentos ingeridos varias horas antes. Algunos pacientes presentan también regurgitaciones secundarias a RGE.

La gastroparesia puede ser idiopática (5% de los casos), secundaria a procesos neuropáticos, miopáticos, a la inmadurez del sistema nervioso entérico o a anomalías congénitas, o puede adquirirse en otras situaciones, siendo transitoria en muchos de estos casos, como con la administración de drogas (opioides, relajantes musculares, anticolinérgicos, octeotrido, sales de aluminio...), en alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia, acidosis), durante infecciones virales (rotavirus, herpes virus) o bacterianas, en periodo posquirúrgico y en el desarrollo de enfermedades sistémicas (diabetes, enfermedades del tejido conectivo, enfermedad celíaca, fibrosis quística, enfermedad de Crohn, enfermedades genitourinarias) (Tabla III).

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, y solo en aquellos casos que no respondan al tratamiento inicial estarían indicadas las exploraciones complementarias para demostrar el enlentecimiento del vaciado gástrico:

- Métodos de diagnóstico directo, que estudian la motilidad intestinal: manometría antroduodenal y electrogastrografía.
- Métodos de diagnóstico indirecto, que valoran el vaciado gástrico: gammagrafía de vaciado isotópico, tránsito intestinal con bario o partículas radioopacas y los estudios con carbono 13 en aire espirado, expresando los resultados como porcentaje de C13 espirado por hora y acumulado en tres horas.

La endoscopia no resulta útil y solo podemos observar las consecuencias de la falta de vaciado (residuo gástrico abundante, gastritis por retención).

El tratamiento se basa en identificar y tratar las posibles causas de la misma, discontinuar medicaciones que enlentecen el vaciamiento gástrico si las hubiere y la modificación de la dieta para disminuir la distensión gástrica y favorecer el adecuado soporte nutricional. La dieta líquida favorecerá el vaciado gástrico más que los sólidos, debiendo evitarse aquellos alimentos ricos en residuos. En caso de precisar nutrición por sonda, esta debe suministrarse a través de sonda nasoyeyunal más allá del estómago, y cuando se recupere la motilidad gástrica se volverá a la alimentación oral, que debe ser hipograsa y rica en hidratos de carbono, con cantidades pequeñas de fibra para evitar la formación de bezoar y favorecer el vaciamiento gástrico. En ocasiones puede ser necesaria la realización de gastrostomía descompresiva, piloroplastia, piloromiotomía o yeyunostomía con el fin de asegurar un adecuado soporte nutricional.

Para el alivio de los síntomas (náuseas y vómitos) se utiliza ondansetrón, antidepresivos tricíclicos a bajas dosis, prometazina y dronabinol (derivado cannabinoide).

Los procinéticos como la domperidona, metoclopramida y eritromicina producen una mejoría clínica en el 50% de los pacientes pediátricos. La eritromicina se usa como fármaco de primera línea, aunque en adultos se ha observado que otros macrólidos como la azitromicina mejoran también la motilidad antral.

La inyección endoscópica de toxina botulínica ha mostrado tener respuesta en el 67% de los niños, con una duración media de tres meses sin efectos secundarios significativos, aunque en adultos no se han observado similares resultados. La inyección de toxina botulínica debe limitarse a aquellos casos en los que no hay respuesta a la terapia farmacológica. Recientemente se ha propuesto la estimulación eléctrica gástrica externa como opción de tratamiento, produciendo una mejora en los síntomas, calidad de vida, uso de medicación y estancia hospitalaria.

RESUMEN

- **TM esofágicos:** son provocados por alteración en los mecanismos de control neurohormonal o muscular, pueden ser primarios o secundarios a enfermedades sistémicas. Se pueden dividir según la Clasificación de Chicago v 3.0:
  - **Acalasia y obstrucción del flujo de la unión gastroesofágica.** La acalasia esofágica afecta a toda la longitud esofágica. Solo en el 4% de los niños aparece antes de los 15 años. Se caracteriza por la degeneración de las células ganglionares en los plexos mioentéricos y cambios inflamatorios crónicos. La manometría muestra ondas de alta presión en cuerpo esofágico, con elevación de la presión del EEI. La sintomatología consiste en disfagia y síntomas res-

piratorios. En los niños pequeños predomina la sintomatología respiratoria. El diagnóstico es manométrico y radiológico y el tratamiento fundamentalmente quirúrgico: dilatación y la miotomía de Heller. El 90% de los tratados quirúrgicamente mejora su sintomatología.
  - **Trastornos mayores del peristaltismo:** espasmo esofágico distal y esófago hipercontráctil.
  - **Trastornos menores del peristaltismo:** motilidad esofágica ineficaz y peristaltismo fragmentado.
- **TM gástricos:** la gastroparesia es un TM definido por un retraso en el vaciamiento gástrico, sin evidencia de obstrucción mecánica, y se caracteriza por náuseas crónicas, disconfort epigástrico y vómitos recurrentes. El 50% de los casos son idiopáticos. Puede aparecer como complicación de: cirugía, lesiones nerviosas o musculares intrínsecas y extrínsecas, infecciones, alteraciones endocrino-metabólicas, medicamentos. Las infecciosas, gastroenteritis por rotavirus o bacterias, son transitorias y se recuperan completamente. El diagnóstico es clínico y rara vez están indicadas las exploraciones complementarias. Los métodos diagnósticos son la manometría antroduodenal, electrogastrografía, gammagrafía, tránsito intestinal y estudios con carbono. El tratamiento es nutricional y médico sintomático con el fin de mejorar la motilidad gástrica.

BIBLIOGRAFÍA

- Goneidy A, Cory-Wright J, Zhu L, Malakounides G. Surgical management of esophageal achalasia in pediatrics: A systematic review. Eur J Pediatr Surg. 2020; 30(01): 13-20.
- Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJPM, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. Neurogastroenterol Motil. 2015; 27: 160-74. *Actualización realizada en el año 2015 por el grupo de trabajo internacional de manometría de alta resolución de la clasificación de los trastornos motores esofágicos. Realizando una nueva subclasificacion de los tipos de acalasia en I, II y III según las características de la MAR, así como describiendo trastornos de motilidad esofágica mayores [espasmo esofágico distal y esófago en martillo neumático) y menores [motilidad esofágica ineficaz (MEI) y peristaltismo esofágico fragmentado (PEF)].*
- Krasaelap A, Kovacic K, Goda PS. Nutrition management in pediatric gastrointestinal motility disorders. Nutr Clin Pract. 2020; 35(2): 265-72.
- Meyer A, Catto-Smith A, Crameri J, Simpson D, Alex G, Hardikar W, et al. Achalasia: Outcome in children. J Gastroenterol Hepatol. 2017; 32(2): 395-400.
- Nurko S. Motility disorders in children. Pediatr Clin N Am. 2017; 64: 593-612. *Artículo en el que se recogen todos los trastornos motores digestivos en pediatría, no solo a nivel esofagogástrico, sino también intestinal. Incluye desde evaluación clínica inicial, diagnósticos diferenciales y pruebas complementarias indicadas según cada trastorno, realizando un resumen de los hallazgos en cada una de ellas. Posteriormente define los tipos más frecuentes de cada trastorno de motilidad en la edad pediátrica, así como su diagnóstico y tratamientos.*
- Qaqish TR, Katlic M. Management of disorders of esophageal motility. Current Surgical Therapy, 13th ed. E-book. Elsevier; 2020. p. 44-52.
- Rosen R, Garza JM, Tipnis N, Nurko S. An ANMS-NASPGHAN consensus document on esophageal and antroduodenal manometry in children. Neurogastroenterol Motil. 2018; 30(3): e13239. doi.org/10.1111/nmo.13239.

Revisión del año 2018 que recoge los nuevos avances en manometría esofágica y antroduodenal en niños, incluyendo las indicaciones, preparación, realización e interpretación de las pruebas. Avalada por la Sociedad Americana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, así como por la Sociedad Americana de Neurogastroenterología y Motilidad.

– Sánchez Sánchez C, Tolín Hernani M. Trastornos motores esofágicos y gástricos. En: M. Cruz. Manual de Pediatría, 4ª ed. Madrid: Ergon; 2019. p. 863-9.

– Spechler SJ. Achalasia: pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. [Internet]. UpToDate; 2019. Disponible en: http://www.uptodate.com/

– Zaninotto G, Bennett C, Boeckxstaens G, Costantini M, Ferguson MK, Pandolfino JE, et al. The 2018 ISDE achalasia guidelines. Dis Esophagus. 2018; 31: 1-29.
Últimas guías de recomendación sobre acalasia que incluyen grados de recomendación en cuanto al diagnóstico y distintos tipos de tratamiento, incluyendo también un apartado para la acalasia en población pediátrica en cuanto al diagnóstico y manejo de la misma.

Gastritis y enfermedad ulcerosa péptica 6

G. Galicia Poblet, P. Urruzuno Tellería, M.L. Cilleruelo Pascual

GASTRITIS

El término gastritis se refiere a la inflamación asociada a la lesión de la mucosa gástrica. Es un concepto histológico, por lo que es erróneo usar este término para explicar síntomas dispépticos. Por tanto, las biopsias de la mucosa gástrica son el estándar para efectuar el diagnóstico, identificar su distribución, gravedad y etiología.

En función de su curso temporal, se clasifica en aguda o crónica. La gastritis crónica es una inflamación que comienza habitualmente en la infancia como una gastritis crónica superficial, en la que predominan las células mononucleares, y activa, porque coexiste con inflamación aguda de neutrófilos de distinta intensidad. La gastritis crónica puede progresar hacia la gastritis atrófica, que se caracteriza por la pérdida de las glándulas de la mucosa en el antro, cuerpo y fundus o a todos los niveles. La metaplasia intestinal se produce cuando se sustituyen las glándulas que han desaparecido por elementos epiteliales inmaduros con glándulas de tipo intestinal.

No existen manifestaciones específicas de la gastritis. En la mayoría de los pacientes cursa de forma asintomática o con mínimos síntomas dispépticos. La gastritis aguda se caracteriza por comienzo brusco de dolor abdominal, náuseas y vómitos.

Existen diferentes etiologías que pueden llevar al desarrollo de una gastritis o gastropatía (Tabla I). A continuación, pasamos a detallar las más relevantes.

Gastritis infecciosa

La causa principal es la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) que, por su importancia y frecuencia, se expondrá con detalle en un apartado de este capítulo. Sin embargo, existen otros microorganismos que pueden infectar la mucosa gástrica (Tabla I). En general, suelen afectar con mayor frecuencia a pacientes con inmunosupresión. Una forma especial de presentación en el niño es la enfermedad de Menetrier, que es una gastropatía pierdeproteínas caracterizada por dolor abdominal, vómitos y edema que se presenta sobre todo entre los dos y los cinco años. En la gastroscopia se observan pliegues gástricos engrosados en cuerpo y fundus, que también pueden ser detectados por ecografía abdominal. La causa más importante es la infección por CMV, cuyas inclusiones virales pueden encontrarse en las muestras de mucosa gástrica, aunque también puede efectuarse el diagnóstico mediante inmunohistoquimia y PCR. Otros microorganismos asimismo implicados son el herpes simple, *M. pneumoniae* y *Giardia lamblia*. El tratamiento es sintomático con analgésicos, dieta rica en proteínas e inhibidor de la bomba de protones. Si la hipoalbuminemia es grave, prolongada o asocia oliguria pueden efectuarse infusiones de albúmina. Puede tratarse con ganciclovir en casos de inmunodeficiencia, niño muy pequeño y si no mejora en dos semanas, si el responsable es el CMV. En el grupo de gastritis de causa bacteriana existen dos formas de carácter agudo, la gastritis flemonosa y la enfisematosa; son similares, pero en la

TABLA I. Gastritis y gastropatías: clasificación etiológica.

Gastritis infecciosas
- *Helicobacter pylori*
- Otras bacterias (*Helicobacter helmainii*, enterococo, *Mycobacterias*, *T. pallidum*, *Actnomices* spp, *Bartonella* spp)
- Infecciones virales (CMV, HSV, EBV, VVZ)
- Hongos (*Candida* spp, *Mucormicosis*, *Histoplasma capsulatum*, *Zinomicosis*, *Aspergillus* spp)
- Parásitos (*Criptosporidium*, *Strongiloides estercolare*, *Anisakis*, *Leishmania*, *Toxoplasma*, *Giardia*)

Gastritis autoinmune

Gastritis de causa incierta
- Gastritis colágena
- Gastritis linfocítica
- Gastritis eosinofílica

Gastritis relacionada con otras enfermedades
- Sarcoidosis
- Vasculitis
- Enfermedad inflamatoria intestinal

Gastropatía reactiva (química)
- Reflujo biliar
- AINE
- Comprimidos de sales de hierro
- Doxiciclina
- Alcohol

Gastropatía vascular
- Hipertensión portal
- Ectasia vascular antral

Gastropatía isquémica
- Sepsis
- Quemaduras
- Hipovolemia
- Prolapso traumático de la mucosa
- Cocaína

segunda aparece gas intramural. Se trata de formas raras relacionadas con patología de base o cirugía gástrica.

Gastritis autoinmune

Es un proceso inflamatorio crónico progresivo que afecta al cuerpo y fundus gástrico, con infiltrado linfoplasmocitario en la lámina propia y pérdida de las células parietales, que son reemplazadas por mucosa atrófica. Esto condiciona una disminución de la secreción ácida y pérdida del factor intrínseco, que da lugar a un déficit de la absorción de hierro y vitamina B_{12}, respectivamente. Como respuesta al aumento del pH del estómago se produce una hipergastrinemia que favorece la proliferación de las células *cromafín-like*, con riesgo de aparición de tumores neuroendocrinos tipo 1.

En la edad pediátrica es una patología muy infrecuente y la media de presentación está en torno a los 12 años, con síntomas gastrointestinales inespecíficos y anemia ferropénica refractaria o recurrente. Con el tiempo se observa un aumento del volumen corpuscular en relación con el desarrollo progresivo de la anemia megaloblástica. Durante el estudio endoscópico de una anemia ferropénica refractaria es importante tomar muestras de cuerpo y fundus, porque solo es a estos niveles donde se producen las alteraciones. Los anticuerpos anticélulas parietales son un marcador más sensible que los anticuerpos antifactor intrínseco y puede observarse una elevación de la gastrina. El único tratamiento es la reposición de hierro y vitamina B_{12}, para evitar los déficits nutricionales. Como se trata de una condición preneoplásica, debe efectuarse control endoscópico para valorar los cambios metaplásicos y displásicos, pero no hay recomendaciones específicas al respecto.

Gastritis colágena

Es un trastorno crónico, infrecuente y de causa no aclarada caracterizado por el depósito subepitelial de bandas de colágeno e infiltrado inflamatorio en la lámina propia, de predominio en cuerpo y fundus. Existen dos fenotipos, el pediátrico y el de tipo adulto. El tipo pediátrico se presenta en forma de anemia ferropénica, dolor abdominal y bandas de colágeno de localización exclusiva en estómago. El hallazgo endoscópico más frecuente es la nodularidad del cuerpo gástrico con un aspecto empedrado, pero también pueden observarse erosiones, ulceración y aspecto aplanado de la mucosa cuando la lesión evoluciona a atrofia. Los hallazgos histológicos consisten en el depósito de bandas de colágeno de grosor superior a 10 µm a nivel subepitelial, sobre todo en la lámina propia, que con frecuencia atrapan capilares sanguíneos e infiltrado inflamatorio de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. No responde al tratamiento con inhibidor de la bomba de protones ni a dietas. Es preciso suplementar con hierro oral, ya que la anemia ferropénica es el síntoma más prevalente, cuya fisiopatología no es bien conocida. Un pequeño porcentaje de niños puede presentar el tipo adulto que asocia colitis colágena. Se caracteriza por dolor abdominal, diarrea sin sangre, malabsorción, enteropatía pierdeproteínas y mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes asociadas.

Gastritis linfocítica

La gastritis linfocítica se caracteriza por la acumulación de linfocitos en el epitelio gástrico en número de al menos 25 linfocitos/100 células epiteliales, de perfil citotóxico ($TCD8^+$). No presenta síntomas característicos, aunque lo más común es la dispepsia y los síntomas de la enfermedad primaria a la que puede asociarse. En la mucosa puede observarse nodularidad o erosiones de predominio en cuerpo y antro, pero puede tener un aspecto normal. Es poco frecuente y se ha asociado a linfoma gástrico, infección por VIH, enfermedad de Crohn, colonización por *Propionibacterium acnes*, infección por *Campylobacter* y sobre todo a dos entidades, infección por Hp y enfermedad celíaca. La infección por Hp y su relación con el desarrollo de gastritis linfocítica no está bien establecida, ya que algunos estudios no encuentran que esta infección sea más frecuente en pacientes con gastritis linfocítica que en la población general. Sin embargo, su relación con la enfermedad celíaca es más fuerte; en el 42%

de los casos de gastritis linfocítica en niños existe una enfermedad celíaca y el número de linfocitos desciende tras instaurar la dieta sin gluten. La gastritis linfocítica parece ser una reacción inmunológica frente a diversos factores; su hallazgo debe conducir a la búsqueda de patología asociada.

Gastritis en la enfermedad inflamatoria intestinal

Se observa con frecuencia una gastritis focal, tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa, pero más frecuentemente en la primera. El hallazgo de este tipo de gastritis aumenta 15,4 veces el riesgo de presentar una enfermedad inflamatoria intestinal. Los hallazgos endoscópicos más frecuentes son nodularidad, friabilidad de la mucosa y úlceras aftosas o lineales. Predomina en el antro y se observa infiltrado de linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y ocasionales neutrófilos que rodean al menos una foveola o glándula gástrica. No suele tener expresión clínica.

Gastropatía reactiva

La gastropatía se define como el daño del epitelio y regeneración reactiva de la mucosa gástrica que cursa sin infiltrado inflamatorio o este es mínimo. Existen diversas sustancias, tanto exógenas como endógenas, que tienen capacidad de producir irritación aguda (gastropatía erosiva hemorrágica aguda) o prolongada (gastropatía reactiva) al contactar con la mucosa gástrica.

Puede producirse por reflujo bilioso duodeno-gástrico, que además contiene enzimas pancreáticos activados que contribuyen a la solubilización de la mucina.

El tratamiento con doxiciclina puede causar úlceras lineales esófago-gástricas múltiples con síntomas de odinofagia, dolor retroesternal y epigástrico. El estudio histológico muestra gastritis aguda erosiva, necrosis coagulativa de la mucosa y de las paredes de los capilares e infiltrado de neutrófilos.

Se ha descrito lesión de la mucosa gástrica durante el tratamiento con comprimidos de hierro, sobre todo de sulfato ferroso, en forma de erosiones y/o úlceras. El estudio histológico muestra cambios de gastropatía reactiva con depósito de pigmento amarillo-marrón. Presentan dolor abdominal, náuseas y/o vómitos. No parece que esto ocurra con las formas líquidas de los suplementos de hierro. Está descrito que también puede afectarse la primera porción del duodeno.

La gastritis cáustica se produce como consecuencia de la ingestión de un ácido o un álcali y su extensión va a depender de si fue accidental o voluntaria.

Los corticoides sistémicos no presentan un aumento de riesgo de efectos adversos gastrointestinales, como gastritis, úlcera o sangrado gastrointestinal, o este es marginal. Sin embargo, el tratamiento combinado con antiinflamatorios no esteroideos aumenta este riesgo al doble, cuando se compara con los pacientes en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos exclusivamente, o cuatro veces cuando se compara con pacientes que no toman ninguno de estos fármacos. A dosis elevadas, ambos alteran la producción de prostaglandinas, lo que da lugar a una disminución de bicarbonato y mucina, con la consiguiente disminución de la protección de la mucosa gástrica.

Otros agentes capaces de producir gastropatía son el ácido 5-aminosalicílico, bifosfonatos y alcohol.

Gastritis crónica idiopática

Se diagnostica cuando las causas conocidas de gastritis se han descartado. Suele ser leve, de predominio antral y muestra agregados linfoides, pero pueden existir erosiones o úlceras.

ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA

La úlcera péptica es una lesión profunda de la mucosa gástrica o duodenal que se extiende hasta la muscularis mucosa. Cuando la lesión mucosa es superficial y no alcanza la muscularis mucosa, hablamos de erosiones. Cuando el proceso inflamatorio supera los mecanismos protectores de la mucosa, el contenido ácido actúa como agente corrosivo sobre la pared del tubo digestivo. La mayoría de las úlceras pépticas gástricas se localizan en la curvatura menor del estómago, mientras que el 90% de las duodenales se localizan en el bulbo.

La prevalencia de ulcus péptico en la infancia se sitúa entre el 2 y el 8%. La incidencia de complicaciones es excepcional, siendo la más frecuente de ellas el sangrado, estimándose en torno a 0,5-4,4 de cada 100.000 niños. La prevalencia es similar en ambos sexos y su incidencia aumenta a partir de los 10 años de edad. Las dos principales causas de úlcera péptica en nuestro medio son la infección por Hp y el uso de AINE, si bien existen otras causas mucho menos frecuentes descritas en la literatura (Tabla II). Ambos son factores de riesgo independiente, aunque también son factores sinérgicos para el desarrollo de úlcera péptica y hemorragia por sangrado ulceroso. El uso de AINE cuadriplica el riesgo de desarrollo de úlcera y se asocia con un incremento del riesgo de complicaciones (sangrado, perforación y penetración).

Se han descrito una serie de factores de riesgo asociados a la mayor incidencia de enfermedad ulceropéptica, fundamentalmente a través de estudios realizados en población adulta, que incluyen el tabaco, alcohol, factores genéticos, factores psicológicos (especialmente, situaciones de estrés) o factores dietéticos (sobre todo, el factor protector de la dieta rica en fibra).

Presentación clínica

El síntoma de presentación más habitual es el dolor o disconfort epigástrico y más raramente localizado en los hipocondrios. Habitualmente se ha descrito que el dolor derivado de la úlcera gástrica, especialmente las localizadas en el antro pilórico, se produce durante la ingesta o en el periodo posprandrial inmediato, mientras que el relacionado con las úlceras duodenales suele ser diferido en un periodo de 2-3 horas. Dentro de las manifestaciones asociadas al dolor se encuentran la sensación de saciedad precoz, plenitud gástrica, eructo posprandrial y la intolerancia a alimentos de mayor contenido graso. La presencia de síntomas de reflujo gastroesofágico no es rara, siendo descrito en algunas series con una frecuencia de hasta el 46%. En el lactante, la irritabilidad y la escasa ganancia ponderal son manifestaciones frecuentes. No existen síntomas específicos de patología ulcerosa, siendo el dolor abdominal la mayoría de las veces indistinguible del de los pacientes sin úlcera.

TABLA II. Enfermedades y etiologías relacionadas con úlcera péptica.

Infecciosas
- *Helicobacter pylori*
- Infecciones virales (CMV, HSV, EBV)
- Otras infecciones poco frecuentes (TBC, *Helicobacter helmainii*, candidiasis, *Criptosporidium*, áscaris, *Giardia lamblia)*
Farmacológicas (probablemente todas relacionadas con toma de AINE concomitante)
- AINE
- Bifosfonatos
- Ácido valproico
- Corticoides
- Agentes quimioterápicos
- Ferroterapia oral
- Mofetil micofenolato
- Sirolimus
Estados hipersecretores
- Síndrome Zollinger-Elison (gastrinoma)
- Mastocitosis sistémica
- Hiperfunción de células G antrales
- Enfermedad mieloproliferativa
Asociadas a situaciones de estrés y/o comorbilidad
- Cuidados intensivos, cirugía mayor
- Estrés postraumático (abusos, catástrofes naturales o sociales...)
- Trasplante órgano sólido
- Cirrosis
- Fracaso renal
- Gastrectomía subtotal (úlcera de la anastomosis)
- Enfermedad de Crohn
- Radioterapia
- Obstrucción duodenal (p. ej., páncreas anular)
- Úlcera de Cameron (compresión del hiato diafragmático sobre hernia de hiato)
Úlcera péptica idiopática

CMV: citomegalovirus; HSV: virus del herpes simple; EBV: virus de Epstein Barr; TBC: tuberculosis.

En las úlceras no tratadas, los síntomas pueden ir seguidos de periodos asintomáticos de hasta semanas o meses de duración, si bien esta situación es mucho más frecuente en el paciente adulto que en el pediátrico.

Cuando el ulcus cursa de forma asintomática, no es infrecuente que la sospecha diagnóstica se establezca al producirse alguna complicación de la misma, como sangrado o perforación.

Entre las complicaciones de las úlceras pépticas, se encuentran por orden de frecuencia la hemorragia digestiva (que puede cursar como hematemesis o melenas), la perforación (que habitualmente produce un dolor abdominal difuso e intenso de inicio brusco, que a la exploración puede cursar con vientre en tabla) y la penetración con/sin fistulización a estructuras adyacentes (produciendo cambios en la sintomatología relacionados con el órgano o estructura afectados). La obstrucción del tracto de

salida gástrico es excepcional en el paciente pediátrico, asociándose habitualmente a ulcus de localización antral o duodenal, siendo relativamente frecuente que las úlceras implicadas en este tipo de complicación se relacionen con la malignización.

Diagnóstico

El método diagnóstico de la úlcera péptica es la endoscopia digestiva alta, con una sensibilidad en torno al 90% dependiendo del tamaño y localización de la úlcera. La toma de biopsias en las úlceras de apariencia benigna (no protruyente, de bordes lisos no arrosariados y habitualmente circulares) es controvertida, sin existir consenso en la literatura. En nuestra opinión, salvo que la etiología sea clara, consideramos que es recomendable la toma de biopsias de los márgenes de la misma. Durante la realización de la endoscopia debe efectuarse toma de biopsias para el diagnóstico de infección por Hp, con realización de cultivo y antibiograma para establecer el tratamiento erradicador adecuado, si se confirma su presencia. Otras pruebas complementarias pueden aportar datos indirectos de la presencia de una úlcera péptica (anemia ferropénica, aire libre abdominal en pruebas de imagen, etc.), pero no permiten hacer su diagnóstico. Algún estudio reciente ha sugerido la utilidad de la ultrasonografía como método diagnóstico de aproximación en pacientes con bajo peso debido a su escasa masa grasa, que facilita una mayor definición ecográfica del grosor y las capas de la pared del tubo digestivo a nivel gastroduodenal.

Tratamiento

El manejo inicial de la úlcera péptica se basa en establecer el tratamiento etiológico y en la administración de terapia antisecretora.

La detección de infección por Hp requiere la administración del tratamiento erradicador, preferentemente dirigido por antibiograma o, en su defecto, según las tasas de resistencia locales, siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas de la ESPGHAN. Su erradicación no solo permite la curación de la úlcera, sino que reduce de forma drástica el riesgo de recurrencia. En aquellos pacientes en tratamiento con AINE u otros fármacos relacionados con el posible desarrollo de ulcus, debe suspenderse el tratamiento siempre que sea posible. Finalmente, en caso de conocer otras causas diferentes para el desarrollo de la úlcera (enfermedad de Crohn, infección por citomegalovirus, etc.) se iniciará el tratamiento de la enfermedad de base.

Todos los pacientes diagnosticados de úlcera péptica recibirán inicialmente tratamiento antisecretor con inhibidores de bomba de protones (IBP), independientemente de su origen, para favorecer la curación mucosa. Los IBP han demostrado una mayor precocidad en el control de los síntomas asociados a la enfermedad ulcerosa y mayores tasas de curación mucosa que los antagonistas del receptor de la histamina 2 (H2RA), debiendo reservar estos últimos solo para casos con contraindicación para el uso de IBP o efectos secundarios que precisen su retirada. No se ha demostrado que su uso concomitante mejore las tasas y tiempo de curación. No se han establecido guías clínicas ni consensos internacionales sobre cuáles deberían ser las dosis concretas de IBP en el tratamiento de la úlcera péptica, ni en el paciente pediátrico ni en el adulto.

Tampoco existe consenso sobre el tiempo de tratamiento inicial, aunque la mayoría de las publicaciones sugieren de forma general un periodo de cuatro a ocho semanas. La curación de las úlceras duodenales es más rápida que las gástricas, por lo que, si no existen complicaciones, parece adecuado establecer un tiempo de tratamiento inicial de 4-6 semanas para las primeras y de 6-8 semanas para las segundas, en función de la evolución clínica y el tamaño de la úlcera. En el caso de infección por Hp, si no se trata de una úlcera complicada, no se ha demostrado que sea preciso mantener el IBP tras finalizar las dos semanas de tratamiento erradicador. Cuando la úlcera presenta algún tipo de complicación (sangrado, perforación...) es recomendable iniciar el tratamiento con IBP por vía intravenosa, pasando posteriormente a tratamiento oral en dosis altas, que podría reducirse a partir de las cuatro semanas. El tiempo de tratamiento para las úlceras complicadas se sugiere que sea de ocho semanas en el caso de las duodenales y de 12 en las gástricas, confirmando previamente su curación por endoscopia.

En caso de úlceras pépticas en relación con el uso de AINE, la administración de IBP debe mantenerse mientras no sea posible retirar el tratamiento antiinflamatorio. También se recomienda mantener el tratamiento en úlceras relacionadas con Hp si no se ha logrado su erradicación. En publicaciones sobre el manejo de la úlcera de origen desconocido en el paciente adulto, se sugiere realizar control endoscópico de curación a las 4-8 semanas, pero mantener el tratamiento con IBP de forma indefinida. Finalmente, la presencia de > 2 episodios de úlcera en un año, o la necesidad de uso de tratamiento anticoagulante, también se consideran motivo para mantener el tratamiento de forma indefinida.

Los motivos para realizar control endoscópico son: persistencia de los síntomas una vez finalizado el tratamiento (se considera una úlcera como refractaria cuando presenta un tamaño > 5 mm de diámetro y no resuelve tras 8-12 semanas de tratamiento con IBP), etiología incierta, úlcera > 2 cm, necesidad de repetir toma de biopsias por invalidez del estudio inicial, úlceras de aspecto no benigno, úlcera sangrante en la endoscopia inicial.

Actualmente, el tratamiento quirúrgico de las úlceras pépticas es excepcional, limitándose fundamentalmente a la presencia de complicaciones que no responden al tratamiento conservador (hemorragia masiva con inestabilidad hemodinámica o fracaso del tratamiento endoscópico, perforación u obstrucción del tracto de salida gástrico).

INFECCIÓN GÁSTRICA POR *HELICOBACTER PYLORI*

La infección gástrica por *Helicobacter pylori* se adquiere en la infancia temprana y es una de las causas principales de gastritis crónica y de enfermedad úlcero-péptica, tanto en niños como en adultos. El Hp es una bacteria espiral, microaerofílica, de distribución universal, transmitida entre humanos por vía feco-oral u oro-oral, sobre todo a nivel intrafamiliar, siendo especialmente importante el papel de la madre en el primer año de vida y posteriormente el de los hermanos mayores. La prevalencia de esta infección está disminuyendo y, en niños, varía desde el 5-20% en países ricos al 30-50% en áreas geográficas pobres.

El desarrollo y evolución de la infección por Hp depende de diferentes factores: factores de virulencia del germen, factores ambientales y factores del huésped. La

bacteria ejerce su acción patógena uniéndose a las células epiteliales gástricas mediante adhesinas (BabA, SabA, antígenos del grupo sanguíneo, etc.), y utiliza la ureasa para disminuir el pH de la capa mucosa gástrica y crear un medio adecuado para su propia supervivencia. La apoptosis celular se realiza sobre todo por la acción de una citotoxina vacuolizante, VacA, y la de una proteína citotóxica Cag A, que se consideran los factores de virulencia más importantes del Hp. En el niño la lesión más frecuente de la mucosa gástrica es una gastritis crónica superficial, que con frecuencia es activa. La erradicación de la bacteria cura la gastritis, mientras que la persistencia de la infección y los diversos factores de virulencia de la misma pueden conducir la inflamación gástrica a la úlcera, la atrofia y metaplasia gástricas, el linfoma MALT y al cáncer gástrico. Aunque la respuesta inflamatoria de la mucosa gástrica es menor en el niño y, por tanto, hay menor riesgo de complicaciones, se ha descrito atrofia gástrica y metaplasia intestinal y casos poco frecuentes de linfoma MALT, pero no de carcinoma gástrico.

Clínica

Manifestaciones digestivas

En el niño no se ha demostrado ningún síntoma específico relacionado con la infección por Hp. Uno de los aspectos más interesantes de la clínica de la infección en la edad pediátrica es que, en ausencia de úlcera, la mayoría de los niños infectados son asintomáticos. Múltiples trabajos realizados en amplias series pediátricas avalan la falta de asociación de la infección por Hp con el dolor abdominal recurrente y los síntomas de dispepsia, como dolor abdominal en hemiabdomen superior, náuseas y/o vómitos, plenitud y ruidos hidroaéreos. Los pacientes con úlcera, sobre todo los niños mayores, manifiestan dolor abdominal, síntomas dispépticos e, incluso, hemorragia digestiva. La recomendación de las guías ESPGHAN/ NASPGHAN frente a un niño con dolor abdominal es la de investigar la causa de los síntomas mediante una endoscopia y no iniciar el diagnóstico con la búsqueda de la presencia de una infección por Hp mediante métodos no invasivos.

Manifestaciones extradigestivas

La anemia ferropénica refractaria al tratamiento es una de las indicaciones de estudio de la infección por Hp. Las pérdidas hemáticas por el tubo digestivo, la disminución de la absorción del hierro por la hipoclorhidria o el secuestro del hierro por la bacteria se han postulado como posibles causas patogénicas de la ferropenia asociada al Hp.

La púrpura trombocitopénica idiopática crónica (PTI) es otra de las indicaciones aceptadas para el estudio de la infección por Hp. Se ha comprobado, en niños con PTI, un aumento de las cifras de plaquetas tras la erradicación del Hp. La explicación biológica de la asociación de la infección por Hp y la PTI es la similitud de los anticuerpos antiplaquetarios con la citotoxina asociada al gen *cagA* del Hp.

Diagnóstico

Disponemos de métodos invasivos basados en la endoscopia y en la biopsia gástrica (cultivo, histología, test rápido de ureasa y PCR) y de métodos no invasivos,

pero el diagnóstico de la infección por Hp debería basarse en el cultivo de la bacteria en la mucosa gástrica o bien en la comprobación histológica de la gastritis y de la presencia del germen, más la positividad de alguno de los test basados también en la endoscopia, como son el test de ureasa o la PCR.

La endoscopia permite, además de la obtención de biopsias para cultivo, histología y test de ureasa, la visualización de un patrón nodular gástrico muy frecuente y característico de la infección por Hp en la infancia o el diagnóstico de una posible úlcera gástrica o duodenal. El estudio histológico, además de confirmar la gastritis y la presencia del bacilo en la mucosa gástrica, puede informarnos sobre la posible existencia de una atrofia gástrica o de un linfoma MALT.

Con motivo de efectuar el cultivo en las mejores condiciones, las biopsias deben recogerse antes de pasar al duodeno, para evitar contaminación con la flora presente a ese nivel y siempre antes de haber introducido la pinza de biopsia en formol, ya que tiene capacidad bactericida sobre el Hp. Las guías de práctica clínica recomiendan la toma de dos biopsias, una de antro y otra de cuerpo gástrico, para mejorar la eficacia del cultivo y para aumentar la posibilidad de encontrar cepas de Hp de distinta sensibilidad a antibióticos. Las muestras deben ser introducidas en un medio de transporte específico o en un tubo con 1-2 ml de suero fisiológico y mantenerlo en la nevera a 4°C hasta que puedan ser enviadas a Microbiología, que idealmente debe ser en la hora siguiente a su recogida. Los métodos diagnósticos no invasivos más fiables son el test de aliento con urea C13 (TAU C13) y el test monoclonal de antígeno de Hp en heces, efectuado mediante enzimoinmunoanálisis o, como test rápido, mediante inmunocromatografía. Ambos test son los indicados para el control de la erradicación del germen después del tratamiento y tienen una eficacia similar, si bien el test rápido tiene menor precisión. El TAU C13 es un test basado en la ureasa de la bacteria. Se realiza en ayunas, tomándose una muestra basal de aliento y otra toma después de la ingesta de urea marcada con C13, isótopo natural presente de forma generalizada en nuestro medio. El resultado viene dado por la razón entre los valores de CO_2 basal y el posterior a la ingesta de la urea marcada. Valores falsos positivos de esta prueba se han relacionado con la presencia de flora con actividad ureasa en la boca, por lo que se recomienda que se sople a través de una pajita. Los niños menores de seis años pueden presentar falsos positivos. Este test debe efectuarse al menos cuatro semanas después de finalizar el tratamiento para evitar falsos negativos.

El estudio serológico determina anticuerpos IgG, que no discriminan entre infección actual y pasada. Estos anticuerpos pueden persistir largo tiempo tras la erradicación, por lo que no tienen ninguna utilidad para la valoración de la misma.

Antes de efectuar el cultivo del Hp, el test de ureasa, así como los test no invasivos, el tratamiento con antibióticos y bismuto debe suspenderse durante al menos cuatro semanas; los IBP, al menos dos semanas, y los inhibidores de los receptores de histamina 24-48 horas previas al test, mientras que los antiácidos no parece que afecten los resultados. Se han observado falsos positivos del test de antígeno en heces en el control postratamiento y se piensa que pudieran relacionarse con la eliminación de células gástricas que contienen antígeno de Hp, aunque el germen se haya eliminado.

TABLA III. Dosis estándar de los fármacos para el tratamiento de la infección por Hp.

Fármaco	Peso	Dosis por la mañana (mg)	Dosis por la noche (mg)
IBP*	15-24 kg	20	20
	25-34 kg	30	30
	> 35 kg	40	40
Amoxicilina	15-24 kg	500	500
	25-34 kg	750	750
	> 35 kg	1.000	1.000
Claritromicina	15-24 kg	250	250
	25-34 kg	500	250
	> 35 kg	500	500
Metronidazol	15-24 kg	250	250
	25-34 kg	500	250
	> 35 kg	500	500
Amoxicilina a altas dosis	15-24 kg	750	750
	25-34 kg	1.000	1.000
	> 35 kg	1.500	1.500
Bismuto	8 mg/kg/día repartido en cuatro dosis al día (para cualquier edad) < 10 años: 262 mg repartido en cuatro dosis al día > 10 años: 524 mg repartido en cuatro dosis al día		

Basada en la Guía de Consenso ESPGHAN/NASPGHAN. Jones, et al. 2017.
**Lansoprazol (1,5 mg/kg/d, máximo 60 mg).*

Por el contrario, si las heces son semilíquidas, se puede obtener un resultado falso negativo por dilución de los antígenos de Hp.

Tratamiento

El tratamiento clásico de la infección por Hp se basa en una triple terapia que incluye dos antibióticos y un antisecretor ácido, administrados en dos dosis (en el caso de la amoxicilina se recomiendan tres dosis), durante 14 días. Las combinaciones más utilizadas han sido aquellas compuestas por amoxicilina (50 mg/kg/d, máximo 2 g), más claritromicina (20 mg/kg/d, máximo 1 g) o metronidazol (20 mg/kg/d, máximo 1 g), y un inhibidor de la bomba de protones (IBP), bien esomeprazol, omeprazol o rabeprazol (2 mg/kg/d, máximo 80 mg), o dosis equivalentes si se utiliza lansoprazol (1,5 mg/kg/d, máximo 60 mg). En la población caucásica es frecuente la existencia de metabolizadores rápidos de los IBP debido a polimorfismos del CYP2C19, por lo que habría que valorar el uso del esomeprazol y rabeprazol, que están menos afectados por esta degradación.

La respuesta terapéutica de los niños y adolescentes es en general más pobre que la de los adultos, sobre todo porque el incremento de las resistencias del Hp a los antibióticos a nivel mundial, con las peculiaridades de cada área geográfica, es más importante en la edad pediátrica. El aumento de la resistencia a la claritromicina es el más notable en relación probable con el uso indiscriminado de los macrólidos. La resistencia al metronidazol sigue siendo alta pero estable. La prevalencia acumulada

TABLA IV. Combinaciones recomendadas para el tratamiento de la infección por Hp en niños.

Combinación	Duración	Comentarios
IBP-AMOX-CLA	14 días	- Cepa sensible a CLA y MET - Cepa resistente a MET
IBP-AMOX-MET	14 días	- Cepa resistente a CLA, sensible a MET - A dosis altas de AMOX Y MET, si cepa con doble resistencia CLA Y MET
IBP-CLA-MET	14 días	- Casos de alergia a AMOX - Solo si la cepa es sensible a CLA
Terapia secuencial	10 días	- Solo si la cepa es sensible a AMOX, CLA y MET
Cuádruple terapia con bismuto	10-14 días	- Cepa resistente a CLA y MET - Sensibilidad desconocida - Subcitrato de bismuto es el más utilizado en Europa

Basado en la Guía de Consenso ESPGHAN/NASPGHAN. Jones, et al. 2017.
AMOX: amoxicilina; CLA: claritromicina; MET: metronidazol; IBP: inhibidor bomba de protones.

de las resistencias primaria y secundaria a la claritromicina, metronidazol y quinolonas, es superior al 15% en la mayoría de las regiones del mundo. El uso empírico de combinaciones con claritromicina no está indicado en los medios en los que la resistencia de Hp a dicho antibiótico es superior al 15%, como ocurre en los países del sur de Europa. Un tratamiento erradicador es efectivo si alcanza un nivel de erradicación superior al 80% (o al 90%, por protocolo).

Como alternativa a la triple terapia surgió el tratamiento secuencial, consistente en la administración de amoxicilina e IBP durante cinco días, seguidos de otro periodo de cinco días en los que se mantiene el IBP y se sustituye la amoxicilina por una combinación de claritromicina y metronidazol. Esta combinación terapéutica tampoco consigue un adecuado porcentaje de tasa de erradicación y es eficaz solo si la cepa del Hp es sensible a metronidazol y claritromicina, y además tiene un mayor riesgo de generar resistencias a ambos antibióticos.

Para evitar el fracaso del tratamiento y las terapias de rescate, así como para prever la inducción de resistencias bacterianas, la recomendación es la de realizar el cultivo de la mucosa gástrica y obtener un antibiograma que dirija convenientemente el tratamiento.

En los casos de doble resistencia a claritromicina y metronidazol, puede utilizarse una triple terapia con dosis altas de amoxicilina (75 mg/kg/d) y de metronidazol (25 mg/kg/d), o una cuádruple terapia utilizando el subcitrato de bismuto (8 mg/kg/d), IBP, amoxicilina y metronidazol, combinación que puede también utilizarse en ausencia de estudio de sensibilidad de la cepa bacteriana. En el caso de alergia a la penicilina, si la cepa es sensible a claritromicina y metronidazol, se puede utilizar una triple terapia con claritromicina y metronidazol, en el lugar de amoxicilina, y si la cepa es resistente a la claritromicina se puede utilizar, en niños mayores de ocho años, una combinación con bismuto y sustituir la amoxicilina por tetraciclinas.

RESUMEN

El término gastritis se refiere a la inflamación asociada a la lesión de la mucosa gástrica. Puede ser aguda o crónica, siendo en la mayoría de los pacientes pediátricos crónica, superficial y de curso asintomático o con mínimos síntomas dispépticos. Existen múltiples causas de gastritis en la infancia, siendo la más frecuente la secundaria a infección por Hp. La prevalencia de la infección en la población pediátrica de los países desarrollados es del 5-20%, y la evolución de la misma depende de varios factores. En ausencia de úlcera, el curso de la infección en niños es asintomático. Su diagnóstico solo debe efectuarse mediante estudio endoscópico ante la presencia de síntomas que supongan indicación para descartar patología gastroduodenal (excepcionalmente en casos de anemia ferropénica refractaria o PTI crónica), realizando toma de biopsias y cultivo, que permitan establecer un tratamiento erradicador dirigido y eficaz. La estrategia *test and treat* está contraindicada en el paciente pediátrico. En los últimos años, dada la elevada tasa de fracasos terapéuticos, se han modificado los esquemas de tratamiento y aumentado las dosis de los fármacos empleados. La úlcera péptica es infrecuente durante la infancia, siendo su principal causa la infección por Hp seguida de la toma de AINE.

BIBLIOGRAFÍA

- ASGE Standards of Practice Comittee, Banerjee S, Cash BD, Dominitz JA, Anderson MA, Ben-Menachem T, Fisher L, et al. The role of endoscopy in the management of patients with peptic ulcer disease. Gastrointest Endosc. 2010; 71: 663-8.
- Bontems P, Kalach N, Vanderplas J, Iwanczak B, Caswall T, Koletzko S, et al. Helicobacter pylori infection in European Children with Gastro-duodenal ulcers and erosions. Pediatr Infect Dis. 2013; 32: 1324-9.
- El-Zimaity H, Choi WT, Lauwers GY, Riddell R. The differential diagnosis of Helicobacter pylori negative gastritis. Virchows Arch. 2018; 473: 533-50.
  Se trata de una revisión exhaustiva de los diferentes tipos de gastritis, infecciosas y no infecciosas, no causadas por el Helicobacter pylori. *Se describen las características anatomopatológicas, los síntomas guía para pensar que estamos ante alguna de estas gastritis y las zonas de la mucosa gástrica que deben ser biopsiadas, con el fin de diagnosticar estas entidades poco frecuentes en la edad pediátrica.*
- Fuller-Thomson E, Bottoms J, Brennenstuhl S, Hurd M. Is chilhood physical abuse associated with peptic ulcer disease? Findings from a population-based study. J Interpers Violence. 2011; 26(16): 3225-47.
- Jones N, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Caswall T, et al. Joint EPSGHAN / NAPSGHAN guidelines for the management of Helicobacter pylori in children and adolescents. J Ped Gastroenterol Nutr. 2017; 64: 991-1003.
  Actualización de las Guías conjuntas de las Sociedades Europea y Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas, editadas previamente en 2011, debido a los cambios epidemiológicos y a la elevada tasa de fracasos terapéuticos en la erradicación de la infección con los esquemas farmacológicos clásicos. Refuerza la necesidad de realizar cultivo de las biopsias y tratamiento dirigido según antibiograma, además de proponer un aumento de las dosis y nuevos regímenes de terapia combinada en casos en los que no se consigue crecimiento del cultivo.
- Kotilea K, Kalach N, Homan M, Bontems P. Helicobacter infection in pediatric P: Update on diagnosis and eradication strategies. Pediatr Drugs. 2018; 20(4): 337-51.

- Lee EJ, Lee YJ, Park JH. Usefulness of ultrasonography in the diagnosis of peptic ulcer disease in children. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019; 22(1): 57-62.
- Sierra D, Wood M, Kolli S, Felípez LM. Pediatric gastritis, gastropathy, and peptic ulcer disease. Pediatr Rev. 2018; 39(11): 542-9.
- Vakil NB. Peptic ulcer disease: treatment and secondary prevention. [Internet]. UpToDate; 2019. [Último acceso: 7 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/peptic-ulcer-disease-treatment-and-secondary-prevention

Hemorragia digestiva alta y baja en edad pediátrica 7

M. Navalón Rubio, V. Varea Calderón†, A. Bautista Casasnovas

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

Introducción

La hemorragia digestiva alta (HDA) es una entidad infrecuente en el paciente pediátrico (incidencia anual 1-2/10.000), que exige un manejo eficaz en el ámbito de urgencias en tanto en cuanto puede constituir una entidad potencialmente grave y con riesgo vital. Así, en torno al 0,4-4% de los casos puede presentarse como una hemorragia clínicamente significativa, con una mortalidad mundial global que oscila desde el 5 al 21% en niños. La prioridad en el manejo de estos pacientes es la valoración precoz de la gravedad de la pérdida sanguínea y la estabilización hemodinámica. Por último, la identificación precoz de una HDA significativa y el abordaje multidisciplinar pueden disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas a esta entidad.

Formas de presentación clínica

Anatómicamente, la distinción entre hemorragia digestiva alta y baja viene determinada por el ligamento de Treitz, situado en la porción distal del duodeno (origen proximal o distal al mismo, respectivamente). Existen distintas formas de presentación del sangrado, según la localización del sangrado y la cuantía del mismo:

- **Hematemesis:** emisión de sangre con el vómito. El color del material puede variar desde el rojo brillante hasta el negro ("posos de café") según el grado de acción de las secreciones digestivas.
- **Melena:** defecación de sangre modificada en forma de deposiciones negruzcas ("alquitranosas") tras haber sufrido un proceso de oxidación al permanecer durante más tiempo en el tracto intestinal, ya que suelen proceder de tramos altos. No obstante, puede traducir hemorragias digestivas bajas proximales. Otras características de las heces: son untuosas y deshechas. Si es masiva puede aparecer sin heces.
- **Hematoquecia:** emisión de sangre roja rutilante mezclada con las heces. Aunque suele indicar un sangrado bajo, la sangre tiene cierto efecto catártico sobre el tracto gastrointestinal por su naturaleza hiperosmolar, por lo que puede presentarse en el caso de hemorragia alta masiva.
- **Hemorragia de origen oscuro:** hemorragia de origen desconocido tras la exploración endoscópica completa que puede manifestarse únicamente como anemia ferropénica y/o pruebas positivas para sangre en heces (no visible macroscópicamente). Aunque los síntomas comunes de presentación de HDA incluyen la hematemesis y/o melena, algunos pacientes pueden presentar además historia de dolor abdominal, vómitos, astenia o mareos, entre otros síntomas.
- **Falsa hemorragia digestiva:** existen dos causas de falso diagnóstico de sangrado digestivo alto que hemos de descartar: ciertos alimentos/fármacos o sangrado extra-

TABLA I. Etiología HDA por edades.

Neonato
- Alteraciones coagulación, déficit de vitamina K
- Gastritis/ulcus de estrés (propio parto o por ingreso en UCI con factores de estrés sistémico)
- Traumatismo secundario a sonda nasogástrica

Lactante-preescolar
- Ingestión de cuerpo extraño
- Ingestión de cáusticos
- Gastritis erosiva por AINE
- Gastritis viral
- Esofagitis/ulcus de estrés (quemados, politraumatismo, sepsis, cirugía mayor)
- Esofagitis péptica (por RGE grave)

Escolar-adolescente
- Úlcera péptica sangrante
- Varices esofágicas/gástricas por hipertensión portal. Es la causa más frecuente de HDA con riesgo vital en niños
- Gastropatía congestiva por hipertensión portal
- Síndrome de Mallory-Weiss (desgarro de la mucosa esofágica distal por vómitos repetidos)

Otras causas menos frecuentes
- Enfermedad de Crohn con afectación tractos altos
- Coagulopatías (hemofilia A y B, enfermedad de Von Willebrand)
- Vasculitis sistémicas (la más común en niños, púrpura de Schönlein-Henoch. La clínica abdominal puede preceder a la cutánea y característicamente afecta a la segunda porción duodenal, aunque pueden verse afectadas otras áreas del tracto digestivo)
- Malformaciones vasculares, focales (hemangioma, lesión de Dieulafoy) o difusas (síndrome de Kassabach-Merrit)
- Mastocitosis
- Quistes de duplicación
- Páncreas ectópico
- Pólipos gástricos
- Úlceras de anastomosis posquirúrgicas
- Traumatismo abdominal
- Fístula aorto-esofágica (posquirúrgica o secundaria a ingesta de pila de botón)

digestivo. La ingestión de alimentos con sustancias que se pueden confundir con la sangre (chocolate negro, morcilla, remolacha, espinacas, regaliz, golosinas, refrescos), así como aditivos y colorantes alimentarios (ácido carmínico o E-120) o fármacos (suplementos de hierro, rifampicina, carbón activado, bismuto). Entre las causas de sangrado extradigestivo: foco ORL (amigdalectomía, epistaxis, lesión faríngea), odontológico (lesión dentaria) o sangre materna deglutida en el caso del neonato (durante el parto o durante la lactancia si existen grietas en el pezón de la madre).

Etiología de la HDA

Dos factores nos ayudarán inicialmente a orientar la causa del sangrado: la edad del paciente y la localización del sangrado. Las causas más frecuentes por grupos de edad se pueden ver en la Tabla I.

Gastritis erosiva por fármacos antiinflamatorios (AINE)

Además del daño sobre la mucosa gástrica, los AINE se han mostrado potencialmente lesivos en la mucosa de intestino delgado y colon. Acorde a la *American College of Gastroenterology,* los principales factores de riesgo para el desarrollo de sangrado serían: patología gastrointestinal previa (hipertensión portal, gastritis o ulcus péptico), gastritis por *Helicobacter pylori,* uso crónico o prolongado de medicamentos (corticoides, antiepilépticos, antibióticos) o uso a altas dosis. Se han reportado casos

de sangrado en pacientes pediátricos que solo habían ingerido una o dos dosis de ibuprofeno en rango terapéutico. Parece que el uso en menores de tres años aumentaría el riesgo de gastropatía hemorrágica. En un reciente estudio multicéntrico retrospectivo los autores alertan de un aumento en los últimos años en la prescripción de ibuprofeno en niños y un incremento paralelo de los efectos adversos asociados. Aproximadamente la mitad de los casos respondían a un uso inapropiado del fármaco en términos de dosis ajustada al peso, número de administraciones por día y/o edad de los pacientes. En otro tercio de los casos se usó sin prescripción médica. La estrategia preventiva más común en este contexto sigue siendo el uso concomitante de fármacos gastroprotectores, aunque actualmente solo se adopta para tratamientos prolongados.

Diagnóstico de la HDA

En el caso concreto del paciente pediátrico con HDA, no existen ensayos clínicos randomizados ni revisiones sistemáticas en torno a la correcta aproximación diagnóstica. Sin embargo, la endoscopia digestiva alta continúa siendo el *gold standard* en el diagnóstico y la primera línea de tratamiento en la HDA. A su llegada a urgencias, el primer paso en el abordaje del paciente es diferenciar de forma inmediata al niño hemodinámicamente estable del niño con *shock* hipovolémico.

Exploración física

La valoración hemodinámica precoz y su estabilización en los casos necesarios es el punto crítico en el abordaje inicial. No debemos perder de vista que la taquicardia ajustada a la edad es el indicador más sensible de pérdida sanguínea grave en niños. La presión sanguínea puede inicialmente estar mantenida debido a una vasoconstricción importante en el niño hipovolémico. Así, la hipotensión o el relleno capilar alargado indican la necesidad de intervención inmediata en tanto en cuanto son signos de hipovolemia grave (> 25% de pérdida sanguínea) y preceden al colapso. Posteriormente, y si no se corrige la causa que propicia la HDA, el paciente presentaría oliguria, deterioro del nivel de conciencia y en última instancia parada cardiorrespiratoria. No obstante, se ha descrito que en niños puede ocurrir una pérdida significativa de sangre (un 13% del volumen sanguíneo total de forma lenta) sin cambio en el estado hemodinámico. La valoración de las constantes vitales y del estado del nivel de conciencia nos darán información de la cuantía del sangrado, y el resto del examen físico irá encaminado al diagnóstico etiológico del mismo. Así, debemos valorar la coloración de la piel (palidez, ictericia, angiomas, equimosis –puede indicar etiología traumática o mal control del sangrado–), área ORL (en búsqueda de patología o sangrado activo), abdomen (hepatomegalia u otros signos sugestivos de patología hepática crónica, dolor a la palpación en epigastrio o flanco derecho, cicatrices quirúrgicas) e inspección y tacto rectales (posibles restos de sangrado).

Historia clínica

Una vez que el paciente esté estabilizado debemos realizar una anamnesis en la que se recojan en primer lugar, las características de los vómitos y/o las deposiciones y en la que será importante intentar estimar la cuantía del sangrado. No obstante,

estudios en este sentido ponen de manifiesto la inexactitud de la estimación visual de la pérdida de sangre, tanto si la información viene recogida de los padres (tendían a sobreestimar) como de los profesionales sanitarios (tendían a subestimar y no parecía estar en relación con la experiencia del facultativo). También será importante detectar si existe sintomatología asociada (como dolor abdominal y sus características), si ha presentado episodios previos similares, historia de intervenciones quirúrgicas o de enfermedades que cursen con hipertensión portal, antecedentes familiares (hepatopatía, coagulopatías), uso de medicaciones con riesgo de HDA (AINE, corticoides, aspirina) e indagar sobre el consumo reciente de alimentos o sustancias que pueden teñir el contenido gastrointestinal.

Pruebas de laboratorio

El estudio de laboratorio básico debe incluir hemograma, bioquímica hepática, urea/creatinina y coagulación. Debemos tener en cuenta que la cifra de hemoglobina y hematocrito iniciales son poco informativas, pues pueden modificarse las siguientes 24 horas tras el sangrado. El cociente nitrógeno ureico (BUN)/creatinina se ha mostrado un parámetro útil en distinguir la localización del sangrado. Así, un cociente ≥ 30 es sugestivo de HDA con especificidad y sensibilidad del 98 y 68,8%, respectivamente.

Existen además tests para detectar sangre oculta en material fecal o contenido gástrico (como *hemoccult* y *gastroccult*). Entre ellas las que detectan hemoglobina humana son más precisas, aunque también tienen falsos negativos como: retardo en el procesamiento de las muestras (pérdida de capacidad antigénica por exposición prolongada a temperatura ambiente), ingesta concomitante de vitamina C o sangrado no activo. Falsos positivos podemos encontrarnos ante la ingesta de carnes poco cocinadas o frutas o verduras crudas. Es importante conocer el tipo de test vigente en nuestro centro, así como las causas de falsos positivos o negativos del test en concreto. Por último, en el caso de los recién nacidos será de gran ayuda el test de *Apt-Downey* para distinguir la verdadera hemorragia digestiva de la deglución de sangre materna (mediante la dilución de los restos hemáticos en vómito o heces con hidróxido sódico 0,25 N podemos distinguir si se trata de hemoglobina fetal –coloración resultante rosa– o hemoglobina materna deglutida –coloración amarillo pardusco–).

Exploración endoscópica

No existen estudios pediátricos que comparen la endoscopia precoz con el manejo conservador. Sin embargo, la endoscopia en niños se ha mostrado una técnica tan segura como en adultos cuando se realiza por endoscopistas experimentados. Es la prueba con mayor rendimiento diagnóstico, localizando el origen del sangrado en el 90-95% de los casos. Según datos de adultos, la endoscopia temprana (antes de las 24 horas del ingreso) se asocia con una reducción en los requerimientos transfusionales, tasas de resangrado y necesidad de cirugía comparada con la endoscopia realizada de forma más tardía. Además de localizar el foco de sangrado, permite determinar la etiología del mismo y sobre todo aplicar técnicas terapéuticas con alta eficacia en el control del sangrado en el mismo momento (en torno al 90%). En concreto, en el caso

TABLA II. Criterios de Forrest.

Grupo	Hallazgos endoscópicos	Riesgo de resangrado%
Ia	Hemorragia en chorro	80-90
Ib	Hemorragia babeante	10-30
IIa	Vaso visible no sangrante	50-60
IIb	Coágulo adherente	25-35
IIc	Mancha pigmentada	0-8
III	No estigmas	0-12

TABLA III. *Sheffield scoring* predictor de la necesidad de terapéutica endoscópica.

Historia médica	
- Condición/patología previa predisponente*	1
- Presencia de melenas	1
- Historia hematemesis de gran volumen	1
Valoración clínica	
- Fr cardiaco > 20 por encima de la media para edad	1
- Relleno capilar prolongado	4
Hallazgos de laboratorio	
- Caída de hemoglobina > 2 g/dl	1
Manejo y resucitación:	
- Necesidad de expansión de volumen	1
- Necesidad de transfusión de hematíes (Hb < 8 g/dl)	6
- Necesidad de otros hemoderivados	4
Score total: 24. Nivel de corte: 8	

**Enfermedad hepática e hipertensión portal.*

de úlceras sangrantes existen unos criterios endoscópicos que nos ayudan a predecir el riesgo de recidiva y por tanto indicar medidas terapéuticas por endoscopia: son los llamados criterios de Forrest (Tabla II). La endoscopia es obligada ante una HDA con necesidad de transfusión sanguínea o en caso de sangrado recurrente no explicado. Según la Guía de la *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE) y *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) publicada en 2017, las recomendaciones respecto al momento para realizar la endoscopia establecen que esta debería realizarse en las primeras 12-24 horas tras el sangrado (idealmente en las primeras 12 horas) en aquellos casos que requieran estabilización hemodinámica, requieran transfusión debido a caída de la hemoglobina por debajo de 8 g/dl o descenso agudo de 2 g/dl, y en aquellos que están estables pero cuyo riesgo de sangrado definido por un *score* validado esté por encima del umbral que indica probabilidad de intervención endoscópica (Tabla III). Es aconsejable realizar la técnica en quirófano, bajo anestesia general e intubación para minimizar los riesgos de aspiración hemática o de contenido gástrico. El ayuno en casos de HDA significativa no debe retrasar el inicio de la técnica.

No existen ensayos clínicos randomizados del seguimiento endoscópico de niños con HDA significativa. En base a la evidencia publicada en el paciente adulto, se debería considerar repetir el control en las 48-72 horas siguientes en casos de HDA grave y a las 4-6 semanas en el caso de úlceras pépticas con sangrado para comprobar su cicatrización.

En el 5-10% de casos no se localiza el origen del sangrado tras la exploración endoscópica: se habla de hemorragia digestiva oculta. En estos casos se recomienda la realización de una cápsula endoscópica, técnica con experiencia creciente en el paciente pediátrico. Existen dispositivos para su uso con el gastroscopio de adultos que permiten introducir la cápsula hasta ubicarla en cámara gástrica o duodeno cuando su deglución no es posible. Si la cápsula endoscópica no diagnostica el lugar de sangrado, en niños mayores se podría indicar en última instancia la enteroscopia de doble balón que, a diferencia de la cápsula, permite la toma de biopsias. No obstante, la experiencia en niños es muy limitada.

Técnicas no endoscópicas

Valor diagnóstico limitado en HDA. La radiografía simple de tórax-abdomen podría estar indicada antes de la endoscopia si sospechamos un cuerpo extraño. La gammagrafía con hematíes marcados con pertecnetato de tecnecio 99 (Tc99) puede ser útil en el caso de hemorragias activas intermitentes, pero para localizar el punto de sangrado requiere un flujo mínimo de 0,1 ml/min. La angiografía estaría indicada en casos de hemorragias masivas que no permiten el diagnóstico endoscópico o ante la sospecha de alteraciones vasculares; requiere un flujo mayor de 0,5 ml/min.

Tratamiento de la HDA

Existe considerable variabilidad en el manejo de HDA entre los distintos países europeos y entre hospitales del mismo país. Además, la implicación de varios especialistas (pediatras, gastroenterólogos, intensivistas, cirujanos, radiólogos) puede aumentar el potencial para esta variabilidad. En el caso concreto del paciente pediátrico con HDA, no existen ensayos clínicos randomizados ni revisiones sistemáticas en torno al correcto abordaje diagnóstico-terapéutico. Por otro lado, se debería derivar al paciente lo antes posible a un centro terciario con un equipo multidisciplinar en las siguientes circunstancias: HDA significativa, con caída en el nivel de hemoglobina, sospecha de sangrado por varices y sangrando recurrente.

Manejo inicial de HDA

Todo paciente con HDA debería considerarse potencialmente grave, por lo que de entrada debemos valorar si precisa o no ingreso en unidad de cuidados intensivos. Lo primero debe ser una valoración de las constantes vitales y la estabilización hemodinámica. La protección de la vía aérea estará indicada si existe inestabilidad hemodinámica, deterioro neurológico, distrés respiratorio o sangrado persistente o grave. Se debe canalizar al menos un acceso venoso periférico y extraer analítica básica con reserva de concentrado de hematíes. La transfusión de sangre está indicada en el paciente inestable y en aquellos con hemoglobina menor o igual a 8 g/dl. En niños con

sangrado activo y coagulopatía se puede considerar la transfusión con plasma fresco congelado, y en aquellos con trombocitopenia de menos de 30.000 la reposición de plaquetas. En cualquier caso, la reposición de la volemia debe hacerse con precaución para no aumentar el riesgo de sangrado en caso de hipertensión portal.

La colocación de una sonda nasogástrica puede ayudar a confirmar la sospecha de HDA y estimar su cuantía, pero no sustituye la exploración endoscópica, y si es negativa (no visualiza restos hemáticos) no la descarta (valor predictivo negativo bajo). Puede ayudar a vaciar y limpiar la cavidad gástrica con el objetivo de mejorar la visualización y, en consecuencia, disminuir la necesidad de repetir la endoscopia. Actualmente no se recomienda el lavado gástrico con suero/agua fríos (riesgo de hipotermia y no eficacia en detener el sangrado). Aunque el riesgo hemorrágico asociado a la colocación de una sonda nasogástrica cuando se sospecha la ruptura de varices esofágicas es desconocido, los expertos no contraindican su colocación en estos casos. Una alternativa al lavado gástrico es el uso de proquinéticos. Un metaanálisis reciente asocia el uso de estos fármacos a una disminución en la necesidad de repetir la endoscopia. Por tanto, en ausencia de contraindicaciones, antes de la endoscopia puede administrarse una dosis de eritromicina i.v. (dosis en niños 5 mg/kg; dosis máxima 250 mg).

Tras el abordaje inicial debemos distinguir dos grandes grupos de HDA: origen varicoso o no varicoso.

Tratamiento de la HDA no varicosa

Tratamiento médico

- *Reductores de la acidez gástrica.* Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) están indicados antes y después de la exploración endoscópica. Administrados antes, han demostrado en población adulta reducir la proporción de pacientes con estigmas de hemorragia reciente o sangrado activo y reducir la necesidad de terapéutica endoscópica. Su uso empírico en niños está justificado en base al predominio de causas pépticas en los casos de HDA. De igual forma, tras la endoscopia debe continuarse su administración por vía oral, ya que se ha visto que disminuyen el riesgo de resangrado. Un metaanálisis en población adulta concluye que no deberían usarse los antagonistas de receptores H2 en úlceras sangrantes, pues hay evidencia de su escaso beneficio en este contexto. En población pediátrica, no existe clara evidencia de la posible superioridad de los IBP frente a los antagonistas H2 (solo ensayos no controlados o series de casos). Entre los IBP disponibles no parecen existir diferencias en cuanto a eficacia. No obstante, el fármaco con más eficacia documentada en niños es la molécula más antigua: omeprazol. Las dosis de omeprazol i.v. varían de 1 mg/kg una vez al día o 0,5 mg/kg dos veces al día a 40 mg/1,73 m^2, con el objetivo de mantener el pH gástrico por encima de 4 (dosis máxima 40 mg/día). Por su parte, la dosis de ranitidina para mantener el pH gástrico por encima de 4 en niños es edad dependiente. Así, en neonatos pretérminos es de 0,5 mg/kg i.v. dos veces al día, en neonatos a término 1,5 mg/kg i.v. tres veces al día y en niños mayores es de 1,5 mg/kg i.v. cuatro veces al día. Por último, no existen datos pediátricos sobre la duración del tratamiento antisecretor i.v.

- *Citoprotectores.* Aunque la literatura al respecto es escasa, parece que agentes como el sucralfato o el misoprostol no tienen un papel importante en el tratamiento de la HDA clínicamente significativa en niños.
- *Vasoconstrictores esplácnicos.* No existen estudios que comparen los beneficios de la somatostatina/octreótido *vs* IBP en el contexto de un sangrado digestivo no relacionado con hipertensión portal. Por tanto, en casos en los que no se sospeche origen varicoso del sangrado no se recomienda su uso rutinario.
- *Antibioterapia.* En niños con ulcus o gastritis en los que se documenta infección por *H. pylori,* la terapia erradicadora ha demostrado una disminución en el riesgo de sangrado a largo plazo (un año o más), comparándola con el uso aislado de tratamiento con IBP. Sin embargo, no parece existir evidencia de beneficio en las tasas de sangrado precoz. Por otro lado, la biopsia para testar la infección por *H. pylori* no ha mostrado empeoramiento del sangrado cuando se realiza durante la endoscopia inicial.

Tratamiento endoscópico

Según los hallazgos endoscópicos y en base a los criterios Forrest, ante estigmas asociados con bajo riesgo de sangrado (Forrest II c y III) no está indicada la hemostasia endoscópica. Por el contrario, en los casos con alto riesgo de resangrado (I a, Ib y II a) sí estaría indicada. En el caso de encontrar un coágulo adherido (Forrest II b), estaría indicada si el coágulo es pequeño con el objetivo de desprenderlo y valorar si la lesión subyacente es subsidiaria de tratamiento. También estaría indicado en el sangrado por malformaciones vasculares, por esofagitis y úlcera esofágica.

No existen datos acerca de la necesidad de realizar una endoscopia de control después del tratamiento endoscópico inicial del sangrado no varicoso, por lo que no está indicada de rutina.

En cuanto al tipo de terapéutica, esta va a depender del tamaño del niño, tipo de lesión, localización del sangrado y experiencia del endoscopista. La terapéutica en HDA se puede dividir en tres categorías: técnicas de inyección, hemostasia mecánica y termocoagulación. Si el tamaño del niño permite el uso del material de adultos, las mismas técnicas pueden ser aplicadas en niños. En el caso de lactantes, el diámetro del canal de trabajo del gastroscopio pediátrico (2 mm) suele limitar las opciones de terapéutica a la coagulación con argón y las técnicas de inyección.

- *Técnicas de inyección.* La mayoría de agujas de inyección tiene un diámetro lo suficientemente pequeño para usar a través de los canales de 2 mm de los gastroscopios pediátricos. A su través es posible inyectar agentes vasoactivos, agentes esclerosantes y adhesivos tisulares. En el caso de sangrado no varicoso, la sustancia más usada es la adrenalina (en dilución 1:10.000), que ejerce su acción mediante tres efectos: vasoconstricción local, agregación plaquetaria y taponamiento mecánico. En el caso de una úlcera es importante lavar bien el área e intentar inyectar alicuotas de 1-2 ml en los cuatro cuadrantes alrededor de la úlcera o del vaso sangrante. No obstante, no existen datos acerca de los volúmenes exactos en pacientes pediátricos.
- *Hemostasia mecánica.* El empleo de clips ha demostrado su efectividad en el taponamiento de áreas de sangrado no varicoso en adultos, sin embargo no existen

datos publicados en pacientes pediátricos. Uno de los factores limitantes para su uso en pediatría es que requieren un canal de trabajo del gastroscopio de 2,8 mm (no compatible, por tanto, con los gastroscopios pediátricos).

- *Termo-coagulación.* Consiste en la coagulación titular mediante la aplicación de calor. El método preferible es la coagulación bipolar (la penetración en el tejido es menos profunda, por lo que disminuye el riesgo de perforación). Hay sondas de 5 Fr que pueden ser usadas con el gastroscopio pediátrico. Para conseguir una adecuada hemostasia se recomienda aplicar un mínimo de 10 segundos sobre el vaso sangrante o 3-4 segundos en el caso de angioectasia. La coagulación con plasma argón es una modalidad de coagulación de no contacto. Está disponible en un diámetro de sonda de 1,5 mm para gastroscopios pediátricos. En el paciente pediátrico la literatura se limita a una serie de casos, con buenos resultados.

En el caso de fallo del tratamiento endoscópico en los casos de Forrest Ia y Ib, la embolización arterial percutánea por radiología es una alternativa a la cirugía.

En cuanto a la cirugía, las úlceras mayores de 2 cm o las localizadas en el estómago o en la pared posterior del duodeno son las que con mayor frecuencia van a requerir tratamiento quirúrgico, aunque se trata de una situación excepcional en pediatría.

La vía de abordaje suele ser mediante laparotomía transversa supraumbilical.

En las úlceras gástricas se realiza gastrotomía y localización de la úlcera. Cuando se han realizado técnicas de coagulación endoscópica previas, la zona suele ser más fácilmente detectable, sobre todo si se ha marcado con tinta durante la endoscopia. La zona suele ser friable, por lo que no suele ser posible la sutura simple o el sobrehilado de la lesión y se recurre habitualmente a la resección económica de la zona ulcerada y al cierre primario, así como al cierre de la gastrotomía. Cuando las úlceras son en la cara anterior, es mejor realizar la gastrotomía exploradora cercana a la zona ulcerada para resecar la zona y cerrar el estómago con una única sutura. Si la úlcera se encuentra en un lugar desfavorable para la resección, se debe controlar la hemorragia con suturas hemostáticas, descartando siempre malignidad, etiología esta poco frecuente en la infancia.

Las úlceras duodenales se abordan mediante duodenotomía longitudinal en la porción afectada, más frecuentemente el bulbo. Dado que aquí no es fácil la resección, se realiza rutinariamente el sobrehilado o sobrecosido de la úlcera (doble o triple), hasta conseguir el cese de la hemorragia, habitualmente subsidiaria de las arterias gastroduodenal y pancreática transversal. La duodenotomía transversal debe cerrarse, para evitar la estenosis, en sentido vertical, que se conoce como cierre a lo "Heineke-Mikulicz".

Están contraindicadas las antrectomías y vagotomías, ya que son irreversibles, amputativas y no han demostrado menor tasa de recidiva. Los sangrados por lesión de Dieulafoy –sean gástricos o duodenales– se tratan con sobrecosido doble o triple de todo el espesor de la pared. Otras malformaciones vasculares necesitan de una valoración multidisciplinar previa, conociendo la extensión exacta y los límites de la malformación, para valorar la resección más adecuada a realizar, ya que en estos casos limitarse únicamente a la detención de la hemorragia se acompaña de nuevas hemorragias en zonas vecinas.

Tratamiento de la HDA varicosa

Tratamiento médico

- *Fármacos vasoactivos.* Según una revisión reciente, deberían ser administrados tan pronto como sea posible cuando se sospeche hipertensión portal como causa del sangrado. Pueden detener el sangrado en el 75-80% de los casos, pues actúan produciendo vasoconstricción del flujo esplénico y sistémico. La *vasopresina* fue el primero empleado, pero con un perfil de efectos secundarios que limita su uso, y la *terlipresina* –su análogo sintético– es mejor tolerado pero se dispone de limitada experiencia en niños. La *somatostatina* actúa selectivamente en territorio portal, por lo que no tiene los efectos adversos de la vasopresina. El *octreótido* es el análogo sintético de la somatostatina y tiene una eficacia similar a esta, pero con una semivida más prolongada. Actualmente es el tratamiento de elección en esta entidad. Su administración debe iniciarse con un bolo de 2-5 µg/kg seguido de una perfusión intravenosa de 2-5 µg/kg/hora y, aunque su duración no está claramente establecida, se recomienda mantener durante 3-5 días tras la endoscopia con el objetivo de prevenir resangrado. Sus efectos adversos más frecuentes suelen ser transitorios y comprenden los gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, diarrea), bradicardia e hiperglucemia.
- *Antisecretores.* Los IBP en niños deberían iniciarse o continuarse también en el caso de sangrado por ruptura de varices esofágicas o gástricas. El fundamento para ello es la ulceración esofágica que con relativa frecuencia se observa secundariamente a la ligadura de las varices y a que la gastritis en niños está con frecuencia asociada con hipertensión portal.
- *Antibióticos.* La profilaxis antimicrobiana dirigida frente a la flora intestinal con cefalosporinas de segunda o tercera generación está recomendada en niños con sangrado por varices.

Tratamiento endoscópico

Existen dos métodos para tratar el sangrado por ruptura de varices: las técnicas de inyección y las mecánicas. Dentro de las técnicas de inyección disponemos de agentes esclerosantes (polidocanol al 1% o etanol) que actúan induciendo trombosis del vaso sangrante. Aunque la ligadura con bandas es más eficaz en la población adulta, la ventaja de los agentes esclerosantes en niños es que pueden ser usados en escenarios donde la ligadura con bandas es dificultosa por el tamaño del niño. El problema de estos agentes son sus efectos adversos (dolor torácico, ulceración mucosa o estenosis) y que la dosis exacta no está clara (en niños por debajo de 12 años, la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal –ASGE– recomienda usar de un cuarto a la mitad de la dosis de adultos, aproximadamente 3 cc en cada cordón varicoso). Una alternativa al uso de sustancias esclerosantes es la inyección de sustancias adhesivas como pegamentos de fibrina o *N-butyl-cianocrilato*, que han demostrado su utilidad en pacientes adultos con varices gástricas. La experiencia en pediatría se limita a una serie de ocho casos.

La ligadura de varices ha sido el pilar del tratamiento de la hemorragia por varices hasta hoy y puede ser usada tanto para hemostasia primaria como para

medidas profilácticas. El objetivo es estrangular los cordones varicosos, provocar su necrosis y posterior cicatriz fibrosa. No existen estudios controlados randomizados comparando esclerosis *vs* ligadura en niños, aunque la evidencia sugiere menos tasas de complicaciones con las bandas frente a las técnicas de esclerosis. Además, parece que las bandas consiguen una erradicación de las varices de forma más rápida (en menos sesiones) y con menos tasas de resangrado. Aunque la ligadura con bandas es el tratamiento de elección en el sangrado por varices, su limitación es el tamaño del niño, ya que en niños pequeños existe riesgo de iatrogenia en esófago/faringe.

El tratamiento combinado (médico con fármacos vasoactivos y endoscópico) es más efectivo que el endoscópico aislado en controlar el sangrado por varices esofágicas o gástricas y reduce el riesgo de resangrado, aunque no hay una clara reducción de la mortalidad.

El taponamiento con balón de *Sengstaken Blakemore* es una técnica de rescate raramente usada en niños con sangrados digestivos no controlados. Su experiencia en pediatría es muy limitada y no debe usarse más de 24 horas por el riesgo de ulceración esofágica o ruptura. Existe riesgo alto de resangrado (aproximadamente el 50%) al retirarlo, por lo que debe manejarse por manos experimentadas.

Prevención de la HDA varicosa. Profilaxis primaria y secundaria

Profilaxis primaria

Como medidas generales se recomienda evitar las maniobras de Valsalva, tratando enérgicamente la tos o el estreñimiento, y evitar ejercicio físico intenso que pueda aumentar la presión portal. Como tratamiento farmacológico, los betabloqueantes disminuyen el flujo portal gracias a una vasoconstricción esplénica. No existen claras recomendaciones del uso de betabloqueantes en niños, por lo que su uso debe ser individualizado y limitado a casos con alto riesgo de recidiva. El fármaco más usado es el propanolol, con dosis de 1-2 mg/kg/día, que debe ajustarse hasta que la frecuencia cardiaca se reduzca un 75% su valor basal. El tratamiento endoscópico con ligadura o con escleroterapia estaría indicado en el caso de varices con alto riesgo de sangrado en las que no se puede realizar un tratamiento con betabloqueantes (patología cardiaca o pulmonar obstructiva) o este no es efectivo. En general, se recomienda una endoscopia anual para vigilar las varices una vez diagnosticadas.

Profilaxis secundaria

Está indicada debido al alto riesgo de resangrado que tienen las varices en las 4-5 semanas siguientes. Las dos opciones son similares a la profilaxis primaria, tanto los betabloqueantes como el tratamiento endoscópico (ligadura o escleroterapia). Cuando estas medidas no son efectivas, se recurre el tratamiento quirúrgico en forma de shunts portosistémicos con el objetivo de disminuir la presión portal. En el caso de pacientes pediátricos con cirrosis en espera de trasplante hepático, es preferible la inserción de *TIPS* (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*). La limitación principal es el tamaño del niño, siendo difícil de implantar en niños pequeños.

Cirugía. Shunt mesoportal de Rex (SMP)

Hasta el año 2015 no se estableció que la profilaxis del sangrado gastrointestinal pudiese hacerse en estadios tempranos de la hipertensión portal. Pero dado los buenos resultados obtenidos con el SMP, se ha popularizado y extendido la técnica.

La derivación, o SMP, es una comunicación mediante un injerto venoso entre la vena porta izquierda y la vena mesentérica superior.

Una de las indicaciones para la realización del SMP es la presencia de enfermedad sintomática con hemorragia gastrointestinal no controlable con tratamiento médico o endoscópico, preferiblemente fuera del momento agudo y como método profiláctico.

El abordaje preferido en niños es la laparotomía subcostal bilateral. Previamente obtenemos un fragmento de la vena yugular izquierda que vamos a utilizar como injerto autólogo. Disecamos y exponemos la vena porta izquierda, realizando una anastomosis termino-lateral entre la vena porta izquierda y el injerto autólogo de vena yugular, el otro extremo del injerto se anastomosa a la vena mesentérica superior. Los pacientes deben permanecer heparinizados durante siete días y posteriormente antiagregados con dipiridamol durante seis meses.

Otras técnicas anteriormente usadas, como la desconexión azigoportal con esplenectomía, no se recomiendan en niños actualmente.

Shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS)

Se trata de un método de radiología intervencionista no quirúrgico de descompresión portal, realizado bajo anestesia general. Consiste en la realización de una comunicación a través del parénquima hepático conectando una rama de la vena porta, generalmente la derecha, con una vena hepática, con mayor frecuencia la derecha o la media. Tras el abordaje percutáneo de la yugular derecha se alcanza la vena hepática derecha o la medial con un *kit* que contiene un stent expandible de politetrafluoroetileno de distintos tamaños. Se avanza en la vena suprahepática hasta que se perfora el parénquima en dirección a la vena porta derecha; utilizando contraste se comprueba la permeabilidad del sistema y se coloca una guía sobre la que deslizamos el stent. Se trata, por tanto, hemodinámicamente, de una derivación porto –cava– intrahepática. La técnica no está exenta de riesgos: unos relacionados con el procedimiento (laceración de vasos, hemobilia, fístula AV, etc.), otros relacionados con el stent (obstrucción, migración, infección) y otros generales (fallo hepático, encefalopatía). Pero la mayor limitación la establece la edad de los pacientes y el tamaño de los kits a utilizar. Aunque se han reducido de calibre en los últimos años, no es posible su utilización en niños muy pequeños (menores de 4-5 años y menos de 15-20 kg de peso).

HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

Introducción

La sangre es siempre un motivo de alarma entre los padres, y en el caso de la sangre emitida a través del ano, la preocupación es mayor por la incertidumbre de no poder visualizar la causa de la misma. Sobre todo, la inquietud va paralela a la cantidad de sangre emitida. En sentido contrario, a veces, diagnósticos habituales entre los

adultos se consideran causa de la misma, principalmente con cuadros hemorroidales, tan infrecuentes, por otra parte, en el niño.

En general, se considera que de un 0,3-0,5% de las visitas en los Servicios de Urgencias pediátricas tienen que ver con hemorragias digestivas bajas. La forma de presentación e intensidad de las mismas varía y, como queda expuesto en la exposición inicial, hay que distinguir entre: a) falsos sangrados, b) rectorragia, c) hematoquecia, d) melena y e) sangre oculta.

Diagnóstico

- **Historia clínica:** una investigación sobre la cantidad de la misma y su disposición en las heces, e incluso su relación con las características de las mismas, nos ayudará a dimensionar la gravedad del problema. Heces normales con sangre en su periferia, sobre todo si refiere dolor en el acto defecatorio, nos hablarán de la posibilidad de una fisura; y en el mismo supuesto, si falta el dolor nos sugerirá la posibilidad de un pólipo rectal. Una cantidad aislada en forma de melena aislada o seguida de una rectorragia más o menos intensa y con antecedentes de enfermedad péptica nos hará sospechar de patología alta. Síntomas acompañantes como dolor abdominal, estreñimiento, fiebre, artralgias, etc., se pueden sumar en ocasiones a la rectorragia. Los antecedentes familiares de patología cólica son importantes de reseñar, así como la existencia de coagulopatías o la toma de medicaciones.
- **Examen físico:** si la hemorragia es intensa, lo más urgente es realizar una valoración del estado general y del estado hemodinámico, monitorizando la frecuencia cardiaca y la tensión arterial y vigilando la coloración de la piel junto a la perfusión capilar y estado de conciencia. Si su estado es inestable, el control exige una hospitalización. Hay signos cutáneos que nos pueden ayudar, como la existencia de circulación colateral con abombamiento abdominal, que nos hace pensar en patología hepática y, por tanto, hipertensiva que tenga repercusión en los sistemas venosos mesentéricos. La coexistencia de alteraciones vasculares de tipo angiomatoso en piel pueden relacionarse con angiomas digestivos. Las formaciones melánicas son muy características en el síndrome de Peutz-Jeghers, así como la existencia de telangiectasias en labios y mucosas son sugestivas de Rendu-Osler. Tumoraciones de partes blandas tendrán importancia si hay antecedentes familiares de poliposis.

Nunca hay que olvidar la inspección anal, ya que se puede apreciar la existencia de fisuras simples o muy evolucionadas y recidivantes, que ya nos pueden hacer sospechar de la existencia de una enfermedad inflamatoria intestinal. Zonas de abultamiento o cambio de coloración en la zona glútea perianal pueden deberse a la existencia de abscesos y fístulas a este nivel.

Diagnóstico diferencial

Son varias las formas de agrupar las causas de hemorragia baja. Una de ellas sugiere una categorización de la sospecha clínica teniendo en cuenta el aspecto de las heces con las que están tan íntimamente relacionadas (Tabla IV), aunque nosotros preferimos abordar el diagnóstico diferencial en razón de la edad del paciente.

TABLA IV. Causas de hemorragia baja según el aspecto de las deposiciones.

Sin diarrea	Con diarrea
- Fisuras anales - Pólipos juveniles - Poliposis juvenil múltiple - Enfermedad de Peutz-Jeghers - Divertículo de Meckel - Invaginación intestinal - Vólvulo intestinal	Enterocolitis infecciosa - Bacteriana - Parasitaria - Colitis pseudomembranosa - Enterocolitis necrotizante
- Otras malformaciones intestinales - Púrpura de Schoenlein-Henoch - Enfermedad inflamatoria intestinal - Abusos sexuales	Colitis no infecciosa - Proctocolitis alérgica* - Síndrome hemolítico urémico - Enfermedad inflamatoria intestinal

**No se asocia necesariamente a deposiciones patológicas, pero sí siempre a hematoquecia.*

Período neonatal

Señalaremos algunos de los cuadros más frecuentes:

- Enfermedad hemorrágica del recién nacido: es debida a deficiencias de vitamina K, con sangrados nasales, digestivos o de cualquier otro territorio. Es de carácter transitorio, apareciendo al segundo o tercer día y se evita con la administración de vitamina K parenteral.
- Enterocolitis necrotizante: es un cuadro grave caracterizado por un mal estado general, con vómitos y sangre en heces. Se presenta en prematuros y recién nacidos. Se pueden apreciar grados de neumatosis en la pared intestinal e incluso perforación.
- Gastropatía y ulcus de estrés: para algunos recién nacidos el parto es una situación de estrés que se manifiesta con alteraciones en la mucosa digestiva, cuyas lesiones no son para nada despreciables. Generalmente, un tratamiento médico y conservador es suficiente para resolverlo.
- Malformaciones digestivas: las más frecuentes son la existencia de vólvulos y las duplicaciones intestinales.
- Proctocolitis alérgica a proteínas de leche de vaca: puede iniciarse en el primer mes de vida, aunque es más frecuente más adelante. Las proteínas vacunas se ofrecen también a través de la lactancia materna y se desencadena el cuadro tras un periodo de sensibilización. El cuadro clínico está presidido por la emisión de sangre con las heces, no siempre acompañadas de diarrea y en muy raras ocasiones de irritabilidad y rechazo de la ingesta.

Período de lactante

- Fisuras anales: son frecuentes en esta edad, siendo varios los factores que lo facilitan. Por un lado, la piel y zona anal están expuestas durante más tiempo a la acción de la orina y de las heces, que no en pocas ocasiones son ácidas. Además, en el acto defecatorio el desplazamiento de la capa mucosa y muscular no siempre se produce a la misma velocidad e intensidad, creándose una microrrotura como origen de la misma. Aun siendo una patología menor, es importante su

resolución, ya que en esa edad se puede iniciar el llamado "recuerdo doloroso" y crear así un reflejo condicionado que está en el principio de muchos cuadros severos de estreñimiento.

- La deglución de sangre de la madre por pezones fisurados y las diarreas infecciosas se han de descartar; en esta última, el cortejo sintomático de fiebre, vómitos y diarrea con sangre nos sugerirán gérmenes enteroinvasivos o enterotóxicos.
- La alergia a proteínas vacunas tiene su expresión fundamental en este periodo de tiempo; tanto sea alergia IgE mediada como no mediada, la repercusión sobre las mucosas digestivas puede ser la misma. La zona de expresión puede variar afectando a tramos intestinales más altos o a la mucosa de colon distal. La exclusión de dichas proteínas de la dieta es el tratamiento de elección.
- Malformaciones intestinales: también en esta época se pueden presentar las ya mencionadas en el periodo de recién nacido. Además, se pueden manifestar otras como la enfermedad de Hirschsprung, caracterizada por alteraciones importantes del ritmo defecatorio y producida por una ausencia de células ganglionares. Se distinguen tres formas clínicas: el de segmento ultracorto, corto y largo, en dependencia del trayecto afecto. Las invaginaciones intestinales típicas se caracterizan por un cuadro de dolor intenso, brusco, con grandes signos vagales, en ocasiones masa palpable en hemiabdomen derecho y la emisión de unas heces típicas en mermelada de grosella o de color teja. La ecografía abdominal es el gran aliado en su diagnóstico en tiempo real. El divertículo de Meckel, residuo del conducto umbilical, se asienta en el intestino delgado, y al estar su mucosa constituida por varios tipos celulares entre los que se encuentra el gástrico, al ulcerarse este se produce una hemorragia que puede ser intensa, pero que no representa un cuadro de dolor intenso al paciente. Las angiomatosis múltiples son también visibles a esta edad y su diagnóstico no siempre es fácil de obtener. Un tipo de vasculitis especial lo constituye la correspondiente al síndrome hemolítico urémico, generalmente precedido por un cuadro agudo de diarrea con rectorragia. Pronto se afecta la función renal con oligoanuria o anuria.

Periodo preescolar (hasta los 6-7 años)

A los cuadros anteriores descritos en la época de lactantes, podemos añadir:

- Pólipo juvenil: también conocido como pólipo rectal, ya que el 70% de ellos asientan en los últimos 15-20 cm de recto, aunque pueden instaurarse en cualquier localización, y hasta en un 15-30% puede haber más de una formación.
- Otras poliposis: entre ellas podemos hallar el síndrome de Peutz-Jeghers y la poliposis juvenil múltiple.
- Púrpura reumatoide o de Schölein-Henoch: se trata de una vasculitis que puede afectar a todos los segmentos intestinales que provoca un cuadro de rectorragias y dolor abdominal intenso. Cuando se acompaña de púrpura es más fácil pensar en él.
- Malformaciones vasculares: aunque también pueden aparecer en edades más tempranas, son más frecuentes en el niño mayorcito. Son de tres tipos: a) angiodisplasias, como en el síndrome de Von Willebrand y en pacientes con insuficiencia renal con diálisis; b) telangiectasias, como en el síndrome de Rendu-Osler o el

síndrome de Turner; c) hemangiomas cavernosos difusos, como en el síndrome de Blue Rubber Bleb Nevus, el síndrome Maffuci o el síndrome de Klippel Trenaunay-Weber.

- Enfermedad inflamatoria intestinal: tanto el Crohn como la colitis ulcerosa o las colitis no clasificadas pueden aparecer también en estas edades. Aunque más características del preadolescente o adolescente, cada vez con mayor frecuencia observamos su debut en esta franja de edad. La aparición de diarrea sanguinolenta o fisuras recidivantes y *de skin tags* perianales nos harán pensar en esa posibilidad.
- Abusos sexuales: a nivel de ano podemos encontrar estigmas de penetraciones forzadas que pueden acompañarse de rectorragia y trastornos de continencia.

Escolar y adolescente

- La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) alcanza en pediatría su máxima incidencia a estas edades, observándose un aumento exponencial de casos en nuestro país en los últimos 5-10 años. En ocasiones el debut es sinuoso y por ello se tarda demasiado tiempo en diagnosticar. Otras veces, por el contrario, el debut es brusco y con gran afectación del estado general y nutricional del paciente.
- La colitis pseudomembranosa secundaria a la toma de antibióticos también es un cuadro en el que debemos pensar en el diagnóstico diferencial de la EII, debido a la toxina del *Clostridium difficile*.
- Otras poliposis: a los ya relatados podemos observar algunos casos de síndrome de Gardner o de poliposis cólica familiar, cuyo seguimiento periódico es necesario, ya que tienen tendencia a la malignización.

Manejo de la hemorragia digestiva baja

Lo primero de todo y fundamental será la realización de una buena historia clínica junto a la visualización por parte del facultativo de las deposiciones, nos ayudarán a decidir qué exploración es la más conveniente y el calendario de las que puedan llegar a ser útiles para precisar su etiología.

Métodos diagnósticos

- Sin duda, el que mayor rentabilidad tiene en el tracto digestivo inferior es la colonoscopia e ileoscopia. Hoy en día los videofibroscopios de alta resolución son capaces de dibujar la superficie mucosa con una precisión de microscopio. En la primera exploración del colon es recomendable realizar también la inspección de la zona distal de íleon, sobre todo en los casos de sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal. Esta técnica no solo es diagnóstica, sino que permite la obtención de biopsias e incluso es terapéutica, por ejemplo, en las poliposis. Cuando, pese a nuestras sospechas, la exploración no es concluyente podemos utilizar otras técnicas endoscópicas.
- Otras técnicas endoscópicas:
  - La capsuloendoscopia es una herramienta muy útil en lesiones que asientan en el intestino delgado. Su mayor rendimiento diagnóstico es en la evaluación de la hemorragia de origen desconocido. Su realización es difícil en menores

de cinco años, aunque se puede introducir mediante una fibroscopia alta, y no permite la recogida de muestras para biopsia.

– La enteroscopia por pulsión de doble balón es una técnica empleada fundamentalmente en adultos que permite la exploración del intestino delgado, con posibilidad de toma de biopsias e intervención terapéutica, aunque exige una realización muy cuidadosa, siendo pocos los casos en niños pequeños.
– Laparotomía exploradora con enteroscopia: puede ser necesaria en casos de sangrado masivo con compromiso hemodinámico en que los exámenes anteriores practicados no nos favorezcan un diagnóstico preciso, o porque la situación de inestabilidad del paciente, pese a la terapia establecida con ese fin, aconsejen esa actuación urgente. En este caso, una técnica combinada con el endoscopista obtiene buenos resultados al indicar al cirujano el punto crítico.

• Técnicas de imagen:
  – Técnicas isotópicas:
    - Gammagrafía intestinal con 99Tecnecio-pertecnetato. Permite identificar en más del 90% de casos la presencia de ectopia gástrica (divertículo de Meckel o duplicación intestinal). El rendimiento diagnóstico es mayor si se administra los dos días previos a la realización de la prueba omeprazol. Pueden ser causa de falso negativo la existencia de invaginación intestinal, superficie de ectopia gástrica escasa o sangrado masivo que diluye el marcador. En el 50% de los casos, al estar recubiertos por otros tipos de mucosa que no es gástrica, el resultado puede ser falsamente negativo.
    - Escintigrafía con hematíes marcados con 99Tecnecio. Se realiza cuando el sangrado es activo y las técnicas endoscópicas no consiguen localizarlo. Puede detectar sangrados de hasta 0,1 ml/min y permite orientar la localización del sangrado previa a la realización de arteriografía o cirugía. Su principal limitación es que no detecta sangrados intermitentes o localizados en ángulo hepático o esplénico, ni menores de ese caudal minuto.
  – Técnicas de imagen:
    - La arteriografía es en ocasiones un recurso utilizado, a pesar de su complejidad técnica, sobre todo en casos de malformaciones vasculares que una vez halladas pueden ser embolizadas en el mismo acto o en hemorragias cuya velocidad de sangrado sea superior a 0,5 ml/min. En este caso la exploración nos indica la zona de sangrado para una posterior actuación.
    - La enterorresonancia es una técnica de imagen que tiene su principal indicación en la EII, al delimitar las zonas de inflamación de la pared intestinal. Cada vez más utilizada en el seguimiento de este tipo de enfermedades. Incluimos en este apartado la resonancia pélvica, que nos pone de manifiesto trayectos fistulosos o abscesos que se producen frecuentemente en estas entidades.
  – Técnicas quirúrgicas y combinadas.

    El manejo adecuado de la hemorragia digestiva oculta a menudo requiere el uso de modalidades diagnóstico-terapéuticas invasivas, debido al bajo rendimiento de la mayoría de los estudios de imágenes convencionales. Básicamente son la laparoscopia diagnóstico-terapéutica y la endoscopia intraoperatoria.

- La **laparoscopia diagnóstico-terapéutica** es una técnica segura y eficaz en los casos de sangrado intestinal de origen no conocido. En los casos de hemorragia aguda difícil de manejar, la laparoscopia proporciona en muchos casos el diagnóstico y la terapéutica a realizar, además de permitir el estudio anatomopatológico definitivo después de la resección de las lesiones: angiodisplasias, malformaciones vasculares, divertículos, tumores, duplicaciones, etc. A través de un trócar umbilical, por el que se introducen la óptica y dos trócares laterales, para las pinzas, se puede explorar y devanar la totalidad del intestino delgado desde el ángulo de Treizt y el colon hasta el recto-sigma.
- La **endoscopia intraoperatoria** se realiza pasando un endoscopio a través de una enterotomía, previa laparotomía y exposición intestinal. En la enterotomía realizaremos una sutura en bolsa de tabaco, simple o doble, para evitar la salida de gas y contenido intestinal; se recomienda situar un clamp proximal a la enterotomía para que el gas no refluya en sentido anterógrado. Es preferible utilizar un gastroscopio, que debe ser estéril. Siempre son necesarios dos operadores, uno estabiliza el endoscopio y el otro (que puede ser el cirujano) avanza cuidadosamente el intestino sobre el endoscopio. Utilizaremos el gastroscopio sin bloqueo de su extremo distal con mínima o nula insuflación; el cirujano mantendrá el intestino introducido sobre el endoscopio manipulando suavemente el extremo distal para permitir su avance. Alcanzado el límite del endoscopio, se utiliza otro clamp para ocluir el intestino distal y se va retirando muy lentamente el endoscopio, casi sin insuflación, para inspeccionar toda la mucosa intestinal. Cualquier lesión observada es marcada desde fuera por el cirujano con puntos de sutura. En ocasiones es necesaria una nueva enterotomía para realizar lavados e irrigaciones que eliminen la totalidad de los coágulos. Al tratarse de una técnica final, de rescate, cuando se realiza se debe explorar la totalidad del intestino delgado.

Tratamiento

El tratamiento, dada la diversidad de cuadros que pueden provocar una hematoquecia, dependerá de la causa que hayamos sido capaces de encontrar, ya que el espectro de posibilidades va desde una intervención nutricional, como en el caso de la alergia a proteínas alimentarias, a la resección quirúrgica. Por eso mismo, la búsqueda de la causa de la hemorragia es la que determina la actitud a tomar.

RESUMEN

La HDA suele ser en pediatría una condición leve y autolimitada, pero puede ser potencialmente grave, por lo que es importante reconocer la hemorragia clínicamente significativa y actuar de forma precoz. Tras una valoración hemodinámica y la estabilización correspondiente, el manejo fundamental pasa por la exploración endoscópica, que será obligada en casos de hemorragia con necesidad de transfusión o en hemorragias recurrentes. La endoscopia tiene una doble finalidad: diagnóstica y terapéutica, pues permite realizar técnicas terapéuticas en el mismo acto con una alta eficacia para detener el sangrado. El tratamiento será individualizado y basado

en la edad del paciente, etiología del sangrado y cuantía del mismo. En el abordaje inicial distinguiremos si se trata de un sangrado por ruptura de varices o no varicoso. En el sangrado de origen no varicoso el tratamiento médico es efectivo en la mayoría de caso y consiste en la instauración de tratamiento antisecretor junto con las medidas generales. Por su parte, en el sangrado de origen varicoso se deberá realizar lo antes posible la exploración endoscópica, con el objetivo de detener la hemorragia mediante bandas o escleroterapia asociada a fármacos vasoactivos, y posteriormente valorar la indicación de profilaxis primaria o secundaria. En ambos casos el manejo con tratamiento médico y endoscópico es similar, aunque en la secundaria puede ser necesario el uso de TIPS o trasplante hepático en última instancia. Por su parte, la hemorragia digestiva baja en pediatría es un problema común, aunque en la mayoría de las ocasiones se trata de problemas de escasa importancia, sobre todo en la época de lactantes, en la que el diagnóstico habitual es la fisura anal. Pero la ansiedad que provoca en la familia es en todos los casos muy alta, que se trasmite a los servicios asistenciales, fundamentalmente en los primeros momentos, por lo que las expresiones de minimizar el problema suelen ser mal recibidas por las familias.

Hoy en día contamos con un espectro de exploraciones digestivas muy extenso, pero en ningún caso tenemos que olvidar el marcado interés de la historia clínica para valorar la urgencia de actuaciones y no someter al paciente a exploraciones no convenientes o desproporcionada y en sentido contrario, no negar las que sean preceptivas.

La prevalencia de algunas enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal ha aumentado en los últimos años y sus posibilidades diagnósticas y terapéuticas también paralelamente, tanto en la experiencia adquirida por los equipos de gastroenterólogos pediátricos y el perfeccionamiento técnico en la videofibroscopia diagnóstica y terapéutica, como en el desarrollo de nuevas técnicas, entre las que destacan la cápsula endoscópica y la enterorresonancia.

El desarrollo de la cirugía laparoscópica y de nuevos fármacos han supuesto una mejoría en el tratamiento de las enfermedades más graves, que han disminuido su morbilidad y modificado positivamente su pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

– Argüelles Arias F, Donat Aliaga E, Fernández-Urien I, Alberca F, Argüelles-Martín F, Martínez MJ, et al. Guideline for wireless capsule endoscopy in children and adolescents: A consensus document by the SEGHNP (Spanish Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) and the SEPD (Spanish Spanish Society for Digestive Diseases). Rev Esp Enferm Dig. 2015; 107(12): 714-31.
La cápsula endoscópica (CE) en los niños tiene limitaciones basadas principalmente en la edad. El objetivo de este consenso fue la revisión de la evidencia científica. Es un importante trabajo multidisciplinar entre gastroenterólogos pediátricos y de adultos bajo los auspicios de las dos sociedades científicas. La conclusión fue que la CE es segura y útil en los niños. Las indicaciones son similares a las de los adultos y ha demostrado su utilidad en la EII para establecer tanto un diagnóstico como la extensión de la enfermedad. Por otra parte, solo algunas limitaciones se detectan en los niños, fundamentalmente por el tamaño de la cápsula, la edad del niño y su actitud.

– Argüelles Martín F, Valverde Fernández J. Hemorragia digestiva alta. En: Argüelles Martín F, Argüelles Arias F (eds.). Urgencias en gastroenterología, hematología y nutrición pediátricas. Madrid: Ergon; 2011. p. 83-94.

- Calabuig Sánchez M, Ramos Espada JM. Hemorragia digestiva baja: protocolo diagnóstico-terapéutico. An Esp Pediatr. 2002; 57(5): 466-79.
- Cardile S, Martinelli M, Barabino A, Gandullia P, Oliva S, Di Nardo G, et al. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. World J Gastroenterol. 2016; 22(5): 1877-83.
- Cohen SA, Ephrath H, Lewis JD, Klevens A. Bergwerk A, Liu S, et al. Pediatric capsule endoscopy: review of the small bowel and patency capsules. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54(3): 409-13.
- Colle I, Wilmer A, Le Moine O, De Bruyne R, Delwaide J, Dhondt E, et al. Upper gastrointestinal tract bleeding management: belguian guidelines for adults and children. Acta Gastroenterol Bel. 2011; 74(1): 45-66.
- De Franchis R. Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. 2015; 63(03): 743-52.
- Fritscher-Ravens A, Schervakov P, Bufler P, Torroni F, Ruuska T, Nuutinen H, et al. The feasibility of wireless capsule endoscopy in detecting small intestinal pathology in children under the age of 8 years: a multicentre European study. Gut. 2009; 58(11): 1467-72.
- Grupo Gastro Sur-Oeste. Hemorragia digestiva baja: Guías de actuación conjunta Pediatría Primaria-Especializada. Madrid, 2011. Disponible en: http://www.ampap.es/wp-content/uploads/2014/05/Hemorragia_digestiva_baja_2011.pdf
  Un interés especial de esta revisión consiste en la revisión exhaustiva de las exploraciones en la primera línea asistencial, fundamental para dirigir convenientemente el resto de exploraciones digestivas. Paralelamente, la descripción del cuadro de hemorragia baja abarca todas las causas de las mismas y supone una guía importante en asistencia primaria.
- Loh DL, Munro FD. The role of laparoscopy in the management of lower gastro-intestinal bleeding. Pediatr Surg Int. 2003; 19(4): 266-7.
- Rahman I, Patel P, Boger P, Rasheed S, Thomson M, Afzal NA. Therapeutic upper gastrointestinal tract endoscopy in Paediatric Gastroenterology. World J of Gastrointest Endosc. 2015; 7(3): 169-82.
- Ramos Espada JM, Rodríguez Herrera A, Silva García G. Hemorragia digestiva baja. En: Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica de la SEGHNP-AEP. Madrid: Ergon; 2010. p. 111-9.
  En este artículo se nos dan las claves para orientar eficazmente el diagnóstico etiológico en el caso de las hemorragias digestivas bajas. Destaca un algoritmo diagnóstico que supone una clara orientación, ilustrando todos los pasos necesarios para llegar a un diagnóstico etiológico.
- Osman D, Djibre M, Da Silva D, Goulenok C. Management by the intensivist of gastrointestinal bleeding in adults and children. Ann Intensive Care. 2012; 2(1): 46.
- Owensby S, Taylor K, Wilkins T. Diagnosis and management of upper gastrointestinal bleeding in children. J Am Board Fam Med. 2015; 28: 134-45.
- Thomson M. There is no excuse for mortality due to lack of competency and training of paediatric endoscopists in gastrointestinal bleeding therapy in 2018. J Ped Gastroenterol Hepatol. 2018; 67(6): 685-8.
- Tringali A, Thomson A, Duñmonceau JM, Tavares M, Tabbers MM, Furlano R, et al. Pediatric gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Guideline executive summary. Endoscopy. 2017; 49: 83-91.
- Vaquero Sosa E, Bodas Pinedo A, Maluenda Carrillo C. Gastropatía hemorrágica tras dosis bajas de ibuprofeno. An Pediatr. 2013; 78(1): 51-3.

Trastornos funcionales gastrointestinales en el niño menor de cuatro años 8

J.I. García Burriel, R. Torres Peral

Las alteraciones funcionales gastrointestinales del lactante y preescolar incluyen una combinación variable de síntomas según la edad que no se pueden explicar por alteraciones bioquímicas ni estructurales.

Los síntomas de estos trastornos pueden acompañar a un desarrollo neuromadurativo normal, como la presencia de regurgitaciones, y en ocasiones surgen respuestas conductuales desadaptativas a estímulos internos o externos, como el establecimiento de un hábito retentivo secundario a defecaciones dolorosas.

La expresión clínica varía con la edad y la etapa del desarrollo del individuo, especialmente con respecto al desarrollo fisiológico, autonómico, afectivo e intelectual. Los síntomas dependen de factores de maduración, tanto de la anatomía como de la fisiología, de la capacidad intelectual y estado afectivo. La atención médica de estos trastornos en estas edades surge de la preocupación de los padres, lo cual implica al médico en la valoración del impacto que los síntomas producen en la familia y la capacidad para resolverlos. Por tanto, la intervención debe ser global, tanto de los niños como de su familia.

Una cuidadosa historia y exploración física es primordial para la valoración de la entidad, pues carecen de marcadores biológicos específicos. En la mayoría de los casos se deben evitar exploraciones complementarias e intervenciones terapéuticas innecesarias que pueden llegar a crear inseguridad en los padres y perpetuar el proceso. Se hace necesario vigilar la presencia de determinados signos y síntomas de alarma que pudiesen implicar una causa orgánica y la necesidad de realizar otras exploraciones complementarias.

Los criterios de Roma II publicados en 1999 es la primera ocasión en la que se estandarizan los diagnósticos de los trastornos funcionales de los niños, que se basaban en la sintomatología que presentaban. La última revisión de dichos criterios son los llamados criterios de Roma IV, publicados en el año 2016, donde se hace especial hincapié en el modelo biopsicosocial como origen de estos trastornos (Tabla I).

TABLA I. Clasificación de Roma IV para trastornos gastrointestinales funcionales en neonatos y lactantes.
- G1. Regurgitación infantil
- G2. Síndrome de rumiación infantil
- G3. Síndrome de vómitos cíclicos
- G4. Cólico infantil
- G5. Diarrea funcional
- G6. Disquecia infantil
- G7. Estreñimiento funcional

La prevalencia es alta, llegando a alcanzar el 50% de las visitas en una consulta específica de gastroenterología infantil, siendo la entidad más frecuente el estreñimiento, seguido de la regurgitación funcional. En estudios poblacionales, utilizando los criterios Roma IV, el 25% de los niños de 0 a 3 años presentan, al menos, un trastorno funcional, siendo mucho más frecuente incluso en menores de un año.

Los pacientes con trastornos funcionales digestivos presentan una menor calidad de vida, más ausencias al colegio o guardería, mayor ausencia materna al trabajo por enfermedad del niño y más visitas al médico que los niños de la misma edad sin trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI). Además, se objetiva una asociación familiar significativa, con aumento de la prevalencia de TFGI en padres de niños con estos trastornos. Estas asociaciones son debidas probablemente a una combinación de factores genéticos y ambientales que incluyen, entre otros, la respuesta de los padres a los síntomas del lactante, la dieta y la necesidad de atención médica.

En general, se trata de niños sanos con buena ganancia ponderal y en los que no subyace ninguna enfermedad de base. Una cuidadosa historia y exploración física es primordial para la valoración de estas entidades, pues carecen de marcadores biológicos específicos. Habitualmente se consideran alteraciones transitorias de un tracto digestivo en crecimiento, siendo frecuente la ansiedad familiar.

En estas edades, el niño es incapaz de informar de las náuseas y el dolor, y tampoco discrimina entre emoción y angustia física, por lo que el médico requiere de las interpretaciones de sus padres, quienes mejor conocen a su hijo, y de sus observaciones, lo que le permitirá diferenciar entre salud y enfermedad. Se debe realizar un diagnóstico y reconocer el impacto en la dinámica familiar.

G1. LACTANTE REGURGITADOR O REFLUJO GASTROESOFÁGICO FISIOLÓGICO

La regurgitación es el movimiento involuntario retrógrado del contenido gástrico fuera del estómago. Esta situación es común y está dentro de lo esperado en el comportamiento de lactante sano, por lo que puede ser considerada un proceso fisiológico.

Es el TFGI más frecuente en el primer año de vida y el segundo en menores de cuatro años tras el estreñimiento, y es debido a una dismotilidad gastrointestinal probablemente justificada por la inmadurez del lactante que, junto a la alimentación líquida con un volumen importante en una postura en decúbito, facilita la aparición de la sintomatología.

Aproximadamente el 50% de los menores de tres meses regurgita al menos una vez al día, con un pico de regurgitaciones a los 4-5 meses de vida y un descenso posterior hasta permanecer en menos del 5% de los lactantes al año de vida.

La diferencia entre las regurgitaciones y los vómitos se basa en que en los vómitos existe la participación de un reflejo del sistema nervioso central que involucra a los músculos, tanto esqueléticos como autónomos, que produce que el contenido gástrico se expulse con fuerza a través de la boca con movimientos coordinados del intestino delgado, el estómago, el esófago y el diafragma. En la rumiación, los alimentos son regurgitados, masticados y nuevamente deglutidos.

Cuando la regurgitación causa complicaciones (esofagitis, fallo de medro, problemas de alimentación, apnea obstructiva, enfermedad pulmonar, etc.) se denomina enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Los criterios Roma IV requieren la presencia de más de dos regurgitaciones al día durante más de tres semanas, sin presencia de las complicaciones referidas previamente, en un lactante entre 3 semanas y 12 meses aparentemente sano para llegar al diagnóstico de lactante regurgitador.

Tratamiento

La información a los padres sobre la benignidad del proceso y de su evolución natural, junto con el adiestramiento para la detección de signos o síntomas de alarma, es la base fundamental del tratamiento. También es necesario proporcionar un alivio afectivo y apoyo emocional adecuado al estrés parental.

No se recomiendan medidas posturales que favorezcan el vaciamiento gástrico y disminuyan las regurgitaciones, como el decúbito prono, debido a su relación con el síndrome de muerte súbita del lactante. Puede recomendarse mantener una posición erguida en brazos durante 20 o 30 minutos tras las tomas, pero la posición semitumbado en hamaquita no es efectiva y puede aumentar el reflujo.

Aunque la sobrealimentación puede ser causa de vómitos, existen pocos datos objetivos que demuestren que la fragmentación de tomas o el uso de tomas con bajo volumen mejoren la presencia de las regurgitaciones. No se recomiendan otras medidas dietéticas, pero en lactantes con escasa ganancia ponderal pueden añadirse cereales a las tomas para aumentar la densidad calórica de la toma y disminuir la sintomatología, aunque esta recomendacion se debe evitar en lactantes con sobrepeso.

Hasta en el 60% de los lactantes regurgitadores, son los padres o sus médicos los que recurren a fórmulas denominadas antirregurgitación o AR, que consisten en añadir agentes espesantes como harina de arroz, maíz, algarrobo o goma guar. Estas fórmulas se han demostrado efectivas en reducir el número de regurgitaciones, pero no tienen incidencia en el reflujo ácido medido por pHmetría esofágica. Por otro lado, el uso de fórmulas AR puede aumentar la ganancia ponderal de niños sin alteraciones de crecimiento por definición, y no existen estudios sobre las consecuencias nutricionales a largo plazo debido a una teórica malabsorción de minerales y micronutrientes asociadas al uso de estos agentes espesantes. Por todos estos motivos, su uso no debe generalizarse y debe realizarse con cautela y con seguimiento nutricional posterior.

En los lactantes, los síntomas de alergia a proteína de leche de vaca (APLV) pueden ser indistinguibles de los de ERGE. Por esa razón, podría considerarse el tratamiento empírico con una fórmula extensamente hidrolizada durante 2-4 semanas en lactantes regurgitadores alimentados con fórmula que presenten irritabilidad y/o algún signo de alarma, como puede ser el fallo de medro, para valorar la efectividad de la medida.

Múltiples estudios demuestran la falta de eficacia en el uso de inhibidores de la bomba de protones en lactantes con regurgitación o aquellos sospechosos de tener ERGE. Además, el tratamiento inhibidor de la bomba de protones puede estar asociado con efectos adversos, principalmente infecciones respiratorias y gastrointestinales. Tampoco hay evidencia de que el uso de medicación procinética o los antiácidos modifiquen la evolución natural de la entidad, por lo que deben evitarse por sus efectos secundarios.

G2. SÍNDROME DE RUMIACIÓN INFANTIL

La rumiación es la regurgitación habitual del contenido gástrico a la boca inducido y en ocasiones con un fin de autoestimulación. Como hemos referido antes, debe realizarse diagnóstico diferencial con las regurgitaciones o los vómitos.

Se trata de un raro trastorno que aparece entre los tres y los ocho meses de vida, caracterizado por contracciones repetidas de los músculos abdominales, diafragma y lengua, con regurgitación voluntaria del contenido gástrico hacia la boca, donde es nuevamente masticado y deglutido. El niño no experimenta disconfort previo a la regurgitación y los episodios no ocurren durante el sueño o mientras el niño está distraído y de forma habitual no responde a tratamientos para la ERGE o la regurgitación. Algunos autores defienden que el niño puede autoprovocarse el vómito para lograr autosatisfacción.

Aparece más frecuentemente en niños con retraso severo del neurodesarrollo y está en relación con deprivación afectiva materna. Por estas razones, a diferencia de otros trastornos funcionales, suele llevar asociado fallo de medro, fundamentalmente si el alimento es escupido.

El tratamiento fundamentalmente se basa en maniobras conductuales familiares y la corrección de eventuales deficiencias nutricionales. Una vez resuelto, generalmente no suele recurrir.

G3. SÍNDROME DE VÓMITOS CÍCLICOS (SVC)

Se define como la aparición de episodios de vómitos recurrentes, impredecibles, explosivos e inexplicables, separados por intervalos de completa salud.

Los datos sobre el curso clínico en bebés y niños pequeños son escasos, siendo la prevalencia anecdótica en menores de un año. La dificultad en el reconocimiento del síndrome conlleva a un intervalo de tiempo entre los síntomas y el diagnóstico de uno a tres años.

Clínica

Se caracteriza por episodios recurrentes de vómitos con un patrón estereotipado con respecto al tiempo de inicio (agudo) y duración (horas a días), acompañado de otros síntomas y signos como palidez y letargo, así como la ausencia de vómitos entre los episodios. Otras características frecuentes son la presencia de antecedentes personales o familiares de migraña, la naturaleza autolimitada de los ataques, síntomas asociados como náuseas, dolor abdominal, cefalea, mareo y fotofobia.

Por lo general, los episodios comienzan a la misma hora del día, generalmente durante la noche o a lo largo de la madrugada. La presentación clínica y la duración de los episodios tiende a ser similar de forma individual en cada paciente. La duración suele ser inferior a 48 horas, pero puede alargarse hasta 10 días y finaliza de forma aguda igual que como se inició. Una vez que se inicia el episodio, alcanza su máxima intensidad durante las primeras horas y la frecuencia con la que aparecen los vómitos tiende a disminuir, aunque las náuseas desaparecen al terminar el episodio. La recuperación se produce de forma más precoz si no se han producido alteraciones hidroelectrolíticas.

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de la NASPGHAN requieren episodios estereotipados en cada paciente en cinco ocasiones o, al menos, tres episodios en los últimos seis meses con más de cuatro vómitos por hora durante al menos una hora con normalidad entre los episodios. Los criterios Roma IV son menos estrictos y consideran solamente la presencia de dos o más episodios, pero han sido criticados por la posibilidad de una menor especificidad.

Dada la imposibilidad que los lactantes tienen para comunicar la presencia de náuseas, estas han sido eliminadas de los nuevos criterios Roma.

En lactantes cobra más importancia el despistaje de enfermedades metabólicas (trastornos de la β-oxidación de los ácidos grasos, MELAS, enfermedades mitocondriales, etc.) o estructurales (malrotación, obstrucción ureteropélvica) que pueden presentarse con episodios agudos recurrentes, por lo que se recomienda realizar estudio metabólico y radiológico antes de establecer el diagnóstico de SVC.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es reducir la frecuencia y gravedad de los episodios y establecer un protocolo de actuación durante el episodio, tanto durante el ingreso hospitalario como en su domicilio.

En los episodios agudos es necesario soporte hidroelectrolítico con sueros glucosados hasta 1,5 veces las necesidades basales. Suelen utilizarse medicaciones antieméticas, fundamentalmente ondansetron, que, precozmente, puede disminuir los síntomas, pero no aborta el episodio. En caso de escasa respuesta, pueden utilizarse medicaciones sedantes como benzodiacepinas. La alimentación debe reiniciarse tan pronto como cese el episodio.

La prevención es el objetivo para los pacientes que padezcan episodios frecuentes, graves y prolongados. Se deben buscar las situaciones que desencadenan los episodios con el fin de evitarlos (ayuno prolongado, falta de sueño, factores estresantes, etc.). En niños menores de cinco años, los medicamentos de primera línea como tratamiento de mantenimiento son la ciproheptadina o el pizotifeno. Existe escasa evidencia para el uso de medicación coadyuvante como coenzima-Q, carnitina o riboflavina.

G4. CÓLICO INFANTIL

El cólico es un proceso fisiológico del lactante que se manifiesta como un llanto que alcanza su máxima intensidad entre las cuatro y seis semanas de vida, disminuyendo a partir de la semana 12, no estando bien definido lo que se considera un patrón normal. Pese a ser una situación normal en el desarrollo neuromadurativo, es atribuido de forma habitual a causas gastrointestinales. Aunque no existe unanimidad en su definición, se caracterizan por episodios paroxísticos de irritabilidad y llanto en lactantes menores de cuatro meses de edad, que aparecen y terminan de forma súbita sin causa obvia y que ocurren con más frecuencia por las tardes y noches. Clásicamente se han utilizado las reglas de Wessel para su diagnóstico (episodios paroxísticos de llanto e irritabilidad durante más de tres horas al día, más de tres días a la semana y por más de tres semanas de duración); sin embargo, los nuevos criterios Roma IV cambian esta definición debido a que la duración es arbitraria, siendo difícil de cuantificar la duración

y la intensidad de los episodios. Además, hay pocos estudios que hayan evaluado si los episodios de llanto por cólico comienzan repentinamente o tienen características anormales. Por estos motivos y por la preocupación que los padres tienen por no poder calmar a su hijo, importándoles menos la duración del llanto, la valoración de un patrón temporal queda reservado a estudios de investigación.

La falta de consenso en la definición del cólico hace que sea difícil establecer la prevalencia real, que varía entre el 3 y el 28%. En estudios poblacionales, el cambio de criterios diagnósticos en Roma IV no parece aumentar la prevalencia de la enfermedad, pese a no considerar el tiempo de llanto.

Seguimos sin conocer la causa de los cólicos del lactante, enumerándose diversos factores etiológicos implicados:

- Psicológicos: inducidos por determinados factores como tensiones familiares o una inadecuada interacción entre padres y niños. Parece que la importancia atribuida al llanto puede estar condicionada por la percepción de los padres ante la inconsololabilidad.
- Microbiota: expresada como disbiosis intestinal influida por la colonización precoz, la producción y regulación de los ácidos biliares y la inmadurez del sistema nervioso entérico.
- Gastrointestinales: debido a la asociación con alergia a proteínas de leche de vaca, la presencia de aerocolia o por la presencia de determinadas hormonas intestinales como motilina y prostaglandinas que pueden producir aumento de la motilidad intestinal. Existe escasa evidencia de la relación del reflujo gastroesofágico o la intolerancia a la lactosa como causa del llanto en el lactante.
- Inmadurez neurológica: debido a la influencia del sistema vegetativo, las últimas investigaciones intentan establecer la presencia de una modulación del sistema nervioso entérico durante el periodo perinatal dependiendo de determinados estímulos dietéticos, inflamatorios o infecciosos.

Evaluación clínica

La piedra angular del diagnóstico de los cólicos del lactante es una historia clínica estructurada con especial hincapié en las interacciones entre los padres y el niño y una exploración clínica completa.

En solo el 5% se identifica una enfermedad orgánica. Un llanto inconsolable, prolongado, que aparece tras las tomas, acompañado de gestos faciales, la presencia de distensión abdominal con aumento de gas o las piernas flexionadas no son indicativos de dolor orgánico o enfermedad por sí solos.

Una historia clínica compatible, junto con una exploración clínica normal en un lactante de apariencia sana que muestra episodios paroxísticos de llanto inconsolable, hace que no se requieran nuevas pruebas diagnósticas. Es frecuente que haya momentos en los que el llanto y la hipertonía disminuya y el bebé permanezca quejoso.

Pronóstico

Aunque es considerado un proceso fisiológico y benigno, la falta de comprensión hacia el estrés parental puede implicar complicaciones a corto plazo, ya que se ha

relacionado con aumento del riesgo de depresión materna, retirada temprana de la lactancia materna o abuso infantil.

Varios estudios han relacionado la presencia de cólico en la infancia con problemas de comportamiento a largo plazo (trastornos del sueño, mayor agresividad, problemas de atención o dificultades de aprendizaje), trastornos funcionales digestivos tipo dolor abdominal, migraña o atopia y asma.

Tratamiento

El manejo primordial consiste en tranquilizar a los padres y establecer empatía con la ansiedad establecida. Es necesario explicar que el llanto en el lactante es una forma de expresión y que no siempre está asociado a dolor, es un proceso autolimitado y no es consecuencia de una mala práctica, y no se debe discutir sobre otros diagnósticos ya descartados con una anamnesis y exploración meticulosa. Es probable que después de esta aproximación el niño siga llorando, pero los padres cambien la percepción del llanto.

Las maniobras suaves, con masajes y con balanceo rítmico en un ambiente tranquilo, pueden calmar el dolor que probablemente se reanude al detenerlo. De esta manera puede reforzarse también el vínculo madre/padre-hijo.

En el caso de sospecha de alergia a proteínas de leche de vaca (APLV), la evidencia sugiere que, en los lactantes alimentados con leche materna, la retirada de la dieta de la madre de leche y derivados convenientemente suplementada con calcio y micronutrientes puede ser beneficiosa e inducir una reducción de los cólicos; otros autores defienden el uso de dietas hipoalergénicas con retirada de leche, gluten y huevos en el caso de que los hubiesen ingerido. En los bebés alimentados con fórmula, los síntomas del cólico pueden mejorar después de utilizar un hidrolizado de proteínas, y no se recomienda el uso de fórmulas de soja. Generalmente, la respuesta aparece en las primeras 48 horas; si esta no apareciese, no se debe continuar con dietas restrictivas. No se recomienda el uso de fórmulas sin lactosa en pacientes con cólico.

El uso de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (10^8UFC/día durante 21 días) produce mejoría clínica y reduce el tiempo de llanto comparado con un grupo control (placebo), estos cambios se observan en lactantes alimentados al pecho. No se han obtenido los mismos datos con otros probióticos y existen datos similares de la efectividad de mezclas de simbióticos, pero los datos son escasos.

Ninguna medicación se ha mostrado efectiva para el tratamiento del cólico. La simeticona no es más efectiva que el placebo y el uso de espasmolíticos se ha abandonado por sus numerosos y graves efectos adversos. La sacarosa puede favorecer un efecto transitorio en el llanto del niño con cólico, y el efecto calmante está disminuido en los niños con cólicos con respecto a niños con llanto por otro motivo, posiblemente por disregulación del sistema opioide endógeno.

Existe poca evidencia con respecto al uso de terapias alternativas en el tratamiento del cólico. Una revisión Cochrane concluye que no existe evidencia para el uso de terapias como la osteopatía o la quiropráctica y que no puede establecerse su seguridad. Con respecto al uso de hierbas aromáticas como el hinojo, la melisa o la camomila, podrían tener un efecto beneficioso en la reducción del llanto, aunque

podrían comprometer nutricionalmente al lactante si se sustituyen de forma prolongada estas bebidas por la leche materna o fórmula de inicio. No debería utilizarse el anís estrellado por el riesgo de toxicidad neurológica.

G5. DIARREA FUNCIONAL

El número de deposiciones consideradas normales disminuye con la edad, desde las deposiciones posprandiales del recién nacido hasta aproximadamente una deposición diaria en los mayores de cuatro años.

La diarrea funcional, conocida previamente como diarrea crónica inespecífica, puede ser considerada la primera causa de diarrea en menores de tres años, presentándose hasta en el 6% de los lactantes.

Los nuevos criterios de Roma IV aumentan el número de deposiciones diarias de tres a cuatro ya que aproximadamente el 10% de los niños menores de tres años presenta más de tres deposiciones al día y han retirado el criterio de ausencia de deposiciones nocturnas, síntoma de alarma en diarrea de niños mayores, ya que el 25% de los lactantes puede tener deposiciones por la noche. Debe haber evidencia de la no existencia de fallo de medro si se aportan las calorías adecuadas. El niño parece tranquilo por la defecación de heces sueltas y el síntoma se resuelve espontáneamente en la edad escolar.

Patogenia

Se considera que los factores nutricionales podrían participar en la patogenia de la diarrea, implicándose la sobrealimentación, el consumo excesivo de líquidos, el consumo de zumo de frutas, la ingesta de carbohidratos con escasa ingesta de grasas e ingesta excesiva de sorbitol.

También se citan otros mecanismos etiopatogénicos como el aumento de prostaglandinas, el exceso de sales biliares en heces, la alteración de la motilidad intestinal como en el síndrome postenteritis, las alergias alimenticias o el uso previo de antibióticos y laxantes.

Se han descrito alteraciones en el patrón duodenal de los complejos motores migratorios que no varían al instilar glucosa en el duodeno, lo que daría un tiempo de tránsito intestinal corto. La evaluación de niños con diarrea crónica incluye identificar factores que pueden causar o incrementar la diarrea, como infecciones entéricas, laxantes, antibióticos o dieta.

Evaluación clínica

La historia clínica es fundamental para la valoración de una posible diarrea funcional.

Se presenta entre el año y los cinco años en niños aparentemente sanos, sin presencia de otros síntomas digestivos, y pueden presentar a lo largo de la evolución episodios de deposiciones normales, incluso estreñimiento y episodios de diarrea que suelen coincidir con infecciones víricas o situaciones de estrés.

Las deposiciones pueden variar a lo largo del día, generalmente con disminución progresiva de la consistencia, característica que puede aparecer incluso dentro de la

misma defecación y aparecen con frecuencia alimentos visibles no digeridos, fundamentalmente vegetales o moco.

Estos niños no presentan alteraciones en el transporte del intestino delgado, ni en la secreción de agua y electrolitos, ni en la absorción de glucosa, y no presentan esteatorrea.

Por definición, no debe existir fallo de medro, pero el uso de dietas laxantes, generalmente hipocalóricas, con alto contenido en hidratos de carbono y bajo en grasas, puede perpetuar o incrementar la diarrea y comprometer nutricionalmente al lactante.

Diagnóstico

El diagnóstico de esta entidad es clínico, una vez excluidas otras patologías que cursen con diarrea.

Se deberá excluir una infección entérica (incluida la infección por *Clostridium difficile* o parasitarias como giardiasis) y del tracto urinario, la utilización de laxantes y el uso de antibioterapia de repetición por otros procesos infecciosos o procesos virales de repetición que pueden ir acompañados de diarrea.

Tratamiento

No es necesaria ninguna intervención médica, ya que es un proceso autolimitado con resolución espontánea. Es necesario informar a los padres de nuestra impresión diagnóstica, aconsejar una dieta equilibrada y evitar los factores desencadenantes.

Es importante valorar la ingesta de zumos de frutas, evitar dietas hipocalóricas ricas en hidratos de carbono que pueden perpetuar la diarrea y favorecer la presencia de fallo de medro y evitar dietas de eliminación de determinados alimentos que pueden comprometer nutricionalmente al lactante.

La dieta deber ser completa y variada, reduciendo o eliminando los jugos de frutas con alto contenido en fructosa y en sacarosa (guisantes y zanahorias) y otros carbohidratos osmóticamente activos que contengan sorbitol. Se debe liberalizar el contenido de grasa al 35-50% de las calorías totales, ya que dietas bajas en grasas en el periodo preescolar se han relacionado con mayores tasas de obesidad en edades posteriores.

El uso de probióticos ha demostrado que en ocasiones puede tener efectos beneficiosos, teniendo experiencias beneficiosas con el uso de *Saccharomyces boulardii.*

G6. DISQUECIA INFANTIL

Los lactantes que presentan esta alteración realizan esfuerzos durante minutos, con gritos, llantos, rubicundez facial o incluso cianosis al intentar defecar. Estos episodios se presentan unos 10-20 minutos antes de la deposición y pueden realizar deposiciones blandas varias veces al día.

Se produce por la incapacidad de coordinar el aumento de la presión intraabdominal previo a la defecación con la relajación del suelo pélvico y del esfínter anal.

Los síntomas en la mayor parte de los lactantes comienzan en los primeros meses de vida y generalmente se resuelven de forma espontánea unas semanas más tarde.

La prevalencia de este trastorno es relativamente más baja que otros trastornos funcionales y representa aproximadamente el 2,4% de los menores de un año, siendo más frecuente en edades más precoces; sin embargo, puede ser una entidad infradiagnosticada por su desconocimiento, ya que en ocasiones se relacionan los síntomas con la presencia de estreñimiento o cólicos.

Se debe realizar una historia en la que se incluya la dieta y una exploración exhaustiva que debe incluir el examen rectal para excluir las anormalidades anorrectales, no siendo necesaria la realización de pruebas complementarias.

Tratamiento

Como el resto de los trastornos funcionales, una adecuada información a los padres de la benignidad del cuadro y de su resolución espontánea es suficiente como tratamiento.

De forma habitual, los padres intentan aliviar la molestia de su hijo estimulando el ano con el termómetro, un supositorio o, incluso, sondas rectales, ya que este procedimiento suele desencadenar la relajación anal y la defecación con resolución de la sintomatología. Sin embargo, esta actitud, que puede llegar a estar incluso recomendada por el profesional que desconoce este trastorno, perpetúa el cuadro al no permitir al lactante conseguir esta coordinación necesaria para realizar deposición de forma espontánea.

Es necesario evitar tratamientos laxantes innecesarios si no se establece el diagnóstico de estreñimiento funcional.

G7. ESTREÑIMIENTO FUNCIONAL

El estreñimiento funcional (EF) es a menudo el resultado de repetidos intentos de retención voluntaria de heces por un niño, que intenta evitar la defecación desagradable debido a temores asociados con la evacuación.

Una actitud evitando la defecación conlleva a la retención de heces y en consecuencia el colon va a absorber más agua, conformando heces duras. Los cambios de dieta pueden inducir la formación de heces duras y secas y con ello defecaciones dolorosas. En niños pequeños, el inicio del estreñimiento puede coincidir con el momento de retirar el pañal y en otras ocasiones el no utilizar un reductor del baño y la falta de un soporte que le facilite al niño aumentar la presión abdominal.

Evaluación clínica

El EF es un diagnóstico clínico que se realiza con una historia y exploración física característica. Las conductas de retención fecal provocan deposiciones grandes que pueden producir fisuras, especialmente en los primeros años de vida. Las defecaciones dolorosas producen un retraso en la defecación, que en ocasiones conlleva a sangrados rectales. También puede aparecer incontinencia fecal con encopresis en niños pequeños con una gran masa fecal.

El diagnóstico diferencial del estreñimiento en la infancia incluye obstrucciones anatómicas, enfermedad de Hirschsprung, problemas en la columna vertebral y alteraciones metabólicas o neuroentéricas. Una eliminación de meconio pasadas las

primeras 24 horas de vida, si se acompaña con sintomatología digestiva, nos obliga a descartar una enfermedad de Hirschsprung.

Tratamiento

En los lactantes, el tratamiento es más efectivo cuanto antes se inicie y cuanto menos tiempo presente la sintomatología. La adquisición de hábitos defecatorios en el niño pequeño es el primer paso en el tratamiento, para conseguir que el niño defeque sin miedo. Los tratamientos deben conseguir ablandar las heces y asegurar la defecación indolora.

Se ha valorado el papel de la alergia a proteínas de leche de vaca en aquellos lactantes con fracaso del tratamiento con laxante.

La mayor parte de los expertos consideran que se debe administrar un laxante a diario como polietilenglicol, lactulosa o leche de magnesio. En niños preescolares, en ocasiones es necesario incentivar positivamente para que tenga éxito la adquisición de un hábito defecatorio.

RESUMEN

Las alteraciones funcionales gastrointestinales del lactante y preescolar incluyen una combinación variable de síntomas según la edad que no se pueden explicar por alteraciones bioquímicas ni estructurales.

La prevalencia de estos trastornos como motivo de consulta en la edad pediátrica es muy alta, siendo la patología predominante en consultas especializadas de gastroenterología infantil.

Los síntomas de estos trastornos están acompañados de un desarrollo neuromadurativo y ponderoestural normal, y en ocasiones pueden surgir respuestas conductuales desadaptativas a estímulos internos o externos. La expresión clínica varía con la edad y la etapa del desarrollo del individuo, especialmente con respecto al desarrollo fisiológico, autonómico, afectivo e intelectual.

Para explicar su origen se considera el modelo biopsicosocial y en el momento actual, para la clasificación y normalización de las definiciones de cada entidad, se utilizan los llamados criterios de Roma IV.

Una cuidadosa historia y exploración física es primordial para la valoración de la entidad, pues carecen las diferentes entidades de marcadores biológicos específicos.

En el abordaje terapéutico es necesario reconocer el impacto de los síntomas en las emociones del paciente y de la familia y valorar la alteración de la calidad de vida que pueden acarrear. La dificultad para expresar la sintomatología por parte de los lactantes hace que sea necesario extrapolar sensaciones de disconfort o dolor expresados por sus cuidadores.

Un abordaje social con reforzamiento de la benignidad del cuadro, la explicación de la historia natural de la enfermedad y de la búsqueda de signos de alarma que hagan variar nuestra actitud ante el cuadro clínico suele ser suficiente para garantizar un tratamiento adecuado y evita pruebas innecesarias, que aumentan la alteración de la calidad de vida y el impacto económico en el sistema de salud.

Este artículo proporciona una descripción, evaluación, un análisis de cada FGID que afecta al grupo de edad de recién nacidos y niños pequeños.

BIBLIOGRAFÍA

- Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. Gastroenterology. 2016; S0016-5085(16)00182-7.
  Criterios Roma IV para el diagnóstico de trastornos funcionales digestivos en lactante y preescolar.
- Dryl R, Szajewska H. Probiotics for management of infantile colic: a systematic review of randomized controlled trials. Arch Med Sci. 2018; 14(5): 1137-43.
- Li BU, Lefevre F, Chelimsky GG, Boles RG, Nelson SP, Lewis DW, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008; 47(3): 379-93.
- Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 66(3): 516-54.
- Rouster AS, Karpinski AC, Silver D, Monagas J, Hyman PE. Functional gastrointestinal disorders dominate pediatric gastroenterology outpatient practice. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016; 62(6): 847-51.
- Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 58(2): 258-74.
- Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, Chouraqui JP, Cokura F, et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; 61(5): 531-7.
- Vandenplas Y, Gutiérrez-Castrellón P, Velasco-Benítez C, Palacios J, Jaén D, Ribeiro H, et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. Nutrition. 2013; 29(1): 184-94.
- Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. Functional gastrointestinal disorders in infancy: impact on the health of the infant and family. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019; 22(3): 207-16.
- Zeevenhooven J, Browne PD, L'Hoir MP, de Weerth C, Benninga MA. Infant colic: mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018; 15(8): 479-96.

Trastornos funcionales del niño mayor 9

M. Juste Ruiz, J. Valverde Fernández, E. Román Riechmann

Los trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI) son definidos en la actualidad como un grupo de trastornos clasificados por síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes en relación con una combinación de alteraciones en la motilidad, sensibilidad visceral, inmunidad mucosa, microbiota intestinal y procesamiento del sistema nervioso central.

Para caracterizar estos trastornos, ante la carencia de marcadores biológicos objetivos, solo pueden utilizarse síntomas, encuadrándolos en subgrupos sintomáticos mediante lo que en su conjunto se han venido a denominar "criterios Roma". Los criterios Roma IV publicados en 2016 constituyen la 4ª versión en 20 años (3ª para los criterios pediátricos). Estos criterios se han desplazado desde el consenso de expertos a la evidencia basada en el conocimiento científico y se denominan "Trastornos de la interacción cerebro-intestino". En el grupo de mayores de cuatro años se definen como nuevos trastornos las náuseas y vómitos funcionales, síntomas aislados observados en pacientes sin dolor abdominal, y se elimina como criterio diagnóstico la ausencia de enfermedad orgánica que explique los síntomas, considerándose como tal que "los síntomas no pueden atribuirse a otra enfermedad, después de una evaluación médica adecuada", criterio común a todos los trastornos. Se contempla, además, la posibilidad de coexistencia de más de un trastorno funcional y alguna otra enfermedad.

En la actualidad se considera, para explicar su origen, el modelo biopsicosocial, que integraría los múltiples componentes biológicos y psicosociales de los TFGI a través de una compleja interacción entre factores de vulnerabilidad genética, ambientales, psicológicos y psicosociales que, junto con experiencias tempranas en la vida, configurarían la habilidad del sistema nervioso central (SNC) y entérico (SNE) para adaptarse a los cambios fisiológicos o de estrés. El agrupamiento de casos familiares puede estar determinado también por factores ambientales comunes y aprendizaje de conductas. Un TFGI sería, pues, el producto de las interacciones entre factores psicosociales y una fisiología intestinal alterada a través del eje cerebro-intestino, con una comunicación bidireccional entre el sistema nervioso entérico y el central, ligando los centros emocionales y cognitivos del cerebro con las funciones intestinales periféricas. A este eje se incorpora la microbiota intestinal, que interacciona no solo con las células intestinales locales y con el sistema nervioso entérico, sino también con el cerebro a través de diversos mecanismos como la modulación de la barrera intestinal, la producción de neurotransmisores locales y la activación inmune de la mucosa.

Dentro de este modelo, una función intestinal alterada implicaría alteraciones en el procesamiento central de las señales de dolor del intestino, con una hipersensibilidad visceral y/o una posible disregulación inmune mucosa y microbiana. En este sentido se ha considerado como prototipo el síndrome de intestino irritable, siendo el trastorno más ampliamente estudiado y todavía con una fisiopatología discutida.

TABLA I. Trastornos gastrointestinales funcionales: niño y adolescente.

H1. Trastornos de náuseas y vómitos funcionales
H1a. Síndrome de vómitos cíclicos
H1b. Náuseas funcionales y vómitos funcionales
H1c. Síndrome de rumiación
H1d. Aerofagia
H2. Trastornos de dolor abdominal funcional
H2a. Dispepsia funcional
H2b. Síndrome del intestino irritable
H2c. Migraña abdominal
H2d. Dolor abdominal funcional no especificado
H3. Trastornos funcionales de la defecación
H3a. Estreñimiento funcional
H3b. Incontinencia fecal no retentiva

Tomado de: Hyams JS, et al. 2016.

En general, todos estos trastornos se asocian a una gran variabilidad en la práctica clínica, aunque una historia clínica cuidadosa y una exploración física exhaustiva, descartando la presencia de síntomas y signos de alarma, son las principales herramientas para la orientación diagnóstica y el abordaje terapéutico.

Para su revisión se ha mantenido la clasificación de los criterios Roma IV (Tabla I), omitiendo el estudio de los trastornos de la defecación, que se abordan en otro capítulo.

VÓMITOS CÍCLICOS

El término síndrome de vómitos cíclicos (SVC) se utiliza para denominar un trastorno idiopático caracterizado por crisis de vómitos recurrentes, estereotipados para cada paciente, con periodos intercríticos en los que la situación clínica es similar a la que previamente presentaba el paciente, y no de normalidad clínica como se consideraba anteriormente.

Su prevalencia se estima entre el 0,2-1 o 2% de la población según las series revisadas. La edad media de comienzo se encuentra entre los 3 y los 10 años, sin predominio de género, y, aunque se creía que era una entidad propia de la edad pediátrica, recientemente el diagnóstico de SVC en adultos está aumentando.

Si el cuadro de vómitos se acompaña de dolor abdominal se deberían considerar diagnósticos distintos como son la migraña abdominal y algunos otros.

Generalmente, aunque no siempre, las crisis comienzan por la acción de un agente desencadenante; entre ellos se incluyen el chocolate, queso y glutamato monosódico y, aunque se han descrito crisis tras la ingestión de soja, proteínas de leche de vaca y clara de huevo, su relación con el SVC es incierta.

En su evaluación clínica hay que tener presente que, en líneas generales, las crisis suelen comenzar de madrugada y algunos pacientes refieren un pródromos que es muy variable. La duración media de los episodios es de 24-48 horas, aunque se pueden prolongar en el tiempo. En los episodios de SVC es importante considerar que las crisis, dentro de un determinado paciente, son muy similares en cuanto al

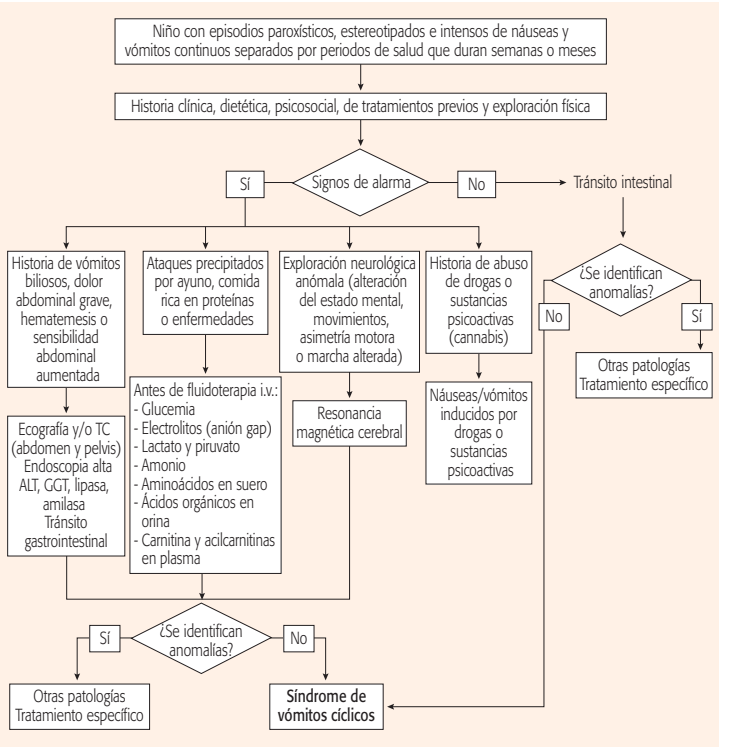


FIGURA 1. Algoritmo Roma IV. Vómitos cíclicos. *(Modificado de: Di Lorenzo, 2016)*.

intervalo de tiempo sin crisis, duración de las mismas, número de vómitos e incluso momento de comienzo del cuadro.

Para el diagnóstico, que suele demorarse en el tiempo hasta una edad media de nueve años, es necesario cumplir todos los criterios durante los dos meses previos (Tabla II).

Igualmente es importante descartar patologías orgánicas tanto del tracto digestivo como del sistema nervioso central. En todos los casos en los que no se detecta una causa orgánica, sobre todo en los pacientes de menor edad, hay que descartar la posibilidad de que exista una enfermedad metabólica subyacente, por lo cual se debe realizar una toma de muestras de forma previa a la instauración de la fluidoterapia y/o el tratamiento farmacológico. En adolescentes hay que considerar el que el cuadro sea secundario al uso de cannabis (síndrome de hiperemésis por cannabis) (Fig. 1).

Los tratamientos pueden clasificarse en:

- De soporte: durante la crisis, tienen el objetivo de mejorar los síntomas y lo habitual es iniciar el aporte de líquidos y electrolitos por vía endovenosa y administración de antieméticos como el ondansetron (antagonista del receptor de la

TABLA II. Criterios diagnósticos Roma IV para trastornos funcionales gastrointestinales del niño y adolescente: náuseas y vómitos funcionales.

Síndrome de vómitos cíclicos*	Náusea funcional*	Vómito funcional*	Síndrome de rumiación*	Aerofagia*
Debe incluir todo lo siguiente: - Existencia de dos o más periodos de náusea intensa y constante y vómitos paroxísticos que duran de horas a días en un periodo de 6 meses - Los episodios son estereotipados en cada paciente - Los episodios están separados por semanas o meses con retorno entre ellos a la salud basal	Debe incluir todo lo siguiente durante los últimos 2 meses: - Náusea molesta como síntoma predominante, al menos dos veces por semana y, generalmente, no relacionado con las comidas - No asociada consistentemente con vómitos	Debe incluir todo lo siguiente durante los últimos 2 meses: - Media de 1 o más episodios de vómitos a la semana - Ausencia de vómitos autoinducidos o de criterios de trastorno de la conducta alimentaria o de rumiación	Debe incluir todo lo siguiente durante los últimos 2 meses: - Regurgitación, masticación y nueva deglución o expulsión de la comida de forma repetida que: · Comienza justo tras la ingestión alimentaria · No ocurre durante el sueño - Ausencia de arcadas - Debe descartarse un trastorno de la conducta alimentaria	Debe cumplir todo lo siguiente durante los últimos 2 meses: - Deglución excesiva de aire - Distensión abdominal que aumenta durante el día - Eructos repetidos y/o aumento de la flatulencia

**Criterio común a todos: tras una evaluación médica apropiada, los síntomas no pueden ser atribuidos a otra situación.*
Tomado de: Hyams JS, et al. 2016.

5-hydroxitriptamina). En ocasiones se indican sedantes, como la difenildramina o el lorazepam, y analgésicos. En algunos pacientes, aun sin enfermedad metabólica comprobada, el uso de algunos cofactores como la co-enzima Q10, la riboflavina y la L-carnitina pueden colaborar a la mejoría clínica.

- Abortivo: durante el pródromos, con el fin de prevenir o atenuar el ataque. Esto se consigue si hay datos prodrómicos y si las crisis suelen ser leves o moderadas. Se puede utilizar sumatriptán intranasal o subcutáneo o aprepitant por vía oral.
- Profiláctico: de forma continuada para evitar los episodios. Se reserva para pacientes con episodios frecuentes o graves o de larga duración. Las guías NASPGHAN preconizan el uso de la ciproheptadina en menores de cinco años y la amitriptilina en los mayores de esta edad como tratamiento de primera línea, y se reserva como segunda línea de tratamiento el propanolol a todas las edades.

Hay otros dos aspectos importantes en su manejo como son los cambios en el estilo de vida y en la dieta. Incluyen establecer una buena higiene del sueño y evitar los desencadenantes si se conocen, realizar comidas regulares evitando el ayuno e incluso administrar suplementos de carbohidratos de lenta liberación. Igualmente, parece adecuado evitar los alimentos definidos como posibles factores de inicio de las crisis (chocolate, glutamato...) y la cafeína. Los tratamientos alternativos como terapia conductual e incluso acupuntura en ocasiones consiguen controlar los síntomas, sobre todo si las crisis se relacionan con eventos estresantes ambientales.

NÁUSEAS Y VÓMITOS FUNCIONALES

Tanto la náusea funcional (NF), definida como la sensación desagradable de vómito inminente, como los vómitos funcionales (VF) se pueden presentar de forma independiente o en combinación. Tienden a formar parte del cuadro clínico de otros TFGI, pero se pueden presentar de forma aislada. Son entidades cuya frecuencia en la edad pediátrica es desconocida (se ha cifrado en un 1% de la población) y son más frecuentes en adolescentes. En base a la experiencia clínica, se incluyen entre los TFGI desde los criterios Roma IV y, al no formar el dolor parte del cuadro clínico, se han considerado entidades distintas a la dispepsia funcional.

La valoración clínica de estos cuadros se debe hacer de forma independiente; así, en la náusea funcional hay dos hechos muy característicos, que son el que no se acompaña de dolor abdominal y que no suele guardar relación con las comidas.

En los vómitos funcionales es característico que los síntomas suelen producirse a la misma hora, de forma que hay niños que si se levantan una vez ha pasado la hora en que se suelen presentar, con frecuencia ya no aparecen.

El diagnóstico de certeza es difícil, sobre todo si se tiene en cuenta que son manifestaciones iniciales de un gran número de situaciones clínicas, como pueden ser los efectos de fármacos y toxinas, los trastornos de la motilidad gastrointestinal, alteraciones del sistema nervioso central o autonómico y problemas emocionales como cuadros de ansiedad. Dado que no existen biomarcadores conocidos que avalen el diagnóstico, este se hace sobre bases clínicas. Para poderlo incluir en estos epígrafes (NF y VF) es necesario cumplir todos los criterios durante los dos meses previos (Tabla II).

En general, en los casos de NF se suele asociar algún vómito, pero si los vómitos son muy frecuentes se deben sospechar otras entidades, como alteraciones del SNC, alteraciones anatómicas gastrointestinales, gastroparesias y pseudoobstrucción intestinal.

Las pruebas complementarias no son de gran utilidad y deben ir muy encaminadas a descartar otras entidades. La endoscopia no está indicada en estos pacientes, sobre todo en ausencia de vómitos, ya que se ha referido que en el 98% de los casos es normal. En el diagnóstico diferencial no hay que olvidar el síndrome de taquicardia ortostática postural, que se debe a una disregulación del sistema nervioso autónomo y en el que, además de la taquicardia, puede haber náuseas y vómitos como parte del propio síndrome.

Para su tratamiento no se han comprobado tratamientos eficaces, ni para cada cuadro clínico por separado (NF y VF), ni para aquellos casos en que se producen de forma conjunta. Se han utilizado los antidepresivos tricíclicos, sobre todo la amitriptilina, y se ha referido cierta mejoría hasta en el 50% de casos. Igualmente se han prescrito terapias antimigrañosas que, si bien parecen eficaces en el síndrome de vómitos cíclicos, en el NF y VF su eficacia es muy dudosa. Con mayor frecuencia se ha utilizado la ciproheptadina y, en más raras ocasiones, los derivados de los leucotrienos. La estimulación gástrica, incluso con la colocación de marcapasos intragástrico, ha ofrecido resultados variables, probablemente en relación con la existencia de algún grado de falta de acomodación gástrica. Hay estudios recientes con electroestimuladores percutáneos, menos invasivos y con resultados prometedores. Se han referido mejoras con el establecimiento de terapias conductuales e incluso con la hipnosis.

SÍNDROME DE RUMIACIÓN

La rumiación se define como la regurgitación repetida sin esfuerzo ni náuseas previas, que comienza a los pocos minutos del comienzo de la comida y no se produce durante el sueño. El alimento refluido puede ser masticado y deglutido posteriormente o bien ser eliminado por la boca.

La prevalencia del síndrome de rumiación (SR) es desconocida, entre otros motivos porque pasa inadvertido para los padres. Se pensaba que su presentación era casi exclusiva en adolescentes, sobre todo en mujeres, y por esta razón se llamaba "síndrome de rumiación del adolescente", pero hoy se sabe que, aunque con menor frecuencia, se puede dar a cualquier edad, por lo que se denomina síndrome de rumiación.

El comienzo de los hechos suele ser la contracción voluntaria e inadvertida de los músculos abdominales e intercostales que genera un aumento de la presión intragástrica, lo que se acompaña de una apertura del esfínter esofágico inferior (EEI), permitiendo el paso al esófago del contenido gástrico. También se ha sugerido que esta contracción ocasionaría el desplazamiento de la unión esofagogástrica al tórax y esto permitiría la regurgitación voluntaria. Los estudios manométricos gastroduodenales han permitido concluir que en los periodos de ayuno o posprandiales los trazados son normales, pero en los momentos de aumento de presión intraabdominal y/o intragástrica hay un aumento de ondas "r" simultáneas en otras zonas altas del tubo digestivo.

En su presentación clínica con frecuencia hay un episodio desencadenante de la aparición de los síntomas, que puede ser de orden físico, como un proceso infeccioso

intercurrente que no se termina de resolver, o bien de orden psicológico o trauma psicosocial. Se puede dar asociado a muchas enfermedades neuropsiquiátricas como déficit de atención, depresión, trastornos obsesivo compulsivos, ansiedad, retrasos del desarrollo...

Previamente, y así lo contemplaban los criterios Roma III, se consideraba que los episodios no se acompañaban de dolor, pero la realidad es que son las molestias altas (pirosis, sensación de plenitud) las que desencadenan los episodios, con la subsiguiente aparición de los síntomas. Los episodios de rumiación pueden tener una frecuencia variable y producirse desde después de cada comida hasta una vez a la semana. Se pueden acompañar de síntomas tanto digestivos (dolor abdominal, náusea, pirosis, meteorismo) como extradigestivos (cefalea, mareos, trastornos del sueño).

Para su diagnóstico (Tabla II) no es necesario el criterio de que no hayan mejorado los síntomas tras el tratamiento antirreflujo. En ocasiones la visualización directa del episodio lleva al diagnóstico sin necesidad de realizar pruebas complementarias. El diagnóstico diferencial se debe establecer con otros procesos digestivos, aunque el hecho que define la rumiación, presentación al principio de la comida, no lo suelen compartir las otras entidades, como reflujo gastroesofágico, acalasia, gastroparesia y algunos trastornos funcionales, así como trastornos de la conducta alimentaria tipo bulimia.

El tratamiento es complejo por la posible naturaleza multifactorial del problema y debería dirigirse a modificar el mecanismo que lo inicia, la contracción muscular voluntaria, mediante técnicas de relajación y reeducación de los músculos abdominales. Ningún tratamiento se ha mostrado lo suficientemente eficaz para avalar su recomendación. Se ha utilizado el baclofeno (antagonista de los receptores GABA), que aumentaría el tono del EEI y de esta forma la presión a vencer desde la cavidad gástrica sería mayor y, por tanto, dificultaría el paso del contenido gástrico al esófago. También se está utilizando la técnica de bio feeback tanto en adultos como en niños y, sobre todo, si es mediante control electromiográfico está dando buenos resultados. Hoy en día, considerando que se trata de un hábito aprendido y en espera de nuevas alternativas, se aboga por un tratamiento multidisciplinar que incluya gastroenterólogo, nutricionista, psicólogo...

AEROFAGIA

La aerofagia, definida como una excesiva y repetida deglución de aire, no se contempla como diagnóstico independiente en adultos, pero sí es una situación bien delimitada en la población pediátrica. Se estima que se presenta entre un 4 y 7% de escolares, si bien es más frecuente en niños con problemas neurológicos, y se ha descrito tras situaciones de estrés emocional o ansiedad. Se ha considerado que la ingesta rápida de líquidos, o hacerlo con pajitas, y el excesivo consumo de gomas de mascar pueden ser la causa, ya que condicionan un mecanismo deglutorio algo diferente al habitual.

La base fisiopatológica sugerida sería que la deglución excesiva de aire puede ser expulsada, en gran parte, en forma de eructos, pero el restante genera la acumulación de gas intraluminal, origen de las molestias como la distensión abdominal, que suele ser importante y progresiva a lo largo del día y que puede generar dolor de intensidad

variable. En los niños y adolescentes afectados y que tienen dificultades para eructar, los síntomas y la distensión suelen ser más llamativos.

En su evaluación clínica hay que tener presente que, aunque puede haber situaciones agudas, lo más habitual es que se trate de un problema mantenido en el tiempo. En ocasiones puede haber síntomas asociados, como algunos propios del síndrome del intestino irritable y algunos extraintestinales como cefaleas y alteraciones del sueño.

Para el diagnóstico se afirma que es necesario cumplir todos los criterios durante los dos meses previos (Tabla II). Aun cumpliendo estos criterios, se debe hacer un diagnóstico diferencial con algunos trastornos de la motilidad intestinal como son las gastroparesias y/o pseudoobstruccion intestinal crónica. Igualmente conviene descartar la malabsorción de algunos hidratos de carbono, con gran producción de gas y acúmulo intraluminal, que puede ocasionar síntomas muy superponibles.

Respecto al tratamiento, hay pocos estudios aleatorizados y controlados, por lo que el nivel de evidencia es muy bajo y esto condiciona que realmente no existan unas claras recomendaciones. En el momento agudo se puede realizar una descompresión con sonda nasogástrica o incluso quirúrgica. Como tratamiento farmacológico de mantenimiento se ha propuesto el uso de simeticona, de espasmolíticos y de algunas benzodiacepinas, con escasos resultados. La terapia conductual y la psicoterapia se han mostrado eficaces en algunos casos. En los pacientes en los que la aerofagia es secundaria a una situación ambiental estresante, esta suele ser un problema autolimitado, no siendo así en los casos asociados a un problema neurológico.

TRASTORNOS DE DOLOR ABDOMINAL FUNCIONAL

El síntoma predominante en este grupo de trastornos es el dolor abdominal. El dolor abdominal crónico no se considera un diagnóstico específico, por lo que se debe evitar usar este término. Se distinguen varios subtipos dependiendo de la sintomatología acompañante, tal y como queda reflejado en la Tabla III. La alteración del eje cerebro-intestinal, ya comentado previamente, es clave para entender la fisiopatología de estos cuadros funcionales. Es importante saber diferenciarlos y clasificarlos, para poder identificarlos con claridad y evitar exámenes y tratamientos innecesarios en los pacientes.

Será un diagnóstico de primera línea, no de exclusión, independientemente de que la evolución de cada caso pueda hacer cambiar el diagnóstico a lo largo del seguimiento. Ante la presencia de síntomas/signos de alarma (Tabla IV) será necesario realizar pruebas complementarias de primer nivel que descarten los procesos orgánicos más frecuentes. La realización de otros exámenes complementarios se individualizará en cada caso, teniendo presente la escasa rentabilidad de las pruebas diagnósticas en el dolor abdominal funcional y que hay que intentar evitar transmitir inseguridad y preocupación a la familia.

En cuanto al tratamiento, debe estar dirigido a recuperar la actividad normal, no siendo el objetivo principal conseguir la desaparición completa de los síntomas sino mejorar la calidad de vida del paciente. Es clave dar una explicación clara y sencilla de este proceso, para lo cual se debe transmitir confianza y asertividad para tranquilizar al niño y a la familia y así establecer una buena relación médico-paciente. Habrá que

TABLA III. Criterios diagnósticos Roma IV para trastornos funcionales gastrointestinales del niño y adolescente: dolor abdominal funcional.

Dispepsia funcional*	Síndrome de intestino irritable*	Migraña abdominal*	Dolor abdominal funcional no específico
Debe incluir uno de los siguientes síntomas al menos cuatro días al mes y un mínimo de dos meses: - Plenitud posprandial - Saciedad precoz - Dolor epigástrico o ardor no asociado con la defecación **Subtipos:** - *Síndrome de disconfort posprandial:* plenitud posprandial molesta o saciedad precoz que impide acabar una comida normal. Criterios de apoyo incluyen distensión en abdomen superior, náusea posprandial o eructos excesivos - *Síndrome de dolor epigástrico:* dolor o ardor epigástrico (suficientemente importante como para interferir con la actividad habitual). No es generalizado o localizado en otra zona abdominal o torácica y no se alivia con la defecación o expulsión de gases. Criterios de apoyo serían dolor tipo ardor sin componente retroesternal o dolor habitualmente inducido o aliviado por la ingesta de alimento, aunque puede darse en ayunas	Debe incluir todo lo siguiente al menos dos meses antes del diagnóstico: - Dolor abdominal al menos cuatro días al mes asociado con uno o más de lo siguiente: · Relacionado con la defecación · Cambio en la frecuencia de deposiciones · Cambio en la forma o apariencia de deposiciones - En niños con estreñimiento el dolor no se resuelve al solucionar el estreñimiento	Debe incluir todo lo siguiente al menos dos veces en los seis meses anteriores: - Episodios paroxísticos de intenso dolor abdominal agudo periumbilical, en mesogastrio o generalizado, que duran al menos una hora - Separados por semanas o meses - El dolor es incapacitante e interfiere con las actividades habituales - Patrón estereotipado de síntomas en cada paciente - El dolor está asociado con dos o más de los siguientes síntomas: · Anorexia · Náuseas · Vómitos · Cefalea · Fotofobia · Palidez	Debe cumplir al menos 4 veces al mes y durante al menos 2 meses: - Dolor abdominal episódico o continuo que no ocurre solamente durante eventos fisiológicos (comida, menstruación) - Criterios insuficientes para diagnóstico de SII, dispepsia funcional o migraña abdominal

**Criterio común a todos: tras una evaluación médica apropiada, los síntomas no pueden ser atribuidos a otra situación. Tomado de: Hyams JS, et al. 2016.*

TABLA IV. Signos de alarma en dolor abdominal funcional.
- Historia familiar de enfermedades digestivas (enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca o úlcera péptica)
- Dolor abdominal en hipocondrio derecho o fosa ilíaca derecha
- Disfagia
- Vómitos persistentes
- Sangrado gastrointestinal
- Odinofagia
- Pérdida de peso involuntaria
- Retraso puberal
- Diarrea nocturna
- Artritis
- Alteraciones perianales
- Disminución de la velocidad de crecimiento
- Fiebre no explicada

individualizar el tratamiento tras intentar identificar la posible influencia de factores físicos, dietéticos y psicológicos.

Existe escasa evidencia en la literatura científica sobre la eficacia del tratamiento farmacológico de los trastornos gastrointestinales funcionales en general. Es un tratamiento sintomático, por lo que la elección del fármaco debe estar basada en el subtipo clínico y en el síntoma predominante del cuadro.

DISPEPSIA FUNCIONAL

Está caracterizada por dolor o disconfort localizado en epigastrio. En los criterios diagnósticos Roma IV se distinguen dos subtipos de dispepsia, que permitirán categorizar mejor el cuadro, y se elimina la necesidad de que haya "dolor" al hablar de dispepsia funcional (Tabla III).

En ausencia de signos de alarma se puede establecer un diagnóstico claro sin necesidad de exámenes complementarios (Fig. 2). A diferencia de los adultos, en la edad pediátrica no se precisa una endoscopia alta normal para confirmar el diagnóstico, ya que raramente presentan hallazgos significativos, y la presencia de tumores del tracto digestivo o de enfermedad ulcerosa son situaciones extremadamente raras en el niño. Así pues, la endoscopia se reservará a aquellos pacientes con disfagia, pérdidas hemáticas en tracto digestivo o con síntomas recurrentes que reaparecen al suspender la medicación. En cuanto a la búsqueda de infección por *Helicobacter pylori*, tanto la ESPGHAN como la NASPGHAN siguen sin recomendar los test no invasivos para el diagnóstico y tratamiento en estos pacientes. Además, no se ha demostrado una relación entre la infección por *Helicobacter* y el dolor abdominal funcional, por lo que la realización de estos test en pacientes con dispepsia funcional no estaría indicada.

En algunos de estos pacientes se ha demostrado cierta anormalidad en la motilidad, alteraciones de la acomodación gástrica a la ingesta y un vaciamiento enlentecido. Por

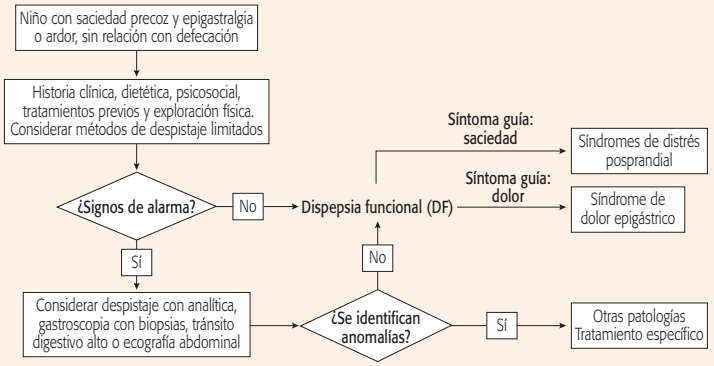


FIGURA 2. Algoritmo Roma IV. Dolor abdominal: dispepsia. *(Modificado de: Di Lorenzo, 2016)*.

todo esto se recomienda realizar ingestas de menor cantidad, más veces al día y evitar comidas "pesadas" con mucho contenido graso. Si es necesario recurrir a tratamiento farmacológico, dependerá del subtipo predominante:

- Si destacan la pirosis y el dolor epigástrico se puede hacer un ensayo terapéutico con inhibidores de la secreción gástrica mientras perduren los síntomas. En estos pacientes han demostrado más eficacia los inhibidores de la bomba de protones que los anti-H2.
- Si el síntoma predominante es la plenitud o saciedad precoz se puede plantear el iniciar un tratamiento con un procinético. Varios estudios en adultos han demostrado cierta eficacia de la domperidona para el tratamiento del dolor funcional, pero en la edad pediátrica solo un estudio ha demostrado el efecto beneficioso, por tanto su uso debe ser restringido, pero si se indica se debe comprobar previamente un QT corregido normal.

Se ha usado también la ciproheptadina en pacientes con dispepsia. Son necesarios más estudios para recomendar su uso rutinario.

SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

Se trata de un trastorno gastrointestinal que se caracteriza por dolor abdominal y alteración del hábito intestinal. El síndrome de intestino irritable (SII) se clasifica según el patrón predominante de deposiciones, aunque estos patrones no son invariables, pudiendo pasar de uno a otro con el paso del tiempo.

Para el diagnóstico es necesario cumplir todos los siguientes criterios durante los dos meses previos (Tabla III). En la anamnesis es fundamental describir bien la relación que tiene el dolor con la defecación, tanto en frecuencia como en consistencia. Para poder clasificar el subtipo de SII será de gran ayuda cumplimentar un registro con el patrón defecatorio del paciente, usando la escala de Bristol (Fig. 3). Es frecuente que presenten sensación de evacuación incompleta o urgencia defecatoria. También puede aparecer sensación de plenitud asociado o no a distensión abdominal visible.

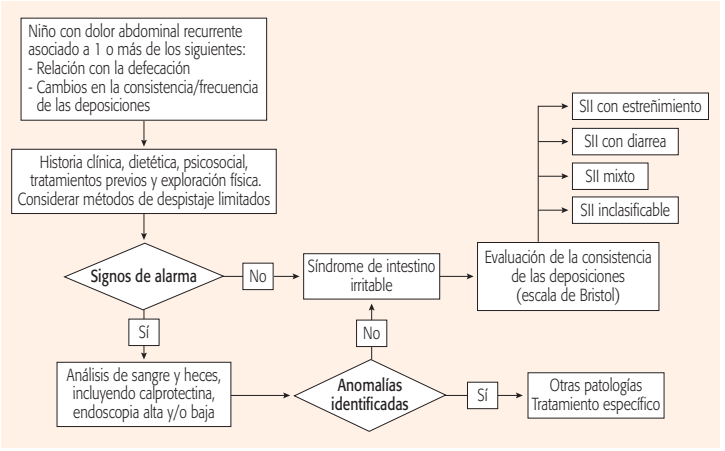


FIGURA 3. Algoritmo Roma IV. Dolor abdominal con alteración en el ritmo intestinal. *(Modificado de: Di Lorenzo, 2016)*.

El término "malestar/disconfort", que aparecía en los criterios de Roma III, ha sido eliminado en los nuevos criterios. La diferencia entre estreñimiento funcional y SII ha sido aclarada en los nuevos criterios (Tabla III). En el caso de SII con predominio de diarrea, se plantearía el diagnóstico diferencial con diarrea infecciosa, enfermedad celíaca, malabsorción de carbohidratos, sobrecrecimiento bacteriano o enfermedad inflamatoria intestinal.

Respecto al tratamiento, en primer lugar habrá que, mediante una encuesta dietética, identificar y corregir los posibles errores en los hábitos de alimentación del niño que puedan justificar la clínica existente. La restricción de lactosa o fructosa suele ser una práctica común en estos pacientes, sin embargo la relación específica de estos azúcares con las manifestaciones clínicas no está del todo clara. En adultos existen múltiples estudios sobre la eficacia de las dietas bajas en FODMAP (*Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols),* que podrían ser responsables de parte de la sintomatología del SII. En pediatría hay poca evidencia para poder justificar su uso rutinario. En cualquier dieta restrictiva que se realice, los requerimientos tanto de macro como de micronutrientes pueden verse comprometidos, por ello estos pacientes deben seguir un control nutricional estrecho en una unidad especializada. La duración de las dietas de exclusión debe ser temporal, tanto por la restricción como para identificar a los respondedores. Posteriormente se reintroducirán los alimentos por grupos y separados en el tiempo, para tratar de identificar el alimento que cause sintomatología en cada paciente.

En el SII donde predomina la diarrea se ha extendido el uso de los probióticos, apoyándose en los trabajos que han demostrado que la flora intestinal de estos pacientes es distinta a la de la población general. Aunque existen múltiples estudios que muestran un efecto beneficioso en el SII, el inconveniente es la gran variabilidad

de los estudios, ya que utilizan distintas cepas, dosis y duración de tratamiento, por lo que dificulta el poder realizar recomendaciones claras y específicas sobre su uso en SII. En niños, *Lactobacillus reuteri* y *Rhamnosus GG* son los que han demostrado una evidencia mayor, aunque moderada, en estos pacientes. La fibra medicamentosa, fundamentalmente el *psyllium*, ha demostrado cierta eficacia en la reducción del dolor, aunque en los niños existe el problema de su mala palatabilidad y tolerancia.

Existe poca evidencia sobre la efectividad de los fármacos en el SII pediátrico. La mayoría de los tratamientos recomendados están extrapolados de estudios realizados en adultos o de opiniones de expertos. Al tratarse de un tratamiento exclusivamente sintomático, la elección de fármaco dependerá de las manifestaciones clínicas que presente el paciente:

- SII con predominio de diarrea: la loperamida y, en menor medida, la colestiramina se han usado tradicionalmente en estos pacientes con escaso éxito. Ambos fármacos pueden producir estreñimiento, dolor abdominal o vómitos. Por todo esto, se utilizarán en cortos periodos de tiempo y dejarán de usarse si tras 48 horas de iniciado el tratamiento no se aprecia mejoría. El uso de antibióticos es controvertido, debería limitarse a aquellos casos en los que se confirme la presencia de un sobrecrecimiento bacteriano asociado al cuadro de SII. El metronidazol y más recientemente la rifaximina son los fármacos más usados.
- SII con predominio de estreñimiento: en este caso el polietilenglicol será el fármaco de elección. Es un fármaco seguro y bien tolerado, por lo que puede usarse de manera prolongada si es eficaz.

El abordaje psicológico tiene una función importante en el manejo terapéutico de estos pacientes. La terapia cognitivo-conductual y la hipnosis, junto con los probióticos, son las intervenciones que han demostrado mayor evidencia en la mejoría de la sintomatología del SII.

MIGRAÑA ABDOMINAL

Se caracteriza por episodios recurrentes y paroxísticos de dolor abdominal muy intenso e incapacitante. Se suelen acompañar de síntomas vegetativos y, por definición, son estereotipados en cada paciente. Entre los episodios existe un estado basal de salud, durante el que pueden perdurar otros síntomas digestivos menores. Para el diagnóstico es necesario cumplir todos los siguientes criterios durante los seis meses anteriores (Tabla III).

Los exámenes complementarios se individualizarán según la sintomatología que acompañe a las crisis de dolor. En los casos de difícil control o con signos de alarma, al igual que en otros TFGI, será importante descartar patologías obstructiva, pancreática, biliar, metabólica o tumoral.

En el tratamiento, no existen una recomendaciones específicas en relación a la dieta para estos pacientes. En todo caso sería oportuno retirar aquellos alimentos que identifican como "gatillo" de las crisis si observan una clara relación con ellos.

Como en el resto de trastornos funcionales, existe poca evidencia en cuanto al tratamiento farmacológico. Los fármacos más usados como profilácticos para disminuir la frecuencia e intensidad de las crisis son el propanolol y la ciproheptadina. En

aquellos pacientes que asocian cefalea pueden usarse fármacos antimigrañosos como flunarizina y pizotifeno.

En cuanto a las crisis agudas, se ha usado sumatriptán, con efecto demostrado en la migraña aguda, aunque en la migraña abdominal no existe evidencia para recomendar su uso rutinario.

DOLOR ABDOMINAL FUNCIONAL NO ESPECÍFICO

Se define así a los cuadros de dolor abdominal, continuo o intermitente, que no tienen criterios suficientes para ser clasificados como dispepsia funcional, intestino irritable o migraña abdominal. Con respecto a los criterios de Roma III, se añade a la definición "no específico" para evitar confusiones y se elimina el subtipo existente previamente de síndrome de dolor abdominal funcional, donde existía una alteración de la actividad diaria, algo frecuente en todos los trastornos. Para su diagnóstico, es preciso cumplir unos criterios bien establecidos durante los dos meses previos (Tabla III).

No hay evidencia científica de la utilidad de la dieta en estos trastornos. Puede ser útil revisar el tipo de alimentación del niño, evitando el exceso de grasas, azúcares simples o productos manufacturados. Se podría plantear la retirada de la dieta de alimentos que se hayan relacionado con los síntomas, valorando siempre la respuesta clínica tanto a su retirada como a su reintroducción. El aceite de menta (*pippermint*) es un antiespasmódico natural con numerosos estudios que avalan su eficacia. Sin embargo, se carece en nuestro país de una presentación adecuada para la edad pediátrica.

Los anticolinérgicos como la mebeverina, hiosciamina o bromuro de otilonio son los fármacos más usados por su efecto espasmolítico, ya que relajan la musculatura lisa, disminuyendo así la contractilidad intestinal. Estos fármacos anticolinérgicos pueden producir efectos adversos como son sequedad de boca, visión borrosa o estreñimiento. Los antidepresivos a dosis baja, fundamentalmente la amitriptilina, han demostrado cierta eficacia en estos pacientes, sin embargo una reciente revisión de la Cochrane no recomienda su uso generalizado para el dolor crónico, incluido el abdominal. Teniendo en cuenta el riesgo/beneficio de estos fármacos, su uso debería limitarse a casos graves que no responden a otras terapias. Al igual que el resto de TFGI, la ciproheptadina ha demostrado eficacia en algunos pacientes con dolor abdominal funcional no específico.

Al igual que en el síndrome de intestino irritable, el abordaje psicoterapéutico parece ser eficaz, sobre todo la terapia conductual y la hipnoterapia, que han demostrado eficacia en el control del dolor y en el número de episodios. La terapia cognitivo-conductual es el tratamiento psicológico de primera línea en los cuadros de dolor abdominal funcional; su finalidad es identificar y modificar actitudes o comportamientos que se relacionan con la aparición de la sintomatología. Tanto los pacientes como sus familiares presentan una mejor actitud ante el dolor y menos componente ansioso o depresivo asociado al cuadro de dolor. La hipnoterapia también ha demostrado evidencia disminuyendo la percepción del dolor en estos pacientes. El problema fundamental es la aceptación de los padres de estas terapias y la accesibilidad a profesionales que realicen estos tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

- Browne P, Nagelkerke S, Van Etten-Jamaludin F, Benninga M, Tabbers M. Pharmacological treatments for functional nausea and functional dyspepsia in children: a systematic review. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018; 11(12): 1195-208.
- Di Lorenzo C, Hyams JS, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Algorithms Child/Adolescent. En: Pediatric functional gastrointestinal disorders. Disorders of Gut-Brain interaction. Rome Foundation. 2016. p. 191-217.
- Gui S, Patel N, Issenman R, Kam A. Acute management of pediatric cyclic vomiting syndrome: A systematic review. J Pediatr. 2019; 214: 158-64.
- Guías de actuación conjunta Pediatría Primaria-Especializada. Trastornos gastrointestinales funcionales pediátricos (Roma IV). Grupo Gastro Sur-Oeste de Madrid de Gastroenterología Pediátrica. 2017. Disponible en: http://www. ampap.es/biblioteca/protocolos-gastrosur
  Protocolo elaborado de forma conjunta por pediatras de Atención Primaria y Hospitalaria para conseguir un abordaje coordinado entre los dos niveles asistenciales, evitando así exploraciones y tratamientos innecesarios y adecuando las indicaciones de derivación desde Atención Primaria.
- Gupta S, Schaffer G, Saps M. Pediatric irritable bowel syndrome and other functional abdominal pain disorders: an update of non-pharmacological treatments. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018; 12(5): 447-56.
- Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M. Functional disorders: children and adolescents. Gastroenterology. 2016; 150: 1456-68.
  Forma parte de la actualización de los criterios diagnósticos previos elaborados por el llamado grupo Roma. En esta edición se incluyen nuevas entidades y se modifican los criterios diagnósticos establecidos con anterioridad a la luz de las nuevas evidencias.
- Mukhtar K, Nawaz H, Abid S. Functiona gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold? World J Gastroenterol. 2019; 25: 552-66.
- Rajindrajith S, Zeevenhooven J, Devanarayana NM, Perera BJC, Benninga MA. Functional abdominal pain disorders in children. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018; 12(4): 369-90.
- Román Riechmann E, Saps Kranzenblum M. Trastornos funcionales gastrointestinales en el niño mayor de 4 años. En: García García JJ, Cruz Martínez O, Mintegi Raso S, Moreno Villares JM (eds.). M Cruz Manual de Pediatría, 4ª ed. Madrid: Ergon; 2020. p. 885-90.
- Santucci NR, Saps M, van Tilburg MA. New advances in the treatment of paediatric functional abdominal pain disorders. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019. pii: S2468-1253(19)30256-0.
  Se revisan los tratamientos disponibles para los trastornos de dolor abdominal funcional. Analiza las diferentes opciones terapéuticas, desde las tradicionales a las más novedosas, siempre basándose en la evidencia existente en la actualidad.

Diarrea aguda 10

J.M. Bartolomé Porro, R. Vecino López, M. Rubio Murillo

DEFINICIÓN

Definimos a la diarrea aguda (DA) como una disminución de la consistencia de las heces (blandas o líquidas) y/o un incremento en la frecuencia de evacuación a tres o más en 24 horas, con o sin fiebre o vómitos. Hablamos de diarrea aguda cuando la duración es de siete días o menos, diarrea crónica o persistente cuando la duración es superior a dos semanas, y diarrea prolongada entre 8 y 13 días. Un cambio en la consistencia de las deposiciones respecto a la consistencia habitual es más indicativo de diarrea que el número de deposiciones, particularmente en el primer mes de vida.

La diarrea suele ir acompañada de una disminución más o menos importante de peso y una pérdida anormal de agua y electrolitos por las heces. Su incidencia y sus complicaciones son más frecuentes en los dos primeros años de vida, por la coexistencia de una serie de factores acompañantes como son la inmadurez de las funciones digestivas, inmadurez inmunológica local y general, inmadurez metabólica, hepática o renal, elevadas necesidades nutricionales, precaria adaptación al ambiente y labilidad hidroelectrolítica.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

La diarrea aguda es la segunda causa de mortalidad de niños menores de cinco años en el mundo, ocasionando 550.000 muertes al año, a expensas de los países subdesarrollados o en vías de desarrollo. La incidencia de la diarrea aguda en Europa varía entre 0,5 y 2 episodios por niño y año en los menores de tres años, siendo una de las principales causas de ingreso hospitalario en este rango de edad.

Aunque la diarrea aguda más frecuente en el niño es la originada por infección a nivel intestinal, es obligado tener en cuenta otras causas:

- Infecciones parenterales (área ORL, urinarias...).
- Intolerancias/alergias alimentarias.
- Errores dietéticos (dieta hiperosmolar, trasgresiones...).
- Iatrogenia (antibioterapia oral, laxantes...).

El rotavirus es el principal agente causal de diarrea infantil en Europa e infecta prácticamente a todos los niños en los cinco primeros años de vida, sobre todo en los primeros dos años.

Por edades, rotavirus es el agente causal más frecuente en menores de dos años, mientras que *Campylobacter* es más frecuente en los mayores de cinco años.

Desde la comercialización de la vacuna en el año 2006, se ha evidenciado una importante disminución de la actividad del rotavirus, aumentando la incidencia de norovirus, astrovirus y adenovirus. Las dos vacunas existentes actualmente en el mercado frente a rotavirus son Rotateq® y Rotarix®.

Entre las bacterias, *Campylobacter jejuni* es el enteropatógeno más frecuente, seguido de *Salmonella* spp. Otros agentes bacterianos o parásitos como causa de diarrea aguda son infrecuentes en niños sanos.

DIAGNÓSTICO

Se basa en tres pilares:

- Historia clínica detallada.
- Exploración física.
- Exploraciones complementarias.

Historia clínica detallada

Tiempo evolutivo de la diarrea, características de las deposiciones, sintomatología asociada (vómitos, hipertermia, lesiones dérmicas, participación articular...), ambiente familiar o en el centro escolar de diarrea, diuresis, sintomatología respiratoria...

Mediante la historia clínica podemos aproximarnos a la etiología del proceso diarreico: diarrea enteral, parenteral, vírica o bacteriana; la DA por virus, por lo general lesiona las porciones proximales del intestino delgado, dando lugar a deposiciones acuosas acompañadas frecuentemente de vómitos, mientras que las DA bacterianas suelen afectar más al colon, siendo en ellas más frecuentes la presencia de dolores cólicos, heces sanguinolentas y con moco, pero en no pocas ocasiones determinadas bacterias producen toxinas que originan deposiciones acuosas como única manifestación clínica y, por otra parte, algunos virus, como el rotavirus, son capaces de invadir la mucosa del colon y producir deposiciones sanguinolentas.

En la consulta diaria podemos encontrar que las deposiciones son blandas o líquidas, con moco y sangre, ácidas y que se acompañan de sintomatología general: fiebre, abdominalgia, vómitos, etc., lo que nos va a hacer pensar que el agente patógeno está produciendo una diarrea por invasión-destrucción de la mucosa intestinal con mayor o menor grado de malabsorción. Esta forma de actuar es la de algunos virus (fundamentalmente el rotavirus) y ciertas bacterias como *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter Jejuni* y *E. coli*.

Otras veces trataremos a niños en los que de forma brusca han aparecido deposiciones muy líquidas y numerosas, no ácidas y que conllevan gran pérdida hidroelectrolítica, dando lugar a distintos grados de deshidratación. En estos casos podemos pensar en una infección por *E. coli* enterotoxigénico, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, rotavirus.

Otro dato orientativo para el diagnóstico es la época del año, ya que en invierno es más frecuente la diarrea vírica, mientras que en verano es la diarrea bacteriana la predominante.

Exploración física

El mejor indicador para medir el grado de deshidratación es, sin duda, el porcentaje de pérdida ponderal. Pérdidas menores del 3% se consideran deshidratación leve, entre el 3-6% moderada y pérdidas superiores al 6% grave (5 y 10%, respectivamente, en lactantes o niños menores de 10 kg).

Habitualmente no disponemos de un peso previo, por lo que debemos estimar el grado de deshidratación mediante un conjunto de signos y síntomas clínicos siguiendo las "Guías prácticas para el manejo de la gastroenteritis en niños", publicadas por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) en 2001.

Los mejores parámetros clínicos para evaluar una deshidratación son: la turgencia de la piel, los ojos hundidos, el estado general, el tiempo de relleno capilar y la hidratación de las mucosas.

Exploraciones complementarias

La mayor parte de las veces no va a ser necesario realizar ningún tipo de exploración complementaria, siendo suficiente con la historia clínica y la exploración física detallada por aparatos. En cualquier caso, prácticamente en todos los tipos de diarrea el manejo terapéutico no va a estar condicionado por el conocimiento de la etiología. Solo en caso de deshidrataciones severas o que vayan a requerir ingreso hospitalario estaría indicada la realización de las siguientes exploraciones complementarias, individualizando siempre en cada caso:

- Analítica sanguínea, valorando fundamentalmente los electrolitos séricos, urea, creatinina y glucosa.
- Gasometría.
- Análisis de orina: iones en orina, osmolaridad, etc.

La recogida de coprocultivo debe considerarse en las siguientes condiciones: pacientes con enfermedades crónicas de base (oncológicas, enfermedad inflamatoria intestinal, inmunodeficiencias, etc.), clínica muy severa (sepsis), sintomatología que se prolonga más de siete días, durante brotes en guarderías, colegios y hospitales, diarrea sanguinolenta severa y fiebre alta o historia de viaje reciente a áreas de riesgo.

TRATAMIENTO

Los progresos en el conocimiento de la fisiopatología de la gastroenteritis infecciosa han modificado considerablemente su abordaje terapéutico. En general, no existe tratamiento específico y el manejo de la diarrea aguda en el niño tendrá dos objetivos fundamentales: 1) reponer la pérdida de líquidos y mantener una correcta hidratación, mediante la terapia de rehidratación oral; 2) mantener el estado nutricional con un adecuado aporte calórico e introducción precoz de una alimentación normal.

Rehidratación oral

La terapia de rehidratación oral (TRO) ha demostrado ser la forma más segura, efectiva y barata de prevenir y tratar las alteraciones hidroelectrolíticas en la diarrea aguda, y es el tratamiento de elección de la misma. Tiene como objetivo reponer la pérdida de agua y electrolitos y prevenir la deshidratación posterior. Diseñada por la OMS en 1975 para el tratamiento de la diarrea coleriforme en países subdesarrollados, ha permitido una reducción espectacular en la mortalidad mundial. Es tan efectiva como la vía intravenosa en la deshidratación leve y moderada, con una tasa de fracasos inferior al 5%. La solución de rehidratación oral (SRO) ha sido definida como el avance

médico más importante del siglo pasado. Es la intervención más barata y más simple que ha conseguido salvar más vidas que ninguna droga.

Las SRO están compuestas fundamentalmente de agua, sodio, cloruro, potasio, glucosa y una base (bicarbonato, citrato sódico, acetato). La efectividad de las SRO se basa en la existencia de un sistema cotransportador de sodio y glucosa localizado en la célula intestinal, que se mantiene intacto en todos los tipos de diarrea. La presencia simultánea de sodio y glucosa en la luz intestinal favorece la absorción de ambos por su cotransportador, con la consiguiente absorción pasiva de agua acompañando al sodio. Para que este sistema transportador sea efectivo, la relación sodio/glucosa debe ser 2/1 o inferior. La concentración máxima de glucosa no debe exceder los 150 mmol/L por el riesgo de diarrea osmótica.

La solución de rehidratación oral (SRO) recomendada inicialmente por la OMS para el tratamiento inicial de la diarrea aguda contenía 90 mmol/L de sodio y una osmolaridad de 330 mOsm/L. En 1992, la ESPGHAN recomienda una SRO con menor contenido en sodio (60 mmol/L) como fórmula única para toda la TRO, dado que las diarreas en países occidentales presentan menores pérdidas del mismo, consiguiendo además descender la osmolaridad y favorecer la absorción del agua por el intestino. Por otro lado, se sustituye el bicarbonato por citrato para aumentar su estabilidad.

La fórmula de la ESPGHAN ha demostrado mayor eficacia que la clásica, previniendo la hipernatremia y sin riesgo adicional de hiponatremia, y también en diarreas no coleriformes en países en vías de desarrollo, y es la fórmula de elección en nuestro medio. En pacientes con cólera se observan los mismos beneficios, pero con mayor incidencia de hiponatremia asintomática. Sin embargo, la OMS y UNICEF recomiendan ya el uso universal de una nueva fórmula de SRO, de osmolaridad reducida, con menor concentración de sodio (75 mmol/L) y glucosa que la previa, pero aún con cifras de sodio superiores a la SRO recomendada por la ESPGHAN. El grupo de trabajo de la Federación de Sociedades Internacionales de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (FISPGHAN) ha publicado recientemente recomendaciones en este sentido proponiendo SRO con 60-75 mmol/L de sodio como primera línea y, en caso de cólera, 75 mmol/L. En la Tabla I exponemos las principales SRO existentes en el mercado.

Debemos evitar las bebidas llamadas isotónicas para deportistas, colas, refrescos o jugos de frutas, que contienen poco sodio y potasio, excesiva concentración de glucosa, inadecuada proporción sodio/glucosa y una elevada osmolaridad, así como las soluciones de rehidratación de preparación casera (limonada alcalina), por los frecuentes errores en su preparación.

Técnica de la rehidratación oral

Inicialmente valoraremos la situación clínica y el grado de deshidratación del niño. El tratamiento es el mismo en la deshidratación hipo, iso o hipernatrémica, aunque si existe constancia de esta última la rehidratación debe prolongase durante más tiempo.

Fase de rehidratación inicial

Durante las primeras cuatro horas. El volumen aproximado a administrar estará entre 50 ml/kg en la deshidratación leve (3-5%) y 100 ml/kg en la moderada (5-10%),

TABLA I. Soluciones de rehidratación oral.

SRO	Glucosa (mmol/L)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Base (tipo, mmol/L)	Osm (mOsmol/L)
OMS	SRO estándar, 1975	111	90	20	80	Bicarbonato: 30 331
SRO: criterios de aceptabilidad	111	60-90	15-25	50-80	Citrato: 8-12	200-310
SRO con osmol. reducida* 2002	75	75	20	65	Citrato: 10	245
ESPGAHN, 1992	74-111**	60	20	25-50	Citrato: 10	200-250
Bioralsuero®	**80,5**	**59,7**	**20,1**	**38**	**Citrato: 13,9**	**212**
Bioralsuero Baby®	**80,5**	**59,7**	**20,1**	**37,9**	**Citrato: 13,9**	**212**
Bioralsuero Travel®	**80,5**	**59,7**	**21,5**	**37,9**	**Citrato: 13,9**	**212**
Cito-Oral®	**90**	**60**	**20,2**	**50**	**Citrato: 10**	**230,4**
Cito-Oral Aquagel®	75	60	20	50	Citrato	240
Cito-Oral Junior Zinc®	89,9	62,4	22,5	50	Citrato: 21,7	261
Hidrafan® (gelatina)	80	60	20	46,5	Citrato: 10	245
Isotonar®	110	48	20	39	Citrato: 10	195
Miltina electrolit®	89	60	20	50	Citrato: 10	230
Miltina electrolit plus®	78	50	21	40	Citrato: 10	200
Oralsuero®	80,5	60	20	38	Citrato: 14	212
Recuperation®	80	60	20	38	Citrato: 14	212
Sueroral®	111	90	20	80	Citrato: 10	311
Sueroral Hiposódico®	111	50	20	41	Citrato: 10	232

SRO recomendada para casos de diarrea aguda no asociada a cólera. **Relación glucosa/Na < 2. En* ***negrita* *los productos que cumplen recomendaciones de la OMS (2002) y ESPGHAN (1992) en cuanto al contenido de glucosa y sodio y la osmolaridad (Osm) total.*

Otros componentes: *excipientes, aromas, edulcorantes, colorantes. Cito-Oral®: maltodextrina 0,2 mmol/L. Cito-Oral Junior Zinc®: zinc 10 mg/L; maltodextrina: 0,2 mmol/L. Isotonar®: maltodextrina y almidón de arroz, extracto de zanahoria. Bioralsuero® y Bioralsuero Baby®: 100 millones de Lactobacillus reuteri por unidad. Miltina electrolit®: dextrinas 1,7 mmol/L. Recuperation: Inmunoglukan®.*

TABLA II. Indicación de manejo hospitalario y rehidratación i.v.

- Incapacidad o negativa a ingerir la SRO, o vómitos persistentes (valorar administrar primero SRO a débito continuo por sonda nasogástrica)
- Deshidratación igual o superior al 5%
- Padres incapaces de realizar correctamente la rehidratación oral en casa
- Fracaso de la TRO: vómitos cuantiosos, excesivo volumen de heces
- Contraindicaciones de la TRO

Contraindicaciones de la rehidratación oral

- Deshidratación grave (igual o superior al 10%)
- Repercusión hemodinámica. *Shock*. Estado séptico
- Disminución del nivel de conciencia
- Íleo paralítico
- Diagnóstico incierto, con potencial necesidad de cirugía urgente

en tomas pequeñas y frecuentes por vía oral sin forzar, aumentando y espaciando según la tolerancia.

En caso de vómitos incoercibles, puede ser necesario recurrir a administrar la SRO por sonda nasogástrica a débito continuo (tan efectiva como la rehidratación intravenosa, y con menos complicaciones) y reevaluar al paciente posteriormente.

Las indicaciones para observación hospitalaria durante este periodo, valorando la rehidratación intravenosa, se muestran en la Tabla II, así como las escasas contraindicaciones para iniciar la TRO. Algunos estudios argumentan que el niño debería tolerar al menos 25 ml/kg en un periodo de observación de dos horas para garantizar el ritmo de una correcta rehidratación.

Fase de mantenimiento

A partir de las cuatro horas, coincidiendo con el inicio de la alimentación, y siempre que la primera fase de rehidratación (oral o intravenosa) haya sido satisfactoria. En caso de continuar con pérdidas hidroelectrolíticas importantes por heces y/o vómitos, se repondrán las mismas administrando entre las comidas 10 ml/kg por cada deposición líquida y 2-5 ml/kg por vómito, sin sobrepasar los 150 ml/kg/día, pudiéndose ofrecer además agua libre en caso de necesidad.

Si en la primera valoración no existieran signos ni síntomas de deshidratación, podría pasarse directamente a la fase de mantenimiento, omitiendo la fase de rehidratación inicial.

La rehidratación por vía nasogástrica, aunque en general se dispone de menor experiencia en la misma, estará indicada cuando la rehidratación oral no es posible, incluso antes de la terapia intravenosa, ya que tiene menores efectos adversos y una más corta estancia hospitalaria que esta última.

Nuevos componentes en la SRO

Aunque la SRO es muy efectiva en reponer las pérdidas hidroelectrolíticas, no tiene ningún efecto sobre el volumen de pérdida de líquidos o duración de la diarrea. Para aumentar su eficacia se han ensayado diversas modificaciones en la fórmula clásica:

- *Polímeros de glucosa* procedentes sobre todo del arroz, con menor osmolaridad que la glucosa. El cereal de arroz, al desdoblarse por efecto de los procesos digestivos por acción de las enzimas salival y pancreática, obtiene una liberación lenta y progresiva de las moléculas de glucosa, las cuales se unen al sodio, produciendo un incremento en la absorción de agua y electrolitos contenidas en las soluciones de rehidratación oral. Han demostrado acortar la duración y reducir las pérdidas de fluidos, tanto en la diarrea no coleriforme como en enfermos con cólera, y podrían ser una alternativa aceptable a las SRO basadas en glucosa.
- *Prebióticos:* hidratos de carbono complejos no digeribles, con efecto fibra y capaces de liberar en colon ácidos grasos de cadena corta. Promueven el aumento de la absorción de agua y electrolitos, y constituyen además una fuente de energía para el colonocito, favoreciendo la integridad epitelial. Han mostrado eficacia clínica en reducción de pérdidas fecales y menor duración de la diarrea.
- *Aminoácidos:* SRO con añadido de alanina, glicina, glutamina y maltodextrina. A pesar de que inicialmente los estudios para evaluar la efectividad de las SRO con aminoácidos añadidos resultaron prometedores, revisiones más recientes han sugerido que su uso en diarrea aguda pareciera no modificar las características ni el tiempo de duración de la enfermedad. Estudios con L-isoleucina como inductores de la producción de péptidos antimicrobianos no han reportado una mejoría significativa en la evolución de los síntomas. En el caso de la L-glutamina, uno de los sustratos metabólicos del enterocito, por participar en la reparación de la mucosa, tampoco ha evidenciado ventajas terapéuticas sobre las SRO basadas en glucosa.
- SRO con lactoferrina recombinante humana (LRH) y lisozima: basándose en que los lactantes que reciben leche humana presentan menos frecuencia de episodios de diarrea que los que son alimentados con fórmula, se ha tratado de relacionar dicho efecto con la presencia de LRH y lisozima en la leche humana como posibles factores que reducen el riesgo de desarrollar diarrea. Se ha reportado disminución en el tiempo de duración de la diarrea y mayor consistencia de las heces a las 48 horas posteriores a la administración de SRO con adición de arroz, LRH y lisozima; se requieren más estudios para determinar su beneficio.
- *Zinc:* su suplementación ha demostrado ser efectiva en la prevención y tratamiento de la diarrea aguda solamente en países en vías de desarrollo, especialmente en niños malnutridos y con diarrea recurrente. El grupo de trabajo de la FISPGHAN recomienda en una reciente publicación añadir zinc a las SRO en niños mayores de seis años que viven en países en vías de desarrollo o en entornos con riesgo medio o alto de deficiencia de zinc. Su eficacia no está probada en países desarrollados ni en niños sin riesgo nutricional.
- *Probióticos:* diversas cepas de probióticos añadidos a la SRO, especialmente el *Lactobacillus rhamnosus* GG, han mostrado ser seguros y efectivos en reducir la gravedad y duración de la diarrea.

Ninguno de estos compuestos entra todavía en la formulación recomendada de una SRO universal. Es necesario establecer aún en muchos casos la verdadera utilidad y relación coste-beneficio de su inclusión sistemática.

Sin embargo, la mayoría de estudios con estas fórmulas suplementadas han sido realizados en países en desarrollo, y sus resultados son difíciles de extrapolar a Occidente. Actualmente no hay suficiente evidencia para recomendar en nuestro medio una SRO enriquecida.

Alimentación

Existe consenso general sobre la necesidad de reinicio precoz de una alimentación normal, tras una breve fase de rehidratación cuando esta sea necesaria, nunca mayor de 4-6 horas, que permita una adecuada recuperación nutricional. La intervención nutricional precoz puede estar en la base de la prevención de la diarrea crónica en muchos casos. El ayuno prolongado y la malnutrición conducen a atrofia vellositaria, disminución de la actividad enzimática y aumento de permeabilidad de la mucosa, prolongando la enfermedad.

Por el contrario, la presencia de nutrientes realiza un efecto trófico sobre el enterocito, y la realimentación precoz conduce a una mayor ganancia de peso, no empeora ni prolonga la diarrea, ni produce mayor incidencia de vómitos o intolerancia a la lactosa. Además, existe suficiente capacidad digestiva y absortiva de nutrientes en la mayor parte de las diarreas. En un reciente metaanálisis, la realimentación precoz redujo la duración de la diarrea en 0,43 días.

La lactancia materna debe mantenerse sin restricciones, incluso a veces durante la fase de rehidratación rápida, por su buena tolerancia y contenido en enzimas, hormonas y factores antimicrobianos. Los niños que toman fórmula adaptada deben reanudarla normalmente, evitando diluciones de la misma, que son ineficaces e hipocalóricas.

En los niños que realizan ya una alimentación variada, debe mantenerse una dieta normal. Solo se deben evitar alimentos con alto contenido en azúcares simples, de elevada osmolaridad, que pueden empeorar la diarrea por su efecto osmótico, siendo mejor tolerados los alimentos que contienen hidratos de carbono complejos, como el arroz, las patatas y los cereales. Se evitarán también los alimentos ricos en grasa, mal tolerados por su tendencia a retrasar el vaciamiento gástrico.

Pocas veces será necesario realizar modificaciones en la ingesta de lácteos, y la dilución de la fórmula y exclusión inicial de lactosa son innecesarias. Una reciente revisión Cochrane demostró una menor duración de la diarrea en niños hospitalizados menores de cinco años con dieta sin lactosa, aunque no hay evidencia de esta respuesta en pacientes ambulatorios. La posible reducción de disacaridasas no tiene repercusión clínica en más del 80% de los niños con diarrea aguda, debiendo continuar con leche normal. Se reservarán las fórmulas sin lactosa para los casos de intolerancia demostrada, con diarrea prolongada que empeora al reintroducir la leche.

Fármacos

En general no son recomendados para su uso clínico rutinario, e incluso en su mayoría deben ser evitados por su falta de eficacia y posible toxicidad. A continuación, se van a comentar aquellos grupos de fármacos que han sido estudiados como tratamiento adyuvante a la rehidratación en la diarrea aguda, especificando el grado de recomendación actual de cada uno de ellos.

TABLA III. Antibioterapia en la diarrea aguda infecciosa en niños.

Infección	Antibiótico empírico	Indicaciones
Campylobacter spp	- Azitromicina (1ª elección) - Cefalosporinas 3ª (parenteral)	- Alto riesgo de contagio (guardería) - Inmunodeprimido - Infección grave o sistémica
Salmonella non-typhi	- Ceftriaxona parenteral - Azitromicina oral - TMP/SMX	- Si < 3-6 meses (riesgo bacteriemia) - Inmunodeprimido - Infección grave o sistémica
Shigella	- Azitromicina oral - Ceftriaxona parenteral	- Siempre si se confirma o si hay sospecha epidemiológica
Yersinia spp	- Cefalosporinas 3ª - Aminoglucósidos	- Infección y clínica persistente - Inmunocomprometido - Infección grave o sistémica
Clostridium difficile	- Metronidazol oral - Vancomicina oral	- Mala evolución tras retirar antibioterapia
Vibrio cholerae	- Azitromicina (1ª elección) - TMP/SMX - Doxiciclina (> 8 años)	- Siempre
Escherichia coli	- Azitromicina (1ª elección) - TMP/SMX	- EPEC y ETEC: si curso prolongado/grave, diarrea del viajero - EHEH (0157:H7): contraindicado, aumenta el riesgo de SHU
Giardia lamblia	- Metronidazol - Nitrazoxanida - Albendazol	- Si curso prolongado/grave
Entamoeba hystolitica	- Metronidazol	- Siempre
Cryptosporidiasis	- Nitazoxanida	- Inmunodeprimido
Aeromonas	- TMP/SMX	- Formas crónicas (raras)
Plesiomonas	- TMP/SMX	- Formas graves

TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoxazol; EPEC: E. coli *enteropatógeno; ETEC:* E. coli *enterotoxigénico; EHEC:* E. coli *enterohemorrágico; SUH: síndrome urémico-hemolítico.*

Antimicrobianos

Respecto a los antibióticos en general, no están indicados de entrada en nuestro medio, ya que la mayoría de las diarreas son de origen vírico. En el caso de diarrea de etiología bacteriana, la mayoría de procesos son autolimitados, por lo que tampoco estarían indicados, ya que no han demostrado acortar el curso clínico y existe riesgo de resistencias y reacciones adversas, e incluso pueden prolongar el periodo de portador de determinados gérmenes como la *Salmonella*. En algunas diarreas producidas por parásitos están indicados en determinadas situaciones. En la Tabla III se resume la antibioterapia recomendada para cada patógeno concreto y en qué situaciones clínicas.

Respecto al tratamiento antibiótico empírico, únicamente está indicado en aquellos niños en los que se sospecha etiología bacteriana y tienen riesgo de infección grave:

menor de tres meses, inmunodeprimidos (VIH, tratamiento con corticoides/inmunosupresores...), asplenia (anatómica o funcional), enfermedad crónica grave o malnutrido severo. También está indicado si una infección de origen entérico evoluciona a sepsis o se produce diseminación extraintestinal. Los antibióticos más empleados de forma empírica son la azitromicina oral y las cefalosporinas de 3ª generación administradas de forma parenteral, aunque en los casos de sepsis se emplea antibioterapia de amplio espectro.

Respecto a patógenos específicos, el tratamiento antimicrobiano está indicado siempre en los casos de alta sospecha o confirmación de gastroenteritis por *Shigella* enteroxigénica o *Vibrio cholerae*, además de en la infección confirmada por *Entamoeba histolytica*. En los casos de diarrea por *Campylobacter*, se reserva para las formas disentéricas y para reducir la transmisión en guarderías, siendo especialmente efectivo si se inicia de forma precoz en los primeros 2-3 días del cuadro clínico. En la diarrea por *Salmonella* el tratamiento antibiótico se ha asociado a una excreción fecal más prolongada de la bacteria, además de que no acorta el cuadro clínico ni previene las complicaciones, por lo que no se recomienda excepto en niños de alto riesgo de infección grave o si se asocia a infección extraintestinal. En la diarrea por *E. coli* no complicada no está indicada la antibioterapia de inicio, pero si se trata de una diarrea grave o prolongada hay que tener en cuenta el tipo de *E. coli* para considerar su indicación. En diarrea por *E. coli* enteropatogénico (ECEP) o enterotoxigénico (ECET) es preciso el tratamiento antibiótico, pero está contraindicado en la diarrea por *E. coli* enterohemorrágico (EHEC), también conocido como verotoxigénico, ya que incrementa el riesgo de desarrollar un síndrome hemolítico urémico (SHU), especialmente en la infección por el tipo O157:H7, que es el más frecuente. Respecto a la infección por *Clostridium difficile,* tiene un papel cuestionable como causante de diarrea en menores de tres años, pero, a partir de esa edad, puede ser causa de diarrea, especialmente en pacientes que estaban previamente en tratamiento antibiótico prolongado por otra infección (factor de riesgo importante pero no imprescindible). En general, en estos casos con la supresión de la antibioterapia se resuelve el cuadro, pero, si no se consiguiera o si no hubiera presentado dicho factor de riesgo, se precisa tratamiento antibiótico específico contra esta bacteria.

Respecto al tratamiento antiviral, no está indicado, excepto el ganciclovir en la colitis grave por citomegalovirus, especialmente en inmunocomprometidos.

Probióticos

El uso de probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa en países desarrollados continúa siendo controvertido. Su efectividad para reducir la duración y la intensidad de los síntomas parece depender de varios factores, como son la etiología de la diarrea, el tiempo de evolución y la cepa del probiótico o su dosis. Actualmente la ESPGHAN recomienda considerar su uso en la diarrea infecciosa tipo vírica exclusivamente de determinadas cepas que han demostrado mayor evidencia [*Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *Saccharomyces boulardii* y *L. reuteri DSM 17938*], pero solo en caso de estar disponibles y de acuerdo con los cuidadores del niño. Recientemente ha surgido la controversia con el uso de LGG en relación a resultados contradictorios de

diferentes estudios, aunque en los últimos metaanálisis se concluye que es efectivo reduciendo la duración de la diarrea vírica, especialmente si se inicia en las primeras 48 horas del inicio del cuadro y a altas dosis.

Respecto a la diarrea asociada a antibióticos, existe evidencia del uso de probióticos para su prevención si se administra desde el inicio de la antibioterapia, no así para su tratamiento una vez establecida. En 2016, el grupo de trabajo de la ESGPHAN publicó una revisión sistemática que concluye que las cepas *LGG* y *S. boulardii* son efectivas y se deben considerar en niños seleccionados según factores de riesgo relacionados con la edad, el tipo de antibiótico empleado, su duración, la necesidad de hospitalización, las comorbilidades asociadas o la sucesión de episodios previos de diarrea secundaria a antibióticos (recomendación fuerte). También se hace referencia a que pudiera ser útil la cepa *S. boulardii* para la prevención de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (recomendación débil).

En la mayoría de los casos se han mostrado seguros, sin efectos secundarios comunicados, aunque no se dispone de estudios suficientes sobre la seguridad en pacientes críticos o ingresados en la unidad neonatal. Por otro lado, está aún por establecer su indicación formal, el tipo de cepa, la dosis óptima, el vehículo de administración (SRO, alimento, fármaco) y su trascendencia clínica real.

El uso de prebióticos o simbióticos no es recomendado en el tratamiento de la diarrea aguda.

Antisecretores

- *Racecadotrilo:* es un antisecretor de acción periferica (profármaco inhibidor de la encefalinasa intestinal) que disminuye la secreción extra de aguda y electrolitos que se produce en la diarrea, sin efecto sobre la motilidad intestinal. Se puede emplear en niños mayores de tres meses con diarrea acuosa moderada o grave como adyuvante a la rehidratación oral, con el objetivo de reducir el número de las deposiciones y mejorar su consistencia, aunque no se incluye en la mayoría de las guías de práctica clínica debido a que no se ha establecido claramente en nuestro medio el nivel de seguridad, las indicaciones y la relación coste/beneficio.
- *Subsalicilato de bismuto:* en el momento actual no está recomendado por su potencial toxicidad secundaria a la absorción de salicilato y su limitada eficacia.

Inhibidores de la motilidad intestinal

Los opiáceos y análogos (loperamida, difenoxilato) y los anticolinérgicos inhiben la motilidad, pero no alteran la pérdida de fluidos. Han sido asociados con íleo paralítico, obnubilación y depresión respiratoria. Al retrasar la eliminación bacteriana anulan un importante mecanismo de defensa intestinal, aumentando el riesgo de penetración del germen y de septicemia. Están contraindicados en niños.

Adsorbentes

- *Esmectina o diosmectita:* arcilla medicinal no absorbible con efecto protector de la barrera mucosa intestinal y adsorbente de toxinas y gérmenes. Parece reducir la producción de heces y la duración de la diarrea en aproximadamente un día, pero no

TABLA IV. Tratamiento de la gastroenteritis aguda en niños.

"Seis pilares de la buena práctica"
- Uso de una solución de rehidratación oral (SRO) para corregir la deshidratación estimada en 3-4 horas
- Uso de una SRO hipoosmolar (60 mmol/L de sodio, 74-111 mmol/L de glucosa)
- Continuación de la lactancia materna en todo caso
- Realimentación precoz, con una dieta normal (sin restricción en la ingesta de lactosa) tras 4 horas de rehidratación
- Prevención de deshidratación posterior con suplementación de fluidos de mantenimiento con SRO (10 cc/kg/deposición líquida)
- No medicación innecesaria

tiene ningún efecto sobre las tasas de hospitalización o la necesidad de tratamiento intravenoso y actualmente no se recomienda en la mayoría de las guías clínicas.

- Otras sustancias adsorbentes (*caolín, pectina, tanato de gelatina*) aumentan la consistencia de las heces, pero no reducen su contenido en agua. Son seguras, pero solo dan impresión de falsa mejoría, por lo que no se recomiendan.

Vitaminas y minerales

- *Zinc:* es un mineral esencial para la integridad de la mucosa intestinal, transporte de sodio y agua y función inmunológica, y su deficiencia puede provocar diarrea. La suplementación con zinc durante un episodio de diarrea aguda ha demostrado disminuir la duración y gravedad de la misma en países en vías de desarrollo en los que existe riesgo de desnutrición y déficit de zinc, pero no se recomienda de forma rutinaria en los países desarrollados. Por otro lado, en todo niño mayor de seis meses de edad que ya presenta desnutrición previa al inicio de la gastroenteritis se recomienda de forma universal a dosis de 20 mg/día durante 10-14 días.
- *Vitamina A:* estudios preventivos a gran escala sobre su suplementación sistemática cada seis meses en países con mayor prevalencia de malnutrición, han mostrado reducir el número de episodios de diarrea, su gravedad y la mortalidad por la misma, pero sin efecto terapéutico alguno sobre la duración de los episodios cuando se utiliza en la diarrea aguda ya iniciada. Aparece incluida, entre otras medidas, en las pautas recomendadas por la OMS y UNICEF en 2009 para el manejo de la diarrea en países en vías de desarrollo.

RESUMEN

La diarrea aguda es la segunda causa de mortalidad en niños menores de cinco años a nivel mundial, siendo además uno de los principales motivos de ingreso hospitalario hasta los tres años.

El diagnóstico se basa en la historia clínica detallada y en una minuciosa exploración física, no siendo necesaria, en la mayoría de las ocasiones, la realización de ningún tipo de exploración complementaria.

Existe consenso europeo desde hace ya casi 20 años en que el manejo óptimo de niños con deshidratación leve a moderada en países desarrollados debería basarse en los "Seis pilares de la buena práctica", publicada por el grupo de trabajo sobre diarrea aguda de la ESPGHAN en forma de guía práctica ya en el año 2001, aún vigentes y que resumen todo lo expuesto (Tabla IV). Estas recomendaciones concuerdan con las de la OMS/UNICEF, excepto en la composición de la SRO, y las recomendaciones sobre la suplementación con zinc.

El tratamiento consistirá en la utilización de una SRO con baja osmolaridad durante 4-6 horas, para posteriormente iniciar la realimentación precoz con una dieta sin restricciones, más allá de evitar alimentos muy grasos o con alta composición de azúcares refinados.

Tanto algunos nuevos componentes añadidos a la SRO como algunos fármacos pueden tener indicaciones muy concretas en el tratamiento de la diarrea aguda, pero se necesita más evidencia para su inclusión de forma generalizada en las guías actuales.

BIBLIOGRAFÍA

- Bruzzese E, Giannattasio A, Guarino A. Antibiotic treatment of acute gastroenteritis in children. F1000Res. 2018; 7: 193.
- Costa Pages J, Polanco Allué I, Gonzalo de Liria CR. Gastroenteritis aguda en el niño. Guía multidisciplinar SEGNHP-SEIP 2010. Madrid: Ergon; 2010.
- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra FH, Shamir R, et al. ESPGHAN/European Society for Paediatric Infectious Diseases. Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. JPGN. 2008; 46: S81-122.
- Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 59: 132-52.
- Guarino A, Lo Vecchio A, Dias JA, Berkley JA, Boey C, Bruzzese D, et al. Universal recommendation for the management of acute diarrhea in nonmalnourished children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67: 586-93.
  Revisión realizada por la FISPGHAN del conjunto de protocolos de diferentes países del manejo de la diarrea aguda en niños de 1 a 18 años no gravemente desnutridos. En un primer paso realizan una revisión sistemática y una comparación de las guías publicadas basadas en la evidencia científica en los últimos 10 años de países de diferentes continentes. En esta revisión se centran en la definición de diarrea aguda, la evaluación del grado de deshidratación, la rehidratación, la dieta y los tratamientos farmacológicos que puedan reducir la duración y gravedad. En un segundo paso, en base a los resultados del paso previo, la federación consensua una lista de definiciones y recomendaciones siguiendo la metodología Delphy. Por último, la lista consensuada es valorada por un conjunto de expertos externos para llegar a la lista final.
- Kauna R, Sobi K, Pameh W, Vince JD, Duke T. Oral rehydration in children with acute diarrhoea and moderate dehydration- effectiveness of an ORS tolerance test. J Trop Pediatr. 2019; 65(6): 583-91.
  Estudio observacional llevado a cabo por un equipo hospitalario de Papúa Nueva Guinea donde la diarrea aguda está entre las cinco primeras causas de hospitalización infantil. Se proponen probar la utilidad de un test de tolerancia de fórmula de rehidratación oral en las consultas de urgencias y determinar el volumen de fórmula que un niño con diarrea y deshidratación moderada necesita

tolerar durante su estancia en urgencias para garantizar su manejo domiciliario. Especial hincapié en la detección de factores de riesgo de fracaso de la rehidratación en domicilio.

- Lazzerini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 1: CD005436.
- Sandhu BK; for the ESPGHAN Working Group on Acute Diarrhoea. Practical guidelines for the management of gastroenteritis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001; 33 (Suppl 2): S36-9.
- Szajewska H, Kotodziej M, Gieruszczak-Biatek D, Skórka A, Ruszczynski M, Shamir R. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG for treating acute gastroenteritis in children. Aliment Pharmacol Ther. 2019; 49: 1376-84.
- WHO/UNICEF Joint Statement. Clinical management of acute diarrhea. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_FCH_CAH_04.7.pdf
  Recomendaciones de 2004 de la OMS y UNICEF sobre el manejo clínico a nivel mundial de la diarrea aguda en niños, incluyendo la nueva composición de la solución de rehidratación oral para uso universal, de "osmolaridad reducida" con respecto a la previa, y la indicación de tratamiento con zinc.

Orientación diagnóstica de la diarrea crónica 11

J. Barrio Torres, D. Pérez Solís, R.M. Vázquez Gomis

INTRODUCCIÓN

La diarrea crónica es un motivo de consulta frecuente en la edad pediátrica. Se define como un aumento en el número o una disminución en la consistencia de las deposiciones respecto al patrón normal para la edad, siendo el cambio en la consistencia más importante que la frecuencia de las mismas. Se consideran patológicos volúmenes superiores a 10 g/kg/día en lactantes y a 200 g/m²/día en preescolares y niños mayores. Se suele considerar diarrea crónica aquella cuya duración supera las dos semanas, aunque algunos autores proponen un punto de corte de cuatro semanas. También se utiliza con frecuencia el término *diarrea prolongada*, referido a la diarrea de más de dos semanas de duración, aunque con un inicio más abrupto que las diarreas crónicas y con carácter autolimitado.

FISIOPATOLOGÍA

El transporte de líquidos, electrólitos y solutos en el intestino determina el volumen y consistencia de las deposiciones. La función principal del aparato digestivo es la incorporación de nutrientes a partir de los alimentos ingeridos mediante los procesos de digestión, absorción y transporte al torrente venoso o linfático (Fig. 1). En situación normal existe un equilibrio entre la función absortiva y secretora, de manera que cualquier alteración en este sentido puede producir un proceso diarreico.

La diarrea crónica puede deberse a una alteración en el proceso de digestión, con distintas características en función de los nutrientes afectados. La digestión de los

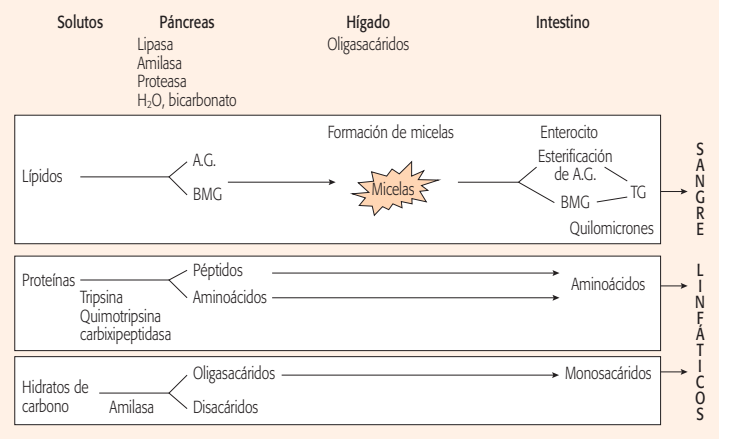


FIGURA 1. Fisiopatología. Digestión y absorción de principios inmediatos.

hidratos de carbono se inicia en la boca con la α-amilasa salival y, posteriormente, intervienen la amilasa pancreática y las disacaridasas del borde de cepillo. La mala digestión de hidratos de carbono es una causa frecuente de diarrea crónica, con deposiciones líquidas, explosivas, con escaso componente sólido y pH ácido. En la digestión de las grasas intervienen la lipasa lingual, gástrica y pancreática. Posteriormente se unen en parte a los ácidos biliares para la formación de micelas solubles y se absorben por el enterocito. Si hay mala digestión o malabsorción de grasas, las deposiciones presentan un aspecto brillante (esteatorrea) y son voluminosas, oleosas y fétidas. La digestión de las proteínas se produce por la pepsina del estómago y continúa con las proteasas pancreáticas y las peptidasas de los *microvilli*. Los aminoácidos finales se absorben a través del enterocito y, por tanto, las deposiciones suelen ser de características normales.

Existen cuatro principales mecanismos fisiopatológicos en la diarrea crónica: osmótico, secretor, por trastorno de la motilidad e inflamatorio. Es habitual que en un mismo trastorno convivan varios de estos mecanismos en mayor o menor grado.

Diarrea osmótica

Es el mecanismo más frecuente. Se debe al aumento de la presión osmótica en la luz intestinal por la presencia de solutos que originan movimientos a favor de gradiente de agua y electrolitos. Estas deposiciones tienen un pH bajo, suelen contener sustancias reductoras y ceden con el ayuno (Tabla I). Cualquier alteración en la absorción o digestión normal de los solutos puede originarla, así como un consumo excesivo de azúcares o edulcorantes.

Diarrea secretora

De manera fisiológica, la absorción de electrólitos (sodio y cloruro) y nutrientes se produce por transporte activo en las vellosidades, mientras que las criptas tienen una función secretora. Los enterocitos se encargan de generar un gradiente osmótico, mediante transportadores intercambiadores de iones que ayudan a la absorción del agua a través de la membrana. Cuando hay un desequilibrio entre absorción y secreción, se produce un incremento de los líquidos y electrólitos secretados desde el plasma hacia la luz intestinal produciendo diarrea. Las toxinas bacterianas son la causa fundamental de este tipo de diarrea, aunque no todas las diarreas secretoras son de origen infeccioso. Ciertas hormonas y neurotransmisores también están implicados en la secreción intestinal y una alteración en los mismos puede producir diarrea. Estas deposiciones son líquidas y muy abundantes, sin encontrarse en ellas productos patológicos. A diferencia de la diarrea osmótica, la diarrea secretora no responde al ayuno (Tabla I).

Alteración de la motilidad intestinal

La motilidad intestinal puede por sí sola modificar el volumen y la consistencia de las deposiciones. La disminución de la motilidad favorece el sobrecrecimiento bacteriano con desconjugación de las sales biliares y diarrea secretora secundaria. En estados de hipermotilidad se produce un déficit de absorción de líquidos, con un aumento del número de deposiciones y disminución de la consistencia.

TABLA I. Diferencias entre diarrea secretora y osmótica.

	Diarrea osmótica	Diarrea secretora
Volumen heces	< 200 ml/24 h	> 200 ml/24 h
Respuesta al ayuno	Cesa la diarrea	Persiste la diarrea
Na^+ en heces	< 70 mEq/L	> 70 mEq/L
C. reductores	Positivos	Negativo
pH en heces	< 5	> 6

Diarrea inflamatoria o exudativa

Se produce por fenómenos infecciosos o inmunológicos que dañan la mucosa, con exudación posterior de moco, proteínas y sangre a la luz intestinal. Se suelen acompañar del resto de mecanismos, ya que también afecta a la absorción de nutrientes, a la secreción y a la motilidad intestinal.

ETIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las causas de diarrea crónica son muy variables dependiendo de la edad del paciente (Tabla II). Al hablar de diarrea crónica hay que diferenciar entre orgánica y funcional, siendo esta última la causa más frecuente de diarrea crónica en nuestro medio. En ausencia de signos y síntomas de alarma y de alteración de las pruebas complementarias, puede considerarse a la diarrea como funcional.

Diarrea crónica funcional

La anteriormente denominada *diarrea crónica inespecífica* pasó a llamarse simplemente *diarrea funcional* a partir de la clasificación Roma IV de trastornos digestivos funcionales. Es la causa más frecuente de diarrea crónica en el lactante y el niño pequeño. Se define como el paso indoloro de cuatro o más deposiciones blandas, voluminosas y diurnas durante al menos cuatro semanas, con inicio entre los seis meses y los cinco años de edad y sin acompañarse de fallo de medro si la ingesta calórica es adecuada. En ocasiones puede estar favorecida por errores dietéticos, como una ingesta excesiva de fructosa a través de zumos de frutas o de edulcorantes como el sorbitol. La diarrea también puede estar presente en el *síndrome de intestino irritable* (SII), que se define como un dolor abdominal presente al menos cuatro días al mes en los últimos dos meses, asociado con al menos uno de los siguientes síntomas: relacionado con la defecación, cambio en la frecuencia de las deposiciones o cambio en la apariencia de las heces. Además, en caso de que haya estreñimiento, el dolor no desaparece al mejorar el estreñimiento, y tampoco se encuentra otra causa que justifique los síntomas.

Diarrea crónica de causa orgánica

En estas diarreas existe una causa identificable capaz de alterar los mecanismos de digestión o absorción de nutrientes. A diferencia de las diarreas funcionales, si se mantienen en el tiempo pueden afectar al desarrollo pondoestatural del paciente o producir déficits nutricionales. A continuación, se exponen brevemente las principales

TABLA II. Causas de diarrea crónica en relación con la edad de inicio.

Diarrea de comienzo neonatal	- Defectos estructurales del enterocito - Malabsorción congénita de glucosa-galactosa - Deficiencia congénita de lactasa - Diarrea clorada congénita - Diarrea sódica congénita - Malabsorción congénita de los ácidos biliares - Deficiencia congénita de enteroquinasa
Menores de un año	- Reacciones adversas a proteínas de leche de vaca/otras proteínas alimentarias - Síndrome posenteritis - Deficiencias secundarias a disacaridasas - Errores dietéticos - Giardiasis - Diarrea funcional - Fibrosis quística - Infecciones de repetición
1-3 años	- Diarrea funcional - Giardiasis - Enfermedad celíaca - Síndrome posenteritis - Deficiencias secundarias de disacaridasas - Fibrosis quística - Infecciones de repetición
Escolar/adolescente	- Síndrome del intestino irritable - Enfermedad celíaca - Intolerancia a la lactosa - Giardiasis - Enfermedad inflamatoria intestinal - Diarrea facticia

Tomado de guías de actuación conjunta Pediatría Primaria-Especializada, Diarrea crónica 2010. Grupo Gastro-Sur-Oeste (Madrid).

características de algunos cuadros clínicos que son causas de diarrea crónica en la infancia, ya que son explicadas en su mayoría en su capítulo correspondiente (Tabla III).

- *Diarrea por mecanismo inmune.* La enfermedad celíaca y la diarrea por sensibilización a proteínas alimentarias (leche de vaca, huevo, pescado, etc.) constituyen las principales causas de diarrea de causa orgánica en nuestro medio. Dentro del segundo grupo hay que diferenciar diferentes cuadros clínicos: enteropatía, enterocolitis o proctocolitis. La enteropatía inducida por proteínas alimentarias o el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES) es poco común y se presenta con vómitos, diarrea (generalmente no sanguinolenta) o fallo de medro. La gastroenteritis eosinofílica se produce por la infiltración de eosinófilos en cualquier parte del tubo digestivo, posiblemente debida a la sensibilización ante diferentes antígenos fundamentalmente alimenticios. Las manifestaciones clínicas pueden ser muy diversas dependiendo del grado de infiltración intestinal,

TABLA III. Clasificación de la diarrea crónica atendiendo a su causa etiológica.

Infecciosas:
- Bacterias: *Salmonella, Shigella, Yersinia y Campylobacter*
- Virus: CMV, rotavirus, adenovirus, astrovirus
- Parásitos: *Giardia lamblia, Criptosporidium*
- Sobrecrecimiento bacteriano
- Síndrome posenteritis
- Infecciones extraintestinales

Alteraciones de la motilidad:
- Diarrea crónica inespecífica
- Colon irritable
- Enfermedad de Hirschprung
- Hipertiroidismo
- Encopresis
- Pseudoobstrucción intestinal crónica

Insuficiencia pancreática exocrina:
- Fibrosis quística
- Síndrome de Shwachman-Diamond
- Síndrome de Johanson-Blizzard
- Síndrome de Pearson
- Pancreatitis crónica
- Déficit congénito de enzimas pancreáticas

Disfunción hepatobiliar:
- Atresia de vías biliares
- Colestasis
- Malabsorción congénita o secundaria de los ácidos biliares

Alteraciones metabólicas:
- Abetalipoproteinemia/ Hipobetalipoproteinemia
- Acrodermatitis enteropática
- Enfermedad de Andersen
- Enfermedad de Wolman

Respuesta inmune anómala:
- Enfermedad celíaca
- Hipersensibilidad a proteínas alimenticias
- Trastornos eosinofílicos gastrointestinales primarios
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Enteropatía autoinmune
- Inmunodeficiencias

Intolerancia a hidratos de carbono:
- Ingesta excesiva de azúcares: sorbitol, fructosa
- Déficit congénito o adquirido: glucosagalactosa, sacarasa-isomaltasa, lactasa, glucoamilasa
- Déficit trehalasa

Alteraciones estructurales del enterocito y del transporte de electrólitos:
- Enfermedad de inclusiones vellositarias
- Enteropatía tufting
- Diarrea sódica congénita
- Diarrea clorada congénita
- Atrofia congénita de las vellosidades
- Linfangiectasia intestinal primaria o secundaria

Alteraciones anatómicas o quirúrgicas:
- Síndrome de intestino corto congénito o adquirido: enterocolitis necrotizante, estenosis, malrotación

Otros:
- Tumores: gastrinoma, vipoma, feocromocitoma, etc.
- Errores de la alimentación
- Fármacos: laxantes, antiácidos, etc.

incluyendo diarrea crónica y enteropatía pierdeproteínas. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología autoinmune que está experimentando un notable aumento en su incidencia en los últimos años. Entre las causas de diarrea intratable de la infancia está la enteropatía autoinmune, que se presenta con atrofia vellositaria de diferente magnitud. Puede presentarse de forma aislada con anticuerpos antienterocito o asociada a síndromes complejos en caso del síndrome IPEX (ligado al X con diabetes mellitus insulino-dependiente, anormalidades hematológicas y eccema) o síndrome APECED (poliendocrinopatía y displasia ectodérmica). Varios tipos de inmunodeficiencias presentan diarrea crónica y fallo de medro, destacando la inmunodeficiencia combinada severa, el síndrome de Wiskott-Aldrich, la deficiencia aislada de IgA y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

- *Diarrea por mecanismo infeccioso.* En países desarrollados, el 1% de las diarreas agudas infecciosas tienen un curso prolongado, aumentando al 20% en países en vías de desarrollo. En nuestro medio, la infección por *Giardia lamblia* es la causa infecciosa más frecuente de diarrea crónica. En la diarrea de origen infeccioso se puede producir un *síndrome posenteritis* como consecuencia del daño intestinal causado por la infección, a través de mecanismos como la sensibilización a proteínas alimentarias o la pérdida de disacaridasas del borde en cepillo. La *diarrea por sobrecrecimiento bacteriano* se produce por la proliferación bacteriana anómala en el intestino delgado a partir de flora colónica. En esta entidad clínica el cuadro diarreico se produce por distintos mecanismos (desconjugación de sales biliares, atrofia mucosa) que en los casos más graves puede producir un síndrome malabsortivo.
- *Intolerancia a hidratos de carbono.* La forma más frecuente es el déficit secundario de lactasa. Es frecuente que las diarreas infecciosas graves se manifiesten de esa manera, generando diarrea por aumento de osmolaridad intraluminal. Sin embargo, en más del 80% de las diarreas agudas esta disminución de las disacaridadas no tiene significación clínica. El *déficit primario de lactasa o intolerancia a la lactosa* de tipo adulto, cuya incidencia varía de forma racial, presenta en nuestro medio una incidencia en torno al 30% y puede presentarse a partir de los tres años de edad. La *malabsorción de fructosa* es otra causa frecuente de diarrea crónica frecuentemente infradiagnosticada, sobre todo en niños. La intolerancia primaria, determinada genéticamente, se produce por el déficit de la enzima transportadora y va desarrollándose a lo largo de la vida. En cambio, la *intolerancia secundaria a fructosa* se debe a la presencia de una enfermedad intestinal que daña el borde en cepillo de la mucosa intestinal, al igual que en la intolerancia secundaria a la lactosa. Como consecuencia, hay un exceso de fructosa libre que es fermentada por las bacterias intestinales antes de ser absorbida y se produce una diarrea osmótica. Otras causas de déficit primario de disacaridasas, menos frecuentes y de presentación como diarrea intratable de origen neonatal, son el *déficit de sacarasa-isomaltasa, el déficit congénito de lactasa o el síndrome de malabsorción de glucosa y galactosa*.
- *Diarrea intratable de origen neonatal.* Es un grupo de trastornos genéticos poco frecuentes caracterizados por diarrea persistente y grave que se presenta en las primeras semanas de vida. La enfermedad por inclusiones microvellositarias es la diarrea congénita más común, caracterizada por deposiciones líquidas profusas con grandes pérdidas de sodio en heces. La biopsia intestinal pone de manifiesto la presencia de atrofia vellositaria con hiperplasia criptal y gránulos PAS-positivos, y la microscopía electrónica confirma el diagnóstico. La diarrea clorada se presenta como una diarrea acuosa intensa con una elevada concentración de cloro en heces (> 90 mEq/L) y está causada por un defecto genético en la proteína de transporte. Las grandes pérdidas fecales condicionan hiponatremia, hipocloremia y alcalosis metabólica, con deshidratación grave y distensión abdominal. La diarrea con pérdida de sodio, aún menos frecuente que la anterior, se caracteriza por hiponatremia y acidosis metabólica con heces alcalinas ricas en sodio. Otras

diarreas intratables congénitas en las que también aparece atrofia vellositaria son la displasia epitelial intestinal, previamente conocida como enteropatía "en mechones" (*tufting enteropathy),* y la diarrea sindrómica, que asocia inmunodeficiencia, dismorfias faciales y pelo ensortijado. En todas ellas se producen diarreas profusas que suelen requerir nutrición parenteral y pueden llegar a ser causa de trasplante intestinal por insuficiencia intestinal. También se presentan en el periodo neonatal muchos errores innatos del metabolismo que pueden asociar diarrea entre sus manifestaciones clínicas, como trastornos de la glicosilación, enfermedades mitocondriales, galactosemia, tirosinemia, enfermedad de Wolman, etc. En la hipo/abetalipoproteinemia existe una alteración en el transporte de los lípidos, con desarrollo de esteatorrea. En la acrodermatitis enteropática se produce malabsorción de zinc, condicionando diarrea y dermatitis descamativa periorificial con alopecia y onicopatía. Es necesario diferenciar entre la acrodermatitis primaria (hereditaria, autosómica recesiva) y otras formas secundarias (prematuros alimentados con leche materna no fortificada, fibrosis quística, acidemias orgánicas, etc.).

- *Insuficiencia pancreática exocrina y disfunción hepatobiliar.* La causa más frecuente de insuficiencia pancreática en la infancia es la fibrosis quística del páncreas (FQP). Otras causas mucho menos frecuentes serían el síndrome de Shwachman-Diamond y la pancreatitis crónica. Las enfermedades hepáticas colestásicas causan esteatorrea por déficit de sales biliares. También pueden producirse pérdidas de sales biliares en la enfermedad de Crohn con afectación ileal y en la resección de íleon terminal.

DIAGNÓSTICO (Fig. 2)

Valoración clínica

La realización de una buena **historia clínica y exploración física detallada** son fundamentales para orientar el diagnóstico y evitar la realización de exploraciones innecesarias. En la anamnesis debe tenerse en cuenta la edad del niño, las características de las heces, la presencia o no de retraso o estancamiento pondoestatural y la presencia de síntomas asociados. Para evaluar la gravedad del cuadro debemos conocer la frecuencia, el volumen y el número de deposiciones.

En función de la **edad del niño**, pensaremos en una u otra patología. Así, por ejemplo, la diarrea congénita o enteropatía debutan como diarrea persistente a menudo grave en las primeras semanas de vida. La diarrea funcional debuta en periodo de lactante hasta los 4-5 años, mientras que en niños mayores es más característico el SII. La diarrea en relación con alergias alimentarias es más frecuente en los primeros años de la vida, que es cuando se introducen dichos alimentos en la alimentación del niño.

Las **características de las heces** orientarán al tipo de patología: si son de predominio diurno y tienen restos vegetales sin digerir y moco, y disminuyen de consistencia a lo largo del día, pensaremos en una *diarrea funcional.* Si son líquidas, explosivas, ácidas y asocian eritema del pañal sospecharemos una *diarrea por fermentación con intolerancia a los hidratos de carbono*; si son abundantes, brillantes, pálidas, fétidas, con olor rancio, sospecharemos una *diarrea por malabsorción o mala digestión*. La presencia de moco o sangre en las heces, especialmente si asocia tenesmo, malestar

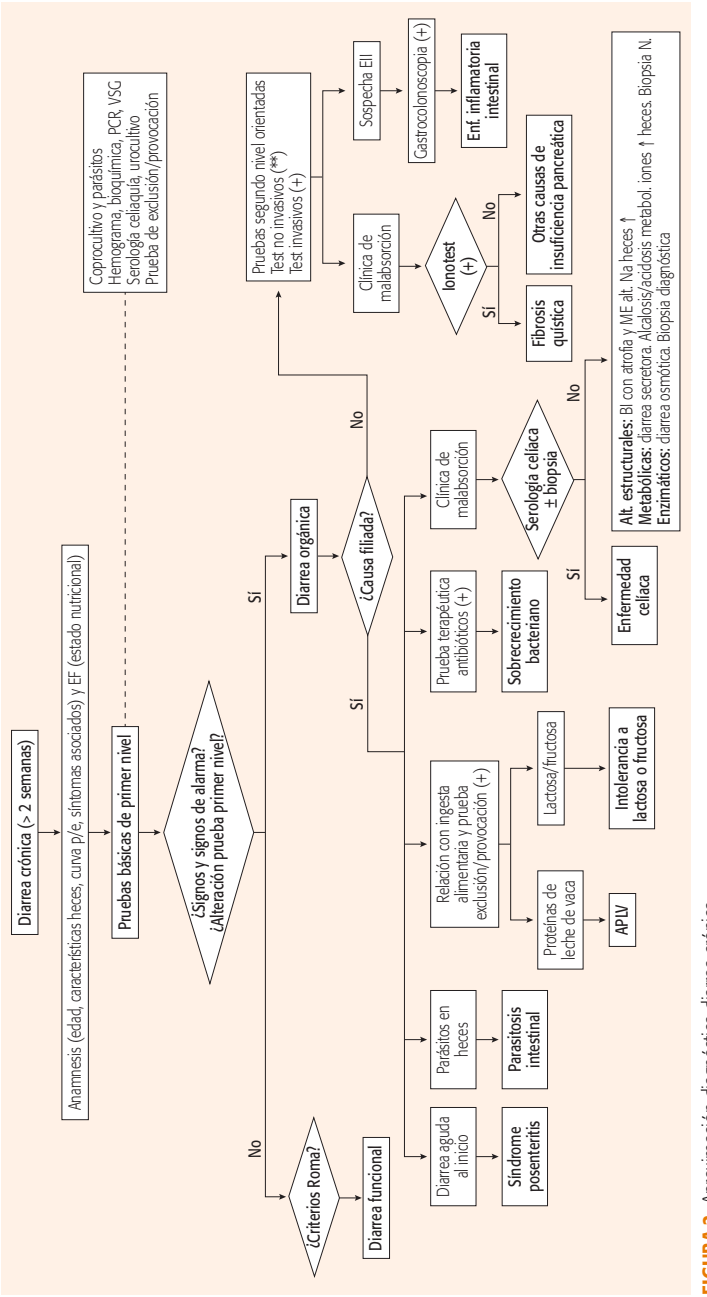


FIGURA 2. Aproximación diagnóstica diarrea crónica.

general y ritmo intestinal nocturno, orientarán el cuadro hacia una EII. En la *alergia alimentaria* es frecuente la presencia de deposiciones con moco y, más rara vez, sangre.

Si existen **signos y síntomas asociados** como retraso de crecimiento, astenia, distensión abdominal o cambios de carácter sospecharemos un síndrome malabsortivo; si dolor abdominal, hemorragia digestiva o afectación perianal, hay que descartar una EII; si infecciones G-I recurrentes, deberemos descartar una inmunodeficiencia.

Si existen **manifestaciones extradigestivas** nos ayudarán a orientar la patología. Así, por ejemplo, la presencia de artralgias, aftas bucales o afectación perianal orientarán a una EII; manifestaciones cutáneas como la dermatitis atópica orientarán a una alergia alimentaria; el eritema nodoso o pioderma gangrenoso, a una EII; la dermatitis perianal, a una acrodermatitis enteropática; las infecciones respiratorias de repetición, si asocian cuadro malabsortivo, obligan a descartar una FQP.

En cuanto a los **antecedentes personales:** el retraso en la evacuación de meconio o la presencia de polihidramnios nos hará sospechar una FQP entre otras patologías; el antecedente de un proceso infeccioso previo orientará a un síndrome posenteritis o a una intolerancia secundaria a la lactosa. Las infecciones G-I de repetición orientarán a una inmunodeficiencia. Si cirugía intestinal previa, podría tratarse de un sobrecrecimiento bacteriano. Si atopia o asma, valorar una posible alergia alimentaria. Conocer la cronología de la introducción de la alimentación complementaria (proteínas de leche de vaca, fructosa, gluten) permitirá identificar si existe relación entre la introducción de alimentos y el inicio de los síntomas. La realización de una **encuesta dietética** nos permitirá conocer los hábitos alimentarios, la ingesta calórica y detectar errores dietéticos que pueden ser la causa de los síntomas.

En cuanto a los **antecedentes familiares**, se investigará la existencia de patología orgánica como la enfermedad celíaca, EII, FQP, intolerancia a la lactosa o patología funcional como el SII.

Una **exploración física** exhaustiva nos permitirá valorar el estado nutricional y detectar *signos y síntomas de alarma* que orienten a enfermedad orgánica. Si escasez de masas musculares o masa grasa y distensión abdominal, sospecharemos un cuadro malabsortivo como la enfermedad celíaca o la FQP. La exploración abdominal nos permitirá identificar masas, megalias, dolor o defensa abdominal o retención fecal. La palidez cutánea y pelo ralo nos harán sospechar una anemia ferropénica. Las lesiones dermatológicas nos harán pensar en patologías concretas, como la alergia alimentaria si existe dermatitis atópica o la acrodermatitis enteropática si hay lesiones eccematosas periorificiales, perianales y en extremidades distales. La inspección del área perianal debe realizarse siempre, ya que en muchas ocasiones es clave para llegar al diagnóstico. El eritema perianal hará sospechar malabsorción de carbohidratos o acrodermatitis enteropática; la presencia de heces en orificio perianal o escapes orientarán a diarrea por rebosamiento, y las lesiones perianales como tags, abscesos o fístulas nos obligarán a descartar una EII. La presencia de dismorfias faciales puede orientar a cuadros sindrómicos específicos.

La **valoración antropométrica** nos permitirá conocer el estado nutricional. Deben utilizarse curvas de peso y talla percentiladas y los índices nutricionales, especialmente la puntuación Z de peso y talla, para valorar si existe desnutrición y la gravedad de la misma. La determinación de pliegues cutáneos orientará sobre los depósitos grasos

y de masa magra. Debemos comprobar la evolución de la curva pondoestatural, ya que un descenso en la misma orientará a patología orgánica; en los casos agudos se puede afectar solo el peso y en los crónicos también la talla. En la EII el retraso de crecimiento precede en muchas ocasiones a la clínica intestinal.

Exploraciones complementarias

Si no se observan signos y síntomas de alarma se sospechará un trastorno funcional tipo diarrea funcional o SII (según criterios Roma IV), en cuyo caso no es necesario realizar pruebas complementarias. Si se sospecha de patología orgánica, se realizarán pruebas complementarias orientadas en función de la edad del paciente, el cuadro clínico y los hallazgos a la exploración.

Pruebas de primer nivel

Son suficientes para establecer el diagnóstico en gran número de casos.

- **Análisis sanguíneo:** debe realizarse hemograma, bioquímica plasmática (glucemia, urea, creatinina, proteínas totales, albúmina, colesterol, triglicéridos, iones, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, ferritina), inmunoglobulinas, TSH., serología de enfermedad celíaca, VSG, proteína C-reactiva. Nos permitirá evaluar la repercusión bioquímica de la diarrea (glucemia, función renal e iones) y la presencia o no de un cuadro malabsortivo (metabolismo del hierro, calcio) y el diagnóstico de cuadros específicos como la enfermedad celíaca y el hipertirodismo, entre otros.
- **Examen microbiológico de heces:** ante un cuadro de diarrea prolongada es obligado realizar estudio de heces que incluirá un coprocultivo para detección de bacterias (*Salmonella, Shigella, Yersinia, E. coli, Campylobacter*...), antígenos virales (rotavirus, adenovirus) y parásitos (*Giardia lamblia, Cryptosporidium*). En caso de que se sospeche una parasitosis, debido a la eliminación intermitente de los quistes del parásito, la recogida de heces de tres días diferentes aumentará la sensibilidad del estudio microbiológico al 90%. En presencia de sangre en heces debe determinarse la toxina de *Clostridium difficile*, principalmente en pacientes inmunodeprimidos, EII o si tratamiento antibiótico reciente.
- **Urocultivo:** la mayoría de expertos recomiendan su realización en lactantes con diarrea crónica.
- **Prueba terapéutica de exclusión-provocación:** dada la ausencia de pruebas diagnósticas que permitan identificar el alimento responsable de los síntomas digestivos (cuadros no IgE-mediados), si la historia clínica sugiere relación causal entre los síntomas y la introducción de algún alimento determinado, es necesario realizar esta prueba para llegar al diagnóstico. En niños pequeños, la causa más frecuente es la *alergia a proteínas de la leche de vaca (APLV)*; la realización de una prueba de exclusión-provocación confirmará el diagnóstico si los síntomas desaparecen al retirar las PLV (en un plazo entre 2-4 semanas) y se reinician al reintroducirlas en la alimentación. La reintroducción debe realizarse mediante provocación oral reglada bajo supervisión médica. Si se reinician los síntomas se confirmará el diagnóstico de APLV y estará indicada la retirada de PLV de la dieta durante un periodo variable entre 6-12 meses hasta adquisición de tolerancia. La

intolerancia a la lactosa es infrecuente como debut en periodo de lactante, salvo en niños que hayan tenido previamente un cuadro de gastroenteritis infecciosa. Cuando el inicio de los síntomas coincide con la introducción de fórmula humanizada pensaremos como primera posibilidad en una APLV y no en una intolerancia a la lactosa, cuya aparición es más frecuente en niños más mayores, generalmente a partir de los cuatro años. En este último cuadro es característica la presencia de diarrea osmótica acompañada o no de dolor abdominal tras la ingesta de leche, siendo frecuente la presencia de antecedentes familiares de la misma patología. La realización de la prueba de exclusión-provocación aclarará el diagnóstico.

Un cuadro frecuentemente olvidado es la *intolerancia a la fructosa*, que comienza tras introducir frutas y verduras en la alimentación y que, al coincidir con la introducción de otros alimentos, puede pasar inadvertido. En estos casos la realización de una encuesta dietética detallada puede ayudarnos a detectar un excesivo consumo de zumos, bebidas azucaradas o frutas, entre otros.

En cualquiera de los casos descritos, si los síntomas no desaparecen al retirar el alimento sospechoso de causar los síntomas o el paciente no recae al reintroducirlo de nuevo, se descartará esta patología. En ese caso debe reintroducirse el alimento excluido de nuevo en la alimentación para evitar restricciones dietéticas innecesarias.

Si se sospecha *sobrecrecimiento bacteriano,* debe realizarse una prueba terapéutica con antibióticos y, si hay respuesta clínica, se confirmará el diagnóstico.

Pruebas de segundo nivel

Si las pruebas de primer nivel no permiten identificar la etiología, se realizarán pruebas específicas de segundo nivel orientadas según la sospecha diagnóstica.

Test no invasivos para estudio de malabsorción/mala digestión

Generalmente disponibles para uso a nivel hospitalario, permiten estudio de malabsorción, mala digestión o inflamación. Se realizan en heces y proporcionan información sobre la integridad de la mucosa intestinal.

- **Determinación de grasa en heces. Test de Van de Kamer:** método tradicional para detectar la esteatorrea o exceso de grasa en heces, cada vez más en desuso ya que precisa la recogida de heces de 72 horas y el procesamiento de la muestra es costoso. Los valores normales (VN) son < 3 g/24 horas en niños y < 6 g/24 horas en adultos. Pueden existir falsos negativos si se recoge un volumen escaso de heces, si baja ingesta de grasa o si la muestra no se ha conservado en lugar fresco. La realización de una encuesta dietética de tres días con la determinación del coeficiente de absorción grasa (grasa ingerida/grasa excretada) evitará los falsos negativos. VN 80-85% en RN a término y > 95% en niños > 3 años y adultos.
- **Técnica de infrarrojo cercano (FENIR):** tiene la ventaja sobre el anterior de que proporciona una información más completa al cuantificar la eliminación de todos los principios inmediatos en heces. Además, es más fácil de realizar, ya que se determina en heces de 24 horas, no precisa procesamiento previo y proporciona en pocos minutos información sobre el porcentaje de agua, grasa, nitrógeno, almidón y azúcar. VN: grasas < 5%; nitrógeno fecal < 2% o < 1,2 g/24 horas;

azúcares < 2,5%; almidón < 1% y contenido de agua < 85%. Valores superiores a los indicados orientan al diagnóstico de malabsorción y/o mala digestión.

- **α_1-antitripsina fecal:** proteína sérica sintetizada en el hígado y resistente a la proteólisis cuya presencia en heces es considerada patológica e indica pérdida de proteínas. Se determina en heces de 24 horas. Está indicada su determinación si se sospecha enteropatía pierdeproteínas. El nitrógeno fecal y la α_1-antitripsina elevados orientan hacia una enteropatía pierdeproteínas, mientras que en la malabsorción proteica solo está elevado el primero.
- **Quimotripsina fecal:** enzima proteolítica resistente a la digestión cuyos niveles reflejan la actividad del páncreas exocrino. VN: > 375 U/24 horas o > 7,5 U/g en una muestra aislada. Valores por debajo del rango normal indican disfunción pancreática exocrina.
- **Elastasa-1 fecal:** endopeptidasa resistente a la degradación por la flora intestinal. Es el indicador más sensible y específico de la función pancreática exocrina. VN: > 200 µg/g de heces. Valores por debajo de lo normal indican disfunción pancreática exocrina moderada: 100-200 µg/g y grave: < 100 µg/g.
- **pH y sustancias reductoras en heces:** si se sospecha malabsorción de hidratos de carbono. El pH fecal será < 5,5, los cuerpos reductores > 1% y la glucosa en heces positiva, indicando la existencia de azúcares no absorbidos.

Test no invasivos para estudio de inflamación intestinal

- **Calprotectina fecal:** proteína de los neutrófilos no específica del colon cuyos valores, no estandarizados por completo en niños, varían con la edad. Se considera que los valores normales son <100 µg/g en niños >12 meses y su aumento es un indicador de inflamación intestinal. Hoy día es un marcador muy útil en el diagnóstico y seguimiento de la EII. Valores por encima de 250-500 µg/g en ausencia de gastroenteritis o procesos infecciosos GI y de rectorragia, son sugestivos de dicha enfermedad y ayudan en la toma de decisiones sobre la realización de colonoscopia diagnóstica.
- **Sangre oculta en heces:** marcador inespecífico que indica la pérdida G-I de sangre.
- **Leucocitos fecales:** VN < 5/campo. Su aumento indica inflamación colónica.

Estudios específicos según sospecha clínica

- **Intolerancia a hidratos de carbono:**
  - La técnica de elección en la mayoría de casos es la **prueba de exclusión-provocación**.
  - **Test de H_2 espirado:** se utiliza principalmente para estudio de la intolerancia a la lactosa. Esta prueba solo debe utilizarse en los casos de pacientes sin respuesta clínica concluyente a la prueba de exclusión-provocación. También se utiliza para el diagnóstico del sobrecrecimiento bacteriano. Consiste en administrar 1 g/kg de lactosa (máximo 25 g) diluido al 20% en agua o leche tras un periodo de ayuno nocturno de 8-12 horas y medición del hidrógeno (H) en aire exhalado. Si se produce un incremento de H en aire exhalado por encima de 20 ppm sobre la cifra basal, o el paciente presenta síntomas durante la prueba o las

24 horas siguientes, es indicativo de intolerancia de lactosa. El pico máximo se produce entre los 90-120 minutos en caso de malabsorción de hidratos de carbono, mientras que, si el valor basal es alto o se produce un pico precoz a los 60 minutos, es indicativo de sobrecrecimiento bacteriano. Puede haber un 25% de falsos negativos debido a la existencia de flora intestinal no productora de H, al uso previo de antibióticos y en individuos no productores de H (15-20% de la población). La prueba **con carbohidrato marcado con ^{13}C** es de utilidad en pacientes portadores de flora intestinal no productora de hidrógeno.

  - **Cuantificación de disacaridasas intestinales** en muestra de yeyuno obtenida con biopsia. Solo está indicada su realización en diarreas graves neonatales. Es una técnica invasiva y no está exenta de falsos negativos debido a la distribución irregular de la lactasa a lo largo de la mucosa intestinal.
  - **Estudio genético de polimorfismos.** Indicado solo en niños mayores de ocho años con clínica sugestiva y test de H_2 espirado negativo. Su positividad indica la predisposición a desarrollar hipolactasia primaria, pero no permite realizar el diagnóstico de hipolactasia secundaria.

- **Insuficiencia pancreática:**
  - **Test del sudor:** mide la concentración de cloro en sudor. Dos determinaciones de > 60 mmol/L confirman el diagnóstico de FQP. Valores dudosos: 40-60 mmol/L, VN < 40 mmol/L.
  - **Estudio genético de FQ:** si clínica compatible o test del sudor positivo, la presencia de dos mutaciones responsables de la alteración de la proteína CFTR confirmará el diagnóstico.
  - **Test de ^{13}C-triglicéridos mixtos**.
- **Enteropatías:** la realización de biopsia intestinal con toma de muestras para anatomía patológica es especialmente informativa en las diarreas congénitas por alteraciones de la mucosa.

  En la **abetalopoproteinemia** y en la **linfangiectasia intestinal**, la biopsia intestinal es diagnóstica. En otras enteropatías como las autoinmunes (enfermedad celíaca), las secundarias a inmunodeficiencias o en la alergia alimentaria, la biopsia intestinal no es suficiente para el diagnóstico, siendo necesarias otras pruebas complementarias.
- **Sensibilización a proteínas alimentarias: prueba de exclusión-provocación**.
- **Enfermedad inflamatoria intestinal:** la gastrocolonoscopia con toma de muestras para anatomía patológica es necesaria para el diagnóstico. Se realizará si hay sospecha clínica y datos analíticos sugerentes como leucocitosis y aumento de reactantes de fase aguda o calprotectina fecal.
- **Acrodermatitis enteropática:** ante clínica compatible, deben determinarse niveles de zinc séricos; si están disminuidos y el cuadro se resuelve tras suplementación con zinc, se confirmará diagnóstico.
- **Tumores secretores:** ante sospecha, el aumento de valores séricos de péptido intestinal vasoactivo, gastrina, secretina o catecolaminas orientará el diagnóstico.
- **Diarreas congénitas:** electrolitos y anión gap fecales permiten diferenciar entre diarrea secretora y osmótica.

TRATAMIENTO

Tratamiento general

Antes de conocer la etiología de la diarrea crónica hay que valorar la afectación nutricional e iniciar un tratamiento de soporte, ya que la malnutrición empeora el pronóstico de la enfermedad de base. Los requerimientos energético-proteicos en estos niños son superiores a los de un niño sano de la misma edad, debido no solo a su deficiente estado nutricional, sino también a las pérdidas G-I aumentadas. Y a menor edad del niño, mayor repercusión nutricional. El aporte adecuado de nutrientes facilitará la recuperación nutricional y de la mucosa intestinal y el restablecimiento de una respuesta inmune adecuada. En lactantes alimentados al pecho se mantendrá la lactancia materna con mayor frecuencia de tomas si diarrea profusa. Si se sospecha un cuadro de APLV, se recomendará a la madre dieta estricta sin PLV. En lactantes alimentados con fórmulas infantiles con diarrea grave, y en muchos casos desnutrición, puede ser necesario sustituir la fórmula de inicio por un hidrolizado extenso de PLV, no solo porque las PLV puedan ser las responsables de los síntomas, sino también para facilitar la absorción de nutrientes. Se recomiendan fórmulas hidrolizadas en las que no solo están hidrolizadas las proteínas, sino que también están modificados los demás principios inmediatos (semielementales). La lactosa se sustituye por dextrinomaltosa o polímeros de glucosa y gran parte de las grasas se aportan en forma de triglicéridos de cadena media (MCT), de más fácil absorción. Si no hay mejoría en un periodo de 2-4 semanas se sustituirá el hidrolizado por una fórmula elemental. Si con esta medida persiste la diarrea, puede estar indicado el reposo digestivo y la nutrición parenteral. Si el niño ha recibido un aporte calórico insuficiente, se aumentarán progresivamente las cantidades de nutrientes aportadas para prevenir un síndrome de realimentación, de pronóstico grave.

En pacientes incapaces de ingerir por boca los nutrientes necesarios, puede aumentarse el aporte calórico con suplementos en forma de módulos (carbohidratos, lípidos, proteicos o mixtos) o mediante fórmulas para lactantes con mayor aporte proteico (1 kcal/ml) que pueden estar o no hidrolizadas (según la gravedad del cuadro). En ocasiones puede concentrarse la fórmula hasta el 20%, pero hay que tener en cuenta que tiene mayor osmolaridad y puede empeorar la diarrea en muchos casos. En estos casos debe monitorizarse la capacidad de absorción intestinal, y puede ser necesario reducir o suspender el suplemento calórico si el paciente reinicia diarrea o empeoran los síntomas. A veces es necesario administrar la alimentación por sonda nasogástrica a débito intermitente o continuo cuando no es capaz de ingerir por boca los nutrientes necesarios para alcanzar el objetivo nutricional. En caso de desnutrición extrema o diarrea crónica intratable, puede ser necesaria la nutrición parenteral exclusiva. Y si estas medidas fracasan, puede estar indicada la realización de un trasplante intestinal.

Existen unas normas generales de actuación que pueden contribuir a la resolución de los síntomas y evitar que se perpetúen o empeoren la diarrea y la desnutrición. Deben evitarse los ayunos prolongados y la realización de dietas restrictivas, hipocalóricas y desequilibradas como, por ejemplo, utilizar fórmulas lácteas diluidas. Estas

medidas se utilizan de forma errónea como tratamiento de la diarrea y, en lugar de resolver el cuadro, conllevan un empeoramiento de los síntomas y de la desnutrición del paciente. No se debe limitar empíricamente la ingesta de alimentos, aunque puede ser beneficioso limitar la ingesta de zumos envasados, especialmente de manzana, ciruela o pera, y frutas con alto contenido en azúcares simples, como el sorbitol, que pueden perpetuar el cuadro debido a su elevada carga osmótica. Debe liberarse el consumo de grasas a un 30-50% de las calorías totales.

En algunos estudios aleatorizados y metaanálisis se observa una modesta eficacia de los probióticos en la prevención y tratamiento de la diarrea crónica. A pesar de que cada vez se usan más, no hay pruebas suficientes que permitan recomendarlos de forma generalizada. Aunque no hay mucha evidencia de su uso en niños, en algunos casos de SII que no responden a otras medidas, el uso empírico de dietas bajas en FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) puede producir mejoría sintomática y permitir identificar algún alimento implicado en la etiopatogenia. Este tipo de dietas debe estar supervisado por un dietista y realizarse solo durante un tiempo limitado dada su repercusión nutricional.

Tratamiento según etiología

Se explicará con más detalle en cada capítulo específico.

Intolerancia a los hidratos de carbono

El tratamiento consiste en la supresión del hidrato de carbono implicado, sustituyéndolo por otro con buena capacidad digestiva y de transporte. El tiempo de exclusión, grado de restricción y tratamiento sustitutivo dependerá de la patología de base y de su gravedad.

Intolerancia a la lactosa

En el *déficit primario de lactasa o intolerancia de tipo adulto*, se realizará una exclusión de lactosa de la dieta durante dos a cuatro semanas y, tras la resolución de los síntomas, se reintroducirá gradualmente hasta alcanzar el umbral de tolerancia, que es distinto en cada paciente, aunque la mayoría tolera pequeñas cantidades de lactosa y lácteos fermentados. *En la intolerancia a lactosa secundaria*, la duración de la exclusión será variable dependiendo de la gravedad del cuadro que la motivó. Si es secundaria a una diarrea infecciosa, suele ser suficiente una exclusión de 6-8 semanas, pero si es secundaria a enfermedades como celiaquía o enfermedad de Crohn pueden precisarse exclusiones más prolongadas, hasta recuperar la capacidad de absorción intestinal. *En el déficit congénito de lactasa*, entidad extremadamente rara, deben retirarse todas las fuentes de lactosa de la dieta de forma estricta y de por vida. El *defecto congénito de absorción de glucosa-galactosa* responde a la exclusión de glucosa, galactosa y lactosa, sustituyendo estos azúcares por fructosa. En el *déficit de sacarasa-isomaltasa* el tratamiento consiste en la evitación de la ingesta. Se dispone además de una enzima con actividad sacarasa que permite disminuir la diarrea, meteorismo y dolor abdominal (Sucraid®, no comercializado en España, pero se puede conseguir a través de la farmacia del hospital).

Intolerancia a la fructosa

La restricción de fructosa y sorbitol de la dieta conducirá a la desaparición de los síntomas. No es necesario realizar una evitación absoluta, la cantidad de fructosa y los alimentos elegidos deben seleccionarse según la tolerancia individual de cada paciente. Las frutas que producen mayor intolerancia son la manzana, pera, ciruela, cereza, melocotón y el albaricoque, por lo que debe restringirse la ingesta de estas frutas y sus zumos, incluidos los naturales. Algunos vegetales con alto contenido en fructanos, las frutas pasas, mermeladas hechas con fructosa y la carne de membrillo deben retirarse o disminuir su consumo. Los chocolates, productos de bollería, zumos comerciales, chicles o gominolas contienen fructosa o sorbitol en cantidades variables, por lo que también deberían ser retirados de la dieta. Los medicamentos en forma de jarabe frecuentemente incluyen fructosa o sorbitol como excipiente, por lo que en caso de intolerancia se deben valorar alternativas terapéuticas o formas alternativas de administración.

Síndrome posenteritis

Si inicio del cuadro tras una gastroenteritis infecciosa, puede tratarse de un síndrome posenteritis. En estos casos se produce una intolerancia a la lactosa secundaria a la destrucción de las disacaridasas intestinales, que en la gran mayoría de pacientes se recupera con el tiempo. Ante la sospecha, debe retirarse la lactosa de la dieta y, si hay buena respuesta, se mantendrá la exclusión durante 4-6 semanas, con reintroducción posterior progresiva. Si no hay respuesta tras dos semanas de exclusión de lactosa se retirarán las PLV ante la posibilidad de que exista una APLV no IgE-mediada secundaria. En ocasiones, a este cuadro se suma un sobrecrecimiento bacteriano que precisará pauta de antibióticos como el metronidazol o rifaximina para su tratamiento.

RESUMEN

La diarrea crónica se define como el aumento en el número y/o disminución de la consistencia de las deposiciones en relación al patrón habitual de defecación. Si la duración excede dos semanas se considera diarrea crónica. Según su fisiopatología, se clasifica en osmótica, secretora, por trastorno de la motilidad e inflamatoria, aunque en la mayoría de los casos se produce un mecanismo mixto. La clasificación por edades es útil ya que orienta al tipo de patología. Es necesario realizar una buena historia clínica (con especial atención a la edad, características de las heces, evolución, curva ponderal y síntomas asociados) y exploración física con atención al estado nutricional para orientar de forma adecuada el diagnóstico. Debemos evitar realizar pruebas innecesarias, seleccionando las pruebas complementarias en función de la sospecha diagnóstica. En la mayoría de casos, será suficiente la realización de pruebas de primer nivel para llegar al diagnóstico, pero en casos seleccionados son necesarias pruebas de segundo nivel, entre las que se incluyen test no invasivos para estudio de malabsorción/mala digestión y procesos inflamatorios, y en casos muy seleccionados test invasivos como la gastrocolonoscopia. El tratamiento debe individualizarse en función de la sospecha etiológica, la edad del niño y estado nutricional. El objetivo nutricional será proporcionar un adecuado aporte de calorías y nutrientes.

Es necesaria una intervención nutricional precoz, sobre todo en los pacientes con desnutrición y sospecha de malabsorción intestinal, que debe iniciarse incluso antes de completar el estudio etiológico.

BIBLIOGRAFÍA

- Albañil R, Escribano E, Pérez B, Barrio J, Cilleruelo ML, Fernández S, et al; Grupo Gastro-Sur-Oeste (Madrid). Diarrea crónica. En: Guías Conjuntas de Patología Digestiva Pediátrica Primaria - Especializada; 2010. [Último acceso: 17 de diciembre de 2019]. Disponible en: http://www.ampap.es/wp-content/uploads/2014/05/Diarrea_cronica_2010.pdf
- Barrio J, Fernández S. Diarrea crónica. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, 4ª ed. Madrid: Ergon; 2016. p. 167-85.
- Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. Gastroenterology. 2016; 150: 1443-55.
- Espín Jaime B, Díaz Martín JJ, Blesa Baviera LC, Claver Monzón A, Hernández Hernández A, García Burriel JI, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). An Pediatr (Barc). 2019; 90(3): 193.e1-11.
  Documento de consenso de sociedades científicas españolas sobre manejo de la APLV no IgE que aporta un enfoque muy práctico y de gran utilidad para la práctica clínica habitual.
- Fedewa A, Rao SS. Dietary fructose intolerance. Fructan Intolerance and FODMAPS. Curr Gastroenterol Rep. 2014; 16(1): 370.
- Kellermayer R, Shulman RJ. Approach to chronic diarrhea in children >6 months in resource-rich countries. [Internet]. UpToDate; 2019. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-chronic-diarrhea-in-children-greater-than6-months-in-resource-rich-countries
  Excelente revisión en la que se describe de forma pormenorizada la etiopatogenia, algoritmos diagnósticos y tratamiento de la diarrea crónica en niños mayores de seis meses que viven en países industrializados.
- Martin MG, Thiagarajah JR. Overview of the causes of chronic diarrhea in children in resource-rich countries. [Internet]. UpToDate; 2020. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-causes-of-chronic-diarrhea-in-children-in-resource-rich-settings
  Excelente revisión y actualización de la literatura existente hasta 2020 en la que se describen de forma pormenorizada las causas de diarrea crónica en niños mayores de seis meses que viven en países desarrollados organizadas por categorías fisiopatológicas generales.
- Thiagarajah J, Martin MG. Approach to chronic diarrhea in neonates and young infants (<6 months). [Internet]. UpToDate; 2020. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-chronic-diarrhea-in-neonates-and-young-infants-less-than6-months.
  Excelente actualización con un buen enfoque clínico del manejo de la diarrea crónica de los niños menores de seis meses y en particular de las primeras seis semanas de vida. Se revisan detalladamente las causas de diarrea congénita, se facilita también una descripción general de la etiología de la diarrea en niños de todas las edades que se analizan por separado.
- Usai-Satta P, Scarpa M, Oppia F, Cabras F. Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management? World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2012; 3(3): 29-33.
- Zella GC, Israel EJ. Chronic diarrhea in children. Pediatr Rev. 2012; 33(5): 207-18.

Diarrea intratable 12

L.N. Magallares García

El síndrome de diarrea intratable de la infancia fue descrito por primera vez en 1968 por Avery y cols., como una diarrea de más de dos semanas de evolución en un lactante menor de tres meses y con tres cultivos de heces negativos. La mortalidad era elevada en relación con la malnutrición grave y las infecciones, y en la mayoría de los casos no se encontraba un diagnóstico específico. Actualmente esta entidad ha evolucionado en su definición y pronóstico gracias a las mejoras del tratamiento nutricional, de los estudios histológicos, inmunológicos y genéticos. Guarino y cols. y Catassi y cols. en los años 90 propusieron el término "diarrea severa que requiere nutrición parenteral (NP)", diferenciando dos grupos dentro de este término. El primero incluye pacientes con *diarrea prolongada de la infancia,* que es autolimitada a pesar de su gravedad inicial. Puede resultar de un déficit inmune específico o de la sensibilización a una proteína alimentaria o ser secundario a una infección del tracto digestivo (síndrome posenteritis). Cualquiera de estos factores desencadenantes puede precipitar un aumento de la permeabilidad intestinal, sensibilización a antígeno alimentario, sobrecrecimiento bacteriano, infección y malnutrición, entrando así en un círculo vicioso. El segundo grupo se denomina *diarrea intratable de la infancia,* basado en la observación clínica de diarrea abundante (> 100 ml/kg/día) comenzando los primeros días o semanas de vida, persistente a pesar de reposo digestivo junto con una mucosa anormal. La diarrea amenaza la vida y precisa de nutrición parenteral durante años. Engloba un conjunto de entidades clínicas de carácter hereditario que cursa con diarrea secretora y malabsorción de nutrientes, refractarias.

CLASIFICACIÓN

La orientación diagnóstica inicial, en el caso de la diarrea intratable, se podría establecer de acuerdo a la fecha de inicio de los síntomas, la presentación clínica y los trastornos asociados.

En algunos casos hay hermanos afectos y consanguineidad en la familia y el estudio histopatológico es necesario para orientar el diagnóstico.

El grupo de París propone en 1990 una clasificación de acuerdo al grado de atrofia vellositoria y criterios inmunohistoquímicos, existiendo dos grupos claramente diferenciados. El primero incluye enteropatías inmunomediadas y el segundo incluye diarrea intratable grave de inicio precoz con varios grados de atrofia vellositaria, con escaso o ningún infiltrado mononuclear en lámina propia, pero con anomalías específicas del epitelio. Se trata de enfermedades relacionadas con defectos en la diferenciación y polarización de los enterocitos. Más adelante se propuso una clasificación de *Trastornos diarreicos congénitos* en cuatro grupos de acuerdo al principal mecanismo patogénico: defectos en absorción y transporte de nutrientes y electrolitos, defectos

TABLA I. Esquema diagnóstico-terapéutico de la diarrea grave rebelde.

	Diarrea grave prolongada	Enteropatía autoinmune	Atrofia microvellositaria	Displasia epitelial
Edad comienzo	Primer trimestre	Después 2°-4° mes	Neonatal	Neonatal
Tipo diarrea	Malabsortiva y exudativa	Secretora. A veces exudativa	Secretora con moco	Secretora
Causa	Idiopática o malabsorción específica	Autoinmune	Lesión mucosa	Lesión mucosa
Familiaridad	No. Posible en causa específica	No	Sí	Sí
Histología	Inespecífica	Atrofia grave con infiltración mononuclear	Atrofia con lesión borde en cepillo	Atrofia. Lesión epitelial en penacho
Otros	Investigar causa específica	Anticuerpos antienterocito autoanticuerpos	Tinción de PAS	Lesión críptica con pseudoquistes
Respuesta al ayuno	Sí	No	No	No
Tratamiento	Nutrición parenteral y realimentación	Nutrición parenteral e inmunomodulador	Nutrición parenteral y trasplante intestinal	Nutrición parenteral y trasplante intestinal

en diferenciación y polarización del enterocito, defectos en la diferenciación de las células enteroendocrinas y defectos en la homeostasis inmune.

Actualmente la clasificación de la diarrea en el lactante pequeño parece más útil dividirla en diarrea adquirida y diarrea congénita. La diarrea adquirida suele ser infecciosa debido a una bacteria o virus entérico, o menos comúnmente parasitario, o puede ser causada por una alergia no IgE mediada, siendo la más común la alergia a proteína de leche de vaca o anatómico/quirúrgica (síndrome de intestino corto secundario a NEC o atresias, entre otros). La causa infecciosa suele producir diarrea aguda, pero en ocasiones produce diarrea crónica en inmunodeficientes o persistente debido a una enteropatía malabsortiva secundaria o posinfecciosa. La etiología de la diarrea congénita es diversa e incluye defectos en las células enteroendocrinas, disregulación de la respuesta inmune intestinal o defectos del enterocito. Se han realizado intentos de diseñar una clasificación etiológica para ayudar a su diagnóstico y manejo. Sherman y cols. propone una clasificación basada en la arquitectura vellositaria. Las causas que presentan una arquitectura vellositaria y críptica normal incluyen defectos del transporte (p. ej., defectos del transporte de lípidos), déficit de micronutrientes (p. ej., acrodermatitis enteropática), déficit enzimático (p. ej., déficit de sacarasa-isomaltasa) y síndrome de intestino corto. Las entidades que asocian atrofia vellositaria son la enteropatía autoinmune, enfermedad por inclusiones microvellositarias, entre otras.

PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO

La valoración de la diarrea en el lactante pequeño es difícil basándose únicamente en la frecuencia y consistencia de las heces, ya que el rango de la normalidad es amplio. Un parámetro más fiable es el peso o volumen diario, definiendo como diarrea un volumen superior a 20 g/kg/día.

La diarrea a los pocos días del nacimiento o inmediatamente posnatal debería ser valorada con prioridad, sobre todo si asocia deshidratación o alteraciones hidroelectrolíticas; existe riesgo de infraestimar la diarrea en estos casos ya que las deposiciones se pueden confundir con la orina. En la diarrea menos severa que se inicia más tarde se debería descartar en primer lugar causa infecciosa o alergia a proteína de leche de vaca. En el paciente prematuro debemos sospechar la posibilidad de enterocolitis necrotizante.

La evaluación inicial debe ir orientada a caracterizar la diarrea como osmótica, secretora o inflamatoria. La diarrea osmótica es consecuencia de la incapacidad para la absorción de nutrientes por parte del tubo digestivo; estos nutrientes alcanzan el colon arrastrando agua hacia la luz y por ello responde al ayuno. La diarrea secretora se origina por un fallo en los transportadores de iones en el enterocito, lo que produce un flujo constante de agua hacia la luz y no responde al ayuno. La diarrea inflamatoria secundaria a un daño inmunomediado de la mucosa digestiva puede responder parcialmente al ayuno.

Historia clínica

La historia clínica nos ayuda a establecer la sospecha diagnóstica inicial de diarrea congénita grave.

Anamnesis y exploración física

- *Antecedentes familiares:* existencia de casos en la familia de diarrea grave congénita. Consanguineidad.
- *Antecedentes personales:* peso al nacimiento y desarrollo ponderoestatural. Hallazgos ecográficos prenatales. Momento de aparición de la diarrea. Asociación de la diarrea a deshidratación. Procesos intercurrentes: infecciones graves, patología autoinmune asociada, dermatitis, colestasis, íleo meconial...
- *Enfermedad actual:* descripción detallada del tipo de deposiciones (acuosas, esteatorreicas, con productos patológicos) y el número. Necesidad de soporte parenteral de agua, iones y nutrientes. Respuesta al ayuno. Relación con inicio de fórmula de inicio. Relación con infección gastrointestinal.
- *Exploración física:* peso y talla. Índices nutricionales. Estado nutricional. Palidez. Dermatitis. Rasgos dismórficos. Estado de hidratación. Distensión abdominal. Organomegalias. Dolor a la palpación abdominal o defensa. Inspección perianal (eritema o fístulas).

Pruebas de primer nivel

- Hemograma.
- Bioquímica: glucemia, sodio, potasio, cloro, creatinina, proteínas totales, albúmina, colesterol, triglicéridos, calcio, fósforo, transaminasas, bilirrubina total, ferritina, transferrina, fosfatasa alcalina, vitamina B_{12}, ácido fólico.

- Coagulación: actividad de protrombina.
- Reactantes de fase aguda. Proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular.
- Inmunoglobulinas.
- Coprocultivo y parásitos en heces o PCR de virus, bacterias y parásitos en heces.
- Estudio macroscópico y microscópico de heces.
- Sistemático de orina y sedimento.
- Hormonas tiroideas.
- Prueba inicial para diferenciar diarrea secretora de osmótica en el caso de diarrea acuosa grave: iones en heces y osmolaridad fecal.
- Prueba terapéutica inicial: retirada de las proteínas de la leche de vaca en el caso de diarrea sanguinolenta sin repercusión hemodinámica en el recién nacido a término. Respuesta al ayuno durante 24-48 horas en los recién nacidos con diarrea acuosa grave (la respuesta positiva orienta a una diarrea osmótica o inducida por la dieta, a diferencia de la diarrea por alteración en el transporte de electrolitos, que persiste). Si cede la diarrea con el ayuno se puede probar tolerancia con fórmula exenta en glucosa y galactosa (fórmula con fructosa) antes de realizar más pruebas complementarias.

Pruebas de segundo nivel (según sospecha)

- Sospecha malabsorción de grasas: determinación cuantitativa grasa fecal en muestra 72 horas. Vitaminas liposolubles y lípidos en sangre. Quimiotripsina y elastasa fecal.
- Sospecha malabsorción de hidratos de carbono: cribado de azúcares y pH fecal.
- Sospecha de enteropatía pierdeproteínas: determinación cuantitativa de nitrógeno fecal α_1-antitripsina en heces.
- Sospecha de causa autoinmune/autoinflamatoria: calprotectina fecal. Estudio inmunológico (subpoblaciones linfocitarias, *burst test*, respuesta vacunal, anticuerpos antienterocito).
- Biopsia intestinal: en toda diarrea acuosa grave que no sea secundaria a una malabsorción selectiva de hidratos de carbono sin respuesta a la prueba de ayuno. El estudio histológico se debe centrar en la arquitectura epitelial, la ratio vellosidad/cripta, la cantidad y tipo de células epiteliales presentes y la composición de células inmunes, tanto en lámina propia como en el compartimento intraepitelial. La evaluación inmunohistoquímica ayuda a confirmar los hallazgos obtenidos con la tinción hematoxilina-eosina y/o un diagnóstico específico. La microscopía electrónica evalúa la presencia y localización del microvilli o estructuras vesiculares anormales sugestivas de trastornos del transporte intracelular.
- Otros: ionotest, estudios radiológicos, medicina nuclear, endoscopia, hormonas gastrointestinales, etc.
- Test genéticos: aunque el algoritmo diagnóstico clínico-histológico puede orientar hacia ciertas patologías, en muchas ocasiones la causa específica no se identifica o requiere confirmación con un test genético dirigido o secuenciación completa del exoma, para identificar la causa genética y establecer un tratamiento precoz apropiado y un pronóstico.

TRATAMIENTO INICIAL

- Corrección de los trastornos hidroelectrolíticos.
- Antibioterapia sistémica o enteral en caso de infección documentada: generalmente producidas por alteración de la permeabilidad de la mucosa intestinal y el estado de malnutrición. Se debe tener en cuenta como posible origen de la infección el catéter venoso central si el paciente es portador.
- Tratamiento etiológico en caso de malabsorción específica (enzimas pancreáticos, dieta de exclusión, aportes electrolíticos, etc.).
- Alimentación oral o enteral a débito continuo con hidrolizados extensos o dietas elementales.
- Evitar los intentos repetidos de realimentación porque agravan la malnutrición.
- En la mayor parte de los casos, el manejo inicial de la diarrea congénita grave consiste en reposo digestivo, con nutrición parenteral exclusiva durante al menos 2-3 semanas para mejorar las funciones digestivas y corregir la malnutrición. Realimentación progresiva y prudente con dietas elementales o hidrolizados extensos.
- Corticoterapia y/o inmunomoduladores en casos seleccionados.
- Trasplante intestinal si está indicado según el diagnóstico.
- Tras la curación de la diarrea, retrasar varios meses la instauración de una alimentación normal con proteínas alergénicas (leche de vaca, soja, pescado, huevo).
- El tratamiento farmacológico (octreótido, loperamida, resincolestiramina, etc.) solo está indicado en casos seleccionados.

DEFECTOS EPITELIALES EN EL TRANSPORTE DE NUTRIENTES Y ELECTROLITOS

Los defectos en las proteínas transportadoras epiteliales representan una de las causas más prevalentes y bien conocidas de diarrea congénita. Existen variantes con afectación pura del transporte de electrolitos, como la diarrea clorada congénita (DCC) (transportador Cl/HCO_3, SLC26A3), la diarrea sódica congénita (DSC) (transportador Na^+/H^+, SLC9A3), y otras con afectación de cotransportadores electrolito-nutriente, como el defecto en el transportador SGLT1 (SLC5A1), que produce un déficit en la absorción de Na y glucosa. Alteraciones en proteínas reguladoras como el receptor guanilil GC-C (GUCY2C) u otros transportadores, tales como los que median en la recaptación intestinal de sales biliares acopladas con sodio (SLC10A2), o la producción primaria excesiva de ácidos biliares, pueden inducir defectos secundarios de transporte de electrolitos en las células epiteliales y una pérdida excesiva de líquido. Estos trastornos generalmente presentan un epitelio estructuralmente intacto y una relación vellosidad-cripta normal. Niveles excesivos de cloro (> 90 mol/L) en las heces aparecen en la diarrea congénita de cloruro (SLC26A3) asociado a alcalosis metabólica hipopotasémica e hipoclorémica; mientras que niveles altos de sodio en las heces asociado a acidosis metabólica se encuentran en la diarrea congénita de sodio (SLC9A3, GUCY2C, SPINT2). La mutación de los dos primeros genes se presenta como una forma clásica de diarrea sódica, precisando nutrientes, agua y electrolitos intravenosos los primeros años de vida y mejorando con el tiempo, aunque parece que tienen mayor riesgo de desarrollar EII. La forma sindrómica (SPINT2) presenta, sin embargo, un genotipo

similar a la displasia epitelial. Ambos trastornos (DCC y DSC) generalmente se presentan inmediatamente al nacer con antecedente de polihidramnios intraútero. En contraste, la malabsorción de glucosa-galactosa (SLC5A1) exhibe una diarrea con deshidratación inducida por la dieta y acidosis metabólica, que cesa después de la instauración de una dieta libre de glucosa-galactosa. Deben mantener una dieta limitada en glucosa y galactosa y rica en fructosa siempre.

Entre las causas más raras de diarrea congénita está la incapacidad selectiva para reabsorber las sales biliares en la porción intestinal de la circulación enterhepática. Una mutación del gen que codifica el transportador para la recaptación de sales biliares acopladas a sodio (SLC10A2) se ha asociado con diarrea acuosa que estimula la secreción de cloruro en colon y puede manejarse usando un quelante de ácidos biliares. Más recientemente, las mutaciones en el transportador basolateral de ácidos biliares OST-β (SLC51B) se han asociado con diarrea, deficiencia severa de vitaminas liposolubles y características de la enfermedad hepática colestásica.

TRASTORNOS EN ENZIMAS EPITELIALES Y METABOLISMO

La deficiencia primaria de lactasa es extremadamente rara, y resulta de mutaciones de pérdida de función bielélicas del gen LPH y conduce a diarrea congénita.

Una causa de diarrea congénita recientemente descrita se caracteriza por una diarrea relacionada con el transporte de electrólitos, emesis, enteropatía pierdeproteínas y fracaso del crecimiento, inducida por la ingesta enteral de lípidos, y se debe a una mutación de pérdida de función en DGAT1, que está involucrada en formación de triglicéridos celulares. Más recientemente, se han informado mutaciones con un fenotipo menos grave. El tratamiento de la diarrea DGAT1 se basa en limitar la ingesta de grasa enteral junto con la administración intravenosa de lípidos para prevenir la deficiencia de ácidos grasos esenciales. Quedan por dilucidar los mecanismos subyacentes de cómo la pérdida de la función DGAT1 conduce al fenotipo clínico.

TRASTORNOS EN LA POLARIDAD Y TRÁFICO EPITELIAL

Una serie de trastornos del tráfico epitelial y la polaridad conducen a una diarrea de inicio temprano, que generalmente aparece en los primeros meses de vida. Todos los trastornos tienen una herencia autosómica recesiva y se han descrito en varios grupos étnicos. El diagnóstico se basa en hallazgos patológicos típicos y/o manifestaciones extraintestinales, seguido de la confirmación diagnóstica mediante pruebas genéticas. Los dos trastornos mejor descritos son la enfermedad por inclusiones microvellositarias y la displasia epitelial.

La enfermedad por inclusiones microvellositarias es el resultado de mutaciones en la proteína motora del citoesqueleto Myosin 5B (MYO5B), lo que resulta en un recambio defectuoso de la membrana apical en las células epiteliales intestinales. Esto da como resultado anomalías estructurales patognomónicas de la membrana apical epitelial que pueden ser parcheadas, incluida la pérdida de microvellosidades, que se evidencia con tinción CD10 en biopsia intestinal, e inclusiones de microvellosidades intracelulares observadas en microscopía electrónica en el 10% de los enterocitos duodenales. Otros signos distintivos de la enfermedad incluyen atrofia de vellosidades, tinción de ácido

Schiff/CD10 subapical anormal en enterocitos y tinción de inclusiones con inmunohistoquímica. Los pacientes presentan diarrea profusa con deshidratación en ausencia de ingesta y empeoran con la alimentación. La insuficiencia hepática asociada con pacientes con MVID puede estar relacionada con los efectos de la nutrición parenteral crónica. Más recientemente, se describió un fenotipo con colestasis con GGT normal no relacionada con nutrición parenteral, en pacientes que presentaban mutaciones MYO5B con y sin fenotipo intestinal de la enfermedad por inclusiones microvellositarias. También se puede encontrar un fenotipo similar, pero más leve a las mutaciones MYO5B, en la pérdida de la sintaxina 3 (STX3) y en la mutación del gen *STXBP2*. Los pacientes con enfermedad por inclusiones microvellositarias requieren soporte de nutrición parenteral de por vida y pueden beneficiarse del trasplante multivisceral o hepatointestinal si desarrollan complicaciones asociadas con nutrición parenteral.

La displasia epitelial resulta de la pérdida de función en la señalización epitelial y la proteína de adhesión EPCAM y causa una diarrea severa con pérdida de sodio, que generalmente se presenta desde el nacimiento hasta los tres meses de vida. La diarrea ocurre en ausencia de alimentación y también empeora con la ingesta enteral. Las mutaciones en el gen *EPCAM* son la causa de la mayoría de los casos de displasia epitelial y están asociadas con la forma no sindrómica que generalmente conduce a diarrea aislada. La forma sindrómica se caracteriza por atresia de coanas, raramente atresia intestinal y diarrea crónica. Las mutaciones del gen *SPINT2* se han descrito en la displasia epitelial sindrómica, así como en los casos de diarrea de sodio congénita, lo que probablemente representa la diversidad fenotípica asociada con la misma mutación. Los hallazgos clásicos sobre la biopsia incluyen la presencia de "mechones" epiteliales observados en la tinción con hematoxilina y eosina de la biopsia intestinal, así como la falta de inmunotinción EPCAM (MOC31). La mayoría de los pacientes con displasia epitelial dependen de la nutrición parenteral, pero algunos han mejorado con el tiempo y pueden tolerar diversas cantidades de nutrición enteral.

Otros trastornos que involucran defectos estructurales epiteliales incluyen mutaciones descritas recientemente en el gen *TTC7A*, que conduce a la pérdida de la polaridad apicobasal del enterocito, apoptosis en la base de las criptas, atrofia de criptas y vellosidades e inflamación crónica. El cuadro clínico asocia diarrea secretora grave y desde enterocolitis severa a atresia intestinal múltiple, con recurrencia de la atresia después de la resección quirúrgica. La inmunodeficiencia combinada severa forma parte de la enfermedad. El pronóstico es malo y casi todos los pacientes fallecen durante el primer año. El papel del TPH en esta población es cuestionable, con una mejora limitada después y sin efecto sobre la estructura y función de los enterocitos. El síndrome tricohepatoentérico, también conocido como diarrea sindrómica, es una enfermedad multisistémica con función intestinal anormal y dismorfismo facial y capilar en todos los pacientes, así como enfermedad hepática en algunos. El cabello lanoso con tricorrexis nodosa en el análisis del cabello apoya el diagnóstico. El crecimiento intrauterino retardado, la función anormal de las células T y producción de anticuerpos, la baja estatura, el retraso del desarrollo, la morfología plaquetaria anormal y los defectos cardiacos son características adicionales de la enfermedad. La biopsia de intestino delgado puede ser normal o mostrar atrofia vellositaria de leve a intensa e

infiltrado variable en la lámina propia con células mononucleares. La gastritis o colitis puede aparecer en algunos casos. El síndrome tricohepatoentérico es causado por mutaciones en el gen *TTC37* en el 60% de los casos, mientras que el resto está asociado con la mutación *SKIV2L*. El pronóstico no solo está influenciado por el uso de nutrición parenteral y la malabsorción, sino también por el mayor riesgo de infecciones y enfermedad hepática progresiva. En ocasiones se logra la adaptación intestinal (un 25% queda con autonomía intestinal).

TRASTORNOS EN LA FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS ENTEROENDOCRINAS

Los trastornos clasificados como endocrinopatías entéricas resultan de una localización defectuosa de las células enteroendocrinas (CEE) o defectos en el procesamiento de las hormonas intestinales. Colectivamente, estos trastornos dan como resultado una diarrea generalizada con malabsorción que requiere nutrición parenteral durante los primeros años de vida, aunque los síntomas de la diarrea persisten quizás indefinidamente. Cada trastorno también está asociado con un conjunto único de endocrinopatías sistémicas que permiten la orientación.

El primer trastorno descrito resultó de mutaciones de pérdida de función bialélicas de neurogenina3, un factor básico de transcripción, requerido para el desarrollo de células enteroendocrinas y células β. Los pacientes presentan principalmente diarrea inducida por la dieta, que no es específica de un solo nutriente, y las biopsias intestinales revelan una relación normal de cripta y vellosidad, con pérdida selectiva de todos los tipos de CEE. Estos niños eventualmente desarrollan una diabetes insulinodependiente más allá del tercer año de vida, con ausencia de autoanticuerpos. Parece que en algunos pacientes otros factores de transcripción pueden ser suficientes para generar una masa de células B que sea suficiente para mantener la normoglucemia en la infancia en ausencia de neurogenina3.

Se descubrió que otro trastorno celular de la CEE es el resultado de mutaciones de pérdida de función de PCSK1, que codifica la prohormona convertasa (PC1/3), una proteasa que se requiere para el procesamiento de los precursores de hormonas en sus formas completamente funcionales. Los recién nacidos son fenotípicamente similares a los pacientes con mutaciones de la neurogenina3, pero además asocian una gama más amplia de endocrinopatías sistémicas, que incluyen insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo y cuadro similar a diabetes insípida. Esta proteasa procesa también neuropéptidos en el hipotálamo que se requieren para la homeostasis energética y el control del apetito. Esto explica la naturaleza bifásica de esta condición. Durante la primera infancia, estos niños están desnutridos, tienen diarrea severa y requieren NP, pero posteriormente desarrollan una polifagia profunda y una obesidad moderada, a pesar de la diarrea continua. La proinsulina está marcadamente elevada en estos pacientes y puede servir como prueba de diagnóstico.

Otros trastornos relacionados con CEE incluyen mutaciones en RFX6 o síndrome Mitchell-Riley, que asocia diarrea malabsortiva, atresia y malrotación intestinal y diabetes neonatal y mutaciones en ARX, un factor de transcripción que da como resultado una reducción selectiva de GLP-1 y CEE que expresan colecistoquinina, lo que produce diarrea malabsortiva y asocia genitales ambiguos, lisencefalia y trastornos convulsivos.

ENTEROPATÍAS ASOCIADAS A DISREGULACIÓN INMUNE

Gracias a estudios genéticos recientes conocemos cada vez un mayor número de trastornos monogénicos, incluidos FOXP3, ICOS, IL10R, TRIM22 y ARPC1B, que causan disregulación del sistema inmune y, posteriormente, inflamación y enteropatía en el intestino. Los trastornos intestinales mediados por el sistema inmune se presentan con una amplia variedad de manifestaciones, pero todos tienen diarrea con sangre o acuosa, y con frecuencia se asocian con enfermedades sistémicas y afectación de múltiples órganos. Muchos de estos trastornos se han clasificado como enfermedad inflamatoria intestinal de comienzo muy precoz y tienen características de la enfermedad inflamatoria intestinal de aparición posterior, como diarrea con sangre, colitis, enfermedad perianal y ulceración, por ejemplo la mutación en IL10R. Estos se desarrollan en otro capítulo. Otros tienen predominantemente atrofia de las vellosidades sin ulceración y presentan diarrea acuosa profusa y desnutrición, por ejemplo ICOS y FOXP3, que también se han denominado enteropatías autoinmunes. La mayoría de estas enfermedades son curables con trasplante de médula ósea. El estudio genético combinado con la evaluación inmunológica permite distinguir tres tipos de enteropatía autoinmune. El síndrome IPEX debido a mutaciones del gen *FOXP3* y ligado al cromosoma X, una forma similar al IPEX, pero independiente del FOXP3 y que puede afectar a varones y mujeres y una forma gastrointestinal aislada o predominantemente gastrointestinal con anticuerpos antienterocito típicos. Las características histológicas de las mutaciones en el gen *FOXP3* varían desde atrofia de vellosidades completa con apoptosis, similar a la apariencia de la enfermedad injerto contra huésped, a pérdida de células caliciformes y de Paneth, con inflamación leve. Las mutaciones FOXP3 deben considerarse en todos los pacientes varones con diarrea secretora profusa a veces con componente hemorrágico (anemia) o exudativo (hipoalbuminemia), especialmente aquellos con diabetes, eccema severo y/o tiroiditis. Del mismo modo, las mutaciones en el gen que codifica ICOS, una proteína coestimuladora de células T, se presenta con diarrea acuosa predominantemente inducida por la dieta, que comienza después de unos meses de vida con hallazgos de biopsia de atrofia vellositaria, apoptosis en criptas e infiltrado. El tratamiento inmunosupresor y antiinflamatorio suele ser parcialmente efectivo, aunque se suele escoger como primer escalón terapéutico. En el síndrome de IPEX se opta por el tratamiento con rapamicina como primera opción. El tratamiento antiTNFα puede ser útil en algunos trastornos monogénicos y en la enteropatía autoinmune no sindrómica. Los tratamientos dirigidos como el TPH, los anticuerpos anti-IL1 y anti-IL18 pueden estar indicados como primer escalón en determinados defectos genéticos.

RESUMEN

La diarrea intratable congénita ha evolucionado en los aspectos conceptual y pronóstico con relación a la mejora del tratamiento nutricional y de la calidad del estudio histológico. Esta entidad plantea un desafío clínico que requiere un enfoque diagnóstico estructurado para permitir un diagnóstico temprano y correcto. La presentación relativamente uniforme de la diarrea severa precoz y la gran cantidad de posibles etiologías, a menudo dificultan la priorización de las investigaciones. Inicialmente se deberían excluir las causas comunes de diarrea en el lactante, seguida de una endoscopia temprana

para el diagnóstico histológico, centrándose en la relación cripta/vellosidad como una herramienta diagnóstica de primera línea sencilla. La tinción inmunohistoquímica específica, además del análisis tradicional con hematoxilina-eosina, facilita aún más el proceso de diagnóstico. Tras la orientación diagnóstica inicial se deben realizar los test genéticos dirigidos, resaltando el hecho de que la gran mayoría de las entidades que cursan con diarrea congénita con síntomas sostenidos son trastornos monogénicos. Un diagnóstico más rápido y preciso de las diarreas neonatales e infantiles debería mejorar la atención al paciente, acortar la duración para instaurar un tratamiento definitivo si existe, proporcionar un mejor pronóstico a los niños y sus familias y aportar información clínica e histológica para mejorar la caracterización y asociación de genotipos y fenotipos.

Muchos de los trastornos específicos del epitelio intestinal aun requieren nutrición parenteral de por vida o trasplante intestinal alogénico. Los pacientes trasplantados requieren inmunosupresión a dosis altas de por vida que se asocia con un riesgo significativo de infecciones oportunistas agudas y crónicas, rechazo/pérdida de aloinjertos y malignidad posterior. Las terapias basadas en células madre intestinales corregidas con CRISPR/Cas9 y el trasplante epitelial intestinal autólogo pueden ser una opción viable en los próximos años, pero requerirán numerosos avances en varias áreas, incluido el desarrollo de protocolos de ablación, implantación e injerto.

La investigación adicional a través de colaboraciones multicéntricas es esencial para comprender la patogénesis de estos trastornos y para desarrollar nuevas terapias dirigidas a estas enfermedades raras pero graves.

BIBLIOGRAFÍA

- Goulet O, Phillips A. From the syndrome of intractable diarrhoea of infancy to molecular analysis and cell biology: 50 years of evolution. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 66 (Suppl 1): S77-81.
  Revisión de la definición y clasificación de la diarrea intratable del lactante en los últimos 50 años. Centrado principalmente en los defectos estructurales del epitelio intestinal.
- Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N, Snapper S, Elkadri A, et al. NASPGHAN Position paper on the evaluation and management for patients with Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease (VEO-IBD). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020; 70(3): 389-403.
  Documento consenso de la NASPGHAN sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal de comienzo muy precoz.
- Thiagarajah JR, Kamin DS, Acra S, Goldsmith JD, Roland JT, Lencer WI, et al; PediCODE Consortium. Advances in evaluation of chronic diarrhea in infants. Gastroenterology. 2018; 154(8): 2045-59.
  Visión actualizada sobre la clasificación y el diagnóstico de la diarrea y enteropatía congénita, haciendo hincapié en la importancia de realizar el diagnóstico histológico y los test genéticos de manera precoz.
- Zunirah A, Aamer I, Connelly JA, Sari A. Autoimmune enteropathy: an updated review with special focus on stem cell transplant therapy. Dig Dis Sci. 2019; 64(3): 643-54.
  Revisión bibliográfica sobre enteropatía autoinmune pediátrica y del adulto centrado en la terapia inmunosupresora y el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Parasitosis intestinales 13

P. Barros García, B. Martínez Escribano, J. Romero González

INTRODUCCIÓN

Las parasitosis intestinales engloban las infestaciones del tubo digestivo producidas por protozoos y por helmintos, ya sean nematodos, trematodos o cestodos. En la Tabla I se enumeran los parásitos intestinales más relevantes, indicándose su forma de transmisión. Estas enfermedades tienen una enorme importancia mundial, fundamentalmente en países tropicales y subtropicales donde son más prevalentes, aunque el auge de los viajes a otros continentes y el aumento progresivo de la inmigración y de la adopción internacional ha incrementado el riesgo de parasitosis intestinales en los países desarrollados. En la actualidad, la parasitación intestinal es la afección más frecuente en niños inmigrantes y adoptados (25-75%), en los que, con frecuencia, la parasitación es múltiple. Por otro lado, durante la infancia, el 50% de las parasitosis se producen en niños entre uno y cinco años de edad, siendo *Giardia lamblia* el parásito más prevalente en niños pequeños y *Enterobius vermicularis* en niños en edad escolar. Estudios recientes han resaltado la contribución potencial de la microbiota intestinal en las manifestaciones clínicas de las infecciones parasitarias. La microbiota y los parásitos pueden interactuar de diversas formas: mediante alteración de la virulencia del parásito, inducción a disbiosis, cambios beneficiosos en la microbiota, modulación de la respuesta inmune del huésped al parásito, etc.

DIAGNÓSTICO

Se basa en la identificación microscópica de formas parasitarias (trofozoítos o quistes de protozoos y huevos o larvas de helmintos) en muestras fecales u orgánicas (aspirado duodenal y biliar o biopsias). Respecto a las heces, se necesitan un mínimo de tres muestras, tomadas en días sucesivos o alternos, recolectadas en recipientes limpios, conservadas en lugar fresco o utilizando fijadores para evitar la destrucción de los parásitos y enviadas lo antes posible al laboratorio. Además de la identificación microscópica, existen técnicas serológicas de detección de anticuerpos y coproantígenos mediante anticuerpos monoclonales o análisis isoenzimático y técnicas de biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detección de genomas parasitarios.

PARASITOSIS INTESTINALES PRODUCIDAS POR PROTOZOOS

Los protozoos son organismos unicelulares microscópicos. Se transmiten vía fecal-oral, por la ingestión de quistes presentes en agua y alimentos contaminados. A nivel intestinal, los quistes se transforman en trofozoítos que absorben nutrientes, se reproducen y enquistan para ser eliminados con las heces. Asimismo, algunos animales son reservorio de quistes de protozoos infectantes para el hombre, lo que los trasforma en parásitos zoonóticos.

TABLA I. Distribución y modo de transmisión de los parásitos intestinales patógenos más relevantes.

Parásito	Transmisión
Protozoos	
- *Cryptosporidium parvum*	Oral-fecal
- *Cryptosporidium hominis*	Oral-fecal
- *Cyclospora cayetanensis*	Oral-fecal
- *Dientamoeba fragilis*	Oral-fecal[a]
- *Entamoeba histolytica*	Oral-fecal
- *Giardia lamblia*	Oral-fecal
- *Balantidium coli*	Oral-fecal
Helmintos	
Nematodos	
- *Enterobius vermicularis*	Oral-fecal
- *Trichiura trichuris*	Oral-fecal
- *Ascaris lumbricoides*	Oral-fecal
- *Ancylostoma duodenale*	Piel (oral)
- *Necator americanus*	Piel
- *Toxocariasis cani*	Oral
- *Toxocara cati*	Oral
- *Strongiloides stercolaris*	Piel
- *Anisakiasis simplex*	Oral
Trematodos	
- *Fasciola hepática*[d]	Oral[e]
- *Paragonimus wetermani*[d]	Oral[f]
- *Schistosoma haematobium*[d]	Piel
- *Schistosoma japonicum*[d]	Piel
- *Schistosoma mansoni*[d]	Piel
Cestodos	
- *Taenia saginata*	Oral[c]
- *Taenia solium*	Oral[c]
- *Diphyllobothrium latum*	Oral
- *Hymenolepis nana*	Oral[b]
- *Echinococcus granulosus*	Oral
- *Echinococcus multilocularis*	Oral

[a]*Modo de transmisión realmente desconocido, posible asociación con* Enterobius vermicularis. [b]Hymenolepis nana*, oral-fecal.* [c]Taenia saginata*, ingesta de carne vacuna cruda o poco cocinada;* Taenia solium*: ingesta de carne porcina cruda o poco cocinada.* [d]*Helmintos tisulares, pero sus huevos pueden encontrarse en heces.* [e]*Ingesta de plantas acuáticas (berros, canónigos, etc.). Ingesta de crustáceos de agua dulce infectados.*

Giardiasis (*Giardia lamblia* o *intestinalis* o *duodenalis*)

Es la parasitación más común entre los protozoos enteropatógenos del hombre, fundamentalmente en climas templados y en niños de guarderías y orfanatos. Es frecuente en áreas con malas condiciones sanitarias y tratamiento limitado del agua. La prevalencia oscila entre, 20-30% en países en desarrollo y del 3-7% en países

desarrollados, siendo máxima entre los dos y los seis años de edad. A nivel mundial, *G. lamblia* es el tercer agente más frecuente de enfermedad diarreica en niños menores de cinco años (después del rotavirus y *Cryptosporidium* spp). Se consideran grupos de riesgo los niños que asisten a guardería, trabajadores de cuidado infantil, individuos institucionalizados, viajeros en áreas endémicas, inmunocomprometidos y pacientes diagnosticados de fibrosis quística. Se presenta en dos formas distintas: trofozoítos o forma vegetativa y quistes o forma infectiva. Los trofozoítos viven en las criptas glandulares y submucosa de duodeno y yeyuno proximal, mientras que los quistes se forman en el duodeno de manera intermitente y se excretan por las heces, contaminando el agua (no se afectan por la cloración), alimentos y manos. Durante la etapa de trofozoíto pueden aparecer síntomas debido al daño de la mucosa intestinal, con acortamiento de las vellosidades, atrofia, déficit de disacaridasas, aumento de la permeabilidad intestinal, hipersecreción, modificación de la microbiota, disfunción de la barrera y apoptosis de enterocitos. **Clínica:** tras un periodo de incubación de 1-2 semanas existen tres posibles evoluciones: *1) Portador asintomático:* aproximadamente el 50-75% de los niños infectados están asintomáticos. Puede durar hasta seis meses. *2) Gastroenteritis aguda:* proceso diarreico de 2-4 semanas de duración, con heces acuosas, anorexia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, distensión abdominal, esteatorrea y pérdida de peso. El cuadro clínico es el de crisis de diarrea recidivante. *3) Diarrea crónica:* abarca fallo para erradicar el parásito con lesión vellositaria secundaria, malabsorción intestinal de grasas, tránsito intestinal enlentecido, intolerancia a la lactosa, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, pérdida de peso, meteorismo, distensión y dolor abdominal. La giardiasis puede causar inflamación crónica de la mucosa con hiperplasia nodular linfoide, linfadenopatías mesentéricas y, raramente, retroperitoneales, simulando una lesión maligna. Algunos pacientes desarrollan afecciones hepáticas (colecistitis, colangitis, hepatitis granulomatosa) y secuelas crónicas tales como síndrome de intestino irritable, fatiga crónica, malnutrición, trastornos cognitivos, urticaria, angioedema, eritema multiforme, úlceras bucales, miocarditis, hipocalemia, miopatía hipopotasémica, artritis reactiva, uveítis, lesiones de retina o deterioro de la función pancreática exocrina. **Diagnóstico:** hallazgo de quistes o trofozoítos en heces y/o en jugo duodenal obtenido mediante aspirado o enterotest. Existen técnicas de detección del antígeno específico GSA-65 mediante ELISA, PCR e inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales. Estas pruebas tienen mayor sensibilidad y especificidad y un tiempo de respuesta más rápido, en comparación con los métodos convencionales de microscopía de heces. En pacientes con síntomas característicos y pruebas negativas puede ser precisa la realización de endoscopia digestiva superior con toma de biopsia duodenal, donde se puede observar fijación de trofozoítos a la superficie de las vellosidades de las células epiteliales intestinales. **Tratamiento:** se recomienda, aunque el paciente esté asintomático, para evitar la transmisión a la comunidad. En países con bajos recursos está limitado a personas sintomáticas y aquellos que manipulen alimentos o traten con pacientes inmunocomprometidos, niños o embarazadas. En caso de persistir la clínica, se debe repetir ciclo de tratamiento y descartar inmunodeficiencia. Debido al riesgo de propagación fecal, todos los miembros de la familia deben ser estudiados y tratados.

Amebiasis (*Entamoeba histolytica*)

Las amebas son organismos unicelulares, móviles mediante pseudópodos. La mayoría de las amebas que viven en el tracto digestivo de los humanos se comportan como comensales. Pueden adquirir durante su ciclo vital dos formas básicas: trofozoíto, forma vegetativa, activa y móvil y quiste, que es la forma de resistencia. *Entamoeba histolytica* es la única ameba de reconocido poder patógeno. Constituye la segunda causa mundial de muerte por enfermedad parasitaria (40.000-100.000/año). La infección se produce al ingerir agua o alimentos contaminados con quistes del parásito, resistentes a las bajas temperaturas, a la cloración de las aguas y a los ácidos gástricos y enzimas digestivas, que llegan al íleon, en donde cada quiste da lugar a ocho trofozoítos. Los trofozoítos colonizan la luz del colon, pudiendo invadir la mucosa, extenderse por debajo del epitelio intestinal y producir las características úlceras con forma de matraz. **Clínica:** en el 90% no produce sintomatología (estado de portador asintomático). En el 10% restante puede adoptar tres formas distintas: *1) Colitis amebiana crónica no disentérica:* es la forma más frecuente (90%). Cursa con pérdida de peso, dolor abdominal y ritmo intestinal alternante que pueden persistir durante años. *2) Colitis amebiana aguda disentérica:* cuadro grave de diarrea con moco, pus y sangre, pujos, tenesmo rectal, pérdida de peso y dolor abdominal. En la mayoría de los casos cursa sin fiebre. Pueden aparecer complicaciones como ulceraciones en colon y región perianal, megacolon tóxico y colitis fulminante. *3) Amebiasis invasiva extraintestinal:* en casos excepcionales, las amebas invaden el torrente sanguíneo y pueden producir peritonitis, lesiones cutáneas, lesiones genitales y abscesos en hígado, pulmón y SNC. **Diagnóstico:** detección de trofozoítos o quistes en las heces. Actualmente se utilizan técnicas de detección de coproantígenos con anticuerpos monoclonales, análisis isoenzimático o PCR, que permiten distinguir entre las distintas especies. Para el diagnóstico de la amebiasis invasiva y el absceso hepático se emplean pruebas serológicas y de imagen. La serología es particularmente útil en el diagnóstico de enfermedad extraintestinal, cuando los estudios de heces pueden ser negativos. Es posible el diagnóstico mediante estudio histológico de las biopsias endoscópicas de las úlceras amebianas o tras resección quirúrgica, pudiendo identificarse los trofozoítos en el borde de la úlcera o dentro del tejido. **Tratamiento:** todas las infecciones por *E. histolytica* deben tratarse, incluso en ausencia de síntomas, dado el riesgo de enfermedad invasiva y de propagación. Los pacientes sintomáticos requieren tratamiento con dos fármacos, un amebicida tisular y uno luminal. En los asintomáticos solo es preciso un amebicida luminal para prevenir la invasión y la transmisión.

Dientamoebiasis (*Dientamoeba fragilis*)

Es un protozoo flagelado que vive exclusivamente en el colon humano. Dado que muchos laboratorios carecen de los procedimientos para su detección, la prevalencia está infraestimada. La clínica es variable, siendo la mayoría de los casos asintomáticos. Los síntomas más comunes son dolor abdominal, flatulencia, diarrea aguda y recurrente con una duración superior a dos semanas. Los niños son más susceptibles a la infección por *D. fragilis*, pudiendo presentar síntomas con mayor frecuencia que los adultos. Se desconoce el periodo de incubación y la proporción de personas infectadas asintomáticas. La infección por *D. fragilis* puede observarse en algunos pacientes que cumplen criterios

para el síndrome del intestino irritable. **Diagnóstico:** detección de trofozoítos en exámenes microscópicos de heces o por PCR. Es frecuente la eosinofilia en sangre periférica, así como la infiltración de eosinófilos en colon, pudiendo confundirse con una colitis alérgica.

Criptosporidiasis

Protozoo intracelular que, junto con la *Giardia*, se encuentra entre los parásitos enteropatógenos más comunes en el hombre. *Cryptosporidium parvum* y *C. hominis* son las principales especies que causan enfermedad en humanos. Se trata de parásitos oportunistas, que ocasionan frecuentemente diarrea en pacientes con sida u otras inmunodeficiencias celulares. El mecanismo de transmisión fundamental es fecal-oral, aunque también puede ocurrir de persona a persona, de animal a persona y a través de secreciones respiratorias. Tras la ingestión de agua o alimentos contaminados por ooquistes esporulados, los esporozoitos son liberados en el intestino delgado e invaden el epitelio intestinal. La infección puede ser asintomática o dar lugar a un cuadro clínico distinto según el estado inmunitario. En inmunocompetentes, tras un periodo de incubación de 7-10 días, pueden desarrollar fiebre, malestar, vómitos y deposiciones diarreicas, líquidas y abundantes, resolviéndose espontáneamente en 2-3 días (máximo 10 días). En inmunodeficientes el cuadro evoluciona a diarrea secretora acompañada de dolor abdominal y síndrome de malabsorción. Pueden aparecer complicaciones biliares y pancreáticas (colecistitis acalculosa, colangitis esclerosante y pancreatitis) y, en raras ocasiones, neumoperitoneo por rotura de quistes que contienen gas. **Diagnóstico:** identificación de ooquistes mediante tinciones específicas como la de Kinyoun y la de Ziehl-Neelsen modificada, PCR o detección de coproantígenos por inmunofluorescencia y ELISA. **Tratamiento:** en inmunocompetentes, generalmente tiene resolución espontánea sin requerir tratamiento, salvo en aquellos con síntomas severos o persistentes (más de dos semanas). En pacientes infectados por VIH está indicada terapia antirretroviral para restablecer la función inmune y, en algunos casos, terapia antimicrobiana hasta recuperación de CD4. Para pacientes inmunocomprometidos se recomienda, si es posible, reducir la dosis de inmunosupresores. En inmunocomprometidos con diarrea severa y en aquellos en los que haya fracasado el tratamiento está indicada doble terapia con nitazoxanida o paromomicina en combinación con azitromicina.

Isosporiasis o isosporosis (*Isospora belli*)

Parásito intracelular que afecta al epitelio del intestino delgado proximal. Es la causa más frecuente de diarrea parasitaria en sujetos infectados por VIH. En inmunocompetentes es rara, presentándose generalmente con episodios diarreicos autolimitados. En ocasiones puede producir un cuadro más grave de diarrea acuosa, vómitos, dolor abdominal, fiebre, malabsorción con esteatorrea y pérdida de peso. En inmunodeficientes se comporta como una enfermedad oportunista, originando un cuadro de diarrea crónica parecido al del *Cryptosporidium*. **Diagnóstico:** hallazgo de ooquistes en las heces mediante tinciones específicas, como la de Kinyoun y Ziehl-Neelsen modificada o por inmunofluorescencia. Produce eosinofilia en sangre periférica. **Tratamiento:** en inmunocompetentes solo está indicado si los síntomas no se resuelven espontáneamente.

Ciclosporiasis (*Cyclospora cayetanensis*)

Parásito intestinal intracelular. Los humanos son los únicos huéspedes naturales. El desenquistamiento de los ooquistes ocurre en el intestino delgado, con la liberación de esporozoitos que invaden las células epiteliales del intestino. El periodo de incubación es de aproximadamente siete días. La infección se caracteriza por anorexia, náuseas, flatulencia, fatiga, dolor abdominal, diarrea, fiebre y pérdida de peso. En pacientes inmunodeprimidos ocasiona diarrea crónica. **Diagnóstico:** identificación de quistes en heces mediante las tinciones de Kinyoun y Ziehl-Neelsen modificada o mediante microscopia electrónica para visualizar el parásito intracelular. Las biopsias del intestino delgado permiten visualizar al parásito dentro de las células epiteliales y detectar aumento de linfocitos intraepiteliales, atrofia vellositaria e hiperplasia de las criptas.

Microsporidiasis

Organismos intracelulares formadores de esporas. No existen datos precisos sobre reservorio o vía de trasmisión. Afectan predominantemente a pacientes con inmunodeficiencias celulares. Ocasiona diarrea acuosa no sanguinolenta, náuseas, dolor abdominal difuso y fiebre. Pueden producir infección ocular, cerebral y miositis. **Diagnóstico:** es necesaria la microscopía electrónica para la visualización del parásito en heces, fluidos corporales o muestras de tejido.

Balantidiasis (*Balantidium coli*)

Es el protozoo más grande y el único parásito ciliado que infecta a los humanos. Su reservorio es el cerdo, a partir del cual puede contaminar el agua o los alimentos. Generalmente no origina síntomas, aunque puede producir un cuadro de disentería similar al de la *Entamoeba histolytica*, así como causar enfermedad extraintestinal afectando a hígado, pulmón y aparato genitourinario. **Diagnóstico:** identificación de quistes o de grandes trofozoítos móviles en las heces. Es posible su detección en estudios de biopsias o raspados de la mucosa obtenidos por colonoscopia.

PARASITOSIS INTESTINALES PRODUCIDAS POR HELMINTOS

Nematodos

Enterobiasis u oxiuriasis (Enterobius vermicularis)

Los humanos son el único huésped natural, afectando al 40-50% de los niños en edad escolar. Los huevos ingeridos eclosionan en el estómago y las larvas emigran a ciego y colon, en donde maduran. Desde aquí las hembras progresan, generalmente por las noches, hasta la zona perianal para realizar la puesta de huevos, los cuales se adhieren a las márgenes del ano y a la piel circundante mediante una secreción especial, siendo viables durante dos días. Con el rascado, los huevos se alojan bajo las uñas y se produce la reinfección por transmisión fecal-oral. **Clínica:** la mayoría de las infestaciones son asintomáticas. Los síntomas más comunes son el prurito anal y el insomnio. Ocasionalmente, la carga de oxiuros es tan alta que el paciente puede presentar náuseas, vómitos y dolor abdominal. Por migración aberrante de los gusanos,

puede desarrollarse vaginitis y salpingitis. **Diagnóstico:** observación directa del gusano en la región perianal, o mediante el test de Graham o la técnica de Markey (torunda vaselinizada) para examen microscópico. Añadiendo unas gotas de tolueno, permite observar al microscopio los huevos. A veces es posible observar los oxiuros en las heces.

***Ascaridiasis o ascariasis* (Ascaris lumbricoides)**

Se estima que hay más de un billón de personas infectadas en el mundo. Cuando se ingieren agua o alimentos contaminados con huevos fértiles, la eclosión de las larvas se produce en el intestino delgado, desde donde, atravesando la mucosa intestinal, alcanzan la circulación venosa portal, atraviesan el hígado y llegan a los pulmones, en donde originan una reacción inflamatoria. Mediante la tos y la deglución reaparecen en el intestino delgado transformados en adultos, dónde viven uno o dos años, durante los cuales dan lugar a la excreción de los huevos en las heces. **Clínica:** durante la fase migratoria pulmonar fugaz de las larvas, los pacientes pueden presentar tos, fiebre, disnea, hemoptisis, sibilancias e infiltrados pulmonares (neumonitis eosinofílica o síndrome de Löeffler) y eosinofilia periférica. Durante la fase intestinal de los gusanos adultos, los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar diarrea leve intermitente, dolor abdominal, náuseas y vómitos; rara vez se produce obstrucción intestinal o apendicitis aguda. Colecistitis, pancreatitis, absceso hepático y peritonitis, son manifestaciones raras de la enfermedad. **Diagnóstico:** hallazgo del parásito o de sus huevos en las heces por examen directo o después de tratarlas con técnicas de concentración. Las larvas pueden identificarse en esputo y en aspirado gástrico. La PCR tiene superior sensibilidad y especificidad que el examen microscópico de las heces, pero es una técnica disponible en pocos lugares. En ocasiones, los parásitos se aprecian en la radiografía simple de abdomen (remolinos de parásitos) o mediante el estudio baritado del intestino, que puede demostrar el tracto digestivo del gusano. En las infestaciones activas por áscaris se han descrito anticuerpos inmunes antigalactosa, así como IgG específica mediante técnicas de ELISA. La eosinofilia en sangre periférica es la regla.

***Tricuriasis o tricocefalosis* (Trichuris trichiura)**

Los huevos ingeridos a través de agua, alimentos, tierra y manos, llegan al intestino delgado, en donde las larvas maduran y migran al colon ascendente. Infiltran la mucosa del colon, pudiendo dar lugar a inflamación, edema y hemorragia. Los pacientes suelen estar asintomáticos, pero también pueden presentar dolor cólico en FID y diarrea ocasional, o presentar diarrea sanguinolenta con dolor cólico, pujo, tenesmo y a veces prolapso rectal. Se ha descrito en las infestaciones intensas retraso del crecimiento, retraso cognitivo, pica y dedos hipocráticos. **Diagnóstico:** observación de los huevos con aspecto típico en tonel en el frotis de heces. Eosinofilia presente en el 15% de los pacientes.

Anisakiasis

Es causada por *Anisakis simplex*, *Anisakis physeteris*, *Anisakis pegreffli* y *Pseudoterranova species*. Los huéspedes naturales son los grandes mamíferos marinos, como ballenas, leones marinos, focas, marsopas y morsas. Los humanos son huéspedes

ocasionales. La enfermedad es frecuente en países que ingieren pescado crudo, poco cocinado o en escabeche. En España, el consumo de anchoas y boquerones en vinagre es la principal ruta de transmisión. La clínica típica consiste en la presentación, en las 12 horas posteriores a la ingesta de pescado, de la suma de un cuadro de gastritis aguda o subaguda y de urticaria sistémica. Los síntomas se desarrollan como resultado de la inflamación cuando las larvas penetran la mucosa gástrica. El tratamiento consiste en la extirpación endoscópica de las larvas, asociando antihistamínicos si hay urticaria. **Diagnóstico:** visualización directa del gusano recuperado de un vómito o por endoscopia, que también permite visualizar una reacción granulomatosa de la mucosa gástrica e identificar un número variable de larvas. Otros métodos diagnósticos poco disponibles: IgE específica a anisakis, ELISA y PCR. El diagnóstico de alergia a anisakis es difícil por la existencia de reactividad cruzada con otros alérgenos.

Toxocariasis

Infestación frecuente en áreas rurales de regiones tropicales, de la que el hombre es un huésped accidental. La infestación por *Toxocara cani* (perro, la más extendida), *Toxocara cati* (gato) o *Toxocara suis* (cerdo), provoca los cuadros conocidos como larva migratoria visceral y larva migratoria ocular. Los huevos ingeridos de toxocara liberan larvas que atraviesan la mucosa intestinal y llegan al hígado, pulmón, ojos, SNC y corazón, provocando una reacción inflamatoria granulomatosa, se calcifica y muere.

- *Larva migratoria visceral:* suele ser asintomática, aunque en niños menores de cinco años puede dar lugar a afectación del estado general, fiebre, palidez, distensión abdominal, vómitos, tos, sibilancias, convulsiones, estrabismo, edema periorbitario, disminución de la agudeza visual y ceguera. Los signos físicos incluyen hepatomegalia, estertores crepitantes, sibilancias, exantema, linfadenopatía y lesiones oculares cerca de la mácula o el disco.
- *Larva migratoria ocular:* lesión ocular unilateral consistente en granulomas en los polos posterior y periférico, con pérdida de visión y estrabismo, sin participación sistémica.

Diagnóstico: en los casos de larva migratoria visceral, la leucocitosis elevada (40.000-100.000), la eosinofilia intensa (30-90%) y la hipergammaglobulinemia (IgE e IgG) asociadas a niveles aumentados de isohemaglutinina sugieren el diagnóstico, que se confirma mediante serología (ELISA), identificación de las larvas en las lesiones granulomatosas y PCR. En la radiografía de tórax se pueden observar infiltrados pulmonares.

Anquilostomiasis o uncinariasis

Las infestaciones por estos helmintos se dan sobre todo en zonas tropicales y subtropicales. Las especies más importantes de este grupo son *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*. Las larvas se encuentran en los suelos cálidos y húmedos e infectan a los humanos, sobre todo en la primera década de la vida. Penetran a través de la piel y vía sanguínea llegan al pulmón, ascienden a la tráquea, pasan a la faringe, son deglutidas y se adhieren a la mucosa del duodeno y del yeyuno proximal, en donde los gusanos succionan sangre y diseminan huevos. Las larvas de *Ancylostoma duodenale* pueden ser también deglutidas y ser contagiosas sin pasar por la piel y el pulmón. **Clínica:** aunque

las infestaciones suelen ser asintomáticas, se puede producir una erupción papulosa en la zona de penetración de la larva (*larva migrans cutánea*) muy pruriginosa, y como consecuencia de la afectación intestinal dolor abdominal, anorexia, sensación de plenitud, diarrea y anemia ferropénica crónica por pérdida constante de sangre por las heces, debida a las lesiones que los anquilostomas provocan en la mucosa intestinal. El impacto mayor de estas infestaciones es la repercusión en el estado nutricional, y además las infestaciones en gestantes se asocian con bajo peso al nacer. Durante la fase pulmonar puede dar lugar a síntomas parecidos a la ascaridiasis. **Diagnóstico:** existe eosinofilia, sangre oculta en heces y puede encontrarse anemia e hipoproteinemia, pero el diagnóstico se basa en el hallazgo de huevos en el examen de muestras de heces frescas.

Estrongiloidiasis (Strongyloides stercolaris)

Es endémico en áreas rurales de regiones tropicales o subtropicales, mientras que en las regiones templadas puede presentarse esporádicamente. Su principal reservorio es el hombre. Las larvas atraviesan la piel y migran por vía hemática o linfática hasta los alvéolos pulmonares, ascienden por la tráquea hasta la faringe y son deglutidas para llegar al intestino delgado. Puede existir un ciclo de autoinfección que explica que pueda existir una parasitosis persistente sin necesidad de reinfección externa: la modificación larvaria se produce en el intestino, penetra en el sistema circulatorio y realiza un recorrido similar al del ciclo directo. Las hembras penetran en la lámina propia del duodeno y yeyuno, donde ponen los huevos y dan a la mucosa el aspecto de pseudopoliposis. **Clínica:** la infección puede cursar asintomática o producir diarrea, dolor abdominal, vómitos y malabsorción y, durante la migración de la larva, neumonitis y síndrome de Löeffler. **Diagnóstico:** visualización de huevos en heces y larvas en líquido duodenal. El enzimoinmunoanálisis muestra buena sensibilidad, pero tiene reactividad cruzada con filaria y otros nematodos. Se observa eosinofilia importante en sangre periférica.

Trematodos

Fasciolosis (Fasciola hepática)

Las infecciones humanas por *F. hepática* tienen lugar en áreas donde se crían bovinos y ovinos y en donde los humanos consumen berros crudos, incluyendo Europa, Oriente Medio y Asia. No obstante, se considera excepcional en niños y está prácticamente erradicada. **Ciclo vital:** los huevos inmaduros se depositan en los conductos biliares y son eliminados por las heces. Estos huevos maduran en agua dulce y liberan una larva libre llamada *miracidio* que nada activamente en busca de caracoles (huésped intermediario). En su interior pasan por distintos estadios*: esporoquiste, redia* y finalmente *cercarias,* que nadan libremente y se enquistan en plantas acuáticas como los berros. Los mamíferos herbívoros y los humanos contraen la infección cuando ingieren plantas que albergan estas *metacercarias* (*cercarias* de segunda generación) enquistadas. Después de la ingesta, las metacercarias perforan la pared intestinal, migran a la cavidad peritoneal y posteriormente entran en el parénquima hepático, llegando a los conductos biliares. Allí se acomodan y crecen hasta el estadio de gusano maduro y comienzan a producir huevos. Este proceso ocurre de tres a cuatro meses después de

la infección. **Clínica:** se produce durante la fase migratoria hepática y biliar del parásito: fiebre, dolor en hipocondrio derecho, hepatoesplenomegalia y, si se cronifica, puede aparecer colangitis, litiasis, cirrosis biliar. Excepcionalmente puede producirse una migración aberrante y las larvas pueden dar lugar a nódulos subcutáneos. **Diagnóstico:** identificación de los huevos en las heces o en el aspirado biliar, serología, pruebas de imagen. En sangre puede haber una marcada eosinofilia.

Paragonimiasis o distomatosis pulmonar

Producida por diversas especies de trematodos del género *Paragonimus*, sobre todo *Paragonimus westermanii*. **Ciclo vital:** los huevos se excretan por el esputo o por las heces. En el agua dulce se desarrollan y eclosionan a una forma inmadura llamada *miracidios* que invaden a los caracoles (primer huésped intermediario). En su interior pasan por distintos estadios evolutivos: *esporoquiste, redia* y *cercaria*. Las *cercarias* penetran en los crustáceos de agua dulce (segundo huésped intermediario) y se transforman en *metacercarias.* Los seres humanos se infectan al consumir crustáceos crudos o poco cocinados. Las *metacercarias* salen de sus quistes en el duodeno, atraviesan la pared intestinal, acceden a la cavidad peritoneal y a través del diafragma llegan a la cavidad pleural, lo que les permite ingresar en el tejido pulmonar, donde se encapsulan y se convierten en helmintos maduros que producen huevos. Estos huevos pasan al esputo o bien se ingieren y pasan a las heces, iniciándose de nuevo el ciclo. **Clínica:** puede ocasionar un síndrome agudo que cursa con tos, dolor abdominal, disconfort y fiebre que aparece de 2 a 15 días después de la infección. A largo plazo, los síntomas pueden ser similares a los de la bronquitis o tuberculosis, con tos persistente, crónica y hemoptisis. **Diagnóstico:** identificación de los huevos del parásito en el esputo, jugo gástrico o heces, pruebas serológicas. En las pruebas de imagen torácicas se puede visualizar un infiltrado difuso, nódulos, cavidades, opacidades lineales e incluso derrame pleural.

Esquistosomiasis o bilharziosis

Parasitosis grave causada por trematodos del género *Schistosoma.* **Ciclo vital:** las hembras maduras emigran hacia el intestino y los plexos venosos de la vejiga urinaria y el intestino, y liberan huevos que serán excretados por las heces o la orina. En el agua, los huevos liberan unas larvas llamadas *miracidios* que parasitan a moluscos, donde transcurre la fase asexuada del gusano y se desprenden larvas *(cercarias)* que penetran a través de la piel del niño, alcanzan la circulación y llegan al pulmón e hígado, donde se convierten en gusanos adultos. **Clínica:** *1) Enfermedad aguda (síndrome de Katayama):* aparece 4-7 semanas posinfección y cursa con fiebre, escalofríos, tos, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, cefalea, erupción cutánea, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia leve. *2) Esquistosomiasis intestinal y hepática:* dolor abdominal en hipogastrio o fosa ilíaca izquierda, diarrea que alterna con estreñimiento y hematoquecia. En las formas graves, puede aparecer estenosis colónica, pólipos en colon y enteropatía pierdeproteínas. Con la evolución puede aparecer hepatomegalia, ascitis e hipertensión portal. *3) Esquistosomiasis urinaria:* hematuria con o sin disuria. Varios años después pueden aparecer complicaciones como estenosis ureteral, hidronefrosis, fibrosis en la vejiga, cirrosis, fibrosis miocárdica, insuficiencia renal y cáncer de

vejiga. **Diagnóstico:** identificación de los huevos del parásito en la orina y/o heces. La eosinofilia es prácticamente constante.

Cestodos

Teniasis (Taenia solium y Taenia saginata)

Las tenias están compuestas de una cabeza o escólex equipada con unas ventosas de fijación, y un cuerpo formado por anillos llamados proglótides, cada uno de ellos dotado de órganos sexuales masculinos y femeninos y repletos de huevos fecundados. Hay dos especies principales de tenia para las cuales los humanos son los únicos huéspedes definitivos: *Taenia saginata* (carne de bóvidos) y *Taenia solium* (carne de cerdo). **Ciclo vital:** el humano parasitado elimina proglótides y huevos por las heces. Los bóvidos (*T. saginata*) o los cerdos (*T. solium*) se infectan al ingerir vegetación contaminada por estos huevos. En el intestino del animal, las oncosferas eclosionan, atraviesan la pared intestinal y migran al músculo estriado, donde evolucionan a cisticercos. Cuando el humano ingiere carne poco o mal cocinada, se liberan larvas en el estómago, el escólex se fija al intestino delgado e inicia la formación de anillos, llegando al estado de tenia adulta a los 2-5 meses. Estos anillos migran al ano y se eliminan de nuevo por las heces. En algunas ocasiones, el humano actúa como huésped intermediario de *T. solium*. Entonces, las oncosferas atraviesan la pared intestinal y, a través del torrente sanguíneo, alcanzan distintos tejidos y órganos (SNC, tejido celular subcutáneo y ojo, principalmente), donde maduran formando quistes y ocasionan una enfermedad llamada cisticercosis.

Clínica:

- *Teniasis*: la mayoría de los portadores humanos de las tenias adultas están asintomáticos y si presentan síntomas suelen ser muy inespecíficos: meteorismo, náuseas, dolor abdominal, anorexia, cefalea e incluso prurito perianal. Algunos pacientes pueden referir eliminación de anillos por las heces de forma intermitente.
- *Cisticercosis:* infestación por la forma larvaria de *T. solium*. Se desarrollan quistes en distintos órganos: SNC (neurocisticercosis) ocasionando crisis comiciales, hipertensión intracraneal, cefaleas... Si los quistes afectan al tejido celular subcutáneo, se forman nódulos que suelen ser blandos y no dolorosos. A nivel ocular, la afectación es generalmente unilateral, pero la muerte de la larva puede ocasionar reacción uveal, desprendimiento de retina y ceguera.

Diagnóstico: identificación de proglótides en las heces, detección de coproantígenos por EIA, pruebas de inmunodiagnóstico con inmunoblot y, en caso de presentar sintomatología neurológica, es imprescindible realizar TC cerebral o RM cerebral para visualizar los quistes cerebrales.

Himenolepsiasis (Hymenolepsis nana)

Es la infección por cestodos más frecuente en los niños y es producida por un gusano pequeño que, a diferencia de las anteriores, puede completar su ciclo vital en un único huésped. **Ciclo vital:** es complejo. Intervienen roedores, cucarachas, moscas y diversos insectos que van a contaminar las aguas con sus quistes o embriones, o se puede transmitir de persona a persona sin necesidad de un huésped intermediario. Tras la ingesta

de huevos, se liberan los embriones, que penetran en la mucosa intestinal en donde se desarrollan y vuelven a salir a la luz intestinal. **Clínica:** asintomáticos o sintomatología digestiva leve: diarrea no sanguinolenta, dolor abdominal, meteorismo, anorexia, pérdida ponderal y cefalea. También se han descrito: mareos, irritabilidad, trastornos del sueño y convulsiones. En pacientes con VIH se ha descrito la transformación maligna de *H. nana*. **Diagnóstico:** visualización de los huevos en materia fecal. Puede aparecer eosinofilia leve.

***Botriocefalosis o difilobotriasis* (Diphyllobothrium latum)**

Se da en áreas fluviales donde es habitual el consumo de pescado crudo o poco cocinado. **Ciclo vital:** los huevos no embrionados son liberados a través de las heces; en el agua se vuelven embrionados y son consumidos por crustáceos o peces en forma de coracidios. Después de ser ingeridas por los peces predadores, las larvas jóvenes o procercoides migran a la musculatura y se desarrollan las larvas maduras o plerocercoides. Si las plerocercoides son ingeridos por los humanos se desarrolla el gusano adulto, el cual puede producir numerosos huevecillos. En el intestino las proglótides liberan los huevos inmaduros, siendo expulsados con las heces, iniciándose un nuevo ciclo. **Clínica:** las personas infectadas suelen estar asintomáticas o presentar síntomas inespecíficos como astenia, diarrea, prurito anal y urticaria. Dado que *D. latum* tiene afinidad por la vitamina B_{12}, compite con el huésped por la absorción y puede ocasionar una anemia megaloblástica. **Diagnóstico:** visualización de huevos en las heces.

Equinococosis

Incluye la enfermedad hidatídica causada por *Echinococcus granulosus* (tenia enana del perro) y enfermedad con quistes alveolares causada por *Echinococcus multilocularis*, esta última muy poco habitual en niños. **Ciclo vital:** estas especies de tenias parasitan el intestino del perro. Este excreta huevos en sus heces. El humano ingiere huevos o proglótides y se convierte en huésped intermediario. Las larvas (oncosferas) atraviesan la mucosa intestinal y entran en la circulación para llegar al hígado y otras vísceras, donde forman quistes (metacestodos). **Clínica:** los síntomas van a depender de la localización de los quistes y del tamaño de los mismos. Los quistes pequeños y/o calcificados pueden permanecer asintomáticos indefinidamente, mientras que los más grandes pueden ocasionar compresión de estructuras adyacentes. En los quistes hepáticos puede aparecer hepatomegalia, dolor en hipocondrio derecho, ictericia obstructiva. El quiste de localización pulmonar suele ser asintomático, aunque puede ocasionar tos, dolor torácico, hemoptisis y la típica vómica en "hollejos de uva". Los quistes cerebrales pueden ocasionar hipertensión intracraneal, convulsiones, cefalea, vómitos. La afectación ósea puede desencadenar dolores óseos y fracturas. Hematuria e infertilidad son síntomas ligados a la afectación genitourinaria. Las dos complicaciones más importantes son la infección y rotura de los quistes, que puede dar lugar a *shock* anafiláctico, broncoespasmo o una equinococosis múltiple peritoneal. **Diagnóstico:** las técnicas de imagen (TAC, RM y ecografía) se utilizan para detectar quistes. Posteriormente, se pueden usar pruebas serológicas confirmatorias: reacción de desviación del complemento de Weinberg (80-90% de positividad), hemaglutinación indirecta (títulos positivos > 1/400 se dan en el 85% de los casos), inmunofluorescen-

TABLA II. Tratamiento de elección y alternativas terapéuticas para los parásitos intestinales (protozoos) más frecuentes en niños.

Patógeno	Fármaco	Dosis	Intervalo dosis	Vía	Duración
Giardia lamblia	**Metronidazol**	15 mg/kg/día	8	v.o.	7
	Tinidazol	50 mg/kg/dosis (máx. 2 g)	24	v.o.	1
	Albendazol[a]	400 mg/dosis (> 2 a) 200 mg/dosis (1-2 a)	24	v.o.	5
	Nitazoxamida	100 mg/dosis (1-3 a) 200 mg/dosis (4-11 a) 500 mg/dosis (> 12 a)	12	v.o.	3
	Furozolidona	6 mg/kg/día	6	v.o.	7-10
Entamoeba histolytica Portador asintomático	**Paramomicina**	25-35 mg/kg/día	8	v.o.	7
	Yodoquinol	30-40 mg/kg/día (máx. 2 g)	8	v.o.	20
Colitis amebiana (corticoides contraindicados)	**Metronidazol** o tinidazol seguido por	30-50 mg/kg/día 50 mg/kg/dosis (máx. 2 g)	8 24	v.o. v.o.	10 3
	paramomicina	25-35 mg/kg/día	8	v.o.	7
	Yodoquinol	30-40 mg/kg/día	8	v.o.	20
Absceso hepático amebiano Si no evoluciona bien, cirugía (corticoides contraindicados)	**Metronidazol**	30-50 mg/kg/día	8	v.o.	10
	Metronidazol o tinidazol seguido por	25-30 mg/kg/día 50 mg/kg (máx. 2 g)	8 24	i.v. v.o.	10 5
	paramomicina	25-35 mg/kg/día	8	v.o.	7-10
	Yodoquinol	30-40 mg/kg/día	8	v.o.	20
Dientamoeba fragilis	**Yodoquinol**	30-40 mg/kg/día	8	v.o.	20
	Paramomicina	25-35 mg/kg/día	8	v.o.	7
	Metronidazol	15 mg/kg/día	8	v.o.	7
Cryptosporidium	**Nitazoxamida**	100 mg/dosis (1-3 a) 200 mg/dosis (4-11 a) 500 mg/dosis (> 12 a)	12	v.o.	3
	Paramomicina	25-35 mg/kg/día	8	v.o.	7-10
Isospora belli	**Trimetropín-sulfometoxazol**	6-12 mg/kg/día	12	v.o.	10
Cyclospora cayetanensis	**Trimetropín-sulfometoxazol**	6-12 mg/kg/día	12	v.o.	7
Microsporidia	Albendazol	400 mg/dosis (inmunodeprimidos)	12	v.o.	28
		15 mg/kg/día (inmunocompetentes)	12	v.o.	7
	Nitazoxamida[a]	1.000 mg/dosis	12	v.o.	60
Balantidium coli	**Yodoquinol**	30-40 mg/kg/día	8	v.o.	20
	Metronidazol	15 mg/kg/día	8	v.o.	7

Fármaco de elección en ***negrita****. v.o.: oral; i.v.: intravenoso.*

[a]*En inmunodeprimidos con enfermedad grave y en infección por* E. bieneusi.

cia indirecta, aglutinación de látex, inmunoelectroforesis, radioinmunoensayo, ELISA... Además pueden visualizarse los protoescólices, ganchos y ventosas o fragmentos de membranas hidatídicas en muestras de esputo, lavado bronquial o líquido intraquístico. **Tratamiento:** fundamentalmente quirúrgico.

TRATAMIENTO

En las Tablas II y III se exponen los tratamientos de elección y las alternativas terapéuticas indicadas en las principales parasitosis intestinales.

TABLA III. Tratamiento de elección y alternativas terapéuticas para los parásitos intestinales (helmintos) más frecuentes en niños.

Patógeno	Fármaco	Dosis	Intervalo dosis	Vía	Duración
Enterobius vermicularis Repetir tratamiento a las 2 semanas	**Albendazol**	400 mg/dosis (> 2 a) 200 mg/dosis (1-2 a)	24	v.o.	1
	Mebendazol[a]	100 mg/dosis	24	v.o.	1
	Pamoato de pirantel	11 mg/kg/dosis (max. 1 g)	24	v.o.	1
Trichuris trichiura	**Mebendazol**[a]	100 mg/dosis	12	v.o.	3
	Albendazol	400 mg/dosis (> 2 a) 200 mg/dosis (1-2 a)	24	v.o.	3
	Ivermectina[b]	150-200 µg/kg/dosis	24	v.o.	1
Anisakis Extracción de parásitos por endoscopia o cirugía	**Albendazol**	400 mg/dosis (> 2 a) 200 mg/dosis (1-2 a)	24	v.o.	1
Ascaris lumbricoides	**Mebendazol**[a]	100 mg/dosis	12	v.o.	3
	Albendazol	400 mg/dosis (> 2 a) 200 mg/dosis (1-2 a)	24	v.o.	1
	Pamoato de pirantel	11 mg/kg/día (máx. 1 g)	24	v.o.	1
	Piperazina	50-75 mg/kg/dosis	12	v.o.	1
	Ivermectina[b]	150-200 µg/kg/dosis	24	v.o.	1
Ancylostomas duodenalis *Necator americanus*	**Albendazol**	400 mg/dosis (> 2 a) 200 mg/dosis (1-2 a)	24	v.o.	3
	Mebendazol[a]	100 mg/kg/día	12	v.o.	3
	Pamoato de pirantel	11 mg/kg/día (máx. 1 g)	24	v.o.	1
Strongyloides stercolaris	**Ivermectina**[b]	150-200 µg/kg/dosis	24	v.o.	2
	Tiabendazol	25 mg/kg/día	12	v.o.	2
	Albendazol	400 mg/dosis (> 2 a) 200 mg/dosis (1-2 a)	24	v.o.	3

.../...

TABLA III. *(Continuación)* Tratamiento de elección y alternativas terapéuticas para los parásitos intestinales (helmintos) más frecuentes en niños.

Patógeno	Fármaco	Dosis	Intervalo dosis	Vía	Duración
Toxocara (corticoides si es grave o si hay afectación ocular)	**Albendazol**	400 mg/dosis (> 2 a) 200 mg/dosis (1-2 a)	24	v.o.	3
	Mebendazol[a]	100-200 mg/dosis	12	v.o.	5
	Dietilcarbamacina	3-6 mg/kg/día	8	v.o.	14-21
Hymenolepis nana	**Prazicuantel**	25 mg/kg/dosis	24	v.o.	1 (repitiendo en 7-10 d)
	Nitazoxanida	100 mg/dosis (1-3 a) 200 mg/dosis (4-11 a) 500 mg/dosis (> 12 a)	12	v.o.	3
	Albendazol	400 mg/dosis (> 2 a) 200 mg/dosis (1-2 a)	24	v.o.	1
Taenia solium *Taenia saginata* *Diphyllobothrium latum*	**Prazicuantel**	5-10 mg/kg/dosis	24	v.o.	1
	Niclosamida	50 mg/kg/dosis (máx. 1,5-2 g/dosis)	24	v.o.	1
Cisticercosis	Prazicuantel	50-100 mg/kg/día	8	v.o.	15
	Albendazol	15 mg/kg/día (máx. 800 mg)	12	v.o.	14-28
	Si encefalitis, hipertensión intracraneal o convulsiones, asociar corticoides. Cirugía				
Fasciola hepática	**Ticlabendazol**	10 mg/kg/día	12-24	v.o.	1
	Nitazoxanida	100 mg/dosis (1-3 a) 200 mg/dosis (4-11 a) 500 mg/dosis (> 12 a)	12	v.o.	7
Paragonimus wetermanii	**Prazicuantel**	25 mg/kg/día	8	v.o.	2
	Ticlabendazol	10 mg/kg/día	12-24	v.o.	1
	En caso de presentar enfermedad cerebral, se pueden asociar corticoides				
Schistosoma	**Prazicuantel**	40-60 mg/día	8	v.o.	1
	Oxamniquina	15-30 mg/kg/día	24	v.o.	1-2
Echinoccucus Cirugía	Mebendazol	40-50 mg/kg/día	12	v.o.	90
	Albendazol	15 mg/kg/día	12	v.o.	90

*Fármaco de elección en **negrita**. v.o.: oral.*
[a]Mebendazol: las monodosis de 100 mg/12 horas están aprobadas en mayores de 2 años.
[b]Ivermectina: la monodosis de este fármaco está aprobada para mayores de 2-4 años.

RESUMEN

Las parasitosis intestinales son una patología extendida por todo el mundo, fundamentalmente en países tropicales y subtropicales, y producen una importante morbilidad en el niño. En los países desarrollados su incidencia ha aumentado debido al incremento de las inmunodeficiencias debidas a la infección VIH, la inmigración, las adopciones internacionales, la asistencia a guardería y los viajes. Pueden cursar de forma asintomática o provocar cuadros clínicos muy parecidos, pero producidos por distintos parásitos, si bien existen algunas peculiaridades que pueden orientar hacia el tipo de parásito responsable de la infestación, lo que permitirá solicitar pruebas de laboratorio más adecuadas, porque en ocasiones las pruebas habituales no son de utilidad.

BIBLIOGRAFÍA

– Burgess SL, Gilchrist CA, Lynn TC, Petri WA. Parasitic protozoa and interactions with the host intestinal microbiota. Infect Immun. 2017; 85: e00101-17.
Las parasitosis intestinales suponen un importante problema de salud pública a nivel mundial. Se producen por la ingestión de quistes de protozoos, huevos o larvas de gusanos o por la penetración de larvas por vía transcutánea. Realizan un recorrido específico en el huésped, afectando a uno o varios órganos. Estudios recientes destacan la importancia potencial de la microbiota intestinal en las manifestaciones clínicas de las infecciones parasitarias, aunque el mecanismo exacto aún no es conocido.

– Center for Disease Control and Prevention. Chapter 4. Travel Related Infectious Disease. 2020. Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/table-of-contents
Se trata de una publicación y un sitio web que constituyen dos de las vías principales para comunicar las recomendaciones de salud de viaje de los CDC (Center for Disease Control and Prevention).

– Fumadó V. Parasitosis intestinales. Pediatr Integral. 2015; XIX(1): 58-65.

– Hooshyar H, Rostamkhani P, Arbabi M, Delavari M. Giardia lamblia infection: review of current diagnostic strategies. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2019; 12(1): 3-12.

– Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG. Soil-transmitted helminth infections. Lancet. 2018; 391: 252-65.

– Leder K, Weller PF. Tapeworm infections. [Internet]. UoToDate; 2019. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/tapeworm-infections
Esta revisión sugiere praziquantel para el tratamiento de T. saginata*,* D. latus *y* H. nana*. La dosis dependerá de la especie. Asimismo, indica niclosamida como una buena alternativa.*

– Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Sergi CM, Kam JKM. Giardiasis: An overview. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2019; 13(2): 134-43.

– Moser W, Schindler C, Keiser J. Efficacy of recommended drugs against soil transmitted helminths: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2017; 358: j4307.

– O'Connell EM, Nutman TB. Molecular diagnostics for soil-transmitted helminths. Am J Trop Med Hyg. 2016; 95: 508-13.

– Shirley DT, Farr L, Watanabe K, Moonah S. A review of the global burden, new diagnostics, and current therapeutics for amebiasis. Open Forum Infect Dis. 2018; 5: 1-9.

Trastornos asociados al gluten 14

E. Donat Aliaga, I. Polanco Allué, C. Ribes-Koninckx

El gluten y sus prolaminas homólogas, como las secalinas y oredeninas, son proteínas que se encuentran en la semilla de muchos cereales como son trigo, cebada, centeno, triticale, espelta, algunas variedades de avena, así como sus híbridos y derivados. El gluten es el responsable de la elasticidad de la masa de harina y confiere la consistencia y esponjosidad de los panes y masas horneadas.

Los trastornos relacionados con el gluten son fundamentalmente tres: la enfermedad celíaca, la alergia al trigo IgE mediada y la sensibilidad al gluten no celíaca (Tabla I).

ENFERMEDAD CELÍACA

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad sistémica de carácter inmunológico desencadenada por el consumo de gluten y de otras prolaminas relacionadas (secalinas, hordeínas y, posiblemente, aveninas) que se da en sujetos genéticamente predispuestos (sistema HLA), y que cursa con una combinación variable de síntomas clínicos, marcadores serológicos de EC (anticuerpos específicos de EC) y enteropatía. La repercusión clínica y funcional va a depender de la edad y la situación del paciente.

El tratamiento consiste en eliminar de forma estricta el gluten de la dieta y conduce a la desaparición de los síntomas clínicos y de la alteración funcional, así como a la normalización de la mucosa intestinal.

La patogenia de la EC no ha sido claramente establecida, si bien la mayoría de los modelos descritos la consideran una enfermedad inmunológica en la que concurren factores genéticos y ambientales.

Como factores ambientales, se ha especulado sobre el papel desencadenante de infecciones víricas, así como sobre el efecto protector de la lactancia materna y

TABLA I. Trastornos relacionados con el gluten.

	Enfermedad celíaca	Sensibilidad al gluten no celíaca	Alergia al trigo
Prevalencia	0,5-1,7%	No estudios poblacionales	0,5-9% en niños
Patogenia	Autoinmune	Respuesta no inmune	Mediado por IgE
HLA DQ2/DQ8	Positivo 95%	Positivo en 40%	Positivo 30%*
Marcadores serológicos	AAE, AATG2, DGP IgG	IgA/IgG AAG	Ac IgE específicos frente a gluten/trigo
Alteración histológica	Presente	Ausente	Ausente
BI	Marsh 2-3	Marsh 0-1	Marsh 0-1

**Similar a la población general. AAE: anticuerpos antiendomisio; AATG2: anticuerpos antitransglutaminasa tisular tipo 2 Ig A; DGP IgG: anticuerpos frente a péptidos deamidados de la gliadina; AAG: anticuerpos antigliadina; Ig: inmunoglobulinas; Ac: anticuerpos.*

del momento y modo de introducción del gluten (brusco o progresivo) en la dieta del lactante, si bien no se ha podido establecer una clara relación de estos últimos, según publicaciones recientes.

Genética de la enfermedad celíaca

Existe una fuerte asociación entre los genes que codifican las moléculas HLA de clase II y la EC, concretamente con la molécula heterodímera DQ2, situada en la superficie de células implicadas en la respuesta inmune, codificada por los alelos DQA1*05 DQB1*02, en cis en el haplotipo DR3 (DRB1* 03:01- DQA1* 05:01- DQB1* 02:01) o en trans en los heterocigotos DR5/DR7 (DRB1*11- DQA1* 05:05-DQB1*03:01/DRB1* 07- DQA1* 02:01-DQB1* 02:02). Dichos alelos están presentes en el 95% de los enfermos celíacos y solo en el 20-30% de la población general. La mayor parte de los pacientes celíacos negativos para DQ2 portan la molécula DQ8 (DQA1*03 DQB1*03:02). El hecho de que un 30% de la población general presente los alelos de riesgo y no desarrolle la enfermedad, y la existencia de gemelos monocigotos discordantes para la EC, pone de manifiesto la existencia de otros genes implicados en su etiopatogenia.

Con el objetivo de identificar otros factores genéticos no HLA, se han llevado a cabo distintos estudios genómicos, si bien hasta el momento actual no hay realmente evidencia de asociación genética entre locus no-HLA y enfermedad celíaca, ya que existen diferencias de asociación entre poblaciones. Sin embargo, el efecto conjunto de todos ellos no parece contribuir al desarrollo de la enfermedad en más de un 5%, que, junto con el 35% de participación de los genes *HLA*, no representan ni la mitad de la carga genética de esta enfermedad.

Patogenia

Aunque no se conoce el mecanismo etiopatogénico preciso de la EC, la identificación de la transglutaminasa tisular tipo 2 (TG2) como el autoantígeno frente al cual se dirigen principalmente los anticuerpos tisulares, ha permitido explicar algunos de los sucesos que acontecen en la enfermedad. La TG2 pertenece a una familia heterogénea de enzimas calcio-dependientes que cataliza la formación de enlaces entre proteínas. Está ampliamente distribuida en el organismo humano, encontrándose asociada a las fibras que rodean el músculo liso y las células endoteliales del tejido conectivo. La TG2 interviene en el ensamblaje de la matriz extracelular y en los mecanismos de reparación tisular, actuando las gliadinas del trigo como sustrato de estas reacciones. En tejidos lesionados, como la mucosa del intestino delgado de la EC no tratada, los niveles de TG2 aumentan. Esta TG2 actuaría de forma específica sobre los péptidos de las gliadinas, produciendo residuos cargados negativamente por desamidación de una glutamina a ácido glutámico. Esta actividad produce complejos entre el autoantígeno (TG2) y la gliadina, generándose epítopos nuevos capaces de unirse muy eficazmente a las moléculas DQ2 o DQ8 (ambas con preferencia por cargas negativas) expresadas en la superficie de las células intestinales presentadoras de antígeno, y que son reconocidos por células T derivadas del intestino de pacientes celíacos. El estímulo de estas células T $CD4^+$ (cooperadoras), específicas para determinados péptidos de la gliadina, sobre el complejo TG2-gliadina actúa sobre las células B para la producción

TABLA II. Síntomas sugestivos de EC* y grupos de riesgo.

Síntomas gastrointestinales	Síntomas extraintestinales
- Diarrea crónica o intermitente - Distensión abdominal - Náuseas o vómitos de repetición - Dolor abdominal crónico - Estreñimiento crónico	- Fallo de medro, pérdida de peso, estancamiento en el crecimiento - Anemia por déficit de hierro - Alteración en las pruebas de función hepática - Aftosis bucal recurrente - Talla corta - Retraso puberal, amenorrea - Dermatitis herpetiforme - Fatiga crónica, irritabilidad - Fracturas óseas ante traumatismos banales/ osteoporosis - Neuropatía - Artritis, artralgias - Defectos del esmalte dental

Grupos de riesgo

- Familiares en primer grado de individuos con EC
- Déficit IgA
- Diabetes mellitus tipo I
- Enfermedad tiroidea autoinmune
- Enfermedad hepática autoinmune
- Síndrome de Down
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Williams

**Adaptado de: ESPGHAN 2020.*

de anticuerpos frente a TG2 y frente a gliadina. Este modelo explica por qué la mayoría de los pacientes celíacos son portadores de HLA-DQ2 (95%) o, en su defecto, de DQ8. También explica la existencia de autoanticuerpos frente a antígenos tisulares, cuyos niveles fluctúan en función de antígenos de la dieta (gliadina), sin necesidad de homologías entre las gliadinas y el autoantígeno. Si la cooperación con células B específicas para la formación de anticuerpos anti-TG2 (AATG2) proviniese de células T específicas para TG2 y no de células T específicas para gliadina, la respuesta inmune no estaría regulada por el consumo de la gliadina, como de hecho ocurre en la EC.

Formas clínicas

Las manifestaciones clínicas de la EC (Tabla II) son las que nos hacen sospechar la existencia de la enfermedad. En las últimas décadas, principalmente en relación al desarrollo de marcadores serológicos de alta sensibilidad y especificidad, se han podido identificar nuevos casos de pacientes con síntomas digestivos leves, síntomas considerados como síntomas extradigestivos o casos asintomáticos. Mención especial merece la dermatitis herpetiforme (DH); considerada como la enfermedad celíaca de la piel, caracterizada por lesiones vesiculares muy pruriginosas, especialmente en codos y rodillas, que suele presentarse a partir de los 10 años de edad y en adultos jóvenes.

La llamada sintomatología clásica incluye un síndrome de malabsorción con diarrea, vómitos, cambios de carácter, falta de apetito, estacionamiento de la curva de peso y retraso del crecimiento. El abdomen prominente y las nalgas aplanadas completan el aspecto característico de estos enfermos. Si la enfermedad evoluciona sin tratamiento pueden aparecer formas graves (crisis celíaca), con presencia de hemorragias cutáneas o digestivas (por defecto de vitamina K y otros factores dependientes de la misma en el intestino), alteraciones hidroelectrolíticas, malnutrición extrema y edemas por hipoalbuminemia.

Se han descrito numerosas asociaciones de EC con otras patologías, muchas con base inmunológica, como el déficit selectivo de IgA, diabetes mellitus (DM) tipo 1 o tiroiditis y hepatitis autoinmune, entre otras.

Grupos de riesgo

Se consideran como tal aquellos individuos con un riesgo de desarrollar EC mayor al de la población general, dándose la peculiaridad de que la mayoría debuta con formas clínicamente poco expresivas de la enfermedad. Ejemplos de grupos de riesgo son: familiares en primer grado de EC, DM, síndrome de Down...

Los familiares en primer grado tienen un 10% de riesgo de desarrollar la enfermedad, siendo el riesgo hasta del 50% en los que comparten el mismo HLA que el caso índice. Una serología negativa no descarta de forma definitiva la EC, por lo que el despistaje por medio de marcadores serológicos debe realizarse de forma periódica, aunque no está establecida cuál es la frecuencia o periodicidad idónea. Otra forma de abordar el problema sería hacer el despistaje solo en aquellos individuos portadores de marcadores genéticos compatibles con EC (DQ8 o DQ2). Sin embargo, puede darse la enfermedad en familiares que no comparten el mismo haplotipo.

Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se establece sobre la base de datos clínicos y analíticos. Gracias al desarrollo de los marcadores serológicos, ya no siempre es imprescindible el estudio histológico de la mucosa intestinal obtenida tras biopsia intestinal (BI).

Clásicamente era imprescindible la realización de, al menos, una biopsia intestinal. Desde 2012, tras una revisión basada en la evidencia, la ESPGHAN propuso unos nuevos criterios diagnósticos (ESPGHAN 2012) en los que se contempla la posibilidad de omitir la biopsia intestinal en casos que cumplan unos requisitos muy concretos: pacientes sintomáticos con haplotipo HLA DQ2/DQ8 de riesgo, con valores de AATG2 clase IgA superiores a 10 veces el valor de referencia (VR) y con anticuerpos antiendomisio (AAE), como test confirmatorio, positivos en una segunda muestra. En todos los demás casos seguía siendo imprescindible la realización de al menos una biopsia antes de excluir el gluten de la dieta. Recientemente, en 2020, tras una serie de estudios prospectivos multicéntricos, se ha realizado una nueva revisión de estos criterios diagnósticos, realizándose las siguientes modificaciones:

- El estudio de HLA no es imprescindible para el diagnóstico.
- Se plantea la posibilidad de realizar el diagnóstico de EC sin necesidad de realizar una BI también en pacientes asintomáticos, cumpliendo los mismos criterios

que en los casos sintomáticos (AATG2 > 10 VR confirmados con AAE positivos en una segunda muestra de suero), pero matizan que esta decisión debe ser evaluada de forma individualizada y consensuada con los padres y el paciente, si este tiene la edad adecuada. Se excluye de esta opción de diagnóstico sin BI a los pacientes con DM1 asintomáticos, puesto que la evidencia científica en este grupo de pacientes no es suficiente.

- En el resto de casos, incluido el déficit de IgA, la BI sigue siendo necesaria para establecer el diagnóstico de la EC.
- El papel del HLA queda relegado a casos dudosos y grupos de riesgo, puesto que un HLA negativo prácticamente excluye la enfermedad.
- En cuanto a la serología, los marcadores serológicos de la EC son los AATG2, los AAE y los anticuerpos dirigidos hacia los péptidos deamidados de la gliadina (DAG). Todos estos anticuerpos pueden ser de clase IgA e IgG, siendo los primeros generalmente más específicos, excepto para los DAG.
- Los AATG2 son los que se deben realizar en primer lugar ante la sospecha de EC, dado que poseen una elevada sensibilidad y especificidad, añadido a su disponibilidad y fácil determinación por técnicas automatizadas de ELISA. En un reciente metaanálisis se establece una sensibilidad de un 92,8% y una especificidad del 97,9% para estos anticuerpos. Además, en estudios realizados en la población celíaca adulta y pediátrica se ha visto que cuanto más altos son los títulos de anticuerpos, mayor es la probabilidad de que exista lesión intestinal del tipo Marsh 2 o 3, y que cuando los títulos de anticuerpos antitransglutaminasa están elevados 10 veces su valor de referencia, la probabilidad alcanza el 100%.
- Los anticuerpos frente a péptidos deaminados de la gliadina se detectan también por técnicas de ELISA y han sustituido a los anticuerpos antigliadina convencionales. Los antígenos son péptidos sintéticos que incluyen los epitopos principales de unión al anticuerpo dirigido contra la molécula nativa de gliadina. La sensibilidad y especificidad de los DAG IgA e IgG es de 87,8 y 94,1%, respectivamente. Los DAG IgG son útiles para el estudio de la EC en pacientes con déficit selectivo de IgA.
- Los AAE se detectan en *la muscularis mucosae* del esófago de mono o sobre cordón umbilical por métodos de inmunofluorescencia indirecta. Los AAE reconocen a la TG2 (autoantígeno implicado en la EC). Son los marcadores serológicos más específicos para la EC (98%). Su inconveniente es que es una técnica cara, costosa y dependiente del observador. Su presencia se relaciona estrechamente con el daño de la mucosa en los pacientes celíacos.
- Existen métodos rápidos inmunocromatográficos que permiten la determinación de marcadores serológicos, bien en suero, bien en sangre, de una forma sencilla e inmediata que permite la aproximación diagnóstica a la cabecera del enfermo. Los resultados positivos deberán siempre ser confirmados por AATG2 y/o EMA por técnicas convencionales.
- Tanto los anticuerpos tisulares AAE y AATG2 como los AAG/DAG, disminuyen hasta niveles por debajo del valor de referencia al excluir el gluten de la dieta. Sin embargo, ocasionalmente, pueden persistir AAE positivos a títulos bajos, siendo los

AAG negativos, lo que podría ser indicativo de un proceso inflamatorio persistente en el intestino delgado. Los AATG2 tienen un comportamiento similar a los AAE.

Los marcadores serológicos pueden ser de utilidad en la monitorización del tratamiento dietético. Pequeñas transgresiones frecuentes pueden, aunque no en todos los casos, ser detectadas mediante una elevación de los DAG y, en menor medida, a través de los AAE y de los AATG2.

El hallazgo histológico específico, aunque no patognomónico, es una atrofia vellositaria grave (atrofia subtotal), con hiperplasia de las criptas y aumento de linfocitos intraepiteliales. Como existen ciertas dificultades en la interpretación histológica de la BI, se recomienda la toma de múltiples biopsias, mediante endoscopio, obteniendo al menos cuatro biopsias a nivel duodenal y una en bulbo, ya que, en ocasiones, esta localización es la única con lesión. Además, es necesario emplear métodos estandarizados para la correcta orientación y corte de la biopsia duodenal. Se considera diagnóstico de EC una relación inferior a dos entre la altura de la vellosidad y la profundidad de la cripta, al menos en una de las muestras. Generalmente, se emplea la clasificación de Marsh modificada por Oberhüber para categorizar las distintas lesiones histológicas. Para el diagnóstico de EC se requiere la presencia de lesión Marsh 2 o 3, siendo el aumento de linfocitos intraepiteliales (LIE) o Marsh 1 (recuento superior a 25 LIE por 100 células epiteliales) insuficiente para confirmar el diagnóstico de EC.

La clasificación de Marsh propone los siguientes patrones de cambio en la mucosa intestinal:

- Tipo 0. Preinfiltrativa: no se diferencia histológicamente de una mucosa normal, si bien presenta altos títulos de anticuerpos antigliadina clases IgA e IgG en las secreciones intestinales (lesión propia de pacientes con dermatitis herpetiforme).
- Tipo 1. Infiltrativa: aumento de linfocitos intraepiteliales (LIE) con arquitectura vellositaria conservada. En el estudio inmunofenotípico de los LIE de los pacientes con EC se describe un aumento de células T $CD3^+$ TCR gamma delta + acompañadas de una disminución de las células NK-*like*. El estudio de los marcadores de superficie de los LIE se realiza a partir de muestras obtenidas por biopsia, mediante citometría de flujo. Puede ser de utilidad coma marcador precoz.
- Tipo 2. Hiperplásica: hiperplasia críptica y aumento de LIE.
- Tipo 3. Destructiva: atrofia vellositaria con hiperplasia críptica. Existe una subdivisión, establecida por Oberhuber, en función del grado de atrofia vellositaria (cuya utilidad clínica es motivo actual de controversia):
  - 3a atrofia vellositaria parcial.
  - 3b atrofia vellositaria subtotal.
  - 3c atrofia vellositaria total.
- Tipo 4. Hipoplásica: lesión atrófica irreversible de la mucosa, que no responde a la dieta exenta de gluten, tras el establecimiento de un clon de células T maligno en el tracto intestinal.

Estudios de inmunohistoquímica sugieren que depósitos de anticuerpos frente a transglutaminasa tisular a nivel de la mucosa podrían estar presentes de forma muy precoz, incluso en individuos con enteropatía de muy bajo grado y/o con serología

negativa, indicando un posible atrapamiento de estos anticuerpos a nivel intestinal. El patrón citométrico de subpoblaciones de linfocitos intraepiteliales es característico de EC, con aumento de células T CD3+ TCR gamma delta acompañadas de una disminución de las células NK-*like*. De especial interés en el caso de la EC potencial, que se define por la presencia de anticuerpos específicos de EC (AATG2 y AAE positivos), pero sin alteraciones histológicas o con alteraciones mínimas (Marsh 0-1) en la biopsia duodenal. El paciente puede tener o no síntomas y puede llegar a desarrollar enteropatía.

Cuando se encuentran discordancias entre los resultados de los AATG2 y la histopatología se recomienda reevaluar la biopsia mediante nuevos cortes de la pieza o con una segunda opinión de un patólogo experto.

La prueba de provocación que en criterios previos era necesaria para el diagnóstico queda relegada a casos en los que este se ha establecido de forma incorrecta o en las situaciones en las que existen dudas, como marcadores serológicos negativos, lesión histológica de bajo grado o no haplotipo HLA de riesgo. Esta consiste en administrar de nuevo gluten y evaluar la respuesta clínica, serológica y/o histológica.

Pronóstico

En relación con la EC no tratada, pueden desarrollarse enfermedades de gran morbilidad y elevado coste sociosanitario como las enfermedades de tipo autoinmunes, alteraciones del metabolismo óseo, con osteopenia/osteoporosis, infertilidad, abortos de repetición y alteraciones neurológicas y psiquiátricas. Si bien la mayoría de estas complicaciones aparecerán en la edad adulta y responden a una dieta exenta de gluten, en otras situaciones como la ataxia ligada al gluten, la exclusión dietética no es capaz de revertir el cuadro clínico en todos los casos. Esto podría estar relacionado con el largo periodo de evolución, un diagnóstico tardío, enfatizando una vez más la importancia del diagnóstico precoz. Si el cumplimiento dietético es estricto, se ha comprobado que a los 10 años de la dieta el riesgo de enfermedades neoplásicas y probablemente también de enfermedades autoinmunes es similar al de la población general.

El desarrollo de neoplasias, especialmente del tracto digestivo, es la complicación potencial más grave que aparece siempre en la edad adulta y que viene determinada por la presencia mantenida de gluten en la dieta, incluso en pequeñas cantidades.

Prevención

Se han publicado dos trabajos en el *New England Journal of Medicine* de intervención nutricional en sujetos de riesgo (familiares de primer grado afectos de EC y HLA DQ2/DQ8) en los que se ha evaluado, además de otros factores, si el momento de introducción del gluten podía prevenir la aparición de la enfermedad.

- En el estudio PREVENT-CD, estudio multicéntrico europeo, aleatorizado, doble ciego, se observó que la introducción de pequeñas cantidades de gluten entre los cuatro a seis meses de edad, comparado con la introducción a partir de los seis meses, no redujo el riesgo de desarrollar EC a los tres años de edad. En cuanto a la lactancia materna, bien de forma exclusiva o durante la introducción del gluten, no influyó

significativamente en el desarrollo de la EC. Sí que observaron que aquellos niños HLA DQ2 homocigotos tenían un riesgo significativamente superior de desarrollar EC.

- En el estudio Celi-Prev, estudio prospectivo multicéntrico italiano, se compara la introducción del gluten a los seis meses *versus* la introducción a los 12 meses. Aunque a los dos años de edad, el grupo que introdujo el gluten a los seis meses presentaba de forma significativa una mayor incidencia acumulada de EC; a los cinco años de edad ya no había diferencias entre los dos grupos. Observaron que los niños HLA DQ2 homocigotos presentaban riesgo de EC significativamente superior. Tampoco encontraron un efecto protector de la lactancia materna.

Tratamiento

No hay tratamiento farmacológico. La única actitud terapéutica es la supresión de la dieta de todos los productos que contienen gluten, concretamente todos los productos que incluyen harinas de cebada, centeno y trigo (Tabla III). La toxicidad de la avena está en los últimos años en revisión. El *codex* alimentario establece como límites máximos de contenido en gluten para que un producto sea considerado sin gluten 10 ppm para los alimentos naturalmente exentos de gluten y 100 ppm para los alimentos elaborados con almidón de trigo.

Se desconoce qué cantidad máxima de gluten puede consumir un paciente celíaco sin perjuicio para su salud, además, determinados sujetos presentan manifestaciones clínicas graves tras la ingesta de mínimas cantidades de esta proteína. Por ello, el objetivo ideal sería la elaboración de productos completamente exentos de gluten. El principal escollo para alcanzar este objetivo lo constituye la complejidad para detectar el gluten de forma rutinaria, especialmente en alimentos muy elaborados, junto con el encarecimiento que ello conllevaría.

Tras la exclusión del gluten de la dieta, la recuperación histológica completa no se produce de forma inmediata; en los adultos puede incluso tardar más de dos años y en los niños no se produce antes del año de tratamiento dietético, siendo preciso en ocasiones eliminar de la dieta o moderar temporalmente el consumo de alimentos ricos en fibra, lactosa o proteínas de la leche de vaca. Al instaurar una dieta de exclusión hay que tener en cuenta que la misma deberá ser equilibrada, proporcionando al enfermo celíaco una nutrición adecuada que cubra sus necesidades específicas en energía, agua, principios inmediatos, vitaminas, sales minerales y oligoelementos, individualizando según la situación clínica y estado nutricional de cada paciente. Los suplementos de hierro y/u otros minerales solo suelen ser necesarios en situaciones de deterioro nutricional importante.

Hasta ahora hemos utilizado los marcadores serológicos para la monitorización de la adecuada adhesión a la dieta, pero solo detectan transgresiones mantenidas o frecuentes, también registros dietéticos con ciertas limitaciones en la detección de ingesta de gluten. Por ello se han desarrollado nuevos métodos de detección de péptidos de gliadina (GIP) en fluidos corporales (heces, orina); es una técnica no invasiva que en resultados preliminares relaciona la presencia de péptidos en heces y orina con el consumo de gluten. Debido a que la vida media de estos péptidos es corta (36-72 h), solo se detectarán si el intervalo entre el consumo/transgresión involuntaria y la determinación de estos péptidos es inferior a 3-4 días.

TABLA III. Alimentos prohibidos y permitidos para los enfermos celíacos.

Prohibidos	Pueden contener gluten	Sin gluten
- Harinas de trigo, centeno, avena, cebada, espelta - Pan, bollos, pasteles, tartas, galletas, bizcochos y demás productos de pastelería, elaborados con cualquiera de estas harinas - Pastas alimentarias, italianas o similares, fideos, macarrones, tallarines, etc. y sémola de trigo - Leches malteadas y alimentos malteados. Chocolates (excepto los autorizados) - Infusiones y bebidas preparadas con cereales, cerveza, malta, agua de cebada, etc. - Productos manufacturados en los que entren en su composición cualquiera de las harinas citadas, por ejemplo: sopas de sobre, flanes y natillas preparadas, helados, caramelos - En general, cualquier alimento preparado o manufacturado puede contener gluten; evitar los productos a granel	- Fiambres: salchichas, mortadelas, otros embutidos, pasteles de jamón o de carne, otros preparados de charcutería. Patés diversos - Queso fundido, queso en láminas, queso de bola, queso rallado, en general quesos sin marcas de garantía - Conservas - Turrón, mazapán - Cafés y té de preparación inmediata - Colorantes: algunos colorantes alimenticios - Pipas con sal, caramelos, golosinas - Medicamentos (especificado en el prospecto)	- Leche de vaca y derivados (queso, requesón, mantequilla, nata) - Leche de otras especies animales como cabra u oveja, así como sus derivados - Carne, pescado, mariscos y huevos - Verduras, frutas, - hortalizas, tubérculos (patata) - Arroz, maíz, en forma de harinas y grano, palomitas - Tapioca, soja, harina de soja. Quinoa, mijo, amaranto. Trigo sarraceno (también llamado Alforfón) sorgo y Teff - Legumbres: lentejas, garbanzos, alubias, etc. - Frutos secos - Azúcar y miel - Aceites, margarina (sin aditivos) - Sal, vinagre, levadura sin gluten, pimienta, especias en general y hierbas aromáticas

Nuevas expectativas

Como consecuencia de los trabajos de Shan y cols. publicados en la revista *Science*, se especuló si la administración oral de una peptidasa podría evitar el efecto tóxico del gluten en los celíacos. La consecuencia inmediata de esta observación fue la idea de utilizar una peptidasa como suplemento (cápsula, pastilla, etc.) a ingerir por los celíacos durante las comidas en lugar de realizar una dieta exenta de gluten. Sin embargo, se desconocen todavía aspectos tan básicos como qué cantidad de enzimas, cómo y cuándo deberían ingerirse para conseguir evitar la formación de cualquier péptido tóxico en todas y cada una de las comidas. Otro inconveniente es que estas enzimas pueden hidrolizar otras proteínas de la dieta en lugar del gluten.

Recientemente se está trabajando en el desarrollo de proteasas activas, como ALV003, que combina dos enzimas-cisteína endoproteasa B isoforma 2 (EP-B2 o ALV001) y prolilendopeptidasa (PEP SC o ALV002) derivado de la cebada y las bacterias,

respectivamente. Juntos degradan gluten de forma más efectiva. Se están llevando a cabo ensayos clínicos, actualmente en fase 2, con esta proteasa. En fase preclínica, se está estudiando la utilidad de preparaciones probióticas con lactobacilos y otras enzimas (STAN1) que podrían ser otras nuevas estrategias.

En cuanto al desarrollo de una posible vacuna dirigida a la regulación de la respuesta inmune frente al gluten (Nexvax 2), se ha paralizado el desarrollo de la misma, puesto que no proporciona protección a la exposición al gluten en pacientes celíacos.

Otras líneas de actuación exploran la utilización de anticuerpos monoclonales para neutralizar la IL-15 o la administración de gliadina por vía nasal con el fin de crear tolerancia inmunológica.

El trigo transgénico, sin la toxicidad del gluten, pero adecuado para la panificación y manteniendo las propiedades organolépticas, es otra de las ambiciosas líneas de investigación que ya ha dado sus frutos y está en fase de aprobación administrativa.

El control de la permeabilidad intestinal: el descubrimiento de la zonulina, proteína que modula la permeabilidad de las uniones estrechas (*tight-junctions*) entre las células de la pared del tubo digestivo ha supuesto un nuevo camino en cuanto a buscar una terapia alternativa a la dieta. En este sentido, el acetato de larazotide (antes AT-001) es un fármaco que impide la apertura y reduce la absorción de gluten y la inhibición de la permeabilidad intestinal inducida por citocinas. Se están desarrollando en la actualidad ensayos clínicos en adultos.

ALERGIA AL TRIGO

La alergia al trigo es una reacción de hipersensiblidad a las proteínas del trigo mediada por un mecanismo inmune e implicando la activación de los mastocitos. La respuesta inmune puede ser IgE mediada o no IgE mediada, o una combinación de ambos.

Los síntomas son inmediatos tras la ingesta de trigo y la presentación clínica varía desde el prurito y edema perioral, urticaria, dolor abdominal, distensión, diarrea, náusea, vómitos, pudiendo llegar a angioedema y anafilaxia. La sensibilización a las proteínas del trigo mediada por IgE se puede medir mediante la determinación de los anticuerpos específicos IgE contra el trigo y mediante los test cutáneos específicos, generalmente se requiere una confirmación con una prueba de provocación oral. El tratamiento es la completa eliminación de los productos que contienen trigo, estando permitido el consumo de otros productos con gluten.

SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO EC

La sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) se define por un conjunto de síntomas relacionados con la ingestión de gluten en personas en los que previamente se ha descartado la EC y la alergia al trigo.

Los síntomas digestivos son superponibles a los del síndrome de intestino irritable y se desencadenan precozmente tras la ingesta de gluten, desaparecen tras su retirada y reaparecen tras su reintroducción (en horas o días). Los síntomas extraintestinales incluyen falta de concentración, cansancio, eccema, cefalea, artralgias, mialgias y alteraciones neuropsicológicas (como el déficit de atención o el autismo).

TABLA IV. Criterios propuestos para el diagnóstico de SGNC.
Clínica: Digestiva y extraintestinal
Desaparece precozmente tras la exclusión y reaparece rápidamente tras reintroducción
Pruebas: Exclusión de alergia a trigo: IgE específica a gluten y trigo negativa
Exclusión de enfermedad celíaca: - AAE IgA, Ac anti-TG2 IgA y DAG IgG negativos, AGA IgG e IgA pueden ser positivos - Biopsia intestinal normal o leve incremento en el número de linfocitos intraepiteliales
HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 pueden ser positivos (son positivos en el 40% de los pacientes)
Indispensable: Provocación a doble ciego controlada con placebo

De acuerdo con la evidencia existente, se ha propuesto un conjunto de criterios clínicos y analíticos, para facilitar y orientar el diagnóstico (Tabla IV). Es criterio indispensable una biopsia intestinal sin atrofia (Marsh 0 o 1). Puede existir un incremento (siempre < 50 enterocitos) de LIES $CD3^+$ con patrón $TCR\gamma\delta$ normal. El HLA DQ2/DQ8 puede estar presente hasta en el 40% de los casos publicados, semejante a lo que ocurre en la población general.

El patrón oro para el diagnóstico de la SGNC sería la provocación a doble ciego controlada con placebo.

Se discute si estos síntomas podrían también ser desencadenados por otras proteínas del trigo distintas al gluten, así como del papel que podrían jugar los carbohidratos de cadena corta (FODMAPS) o la inflamación inducida por ATI (inhibidores de amilasas y proteasas que contiene el trigo). De ahí que se haya propuesto utilizar el término "síndrome de intolerancia al trigo" para denominar a esta entidad.

RESUMEN

Los trastornos que actualmente se consideran relacionados con el gluten son la enfermedad celíaca, la alergia al trigo IgE mediada y la sensibilidad al gluten no celíaca. La forma de llegar al diagnóstico y la repercusión de una dieta más o menos estricta difiere entre las tres entidades. La EC se define como una intolerancia permanente a la prolamina del gluten, así como a las proteínas análogas del centeno y de la cebada. El consumo de estas proteínas conduce, en individuos con una cierta predisposición genética (HLA DQ2, HLA DQ8), a una combinación variable de síntomas, enteropatía y marcadores serológicos positivos, según la más reciente definición de la ESPGHAN. Estudios de despistaje en población general establecen prevalencias en torno a 1:100. Las formas clínicas sintomáticas representan tan solo la punta del iceberg, cuya base incluiría formas con escasa expresividad clínica, así como silentes. La disponibilidad de marcadores serológicos de alta eficacia, especialmente los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular y antiendomiso, los convierte en el primer escalón diagnóstico, la realización del estudio histológico de la mucosa intestinal, que de acuerdo con las recomendaciones ESPGHAN 2020 podría obviarse en situaciones clínicas concretas. A pesar de las líneas de investigación en desarrollo en el momento actual, el único tratamiento eficaz y seguro es la realización de una dieta exenta de gluten estricta y de por vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. Lancet. 1994; 343: 200-3.
- Husby S, Koletzko, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al; for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54: 136-60.
  Revisión de los criterios de diagnóstico de EC de la ESPGHAN 1990. Se aplican criterios de Medicina basada en la evidencia, realizando una revisión bibliográfica dirigida a contestar a la pregunta "¿Es imprescindible para establecer el diagnóstico de enfermedad celíaca realizar en todos los casos una biopsia intestinal?". La evidencia obtenida permite concluir que posiblemente no es imprescindible un estudio histológico de la mucosa para establecer el diagnóstico, sin riesgo de sobrediagnóstico, en niños y adolescentes sintomáticos con anticuerpos antitransglutaminasa superiores a 10 veces el valor de referencia y con AAE positivos. Se establecen conclusiones en cuanto a la eficacia de los marcadores serológicos para el diagnóstico, así como recomendaciones para su utilización, siendo los AAE los de mayor especificidad. También se emiten recomendaciones en relación con el seguimiento, indicaciones de la prueba de provocación y papel del HLA en el diagnóstico.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020; 70: 141-56.
  La revisión actualizada en 2020 de los criterios 2012 aporta nueva evidencia sobre algunos aspectos, como el papel del HLA, que no es necesario en aquellos pacientes en los que se vaya a realizar biopsia o se cumpla con los criterios para el diagnóstico sin biopsia. Se confirma que los AATG2 IgA deben determinarse en primer lugar en el estudio de la EC, junto con la cuantificación de IgA sérica, y en una segunda muestra se confirma con los AAE. Se plantea la posibilidad de realizar el diagnóstico de EC en pacientes asintomáticos sin necesidad de realizar una BI, siguiendo los mismos pasos que en los casos sintomáticos, excepto en los pacientes con DMID asintomáticos.
- Korponay-Szabó IR, Halttunen T, Szalai Z, Laurila K, Király R, Kovács JB, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by celiac autoantibodies. Gut. 2004; 53: 641-8.
- Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). Gastroenterology. 1992; 102: 330-54.
- Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al. Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease. N Engl J Med. 2014; 371: 1304-15.
- Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, et al; ProCeDE study group. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. Gastroenterology. 2017; 153: 924-35.
  Estudio multicéntrico (33 centros pediátricos de 21 países) prospectivo en el que se reclutan de forma prospectiva aquellos pacientes con sospecha de EC a los que se les hacía BI y se evalúa la eficacia del diagnóstico de EC siguiendo los criterios ESPGHAN 2012. Concluyeron que si los criterios ESPGHAN se siguen correctamente, el diagnóstico de EC se puede realizar sin BI con un VPP > 99%, la determinación del HLA no ofrece un valor diagnóstico adicional, pero puede ayudar a descartar EC, y que con frecuencia las BI no son adecuadas para el diagnóstico, no pudiéndose considerar la histología como patrón oro.
- Guandalini S, Polanco I. Non-celiac gluten sensitivity or wheat intolerance syndrome? J Pediat. 2015; 166: 805-11.

Trastornos de la digestión y absorción de hidratos de carbono 15

F.J. Chicano Marín, E. García Menor, A. Cañete Díaz

INTRODUCCIÓN

La malabsorción de hidratos de carbono comprende un conjunto de cuadros clínicos caracterizados por una alteración en la digestión y absorción normal de uno o varios azúcares, que pueden cursar sin síntomas, en cuyo caso hablamos de malabsorción, o con síntomas como flatulencia, borborigmo, dolor, distensión abdominal o diarrea, en cuyo caso hablamos de intolerancia.

FISIOPATOLOGÍA

La aparición de síntomas no solo depende de la capacidad digestivo-absortiva del intestino, sino que también influyen factores como la cantidad de azúcar ingerido, el tiempo de vaciamiento gástrico, la respuesta del intestino delgado a la carga osmótica y la actividad de las bacterias intestinales. El azúcar no absorbido genera un desequilibrio osmótico que induce la salida de agua y electrolitos hacia la luz, provocando, a su vez, una fluidificación del contenido intraluminal, una dilución de las sales biliares que afecta la digestión y absorción de grasas y favorece la desnutrición, y un aumento de la motilidad. Además, estos azúcares no absorbidos serán hidrolizados por bacterias saprofitas del colon, dando lugar a sustancias reductoras de menor tamaño, ácidos grasos de cadena corta y gases (hidrógeno, metano, dióxido de carbono) que disminuyen el pH luminal y estimulan la motilidad.

CLASIFICACIÓN

- Déficit de disacaridasas:
  - Intolerancia a la lactosa.
  - Déficit de sacarasa-isomaltasa.
  - Intolerancia a la trehalosa.
- Malabsorción de monosacáridos:
  - Malabsorción de glucosa-galactosa.
  - Malabsorción de fructosa.
- Miscelánea:
  - Diarrea inducida por lactulosa.
  - Diarrea por sorbitol.

INTOLERANCIA A LA LACTOSA

La lactosa, carbohidrato principal de la leche, es un disacárido constituido por la unión de glucosa y galactosa. Para su digestión y posterior absorción, precisa de una enzima (lactasa), que se encuentra en el borde en cepillo del enterocito y cuya actividad es máxima en yeyuno e íleon proximal, y de un mecanismo de transporte activo que permite absorber los monosacáridos resultantes de su digestión.

Las células de la cripta carecen de esta actividad enzimática, que empieza en la parte inferior de la vellosidad y va aumentando conforme se acerca a la parte más superior, donde tiene la máxima actividad, de ahí que pequeñas agresiones a las vellosidades se acompañen de intolerancia a los azúcares, siendo la más frecuente la intolerancia a la lactosa.

En términos generales, los mamíferos pierden la actividad de la lactasa intestinal durante el destete, época en que adquieren mayor protagonismo otros disacáridos como la sacarosa y la maltosa. Sin embargo, en humanos la actividad de la sacarasa y maltasa es más o menos homogénea durante toda la vida, mientras que, en muchos individuos, la actividad de la lactasa intestinal va disminuyendo, a partir de los 3-4 años, llegando a ser deficiente en la edad adulta.

No está clara cuál es la prevalencia de la malabsorción e intolerancia a la lactosa, debido a las limitaciones metodológicas y al uso de distintas definiciones en los diferentes estudios. Lo que sí está claro es que esta varía en función de la raza y los grupos étnicos, siendo la prevalencia mayor en Asia, en afroamericanos y en nativos de América y baja en Europa (en torno a un 20%).

Definiciones

- **Déficit de lactasa:** se refiere a la disminución de la actividad de la enzima lactasa.
- **Malabsorción de lactosa:** es la demostración en la analítica de la no absorción del azúcar, aunque no exista clínica.
- **Intolerancia a la lactosa:** es el síndrome clínico, resultado de la malabsorción de la lactosa, que se caracteriza por tener uno o más de los siguientes síntomas: dolor abdominal, diarrea, náuseas, flatulencia y aumento de las deposiciones, después de la ingestión de lactosa.

Tipos

La malabsorción de lactosa puede ser primaria o secundaria e incluye diversos cuadros clínicos como:

- **Hipolactasia tipo adulto o déficit primario de lactasa de comienzo tardío o déficit racial de lactasa:** es la causa más frecuente de malabsorción primaria. Se caracteriza por una disminución de la lactasa con la edad, de manera que se tiene la máxima actividad al nacimiento y se va reduciendo de forma progresiva a partir de los 3-5 años. La reducción de la lactasa viene determinada por factores genéticos, con fuerte influencia étnica y geográfica, considerándose la persistencia de lactasa un genotipo dominante y relacionado con una mutación en la secuencia C/T 13910 del gen de la lactasa en el cromosoma 2.
- **Hipolactasia del pretérmino:** dado que la actividad de la lactasa en el feto se incrementa al final de la gestación, puede producirse un déficit de lactasa debido a inmadurez que desaparece con el desarrollo y con la estimulación de su actividad por el consumo de lactosa.
- **Déficit congénito de lactasa:** es un cuadro extremadamente raro, que se transmite de forma autosómica recesiva y se asocia a una mutación del gen *LCT* situado en el brazo largo del cromosoma 2 (2q21-22), que afecta a recién nacidos, que debutan con diarrea intratable en cuanto se les introduce leche materna o

fórmula con lactosa. La biopsia es normal histológicamente, pero existe ausencia o disminución de lactasa en la mucosa.

- **Malabsorción secundaria de lactosa:** debido a un déficit de lactasa por un daño intestinal secundario a infecciones, enfermedad celíaca, fibrosis quística, alergia a proteínas de leche de vaca o sobrecrecimiento bacteriano. El diagnóstico debe ser sospechado por la historia clínica.

Clínica

Se caracteriza por la presencia de diarrea acuosa, de olor ácido, con ruidos hidroaéreos, meteorismo, distensión abdominal y eritema perianal. Suelen presentar apetito conservado y, a veces, irritabilidad, alteración del estado nutritivo y deshidratación, si la ingesta es masiva. También se ha descrito estreñimiento por aumento de la producción de metano.

Los síntomas no solo dependen del nivel de lactasa, sino también de la cantidad de lactosa ingerida, del alimento que porte la lactosa, de la velocidad a la que llega al colon y de la capacidad de la flora colónica para fermentar el azúcar.

Diagnóstico

Existen diversas formas de realizar el diagnóstico, desde métodos clínicos, asociando los síntomas con la ingesta de lácteos, hasta la medición de la lactasa en biopsias de yeyuno. En medio de ambas están las pruebas de hidrógeno espirado tras tomar lactosa y el test de sobrecarga con lactosa y medición de glucemia tras la ingesta de esta.

Inicialmente debe realizarse una **anamnesis** dirigida a relacionar los síntomas clásicos como: dolor abdominal, diarrea, náuseas, flatulencia y meteorismo, con la ingesta de leche y derivados, lo que puede corroborarse con una **prueba clínica de supresión y provocación**.

La **prueba clínica de supresión-provocación** consiste en la realización de un régimen estricto sin lactosa durante 2-4 semanas, reintroduciéndola posteriormente y evaluando los síntomas en ambos periodos. Tiene una especificidad del 77-96% y una sensibilidad del 76-94%.

Otra forma indirecta de aproximarse al diagnóstico es a través de la **medición del pH fecal,** que se considera positivo cuando es menor o igual a 5,5, pero que es inespecífico y tiene baja sensibilidad. También la **cuantificación de cuerpos reductores en heces (Clinitest)** nos permite aproximarnos al diagnóstico, aunque es menos sensible que el pH fecal. Se considera negativo cuando es menor de 0,25% y positivo cuando es mayor a 0,5, considerándose dudoso cuando está entre 0,25-0,5%. Indica la presencia de azúcares no absorbidos como monosacáridos o disacáridos (excepto la sacarosa, que no es reductor). La cromatografía de **azúcares en heces** es un método costoso y poco accesible que solo es utilizado en la investigación.

La técnica más utilizada para el diagnóstico es la **prueba de hidrógeno espirado** (especificidad: 89-100% y sensibilidad: 69-100%), que se basa en la medición del hidrógeno, y si es posible metano y dióxido de carbono, en el aire espirado del paciente, el cual se libera tras la fermentación bacteriana de lactosa no digerida. El H_2 difunde a través de la mucosa (14-21%), pasa a la sangre y llega al alvéolo, donde se produce el intercambio gaseoso y se elimina por el aliento.

La producción de H_2 espirado es posible desde el periodo neonatal, disponiendo la mayor parte de individuos de flora productora de hidrógeno y, por tanto, es una medida indirecta de la presencia en el colon de carbohidratos no absorbidos o de sobrecrecimiento bacteriano. No obstante, alrededor de un 10-20% de la población no es productora de H_2, por no disponer de flora o por tratamientos antibióticos previos.

Se mide el H_2 espirado basal en ayunas de 8 a 10 horas y posteriormente se administra lactosa, bien en su sustrato fisiológico (leche o fórmula infantil), teniendo en cuenta que 200 ml de leche contienen 12 g de lactosa, o bien en forma de lactosa pura a 1 g/kg, en solución acuosa al 20%, con un máximo de 25 g. El nivel basal debe ser menor de 10 ppm; en caso contrario se considera que la preparación no ha sido adecuada (si es mayor de 40 ppm puede deberse a una ectasia gastrointestinal o a un sobrecrecimiento bacteriano). Se determina el hidrógeno en el aire espirado cada 30 minutos, durante tres horas, considerando positivo un incremento > 20 ppm sobre el basal y dudoso entre 10-20 ppm. Un incremento de los síntomas sobre los basales es considerado intolerancia a la lactosa.

Se pueden producir falsos negativos por el uso reciente de antibióticos, por enfermedades pulmonares y en sujetos no productores de hidrógeno y falsos positivos por sobrecrecimiento bacteriano, el cual produce un pico máximo de concentración de hidrógeno antes de los 60 minutos después de la ingestión de la lactosa.

Otras formas de diagnóstico son el **estudio genético** de los polimorfismos del gen *MCM6* localizado en las proximidades del gen *LCT* en el brazo largo del cromosoma 2 (2q21-22). La **biopsia por endoscopia** en intestino delgado y **estudio de actividad de lactasa** (se considera diagnóstica cuando dicha actividad es inferior a 10 U/g con una mucosa intestinal normal), que es un método invasivo que puede presentar falsos negativos por la distribución irregular de la lactasa a lo largo de la mucosa intestinal. La **curva de sobrecarga oral de lactosa** que valora la actividad de la lactasa midiendo la elevación de la glucemia, cada 20-30 minutos durante dos horas, tras la ingestión de 2 g de lactosa/kg (máximo 50 g), es un método invasivo y poco utilizado.

Tratamiento

En la **intolerancia primaria congénita** se recomienda la retirada del azúcar de por vida, mientras que en la **hipolactasia tipo adulto** el tratamiento se enfoca a eliminar los síntomas, principalmente mediante la reducción de la ingesta de lactosa de forma individualizada (Tabla I), pues dado que la capacidad residual de lactasa es variable de un individuo a otro la tolerancia será también variable. Generalmente, en un inicio se reduce la ingesta de lactosa de forma total hasta titular de acuerdo con los síntomas del paciente. En las formas de déficit de lactasa de comienzo tardío, generalmente es suficiente disminuir la ingesta de este azúcar mediante la utilización de yogur (que contiene beta-galactosidasa endógena que facilita la hidrólisis intestinal de lactosa) o quesos (por su fermentación y contenido graso), o dar tomas de leche más pequeñas y repetidas, para aumentar la absorción de calcio. La teoría de la posible inducción de lactasa en función del estímulo del sustrato lactosa se ha puesto en duda por algunos autores que afirman que tampoco desaparece la actividad de la lactasa, aunque no se consuma lactosa.

TABLA I. Contenido de lactosa (gramos de lactosa por 100 gramos de producto).

Sin lactosa	Contenido bajo (0-2 g)	Contenido medio (2-5 g)	Contenido alto (> 5 g)
- Frutas naturales, verduras - Legumbres, pasta, arroz, patatas - Café, té, cacao - Leche sin lactosa - Leches vegetales: soja, coco, avena, arroz, almendras - Ingredientes y aditivos de origen lácteo: lactatos (E325, E326, E327) - Esteres lácticos (E472b) Lactilatos (E481, E482) - Proteínas de la leche: caseína caseinato, caseinato de calcio (antiguo H4511), caseinato de sodio, caseinato potásico, caseinato magnésico, lactalbúmina, lactoglobulina - Ingredientes y aditivos: ácido láctico (E270), riboflavina (E101), almidón	- Margarina - Mantequilla - Queso azul, emmental, gruyere, manchego, requesón - Leche tratada con lactasa	- Queso blanco desnatado, camembert, parmesano, en porciones - Yogur - *Petit suisse* - natillas y flan	- Leche (entera, desnatada, semidesnatada, acidófila dulce - Leche en polvo - Leche evaporada, leche condensada azucarada - Chocolate con leche - Nata densa, nata ligera, nata cortada - Salsa bechamel - Requesón cremoso o bajo en grasa, requesón seco - Queso de untar - Helado o leche helada

Habrá que sustituir los lácteos por nutrientes alternativos, siendo el mejor sustituto los lácteos de origen animal sin lactosa. En lactantes se utilizarán fórmulas sin lactosa y a partir del año de edad se podrían utilizar las leches comerciales sin lactosa, que estén correctamente diseñadas desde el punto de vista nutricional, y productos con bajo contenido en lactosa como yogures no enriquecidos en leche, queso y mantequilla. Es importante, en todo caso, mantener la ingesta de calcio y vitamina D, asegurando un aporte diario de calcio en los niños menores de 800 mg/día y en niños mayores y adultos de 1.200 mg/día. Además de los lácteos, otras fuentes dietéticas de calcio son las verduras (brécol o espinacas), legumbres (judías, guisantes, garbanzos o soja), pescados y mariscos (salmón, langostinos, gambas, almejas, berberechos, sardinas).

Una posible alternativa es el tratamiento de reemplazo enzimático con lactasa exógena, existiendo distintos preparados que, adicionados a los alimentos con lactosa (en gotas o tabletas) o tomados antes de ingerir la lactosa (comprimidos masticables o cápsulas), degradan la lactosa reduciendo los síntomas. Finalmente, se ha descrito que el uso de probióticos como el *Lactobacillus* spp, *bidobacterium* o *bifidobacterium animalis*, que producen lactasa en el intestino, y que podrían tener efectos positivos, sin embargo, aún no hay suficiente evidencia.

En la **intolerancia secundaria,** el tratamiento de la enfermedad causante de la intolerancia puede permitir la restauración de la actividad de la lactasa tras un periodo

de exclusión de esta que puede ser hasta de meses. Solo deben recibir fórmulas especiales sin lactosa aquellos niños en los que se haya establecido el diagnóstico de intolerancia a la lactosa o en los niños con GEA malnutridos y/o con deshidratación grave. Se debe hacer la retirada de la lactosa durante un periodo de 4-6 semanas (en algunas enfermedades debe prolongarse más tiempo) y la reintroducción del azúcar debe ser de forma paulatina. Es fundamental tener en cuenta la gran cantidad de productos existentes en el mercado, como fármacos y alimentos manufacturados, entre cuyos componentes se encuentran la lactosa y que pueden ser causantes de reagudización o aparición de sintomatología. Algunos autores aconsejan dar lactosa con alimentos ricos en grasa para retrasar así el vaciamiento gástrico.

DÉFICIT DE SACARASA-ISOMALTASA

La sacarasa-isomaltasa es una disacaridasa compuesta por dos subunidades, localizada en el borde en cepillo de las vellosidades del intestino delgado, que es sintetizada en los enterocitos, en forma de proenzima, y activada, una vez que llega a la superficie celular, por acción de las proteasas pancreáticas. La subunidad isomaltasa es la responsable de la digestión de las dextrinas límite (con enlaces α1-6), mientras que la sacarasa es la encargada de digerir la sacarosa (azúcar de mesa), la maltosa, oligosacáridos compuestos de cadenas cortas de glucosa con enlaces α1-4 y algunos almidones ramificados, función que se solapa con la de la maltasa-glucoamilasa.

El déficit primario (GSID) es un error congénito poco frecuente, salvo en población esquimal, que se transmite habitualmente de forma autosómica recesiva y del que se conocen actualmente siete fenotipos que afectan a la actividad enzimática, de forma variable, sin presentar alteración del patrón histológico. Por el contrario, el déficit secundario es consecuencia de la destrucción del borde en cepillo, como complicación de diversas enfermedades que afectan al intestino delgado, con afectación global y transitoria de la actividad enzimática.

El cuadro clínico es el mismo que en la intolerancia a la lactosa, pero en el caso de GSDI se iniciará a los 16-18 meses tras la introducción de sacarosa y almidón en la dieta, y la clínica puede mejorar con la edad al aumentar la longitud del intestino delgado y la capacidad del colon para absorber el exceso de líquidos luminales.

Ante la sospecha clínica, el análisis de heces puede presentar un pH ácido, pero los cuerpos reductores serán negativos, pues la sacarosa no es reductora. El *gold standard* para el diagnóstico de GSID continúa siendo la determinación enzimática de disacaridasas en biopsia yeyunal proximal, con una actividad ausente o muy reducida de sacarasa, una actividad de isomaltasa variable (desde la ausencia total hasta la normalidad) y una actividad de lactasa normal o reducida, pero con una ratio sacarasa/lactasa < 1. No obstante, ante la dificultad de la determinación enzimática, se han desarrollado otros estudios menos invasivos como el test de hidrógeno espirado con sacarosa, el test de aliento con C^{13}-sacarosa y, más recientemente, el estudio de mutaciones del gen de la sacarasa-isomaltasa (donde podemos encontrar alguna de las cuatro mutaciones más frecuentes en el 83% de los pacientes). Para el test de hidrógeno espirado se administra sacarosa a 2 g/kg en solución al 20% (máx. 20 g), con medición del hidrógeno espirado cada 30 minutos, durante tres horas, pero puede ser

TABLA II. Dieta baja en sacarosa.

Alimentos restringidos
- Cereales con azúcares añadidos - Manzana, albaricoque, melocotón, melón, pomelo, naranja, mandarina, mango, banana y piña - Zanahoria, patata, habichuelas, lentejas, soja y guisantes - Yogurt, leche condensada y cremas edulcoradas - Azúcar, helados, mermeladas, jaleas, caramelos, regaliz, chocolates, postres con azúcar, bebidas edulcoradas y galletas y pasteles con azúcar añadida
Alimentos permitidos
- Trigo, avena, centeno, arroz, maíz espelta, harinas, pan, pasta y cereales sin azúcar añadido - Aguacate, cerezas, higo, bayas, fresas, uvas, kiwi, lima, limón, olivas, pera, ciruela, granada y papaya - Verduras, carne, pescado y huevos, grasas - Productos lácteos, mantequilla, crema, queso y yogures edulcorados con dextrosa o fructosa - Fructosa, miel, coco, zumos no edulcorados, pasteles y galletas caseros con poca azúcar

difícil de realizar en lactantes (precisamente cuando se manifiesta) y puede presentar falsos positivos (sobrecrecimiento bacteriano, déficit secundario, *dumping*) y negativos.

El tratamiento se basa en la eliminación de la sacarosa y de los polímeros de glucosa, como el almidón, de la dieta (Tabla II). Sin embargo, a pesar de esto, solo un 10% de los pacientes permanecen completamente asintomáticos y la adherencia es mala (50%). La sacrosidasa (Sucraid), una enzima procedente del *Saccaromyces cerevisiae* y utilizada durante muchos años por la industria alimentaria, con actividad sacarasa, pero no maltasa, isomaltasa ni lactasa, ha demostrado mejoría de los síntomas y del test de aliento durante la ingesta de sacarosa, permitiendo la liberalización de la dieta en la mayoría de los pacientes. Por este motivo, la FDA aprobó en 1998 su uso para el tratamiento del GSID y se recomienda una dosis con las comidas de 1 ml en < 15 kg y de 2 ml en > 15 kg, dando la mitad de la dosis al inicio de la comida y la otra a mitad de la comida.

MALABSORCIÓN DE GLUCOSA-GALACTOSA

Es un cuadro poco frecuente, cuya prevalencia es desconocida, que se hereda de forma autosómica recesiva y que es producido por un defecto en el gen *SLC5A1*, que codifica un transportador que participa en el cotransporte de sodio y glucosa a nivel del intestino delgado y del túbulo renal proximal.

Los pacientes con malabsorción congénita de glucosa-galactosa presentan un cuadro de diarrea severa, crónica y potencialmente mortal, que puede mejorar, en algunos casos, en la edad adulta por razones desconocidas.

El diagnóstico se basa en la presentación clínica de diarrea poco después del nacimiento, con cuerpos reductores positivos en heces, que no mejora con fórmulas sin lactosa ni elementales, en la que se han descartado procesos infecciosos y que mejora con la exclusión de glucosa y galactosa. El diagnóstico se confirma mediante el estudio molecular del gen *SLC5A1*, del cual se han descrito más de 40 mutaciones,

sin que exista una correlación clara entre genotipo y fenotipo. Este enfoque diagnóstico ha reemplazado al test de hidrógeno espirado y al test de tolerancia oral.

El tratamiento consiste en una dieta con una baja concentración de glucosa-galactosa, mediante fórmulas basadas en fructosa.

MALABSORCIÓN DE FRUCTOSA

La fructosa es un monosacárido que está presente de forma natural en las frutas, las verduras y la miel, y de forma añadida en una amplia gama de alimentos procesados. Puede ser ingerida de forma libre, formando parte de la sacarosa o de oligo/polisacáridos, y se absorbe principalmente por difusión facilitada, mediante un transportador específico (GLUT5), que se encuentra en la membrana apical del enterocito y principalmente en tramos proximales del intestino delgado, y en menor medida por otro transportador compartido con glucosa (GLUT2) que se encuentra en la membrana basolateral y, en determinadas ocasiones, también en la membrana apical. GLUT5 es un transportador con un umbral bajo de saturación, cuya capacidad varía ampliamente entre individuos sin que se haya encontrado una causa genética que lo determine (se ha comprobado que la mitad de la población no absorbe dosis superiores a 25 g de fructosa pura) y cuya expresión puede inducirse, en animales, aumentando el consumo de fructosa. La capacidad de absorción de fructosa se ha visto que mejora con la edad, alcanzando su madurez en torno a los 10 años, quizás como fruto de un proceso normal de desarrollo y también con la ingesta asociada de glucosa, galactosa y algunos aminoácidos, mientras que empeora con el consumo de sorbitol, lo cual es importante, pues realmente en nuestra dieta no solemos tomar fructosa en forma pura.

Actualmente se desconocen las causas genéticas y moleculares que condicionan su malabsorción, y existe controversia en cuanto a la cantidad máxima que es capaz de absorber la mayoría de los individuos y de si esta capacidad puede incrementarse por el consumo de fructosa, como ocurre en modelos animales. Por otra parte, se ha visto un aumento progresivo del consumo de fructosa en nuestra dieta, especialmente debido al aumento del uso industrial de jarabe de maíz, rico en fructosa (HFCS), como edulcorante en sustitución de la sacarosa, en especial en bebidas edulcoradas, néctares y alimentos para diabéticos y bajos en calorías. Se estima que el consumo habitual, que históricamente había sido de unos 15 a 24 g/día, se ha incrementado de forma sustancial en los últimos 40 años, y además resulta que los niños son los que más consumen en relación a su peso, con unos 30 g/día (aproximadamente 3 g/kg/día) al año de edad y unos 50 g/día (unos 2 g/kg/día) a los 10 años.

Las consecuencias fisiológicas y clínicas de la absorción incompleta de fructosa, motivada bien por una disminución de la capacidad absortiva o por un consumo excesivo, son las mismas que en el resto de cuadros de malabsorción de azúcares y, si bien no todos los individuos presentan síntomas, cuando estos se manifiestan se habla de intolerancia dietética para diferenciarla de la intolerancia hereditaria, que es una enfermedad metabólica por déficit de aldolasa B, que provoca acúmulo de fructosa-1-fosfato en hígado, riñón e intestino y que se manifiesta con hipoglucemia, dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. Últimamente, muchos autores han estudiado su relación con trastornos funcionales del tipo síndrome de intestino irritable, aunque los resultados son contradictorios.

TABLA III. Dieta baja en fructosa.

Alimentos restringidos
- Frutas - Zanahoria, brócoli, judías verdes, coliflor, batata, tomate y pimiento verde - Habichuelas y guisantes - Maíz - Fructosa, miel, jarabe de maíz, sorbitol, mermeladas, postres de gelatina, caramelos, postres edulcorados con fructosa y condimentos como salsa barbacoa, kétchup o salsa agridulce
Alimentos permitidos
- Espárragos, espinacas, cebollino, apio, col rizada, lechuga, pepino, chirivías, calabaza, rábanos, patata y calabacín - Melaza, azúcar y sacarina - Cereales, carnes, pescados, huevos, lácteos y grasas

Su diagnóstico debe incluir una historia dietética, un test de hidrógeno espirado y una mejoría clínica tras la retirada de la fructosa de la dieta. El test de hidrógeno espirado debe interpretarse con precaución, porque existe controversia en el procedimiento y en la interpretación de los resultados, no reproduce la situación real de ingesta de fructosa, que rara vez se ingiere de forma aislada, y, además, su negatividad no excluye una respuesta clínica favorable a una restricción dietética de fructosa. Actualmente se recomienda administrar una dosis de 0,5 g/kg de fructosa en solución al 20% con un máximo de 25 g y determinaciones de hidrógeno y, si es posible, de metano y dióxido de carbono, cada 30 minutos durante tres horas, con registro simultáneo de síntomas. Se considera positivo cuando el hidrógeno aumenta ≥ 20 ppm o el metano ≥ 10 ppm sobre el basal.

Los individuos que presentan malabsorción sin síntomas de intolerancia no precisan restricción dietética. Los que muestran síntomas deben limitar la ingesta de fructosa (Tabla III), intentar conseguir un balance entre la ingesta de fructosa y de glucosa o añadir suplementos dietéticos con xylosa isomerasa para aumentar la conversión de fructosa en glucosa.

DÉFICIT DE TREHALASA

La trehalasa es una β-galactosidasa que se encuentra en el borde en cepillo de los enterocitos, especialmente a nivel del yeyuno proximal, y que cataliza la hidrolisis de la trehalosa, un disacárido compuesto de dos moléculas de glucosa, que se encuentra en los hongos y en las algas.

El déficit aislado de trehalasa es un cuadro raro, de herencia autosómico dominante, que se manifiesta por vómitos, dolor abdominal y diarrea tras la ingestión de setas. El diagnóstico se basa en la clínica y en la determinación de la actividad de trehalasa en la mucosa intestinal (ratio trehalasa/sacarasa), no existiendo evidencias que apoyen el uso del test de H espirado. El tratamiento es la dieta de exclusión.

RESUMEN

La intolerancia a la lactosa es una causa frecuente de dolor abdominal y diarrea en niños y adolescentes. El diagnóstico es esencialmente clínico, con respuesta a la supresión

de la lactosa en la dieta. El déficit secundario es el más frecuente, siendo el déficit primario infrecuente antes de los tres años, ya que los cuadros congénitos son muy infrecuentes.

El tratamiento de la intolerancia a la lactosa mediante la eliminación de leche y otros productos lácteos no es del todo necesario, debido a los nuevos avances en la intolerancia a la lactosa, que incluye el uso de productos parcialmente digeridos (como yogur, quesos y leche pretratada). La dieta debe incluir un aporte extra de calcio para aportar la cantidad diaria recomendada.

En el déficit de sacarasa-isomaltasa, los síntomas aparecen con la introducción de sacarosa y dextrinas en la dieta o en los casos secundarios, tras una gastroenteritis grave. El tratamiento se basa en la eliminación de la dieta de la sacarosa y los polímeros de glucosa. Sin embargo, la administración de sacrosidasa puede permitir la liberalización de la dieta en la mayoría de los pacientes.

La capacidad de absorción de fructosa es limitada y varía ampliamente entre individuos. En los últimos años se ha observado una tendencia ascendente en el consumo de fructosa que puede provocar síntomas de intolerancia. Su diagnóstico debe incluir una historia dietética, un test de hidrógeno espirado, que debe ser interpretado con precaución, y una mejoría clínica tras la retirada de la fructosa de la dieta.

La malabsorción de glucosa-galactosa y el déficit de trehalasa son cuadros muy infrecuentes que deben considerarse en situaciones muy específicas.

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Pediatrics. Committe on Nutrition. Lactose intolerance in infants, children and adolescents. Pediatrics. 2006; 118(3): 1279-86.
- Canani RB, Pezzella V, Amoroso A, Cozzolino T, Di Scala C, Passariello A. Diagnosing and treating intolerance to carbohydrates in children. Nutrients. 2016; 8: 157.
  Revisión del estado actual del diagnóstico y tratamiento de las intolerancias a hidratos de carbono.
- Ebert K, Witt H. Fructose malabsorption. Mol Cell Pediatr. 2016; 3: 10.
- Harvey L, Ludwing T, Hou AQ, Hock QS, Tan ML, Osatakul S, et al. Prevalence, cause and diagnosis of lactose intolerance in children aged 1-5 years: a systematic review of 1995- 2015 literature. Asia Pac J Clin Nutr. 2018; 27(1): 29-46.
- Infante P, Peña L, Sierra C. Intolerancia a la lactosa. Acta Pediatr Esp. 2015; 73(10): 249-58.
- Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox M. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. Gut. 2019; 68(11): 2080-91.
- Pavón Belinchón P, Monasterio Corral L. Déficit de disacaridasas. En: Argüelles Martín F, García Novo MD, Pavón Belinchón P, et al. (eds.). Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica aplicada de la SEGHNP, 1ª ed. Madrid: Ergon; 2011. p. 216-23.
- Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American Consensus. Am J Gastroenterol. 2017; 112: 775-84.
- Treem WR. Clinical aspects and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency. JPGN. 2012; 55 (Suppl 2): S7-13.
- Usai Satta P, Anania C, Astegiano M, Miceli E, Montalto M, Tursi E. H2-breath testing for carbohydrate malabsorption, 1st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Aliment Pharmacol Ther. 2009; 29 (Suppl. 1): 1-49.
  Recomendaciones clínicas prácticas sobre indicaciones y técnica de realización de test de H_2 espirado en el estudio de enfermedades gastrointestinales.

Enteropatía exudativa 16

M.C. Miranda Cid, G. Rodrigo García, Z. García Casales

Utilizado por primera vez en 1957, el término gastroenteropatía exudativa (GEE) [más comúnmente conocido como enteropatía exudativa (EE)] describe una entidad sindrómica de causas muy diversas, tanto enfermedades gastrointestinales como sistémicas, que se define por una pérdida excesiva de proteínas plasmáticas por el tubo digestivo. Cuando las pérdidas proteicas sobrepasan la capacidad de síntesis del organismo se observa una disminución de los niveles séricos de proteínas circulantes, así como sus consecuencias clínicas específicas.

FISIOPATOLOGÍA

La pérdida de proteínas plasmáticas a través del epitelio hacia la luz intestinal es un fenómeno fisiológico, eliminándose un 1-2% de las proteínas totales a lo largo del día. Esta cantidad de proteínas es digerida por las proteasas pancreáticas, siendo los aminoácidos y péptidos resultantes reabsorbidos y reutilizados.

Cuando la pérdida proteica de albúmina y otras proteínas séricas sobrepasa en dos veces las pérdidas habituales aparece hipoproteinemia, sin que el modesto incremento en la síntesis, que el hígado realiza, pueda compensarla. Puede haber también hipoalbuminemia con un pequeño grado de pérdida entérica si los mecanismos de síntesis hepática no pueden ser incrementados por una malnutrición, infecciones crónicas o malabsorción de aminoácidos. La pérdida de algunas proteínas como IgA, IgM e IgE no es compensada de ninguna manera, ya que su síntesis solamente se desencadena por estímulos antigénicos.

En las enteropatías exudativas se pierden todas las proteínas séricas a la misma velocidad independientemente de su peso molecular, a diferencia del síndrome nefrótico en que se eliminan proteínas, preferentemente de bajo peso molecular. Sin embargo, la repercusión en los niveles séricos de las diferentes proteínas es desigual: las de vida media más larga (albúmina, IgG) serán las más afectadas, puesto que hay menor *turn-over*, mientras que los niveles de proteínas de vida media muy corta (fibrinógeno, ceruloplasmina, IgM) apenas se verán alterados, pues su síntesis es más rápida. Por esta razón, la disminución en los niveles séricos de albúmina e IgG es la primera indicación de que está ocurriendo una enteropatía exudativa.

ETIOLOGÍA

La enteropatía pierdeproteínas puede ser causada por diferentes patologías, incluyendo enfermedades gastrointestinales y linfáticas (Tabla I). En base a la etiopatogenia existen dos mecanismos principales que conducen a la pérdida proteica.

- Alteración de la barrera intestinal:
  - Por una afectación de la mucosa con úlceras o pérdida de sustancia como es el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal, la enterocolitis infecciosa y los tumores gastrointestinales. Este es el mecanismo más frecuente.

TABLA I. Enfermedades causantes de enteropatía exudativa.

Afectación gastrointestinal
Erosiva (erosiones o úlceras en la mucosa gastrointestinal): - Enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn, colitis ulcerosa) - Enterocolitis infecciosa (bacteriana, vírica, parasitaria) - Tumores gastrointestinales (cáncer gástrico, linfoma, sarcoma de Kapossi) - Gastritis erosiva, yeyunoileitis ulcerativa, enteropatía por antiinflamatorios no esteroideos - Enterocolitis necrotizante
No erosiva (incremento de la permeabilidad gastrointestinal): - Enfermedad intestinal: enfermedad celíaca, sprue tropical, gastroenteropatía alérgica, gastroenteritis eosinofílica, infecciones, sobrecrecimiento bacteriano, enfermedad de Whipple, colitis colágena, vasculitis intestinal (lupus eritematoso sistémico, púrpura de Schönlein-Henoch) - Gastropatía: enfermedad de Ménétrier, gastritis linfocítica, infección por *Helicobacter pylori*
Afectación linfática (linfangiectasia)
Primaria: - Esporádica o familiar - Sindrómica: Turner, Noonan
Secundaria (por aumento de la presión venosa central u obstrucción linfática): - Origen cardiaco o vascular (pericarditis constrictiva, insuficiencia cardiaca congestiva, trombosis de la vena cava superior), síndromes posquirúrgicos (técnica de Fontan, Glenn) - Fibrosis retroperitoneal, posquimioterapia o radiación, tóxicos, peritonitis tuberculosa, neoplasias (linfoma), malrotación, gastroenteropatía con hipertensión portal

  - Por un aumento de la permeabilidad gastrointestinal (afectación mucosa sin erosiones). Pérdida sobre todo de proteínas plasmáticas como son la enfermedad celíaca, la gastroenteropatía eosinofílica, enteropatía por proteínas de leche de vaca, el sobrecrecimiento bacteriano, la vasculitis intestinal y la enfermedad de Ménétrier.
- Alteración en el flujo linfático que puede ser primario (aumento de la presión linfática en el intersticio) asociado a síndromes (como el síndrome de Noonan) o secundario (por aumento de la presión venosa central u obstrucción linfática). Entre las causas de linfangiectasia intestinal secundaria destacan las de origen cardiaco o vascular (pericarditis constrictiva, insuficiencia cardiaca congestiva), los síndromes posquirúrgicos (técnica de Fontan) y otras patologías como las neoplasias (linfomas), la gastroenteropatía con hipertensión portal, la fibrosis retroperitoneal, posquimioterapia o radiación y la peritonitis tuberculosa.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas son muy variables y están determinadas en parte por la causa subyacente. Entre las más frecuentes podemos encontrar:

- Edemas periféricos, distensión abdominal, ascitis, derrame pleural y pericárdico (por la hipoalbuminemia asociada a una baja presión oncótica).

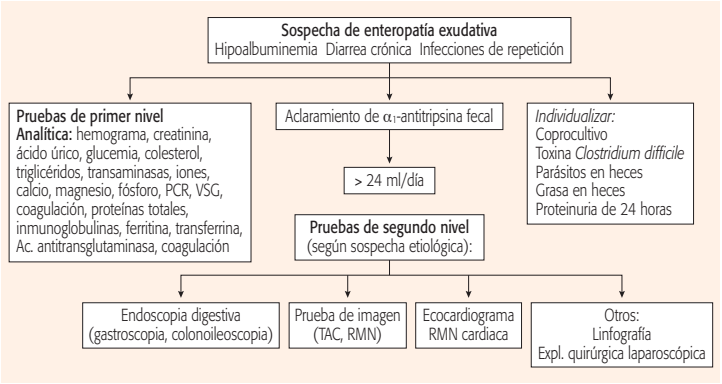


FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico en caso de sospecha de enteropatía exudativa.

- Síntomas gastrointestinales: diarrea, esteatorrea, dolor abdominal, flatulencias, náuseas, vómitos.
- Fallo de medro, desnutrición, retraso del crecimiento, pérdida de masa muscular.
- Apatía, irritabilidad, debilidad muscular, pérdida de pelo, deformidades esqueléticas.
- Disminución de la función del sistema inmune, favoreciendo el desarrollo de infecciones (por la pérdida linfática de quilomicrones y linfocitos circulantes, además de disminución de inmunoglobulinas).

Entre las alteraciones analíticas se pueden encontrar hipoproteinemia, hipoalbuminemia, concentraciones plasmáticas disminuidas de gammaglobulinas (IgA, IgG, IgM), colesterol, α_1-antitripsina, fibrinógeno y ceruloplasmina, linfopenia y déficit de vitaminas liposolubles.

Es fundamental sospecharla en pacientes con edema e hipoalbuminemia, sin objetivar otras causas como desnutrición, afectación renal o hepática.

DIAGNÓSTICO

Ante un paciente con edemas e hipoproteinemia, la historia clínica y la exploración física son la aproximación inicial del origen de la pérdida proteica y deben orientar en la petición de las pruebas complementarias (Fig. 1).

Con las **pruebas de primer nivel** buscaremos las alteraciones analíticas acompañantes a la hipoproteinemia, para lo cual realizaremos:

- Analítica sanguínea: hemograma, bioquímica con la determinación de creatinina, ácido úrico, glucemia, colesterol y triglicéridos, transaminasas, iones, calcio, magnesio y fósforo, proteínas totales y proteinograma, inmunoglobulinas, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación, ferritina y transferrina, anticuerpos antitransglutaminasa y coagulación.
- Coprocultivo, parásitos en heces, toxina *Clostridium difficile*.
- Determinación de grasas y otros principios inmediatos en heces, si existe sospecha de malabsorción asociada y esteatorrea.

- Medición de proteinuria de 24 horas, en el caso de hipoalbuminemia aislada, es indispensable para descartar posible etiología renal.

Cuantificación de la pérdida proteica digestiva

Confirmada la existencia de hipoproteinema y descartada la existencia de malnutrición proteica, de pérdidas proteicas extradigestivas (proteinuria) o la disminución de la síntesis de proteínas (hepatopatía), el diagnóstico definitivo se basa en la demostración de la exudación intestinal de proteínas séricas. Durante años, se ha realizado con el uso de **albúmina marcada con diferentes isótopos radioactivos**, que a día de hoy ha quedado relegado a un segundo plano por el uso del aclaramiento fecal de la α_1-antitripsina.

La α_1-antitripsina, glicoproteína de 54 kDa, es una α_1-globulina sintetizada en el hígado que reúne las condiciones para ser una proteína capaz de medir las pérdidas proteicas intestinales, ya que tiene un peso molecular similar a la albúmina, su nivel plasmático varía poco de un día a otro y no es secretada activamente ni absorbida en el tracto gastrointestinal. Además, su actividad enzimática intrínseca hace que sea altamente resistente a la degradación intestinal por las proteasas digestivas y toda la que llega al intestino aparece intacta en las heces. Su degradación únicamente ocurre en el medio ácido del estómago. La concentración fecal de esta proteína se correlaciona bien con las pérdidas proteicas intestinales en niños con diferentes enteropatías. La determinación se hace en heces liofilizadas o desecadas por calor. El resultado se expresa por día (mg/día) o por g de heces (mg/g de heces).

Además, es posible realizar el aclaramiento de α_1-antitripsina, hecho para el cual es necesario conocer el nivel plasmático de la α_1-antitripsina. Mediante la fórmula clásica:

$$\text{Aclaramiento de } \alpha_1\text{-antitripsina (ml/día)} = (H) \times (Q) / (P)$$

donde (H) y (P) son las concentraciones de α_1-antitripsina en heces y en plasma expresadas en mg/dl y (Q) la cantidad en ml de heces recogidas durante tres días (valor normal: < 24 ml/día o < 56 ml/día si presenta diarrea). La sensibilidad y especificidad estimadas de esta prueba son del 93 y 90%, respectivamente.

Para evitar la dificultad que supone la recogida de heces de tres días, se ha intentado sustituir por una única determinación de α_1-antitripsina en una muestra de heces (valor normal: < 3,4 mg/g de heces desecadas). Los resultados obtenidos demuestran que, si bien no tiene la fiabilidad del aclaramiento, es una buena prueba para el despistaje de la enfermedad, que posteriormente habrá que confirmar realizando el aclaramiento. La sencillez de ambas técnicas, que además no requieren el uso de isótopos radiactivos, ha hecho de ellas las más idóneas para el diagnóstico de esta condición. Sin embargo, esta prueba tiene ciertas limitaciones que es preciso tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Así, la hemorragia digestiva de cierta magnitud, no las pérdidas pequeñas, puede alterar la concentración de α_1-antitripsina en las heces, al igual que ocurre cuando existe actividad inflamatoria en el intestino que puede condicionar el incremento en la síntesis y secreción de α_1-antitripsina por los enterocitos. Previamente se ha mencionado que esta proteína es degradada a pH ácido, menor de 3, por lo cual su determinación en heces no es un método fiable para la valoración de las pérdidas proteicas que ocurran en el estómago. Finalmente, no

debemos olvidar que las concentraciones fecales pueden variar con la edad y el tipo de alimentación. El meconio contiene mayores cantidades de α_1-antitripsina que las heces, razón por la que esta técnica no se recomienda para neonatos menores de una semana de vida. Cabría esperar que los pacientes con déficit de α_1-antitripsina y niveles séricos bajos pudieran tener cifras falsamente normales en las heces, sin embargo se han demostrado elevaciones de α_1-antitripsina fecal en pacientes con este déficit.

En aquellos casos en los que los parámetros relacionados con la α_1-antitripsina no puedan ser utilizados, podremos emplear otras técnicas alternativas para confirmar la existencia de pérdida de proteínas a nivel digestivo, tales como el aclaramiento de la albúmina marcada con Cr 51 o la escintigrafía con seroalbúmina marcada con tecnecio 99.

La administración de **albúmina marcada con Cr51** permite no solo demostrar la pérdida intestinal, sino también cuantificar su gravedad. Sin embargo, existen varios inconvenientes que hacen que esta prueba no sea fácilmente incorporada a la rutina clínica: exige una recogida prolongada de las heces, el uso de isótopos radiactivos, con serias limitaciones para su utilización habitual en pediatría y su realización solo está al alcance de laboratorios especializados con capacidad para trabajar con radioisótopos.

La **seroalbúmina marcada con tecnecio 99** es otra de las técnicas empleadas. Ofrece la posibilidad de localizar mediante imágenes de escintigrafía el lugar por el que se produce la pérdida proteica, facilitando de esta forma el diagnóstico etiológico en base a la porción del tracto gastrointestinal afectado. Su uso ha aumentado con los años, pero la interpretación de sus imágenes requiere precaución, pues en algunos casos la afectación es más difusa de lo que se puede observar inicialmente en las imágenes.

El nivel de nitrógeno en las heces rara vez aparece por encima de los valores habituales en la mayoría de los pacientes con enteropatía exudativa. Por esta razón, la estimación de nitrógeno fecal no es una prueba fiable para documentar la pérdida enteral de proteínas plasmáticas.

Diagnóstico etiológico

Una vez confirmada la enteropatía exudativa debe ser investigada la causa subyacente. El tracto gastrointestinal, el sistema cardiovascular y linfático deben ser objeto de un estudio exhaustivo hasta encontrar la causa y establecer el diagnóstico etiológico.

La realización de endoscopias (*gastroscopia* e *ileocolonoscopia),* pruebas radiológicas como TAC, enteroRMN, linfografía con diferentes trazadores para buscar obstrucciones en el drenaje linfático, ecocardiograma o resonancia nuclear magnética cardiaca para descartar causa cardiológica e incluso exploración quirúrgica por laparoscopia, podrán ser necesarias para buscar el origen de la EE.

TRATAMIENTO

El principal tratamiento es aquel que corrige la causa de la EE. La diversidad de entidades clinicopatológicas que pueden abocar a esta situación hace que los tratamientos sean de muy diversa índole. Sin embargo, el mantenimiento de un buen estado nutricional, sea cual fuera el origen, será de vital importancia. Dietas con alto contenido proteico (se recomienda alrededor de 3 g/kg de peso/día), y bajas en

grasas enriquecidas con triglicéridos de cadena media son las recomendadas en estos pacientes. El aporte calórico de origen lipídico debe estar representado principalmente por triglicéridos de cadena media (MCT) (0,5-1,5 g/kg/día), con ácidos grasos que no superen los 10-12 átomos de carbono y que no estén esterificados para que su paso directo al sistema portal reduzca el flujo y la presión a nivel linfático (existen múltiples preparados comerciales), asegurando así el aporte de ácidos grasos esenciales. El nivel de las vitaminas tanto liposolubles como hidrosolubles deberá ser suplementado en la mayoría de los casos. En situaciones en las que el trastorno erosivo sea muy severo, el aporte calórico y proteico deberá hacerse con nutrición parenteral.

En los pacientes con hipoproteinemia grave, la administración intravenosa de albúmina (1-1,5 g/kg administrados en cuatro horas) ayuda a mantener la presión oncótica solo de manera transitoria, como puente hasta conseguir el incremento por otras vías.

No existe a día de hoy ningún estudio clínico randomizado controlado y de adecuada calidad que establezca el uso de forma rutinaria y protocolizada de algunos de los tratamientos empleados en la EE tales como *la heparina y fibrinolíticos* (usados por la reducción de la presión linfática esplácnica que producen), *corticoesteroides, budesonida oral* (utilizada en la EE relacionada con la cirugía de Fontan), *octreotide* (por la vasoconstricción esplánica y reducción de la absorción de triglicéridos que produce), *sildenafilo, espironolactona o cetuximab* (empleada en la EE asociada al síndrome de Ménétrier), *Everolimus* (en linfangiectasia primaria), entre otros.

No debemos olvidar los cuidados de la piel en las áreas de linfedema, dado el alto riesgo de infección local que existe.

RESUMEN

La pérdida patológica de proteínas plasmáticas por el tubo digestivo aparece en una gran variedad de situaciones clínicas, siendo la mayoría de las veces el acontecimiento central de la enfermedad. La determinación de α_1-antitripsina en heces o el aclaramiento de esta proteína, junto con los métodos isotópicos con albúmina marcada, documentan la fuga proteica enteral y son útiles para establecer el diagnóstico y el seguimiento de estos pacientes. El principal tratamiento es el de la causa subyacente, sin olvidar el tratamiento dietético para mejorar el estado nutricional.

BIBLIOGRAFÍA

– Amiot A. Gastro-entéropathies exsudatives. (Protein-losing enteropathy). La Revue de Médecine Interne. 2015; 36(7): 467-73.
Excelente revisión realizada por este gastroenterólogo francés donde explica de forma muy didáctica la fisiopatología, la mejor forma de proceder para llegar al diagnóstico y los posibles tratamientos según el escenario en el que nos encontremos.

– Bindl L, Buderus S, Bindl C, Lentze MJ. Protein-loosing enteropathy: report of four cases and review of etiology, diagnostic work-up and treatment. Klin Padiatr. 2005; 217(4): 201-10.

– Braamskamp MJAM, Dolman KM, Tabbers MM. Review Clinical practice: Protein-losing enteropathy in children. Eur J Pediatr. 2010; 169: 1179-85.
Artículo de revisión en el que los autores hacen una actualización de las causas de la EPP, de sus mecanismos fisiopatológicos y exponen algoritmos diagnósticos para facilitar su detección en niños con hipoalbuminemia y edemas.

- Copland AP, DiBaise JK. Protein losing enteropathy: diagnosis and management. Pract Gastroenterol. 2017; 162: 22-35.
- Grand RJ. Protein-losing gastroenteropathy. [Internet]. UpToDate; 2019. Disponible en: https://www.uptodate.com
  Revisión y actualización de la patogenia, etiología, clínica, diagnóstico y tratamiento de la enteropatía pierdeproteínas. Incluye tabla de etiología, de manifestaciones clínicas, de alteraciones analíticas y de posibles tratamientos.
- Navarro J. Etude de làbsorption intestinale. En: Navarro J, Schmitz J (eds.). Gastroenterologie Pediatrique. París: Flammarion; 2000. p. 637-54.
- Proujansky R. Protein-losing enteropathy. In: Walker WA, Kleinman RE, Goulet O, et al. (eds.) Pediatric Gastrointestinal Disease. Ontario: BC Decker; 2008. p. 240-1.
- Sierra Salinas C, Vicioso Recio MI, Barco Gálvez A, del Río Mapelli L, Martínez Valverde A. Investigation of protein-losing enteropathy in pediatric patients. An Esp Pediatr. 1997; 47: 144-50.
- Umar SB, DiBaise JK. Protein-losing enteropathy: case illustrations and clinical review. Am J Gastroenterol. 2010; 105: 43-9.
- Waldmann TA. Protein-losing enteropathy. Gastroenterology. 1966; 50: 422-4.

Enfermedades del páncreas exocrino 17

J.P. Ferrer González, O. Segarra Cantón, F. Argüelles Martín

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del páncreas exocrino son menos frecuentes en la infancia que en el adulto. La fibrosis quística (FQ), causa hereditaria más frecuente de insuficiencia pancreática exocrina (IPE) en la infancia, se trata en el siguiente capítulo.

La unidad funcional del páncreas son los *acini*, sus células sintetizan, almacenan y secretan enzimas del jugo pancreático (lipasa, proteasas –tripsina, quimotripsina y carboxipeptidasas– y la amilasa). Las células ductales de los conductos segregan agua y bicarbonato. La funcionalidad del páncreas se suele mantener hasta que la destrucción supera el 90%; por tanto, los síntomas de IPE pueden aparecer cuando la secreción disminuye por debajo del 10%.

Manifestaciones generales

Cualquiera de los cuadros descritos en la Tabla I suelen manifestarse con clínica de pancreatitis independientemente de la causa, bien de forma aguda, recurrente o crónica. Las enfermedades crónicas que cursan con insuficiencia del páncreas exocrino se manifiestan con esteatorrea, que se define como la presencia de grasa fecal superior al 7% de la ingesta oral de grasa; la lesión del páncreas suele presentarse como dolor abdominal agudo y la esteatorrea lleva a distensión abdominal, pérdida de peso, diarrea y déficit de vitaminas liposolubles.

TABLA I. Enfermedades del páncreas exocrino.

Trastornos adquiridos o secundarios
- Pancreatitis aguda
- Pancreatitis aguda recurrente
- Pancreatitis crónica
- Pancreatitis autoinmune
Trastornos congénitos
- Malformaciones y alteraciones obstructivas:
· Páncreas *divisum*
· Páncreas anular
· Páncreas ectópico
· Agenesia o hipoplasia pancreática
· Anomalías de la unión biliopancreática
· Quistes pancreáticos congénitos
- Alteraciones genéticas:
· Síndrome de Shwachman-Diamond (OMIM 260400)
· Síndrome de Johanson-Blizzard (OMIM 243800)
· Síndrome de Pearson (OMIM 557000)
· Déficits enzimáticos aislados

Valoración de la función pancreática

La función pancreática se puede explorar por métodos directos o indirectos. La prueba directa de estimulación del páncreas con secretina-colecistocinina es considerada como la prueba patrón, ya que puede recolectarse el líquido duodenal analizando el contenido enzimático e hidroelectrolítico proveniente del páncreas, pero ha sido desplazada por métodos indirectos, menos sensibles y específicos, pero más sencillos de realizar en la práctica clínica.

Entre las pruebas indirectas se encuentra el análisis cuantitativo del contenido de grasa en heces mediante el infrarrojo próximo (FeNIR), que permite cuantificar la excreción de grasa, nitrógeno, azúcares y agua en una muestra de heces. Y la determinación de la elastasa fecal, considerada una prueba indirecta eficaz para valorar la insuficiencia pancreática por su alta especificidad y sensibilidad (valor normal de la elastasa-1 > 200 µg/g de heces; insuficiencia pancreática grave < 100 µg/g de heces). La determinación de quimotripsina fecal tiene un valor limitado.

Las enfermedades del páncreas pueden ser clasificadas en dos categorías (Tabla I): trastornos adquiridos o secundarios, donde incluimos las pancreatitis agudas (PA), pancreatitis agudas recurrentes (PAR), pancreatitis crónicas (PC) y la pancreatitis autoinmune (PAI); y, por otro lado, los trastornos congénitos, donde podemos distinguir las alteraciones obstructivas-malformaciones y las alteraciones genéticas.

TRASTORNOS ADQUIRIDOS O SECUNDARIOS

Pancreatitis aguda

Las contusiones abdominales, las infecciones, los tóxicos y/o fármacos, las enfermedades biliares (microlitiasis o barro biliar) y algunas anomalías anatómicas congénitas son las causas más comunes de PA, que probablemente sea el trastorno más común del páncreas en la infancia, después de la fibrosis quística.

Patogenia

Aunque no se conoce bien la secuencia de acontecimientos que desembocan en una pancreatitis, después de la agresión inicial se produce un desequilibrio entre los enzimas producidos y los mecanismos de defensa. La lesión directa de la célula acinar puede ser provocada por fármacos, infecciones por virus o parásitos, o por alteraciones metabólicas (hipercalcemia, acidosis). Puede ocurrir por disregulación del calcio intracelular o por obstrucción ductal, como ocurre en el páncreas *divisum*, traumatismos o radiación. Los mecanismos de inhibición y autolisis de la tripsina pueden ocurrir en algunas mutaciones del gen *SPINK1*, *PRSS1* o *CFTR*, dan lugar a PAR y PC que se estudian más adelante.

Los signos histopatológicos de pancreatitis aguda dependen de la liberación de las enzimas proteolíticas y lipolíticas activadas. El edema intersticial aparece rápidamente y a medida que avanza el episodio de pancreatitis se observa una necrosis localizada con ruptura de vasos sanguíneos, hemorragia y una respuesta inflamatoria dentro del peritoneo.

Clínica

El signo guía es el dolor abdominal, localizado en el epigastrio, continuo, obligando a mantener una postura antiálgica con flexión de caderas y rodillas, tumbado sobre un lado. El niño se presenta afectado, con aspecto de gravedad. Son frecuentes los vómitos persistentes, precisando ingreso hospitalario en la mayoría de las ocasiones para tratamiento hidroelectrolítico.

Diagnóstico

Suele diagnosticarse determinando la amilasa pancreática y lipasa séricas. Inicialmente, en un 10-15% de los pacientes los niveles séricos de amilasa pancreática pueden ser normales y también normalizarse en dos días de evolución, pero debemos ser prudentes en su valoración dada su baja sensibilidad (75-92%) y especificidad (20-60%). La lipasa sérica puede ser más específica que la amilasemia cuando existen lesiones inflamatorias agudas del páncreas, comenzando a elevarse a partir de las 4-6 horas, alcanzando su máximo a las 24 horas, y se mantiene elevada por más días (6-10 días). En las pancreatitis agudas pueden existir otras alteraciones de laboratorio (hemoconcentración, alteraciones de la coagulación, leucocitosis, hiperglucemia, glucosuria, hipocalcemia, elevación de GGT e hiperbilirrubinemia).

El examen radiológico del tórax puede revelar la existencia de atelectasias laminares, infiltrados basales, elevación del diafragma, derrame pleural izquierdo o edema pulmonar. La radiografía de abdomen puede mostrar un asa centinela, dilatación del colon transverso, calcificación pancreática (pancreatitis crónica recurrente), borramiento del psoas izquierdo, existencia de un pseudoquiste, opacidad abdominal difusa (ascitis) o burbujas peripancreáticas. La ecografía abdominal facilita una gran información para el diagnóstico y seguimiento de los niños con pancreatitis, con aumento del tamaño del páncreas, hipoecogenicidad pancreática, existencia de edema, existencia de masas, colecciones líquidas y abscesos, aunque hasta un 20% de los niños con pancreatitis muestran un estudio ecográfico normal al principio. La tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN) y la colangiopancreatografía mediante RMN pueden completar el estudio ecográfico y ayudar al diagnóstico de la pancreatitis en niños. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) resulta decisiva para el estudio de la pancreatitis recurrente, el páncreas *divisum*, la disfunción del esfínter de Oddi y la patología de vesícula biliar.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento médico consisten en aliviar el dolor (la meperidina es el analgésico más utilizado y el que menos aumenta la presión enterobiliar) y normalizar las alteraciones hidroelectrolíticas para prevenir la necrosis. Aspiración nasogástrica por la presencia de vómitos y mantener el reposo pancreático mediante fluidoterapia, dieta absoluta y alimentación parenteral. La alimentación oral puede iniciarse cuando se normalice la amilasemia y desaparezcan los síntomas clínicos; en casos leves, suele ocurrir a los dos o tres días; en casos moderados o graves, cuando presente buen estado general, ausencia de dolor y recuperación del peristaltismo.

TABLA II. Criterios de De Banto.	
Edad	< 7 años
Peso	< 25 kg
Leucocitos	> 18.500
LDH	> 2.000 UI/L
Calcio 48 horas	< 8,3 mg/dl
Albúmina 48 horas	< 2,6 g/dl
BUN	> 5 mg/dl
Secuestro líquido	> 75 ml/kg/48 h

0 - 2 puntos: severidad 8,6%, mortalidad 1,4%
3 - 4 puntos: severidad 38,5%, mortalidad 5,8%
5 - 8 puntos: severidad 80%, mortalidad 10%

El tratamiento profiláctico con antibiótico no está indicado y su utilización precoz se reserva para los casos de pancreatitis grave. No se ha demostrado útil la dieta baja en grasa. El tratamiento quirúrgico puede ser necesario para el drenaje de los abscesos, y el endoscópico puede resultar útil cuando existen alteraciones anatómicas como estenosis o cálculos. La pancreatitis aguda suele tener un pronóstico favorable, con recuperación *ad integrum* en un plazo de 2-5 días. Los factores pronósticos del adulto no se pueden aplicar en el niño; se han descrito criterios aplicables a niños (De Banto) que incluyen edad (< 7 años), peso (< 23 kg), leucocitos (> 18.500), LDH (> 2.000 UI/L), calcio a las 48 horas (< 8,3 mg/dl), albúmina a las 48 horas (< 2,6 g/dl), BUN a las 48 horas (> 5 mg/dl) y secuestro de líquido (> 75 ml/kg/48 h) (Tabla II).

Pancreatitis aguda recurrente y crónica

La pancreatitis aguda recurrente (PAR) o crónica (PC) en los niños suele ser producida por anomalías congénitas de las vías biliares y/o del páncreas, o ser hereditaria (Tabla I); actualmente, no se conoce si el páncreas *divisum, per se*, es causa suficiente de PAR y PC en los niños. Según el *International Study Group of Pediatric Pancreatitis* (INSPPIRE), entre un 15-35% de los niños que han sufrido PA pueden desarrollar PAR o PC. Los síntomas suelen iniciarse en los primeros 10 años, inicialmente, de forma leve y el dolor suele desaparecer en 2-6 días, pero los episodios de dolor son cada vez más intensos. En los periodos asintomáticos no se aprecian anomalías hasta que aparecen calcificaciones, pseudoquistes y la insuficiencia pancreática exocrina. En ocasiones se asocia con hiperlipemias (tipo I, IV y V), ascaridiasis y fibrosis quística. En los pacientes que sufran varios episodios de pancreatitis también hay que valorar el estudio genético de las mutaciones; hasta en el 50% de los niños con PAR y el 75% de los niños con PC presentan mutaciones en el gen del tripsinógeno catiónico *PRSS1* (R117H y N211), en el de su inhibidor intracelular específico (*SPINK-1*), en el *CFTR* o en la quimiotripsina C (*CTRC*).

Se han descrito familias con PC y mutación del gen *PRSS1*, confirmándose, en ellas, una herencia autosómica dominante con penetrancia en gemelos próxima al 80%. Las mutaciones de la carboxipeptidasa 1 (*CPA1*) se asociaron a PC precoz.

La radiografía simple de abdomen puede revelar la existencia de calcificaciones y la ecografía o la TAC abdominal la presencia de un pseudoquiste, deformaciones del conducto de Wirsung y/o descartar litiasis en las vías biliares. La CPRE permite visualizar las alteraciones anatómicas o colocar prótesis en las vías pancreáticas. La evolución de la pancreatitis crónica recurrente es hacia una destrucción gradual del parénquima pancreático, incluyendo las estructuras de las células acinares exocrinas y ductales, así como de los islotes de células endocrinas, conduciendo a una insuficiencia pancreática exocrina y a diabetes mellitus.

En las recidivas, se maneja como una pancreatitis aguda con rehidratación y alimentación parenteral, siguiendo con alimentación enteral, y como parte del arsenal terapéutico: la dieta baja en grasa, el tratamiento de la insuficiencia pancreática crónica con enzimas pancreáticos sustitutivos, los inhibidores de la secreción pancreática tipo octreótido y el tratamiento quirúrgico con procedimientos de drenaje y/o derivación (pancreaticoyeyunostomía en asa en Y de Roux).

Pancreatitis autoinmune

Introducción

La pancreatitis autoinmune (PAI) es una forma particular de pancreatitis crónica que se caracteriza por presentar clínica de ictericia y/o masa pancreática, hallazgos histológicos y radiológicos característicos, presencia de autoinmunidad y buena respuesta al tratamiento con corticoides.

En adultos se distinguen dos tipos basados en sus características clínicas, epidemiológicas, histológicas y pronósticas.

La PAI tipo 1 o pancreatitis linfoplasmocitaria esclerosante se considera la manifestación pancreática de la enfermedad relacionada con IgG4, proceso autoinmune sistémico que cursa con elevación sérica de IgG4 y afectación multiorgánica (colangitis esclerosante, sialoadenitis, fibrosis retroperitoneal). La presentación clínica suele ser en forma de ictericia, masa pancreática o aumento focal pancreático, insuficiencia pancreática exocrina y endocrina o pancreatitis aguda. Los cuatro hallazgos histológicos característicos son: infiltración periductal de células linfoplasmocitarias, fibrosis estoriforme, venulitis y > 10 células plasmáticas $IgG4^+$ por campo de gran aumento. Tanto las manifestaciones pancreáticas como extrapancreáticas presentan una buena respuesta al tratamiento con corticoides.

La PAI tipo 2, o pancreatitis centro-ductular, se caracteriza por la presencia de neutrófilos intraluminales e intraepiteliales a nivel acinar y de los conductos de mediano y pequeño tamaño que provoca obliteración de los mismos. Es rara la infiltración pancreática por células $IgG4^+$. Este subtipo de PAI no cursa con afectación extrapancreática ni con elevación sérica de IgG4. El 25% de los pacientes afectos tienen enfermedad inflamatoria intestinal. Ante la ausencia de marcadores serológicos y de afectación de otros órganos, el diagnóstico de PAI tipo 2 precisa de la histología pancreática.

Etiología

La etiopatogenia de la PAI es desconocida; sin embargo, la respuesta a deplectores de células B como el rituximab pone de manifiesto el rol de las células B en esta patología.

Clínica

La PAI en la edad pediátrica se asemeja a la pancreatitis autoinmune tipo 2 del adulto. La edad media al diagnóstico se establece en torno a los 13 años (2-17 años), con discreto predominio del sexo masculino (53%). La presentación clínica más frecuente es el dolor abdominal y la ictericia obstructiva, seguidos de la pérdida de peso, las náuseas y vómitos y astenia. La presentación como parte de enfermedad sistémica relacionada con IgG es rara en pediatría, afectando solo a un 4% de los casos. Una cuarta parte de los pacientes presenta otras enfermedades autoinmunes asociadas, como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, glomerulonefritis y anemia hemolítica. Las complicaciones a largo plazo de la PAI son la insuficiencia pancreática exocrina (16%) y la diabetes mellitus (11%).

Diagnóstico

No existen criterios diagnósticos establecidos para la PAI en pediatría. El diagnóstico se basa en criterios clínicos, de laboratorio, radiológicos e histológicos.

La mitad de los pacientes presenta elevación de amilasa y lipasa. La elevación de IgG4 sérica no es constante (22%) y un tercio de los pacientes presenta elevación de anticuerpos antinucleares.

La ecografía y la colangiorresonancia magnética (CRM) son las modalidades de imagen de elección, si bien los hallazgos radiológicos no son específicos de la PAI. En cuanto al diagnóstico por la imagen, la mayoría (83%) presenta un páncreas aumentado de tamaño de manera global o focal, hipoecoico en ecografía e hipointenso en T1 en la CRM. Asimismo, son frecuentes las irregularidades en el conducto pancreático (64%) y dilatación o estenosis del colédoco (55%).

Histológicamente, los hallazgos más constantes son la infiltración linfoplasmocitaria (92%), fibrosis (73%) y lesión granulocítica epitelial (69%). La positividad para células IgG4+ en tejido pancrático es poco habitual.

Diagnóstico diferencial

La presentación como aumento focal pancreático o masa no encapsulada debe diferenciarse del linfoma y de tumores pancreáticos malignos como el pancreatoblastoma o la neoplasia epitelial pseudopapilar. Las irregularidades del conducto pancreático son también frecuentes en las pancreatitis crónicas. Ante la presentación con estenosis del colédoco, se debe descartar colangitis esclerosante, anomalías anatómicas de la vía biliar y/o colangiocarcinoma.

Tratamiento

Los corticoides son actualmente el tratamiento estándar con pautas muy variables en función de los centros. Se han utilizado dosis de prednisona de 1-1,5

mg/kg/día por periodos de 15 a 50 días. Sin embargo, se reporta una proporción de pacientes (17%) con resolución espontánea sin tratamiento corticoideo. El micofenolato y la 6-mercaptopurina son los tratamientos empleados en pediatría para las recidivas.

TRASTORNOS CONGÉNITOS

Malformaciones y alteraciones obstructivas

Páncreas divisum

Es la anomalía congénita más frecuente. Se produce por una alteración en la fusión de los primordios del páncreas. Afecta hasta al 7% de la población. Aunque puede producir PAR, lo más frecuente es que curse de forma asintomática. El tratamiento es conservador, si bien, en ocasiones, requiere realizar papilotomía o colocación de *stent* mediante colangiopancreatografía endoscópica.

Páncreas anular

Se trata de una anomalía de la migración del esbozo pancreático. Es la segunda en frecuencia de aparición. Si el anillo es completo, se manifiesta como obstrucción duodenal en la época neonatal; en la radiografía de abdomen da la imagen de doble burbuja. Suele asociarse a otras malformaciones con atresia o estenosis duodenal, atresia tráqueo-esofágica, cardiopatía congénita o síndrome de Down. El tratamiento es quirúrgico.

Páncreas ectópico

En el proceso de migración del páncreas, una parte de este queda anclado en la submucosa gástrica, duodeno o yeyuno. No tiene conexión con la glándula, por lo que suele ser asintomático. Si llega a inflamarse o aparece una neoplasia puede cursar con dolor abdominal, dispepsia, obstrucción y/o hemorragia.

Agenesia o hipoplasia pancreática

En la hipoplasia o agenesia parcial, el esbozo del páncreas no aparece. En la imagen radiológica, la glándula se ve pequeña y con morfología alterada. Suele ser asintomático, pero puede ser causa de dolor abdominal, PAR y/o diabetes.

Anomalías de la unión biliopancreática

La unión del colédoco con el conducto pancreático presenta múltiples variantes. En el 80-90% de los casos tiene lugar mediante un canal común de unos 4-5 mm de longitud. La anomalía de la unión biliopancreática hace referencia a la unión de ambos conductos fuera de la pared duodenal mediante un conducto común largo (habitualmente más de 15 mm). Es causa de pancreatitis, quiste de colédoco y es un factor de riesgo para el desarrollo de colangiocarcinoma y carcinoma de la vesícula biliar. El diagnóstico se establece mediante CRM o colangiografía retrógrada endoscópica.

Quistes pancreáticos congénitos

Pueden cursar como una masa abdominal indolora o bien con clínica de pancreatitis, vómitos e ictericia por obstrucción. Se asocian al síndrome de Von Hippel Lindau y a la enfermedad poliquística renal autosómica dominante.

Alteraciones genéticas

Síndrome de Shwachman-Diamond

El síndrome de Shwachman-Diamond (SSD) es un trastorno genético autosómico recesivo poco frecuente, calculándose su incidencia entre 1 por cada 100.000 a 200.000 recién nacidos vivos, si bien para otros autores, debido a la variedad de fenotipos, la frecuencia podría alcanzar hasta 1 por cada 10.000 recién nacidos vivos, considerándose la causa del 3% de las insuficiencias pancreáticas exocrinas congénitas en la edad pediátrica.

Aparte de otras alteraciones menos frecuentes, viene caracterizado por la existencia de hipofunción pancreática exocrina, disfunción de la médula ósea, talla baja y/o anomalías esqueléticas. Fue descrito en 1964 por Shwachman, Diamond y Oski y, simultáneamente, por Bodian, Sheldon y Lightwood. Pese a su escasa prevalencia, constituye la segunda causa congénita de insuficiencia pancreática exocrina tras la fibrosis quística.

Etiología

La enfermedad está causada por una mutación en el gen *SBDS* en el cromosoma 7q11. El SBDS codifica una proteína de 250 aminoácidos. Una copia enfermedades del páncreas exocrino 5 del pseudogen con un 97% de los nucleótidos exactos reside en un segmento genómico localmente duplicado de 305 kilobases. De forma interesante, un 89% de mutaciones recurrentes resultan de la conversión del gen con, por lo menos, uno de dos cambios en la secuencia del pseudogen que resulta en proteínas truncadas. La proteína se cree que está relacionada con el metabolismo del ARN. No existen diferencias raciales y la relación varón/mujer es de 1,7/1.

Diagnóstico

Está basado en la sospecha clínica y, en la mayoría de los casos, en los exámenes complementarios confirmatorios, incluyendo el estudio de las mutaciones del gen *SBDS*. Los primeros signos y síntomas suelen aparecer en el primer año de la vida y afectan a varios órganos, tejidos y sistemas.

Insuficiencia pancreática

Suele aparecer entre los 6-7 meses de edad e incluso antes. Ya en el útero, las células acinares del páncreas exocrino están sustituidas en mayor o menor grado por tejido graso, lo que ocasionará, posteriormente, una insuficiencia secretora que puede llegar a afectar al 98% de su función. Por sondaje duodenal, el volumen del flujo pancreático puede ser normal (las células ductales son normales), pero la concentración enzimática está disminuida en, al menos, el 95% de los pacientes (por afectación

de la célula acinar). La consecuencia es un déficit digestivo frecuentemente grave, aunque muy variable, que puede ponerse de manifiesto desde los primeros días de vida, si bien la actividad lipasa puede mejorar y hasta el 50% de los pacientes dejan de requerir enzimas sustitutivos en el transcurso de los años.

Los pacientes presentan diarrea crónica con creatorrea y esteatorrea, cuya intensidad puede evaluarse en el laboratorio. En las heces se encuentran disminuidas la quimotripsina y la elastasa. La determinación de esta última puede hacerse con gran exactitud, aun cuando el paciente esté siendo tratado con enzimas pancreáticos sustitutivos orales, ya que estos no interfieren con dicha determinación. El tripsinógeno está descendido en el suero, así como los niveles de isoamilasa y lipasa.

Por ecografía puede apreciarse la imagen pancreática disminuida de tamaño y con cambios en la ecogenicidad, lo que sugiere lipomatosis. Este síndrome de mala digestión va configurando lentamente al paciente, que muestra frecuentemente un hábito celiaquiforme, con escasez de panículo adiposo y de masa muscular, y un abdomen prominente, siendo en parte responsable de la baja talla final que presentan más del 50% de los pacientes. No existe, al menos, inicialmente, afectación del páncreas endocrino.

Sangre periférica

Casi la mitad de los pacientes presentan anemia normocroma y normocítica, aunque, en ocasiones, puede ser macrocítica, neutropenia persistente o cíclica, en más del 95% de los pacientes, y trombocitopenia, en alrededor del 23% de los pacientes. En algunas ocasiones pueden presentar pancitopenia. En aproximadamente el 75% de los pacientes está elevada la hemoglobina fetal (HbF), con niveles superiores al 10%. Se han demostrado defectos en la quimiotaxis de los neutrófilos relacionadas con la alteración de la función de la F-actina. Todas estas alteraciones van a facilitar la aparición de procesos neoplásicos hematológicos y, más comúnmente, de infecciones recurrentes.

Médula ósea

Es hipocelular y, frecuentemente, con disminución de la maduración de la serie mieloide. Como en otros disturbios medulares parecidos, los pacientes con SSD tienen una tendencia especial a presentar transformaciones malignas. Entre el 12 y el 25% de los pacientes puede presentar una transformación mieloide maligna. Esto sitúa al SSD en la segunda entidad congénita, tras la anemia de Fanconi, con posibilidad de degeneración maligna. Esta posibilidad de malignización es más frecuente en los varones que presentan pancitopenia progresiva. Las transformaciones más observadas son: leucemia mieloide aguda, linfoide aguda y mieloide crónica juvenil. Estas posibilidades de malignización hacen que, además del estudio estandarizado de sangre periférica, sea conveniente monitorizar el estudio de médula ósea por aspiración, especialmente en aquellos pacientes de mayor riesgo.

Todas estas alteraciones hematológicas justifican parte de los signos y síntomas presentes en los pacientes con SSD, ya que, con independencia de las degeneraciones malignas, suelen tener: petequias, hematomas por contusiones leves, epistaxis, rectorragia y/o melena, hematuria, infecciones bacterianas recurrentes de vías respiratorias

altas y bajas, de oído medio, de senos, infecciones cutáneas, estomatitis aftosa, micosis cutáneas y ungueales y, con menos frecuencia, osteomielitis y sepsis. Puede jugar, en ello, un papel importante la neutropenia y, más aún, la alteración de la quimiotaxis neutrófila. La vida media es de 24 años para aquellos que padecen anemia aplásica, y de 10 años para los que presentan algún tipo de leucemia.

Alteraciones esqueléticas

Entre el 50 y el 75% de los pacientes con SSD presentan anomalías esqueléticas variadas a partir de los seis meses de edad. La más frecuente es la condrodisplasia metafisaria de caderas con tendencia a *coxa vara*. En rodillas (*genu valgum*), tobillos, hombros y muñecas también se observa este defecto o disostosis metafisaria. La caja torácica puede ser estrecha y larga. Otros defectos menos frecuentes descritos son: clinodactilia, sindactilia, osteopenia, colapso vertebral y duplicación de la falange distal del pulgar. La ecografía y, sobre todo, la radiología convencional serán los medios utilizados para confirmar o descartar la existencia de estos defectos y valorar su evolución.

Otras alteraciones en el SSD

Independientemente de las alteraciones más frecuentes, antes mencionadas, y que caracterizan al síndrome, la asociación de este con otros defectos y la variedad de fenotipos existentes hace que los pacientes puedan presentar otras alteraciones.

Aparece hepatomegalia en alrededor del 15% de los pacientes y elevación de las transaminasas en el 60%. Ambas tienden a mejorar con la edad. En los pocos pacientes en que se ha realizado biopsia hepática se ha observado, con frecuencia variable, infiltración grasa, inflamación crónica portal y periductal, y tractos fibrosos periportales.

El desarrollo psicomotor, en general, suele ser normal y solo un pequeño porcentaje de los pacientes presenta un retraso psicomotor que mejora poco con el tiempo. Un 3% presenta déficit de atención y un 16% retraso escolar, aunque no está bien establecido si la causa se debe al propio síndrome en sí o al absentismo escolar frecuente en estos pacientes.

Pueden presentar piel seca, eccema, ictiosis moderada e hiperpigmentación. La causa es desconocida, aunque parece poder relacionarse con la malnutrición debida a la mala digestión. A nivel ocular, se ha descrito diversa incidencia de: ptosis, estrabismo, coloboma y queratitis punctata.

La urolitiasis (por oxalato) es muy poco frecuente, al igual que la acidosis tubular renal. Con frecuencia presentan un pobre desarrollo dentario que a veces se diagnostica como displasia dental. Su causa es desconocida, aunque puede ser, en parte, ligada a los defectos esqueléticos y, en parte, debida a periodontitis frecuentes.

La necrosis miocárdica extensa se ha descrito en solo ocho pacientes (todos en Finlandia); en todos ellos, el diagnóstico fue realizado en la autopsia. Es frecuente, sin embargo, encontrar hipertrofia de ventrículo derecho como resultado de las frecuentes bronconeumopatías agudas y crónicas de estos pacientes. Es frecuente la asociación con diabetes tipo 1, así como retraso puberal. Sin embargo, la asociación con el déficit de hormona de crecimiento es inusual, aunque ya se han comunicado al menos cuatro casos.

Diagnósticos diferenciales más relevantes

Fibrosis quística

Presenta electrolitos elevados en el sudor, el flujo pancreático es menor y más espeso. La alteración genética es diferente, aunque también reside en el cromosoma 7.

Síndrome de Johanson-Blizzard (OMIM 243800)

Este síndrome, de herencia autosómico recesiva, es causado por mutaciones en el gen UBR1. Presenta insuficiencia pancreática exocrina, bajo peso al nacimiento, enanismo, sordera, microcefalia, hipotiroidismo, retraso mental, carencia de la dentición permanente e hipoplasia de las alas nasales.

El desarrollo de diabetes mellitus en edades avanzadas es más frecuente que en el SSD.

Déficit congénito aislado de enzimas

Déficit de lipasa y/o colipasa, de amilasa y de tripsinógeno. En estas entidades el resto de las enzimas no afectadas son normales tras estimulación con pancreozimina-secretina. No se acompañan de anomalías esqueléticas ni hematológicas.

Déficit congénito de enteroquinasa

El déficit de esta enzima intestinal ocasiona falta de actividad proteolítica en el intestino delgado, pero el resto de las actividades enzimáticas son normales.

Disfunción exocrina pancreática con anemia sideroblástica refractaria

Los pacientes de esta afección no presentan alteraciones óseas. En el páncreas hay atrofia de células acinares acompañadas de fibrosis, y en la médula ósea, vacuolización de los precursores eritroides y presencia de sideroblastos anulares.

Aplasia e hipoplasia del páncreas

Las manifestaciones clínicas iniciales pueden parecerse al SSD, pero el cuadro inicial es, frecuentemente, el de una diabetes mellitus, pero sin cetosis.

Déficit transitorio del páncreas exocrino

Es frecuente en neonatos, más aún en los de bajo peso y prematuros, encontrar un retraso de maduración en la secreción pancreática, pero no presentan otras alteraciones asociadas y se corrige con el tiempo.

Déficit pancreático exocrino en la malnutrición proteico-calórica grave

En estos pacientes la función pancreática exocrina se puede encontrar significativamente trastornada y la secreción enzimática puede ser extraordinariamente baja, pero la secreción de agua y bicarbonato es normal. Desaparece con la nutrición del paciente y no presenta anomalías esqueléticas (salvo las dependientes de la malnutrición) ni anomalías hematológicas.

Síndrome de Pearson o síndrome de médula ósea-páncreas (OMIM 557000)

Clínicamente puede ser, en algunos casos, muy superponible al SSD, ya que presenta insuficiencia pancreática exocrina y grados variables de neutropenia y/o trombocitopenia. Presenta anemia sideroblástica refractaria y vacuolización de los precursores de la médula ósea. Su base patogénica reside en un defecto molecular con disfunción mitocondrial amplia que afecta también al músculo e intestino. Al igual que en el SSD, existe una elevación de la HbF, pero la anemia es siempre microcítica. La hipofunción medular suele detectarse más tempranamente (frecuentemente en el periodo neonatal) y la histología pancreática viene caracterizada por fibrosis.

Lipomatosis pancreática aislada

Descrita por Nezeloff y Watch, presenta, al igual que el SSD, infiltración grasa de los *acini* pero sin afectar los islotes de Langerhans. No presenta alteraciones óseas ni hematológicas.

Hipoplasia cartílago-pilosa

También es un desorden autosómico recesivo, pero es más frecuente en la comunidad de Amish y en la población finlandesa. Tienen cabello fino, ralo e hipopigmentado, disostosis metafisaria, miembros cortos y talla baja por desarrollo anómalo del cartílago de los huesos largos, e inmunodeficiencia celular y/o combinada. Solo ocasionalmente presentan neutropenia. No están claras las bases fisiopatológicas de la inmunodeficiencia ni de la linfopenia, pero hay un aumento de apoptosis de células T. Su alteración genética radica en el cromosoma 9.

Anemia de Fanconi

Aunque tiene muchos aspectos comunes con el SSD en piel, talla baja, pubertad, aumento de HbF, trastornos esqueléticos (entre los cuales la hipoplasia o ausencia de pulgares caracteriza más a la anemia de Fanconi), etc., esta entidad presenta otras alteraciones frecuentes, como son microcefalia, hiperreflexia, retraso mental, microftalmía, etc. Por otra parte, su primer signo hematológico es la pancitopenia y no la neutropenia, y la médula ósea es aplásica, en tanto que en el SSD es más característica la hipocelularidad y/o la detención de la maduración mieloide. No presenta déficit pancreático exocrino.

Enfermedad de Kostmann o neutropenia congénita grave

Se caracteriza por la detención de la maduración mieloide en la fase promielocítica de la médula ósea. Es transmitida de forma autosómica recesiva, si bien puede aparecer espontáneamente. En sangre periférica suele caracterizarse por eosinofilia y monocitosis. Al igual que en el SSD, se presentan infecciones recurrentes, tanto leves como graves, y algunos pacientes desarrollan leucemia mieloide aguda o mielodisplasia y se asocia, como otras, a monosomía del cromosoma 7.

Tratamiento del SSD

Tratamiento en la disfunción medular y sangre periférica

Como en otros procesos genéticos que afectan a la médula ósea, el SSD puede manifestarse, inicialmente, por citopenia de una única línea celular y evolucionar,

posteriormente, a una pancitopenia y, en buen porcentaje, a una degeneración maligna. Por ello, y según el tipo de paciente y su momento evolutivo, la terapéutica es muy variada. Según el defecto a corregir, se utilizarán trasfusiones de sangre total o de concentrados de hematíes y/o de plaquetas. En el caso de aplasia o hipoplasia grave, es frecuente la intervención terapéutica con ciclosporina A asociada a litio. Las neutropenias graves pueden beneficiarse del factor estimulador de colonias granulocíticas. El único tratamiento realmente curativo es el trasplante de médula ósea, con el inconveniente de que los procesos de preparación para el trasplante pueden favorecer su predisposición hacia la malignización.

Tratamiento de las alteraciones esqueléticas

Será ortopédico y, si es preciso, quirúrgico. En algunos pacientes será conveniente la práctica de una densitometría ósea por si precisan aporte suplementario de vitamina D y/o calcio.

Tratamiento de la insuficiencia pancreática

Se realiza mediante terapia sustitutiva con enzimas pancreáticos (opoterapia). Su dosificación debe ser siempre individualizada, comenzando por dosis pequeñas que se irán aumentando según la respuesta. Frecuentemente la dosis para cada paciente se inicia de forma genérica en 1.500 UI/kg/toma, ajustándolos a cada comida. En ocasiones puede ser conveniente administrar antagonistas de los receptores H_2 o inhibidores de la bomba de protones. Las dosis de vitaminas liposolubles deben ajustarse en función de sus niveles plasmáticos.

RESUMEN

- La pancreatitis se considera una causa poco frecuente dentro del diagnóstico del dolor abdominal en la infancia. Sin embargo, en todo paciente con dolor abdominal que acude a un servicio de urgencias hospitalario se deben realizar pruebas de laboratorio, niveles de amilasa y lipasa sérica, así como pruebas de imagen con una ecografía abdominal que permitirán un diagnóstico precoz y una mejora en las posibilidades de tratamiento. Ante un cuadro de PC, se debe descartar la PAI como posible causa.
- El síndrome del SSD es una entidad clínica poco frecuente que se hereda con carácter autosómico recesivo. Se caracteriza, principalmente, por disfunción medular ósea con neutropenia cíclica o permanente, insuficiencia pancreática exocrina, talla baja y alteraciones óseas. Pese a su baja incidencia, ante todo paciente pediátrico que presente alguna de estas alteraciones debe descartarse o confirmarse la posibilidad de esta afección para iniciar su tratamiento lo más precozmente posible.

BIBLIOGRAFÍA

– Boocock GR. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. Nat Genet. 2003; 33: 97-101.

– Burroughs L, Woolfrey A, Shimamura A. Shwachman-Diamond syndrome: a review of the clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment. Hematol Oncol Clin North Am. 2009; 23: 233-48.

- Cipolli M, D'Orazio C, Delmarco A, Marchesini C, Miano A, Mastella G. Shwachman's syndrome: pathomorphosis and long term follow-up. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999; 29: 265-72.
- De Banto JR, Goday PS, Pedroso MR, Iftikhar R, Fazel A, Nayyar S, et al. Acute pancreatitis in children. Am J Gastroenterol. 2002; 97: 1726-31.
  En la práctica no existía score predictivo de la gravedad de la pancreatitis aguda en los niños. En este estudio multicéntrico, en seis centros, valoraron los scores *de Ranson y Glasgow al ingreso, incorporando nuevos parámetros clínicos en la valoración de los pacientes. Los parámetros fueron: edad (< 7 años), peso (< 23 kg), leucocitos al ingreso (> 18.500 cels/mm^3), LDH al ingreso (> 2.000 U/L), Ca^{++} (< 8,3 mg/dl, a las 48 h), albúmina a las 48 horas (< 2,6 g/dl), secuestro de fluidos a las 48 horas (> 75 ml/kg/48 h) y un aumento del BUN (> 5 mg/dl). El nuevo sistema mostró mejor sensibilidad* versus *el* score *de Ranson y de Glasgow (70% vs 30% y 35%, respectivamente) y mejor valor predictivo negativo (91% vs 85% y 85%). La especificidad (79% vs 94% y 94%) y un valor predictivo positivo (45% vs 57% y 61%) En conclusión, el nuevo sistema de valoración resultó ser mejor en este grupo que los sistemas existentes.*
- Lucidi V, Alghisi F, Dall'Oglio L, D'Apice MR, Monti L, De Angelis P, et al. The etiology of acute recurrent pancreatitis in children: a challenge for pediatricians. Pancreas. 2011; 40: 517-21.
  Es un estudio retrospectivo de 78 pacientes jóvenes (39 varones y 39 hembras, con una edad media al diagnóstico de 8,8+/-5,1 años), afectados de agudización de episodios recurrentes de pancreatitis. En todos ellos, se intenta descartar malformaciones biliopancreáticas mediante colangiopancreatografía retrógrada y búsqueda genética de mutaciones en pancreatopatías, así como de fibrosis quística (FQ) (realizándose, asimismo, el test del sudor). Como resultados destacaba un alto porcentaje de antecedentes familiares de pancreatitis crónica (20,5%), un test del sudor positivo en ocho pacientes (10,3%), FQ clásica en dos pacientes o con riesgo de FQ en seis pacientes. El análisis genético mostraba mutaciones en CFTR (39,6%), SPINK1 (7,1%), PRSSI (4,5%). Se detectaron malformaciones biliopancreáticas en 15 pacientes (19,2%), litiasis biliar en cinco pacientes (6,5%), poliquistosis pancreática congénita (dos pacientes), dislipemia (un paciente), pancreatitis postrasplante drogo-inducida (un paciente).
- Morinville VD, Husain SZ, Bai H, Barth B, Alhosh R, Durie PR, et al; INSPPIRE Group. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 55(3): 261-5.
- Nydegger A, Heine RG, Ranuh R, Gegati-Levy R, Crameri J, Oliver MR. Changing incidence of acute pancreatitis: 10-year experience at the Royal Children's Hospital, Melbourne. J Gastroenterol Hepatol. 2007; 22: 1313-6.
  Los autores realizan un estudio retrospectivo de 10 años de duración, abarcando un total de 279 casos confirmados de pancreatitis aguda con historia clínica evidente y niveles de lipasa elevados en tres veces el rango de referencia. La media de edad de los pacientes era de 10 años (rango 0,2-15,9). En un total de 209 pacientes (74,9%), la causa de pancreatitis aguda pudo ser evidenciada, incluyéndose el traumatismo (36,3%), enfermedad sistémica (22,2%), metabólica (5,8%), biliar (5,4%), por medicación (3,2%), enfermedad vírica (2,2%). En los 70 pacientes restantes (25,1%), la causa de la pancreatitis fue considerada idiopática. Comparando los datos de los primeros cinco años (1993-1997) con respecto a los siguientes cinco años (1998-2002), destaca un incremento de la incidencia anual de pancreatitis con unos valores de frecuencia superiores en la idiopática y la derivada de enfermedad sistémica.
- Scheers I, Palermo JJ, Freedman S, Wilschanski M, Shah U, Abu-El-Haija M, et al. Autoimmune pancreatitis in children: characteristic features, diagnosis, and management. Am J Gastroenterol. 2017; 112(10): 1604-11.
- Schwarzenberg SJ, Bellin M, Husain SZ, Ahuja M, Barth B, Davis H, et al. Pediatric chronic pancreatitis is associated with genetic risk factors and substantial disease burden. J Pediatr. 2015; 166(4): 890-6.e1.
- Uc A, Fishman DS. Pancreatic disorders. Pediatr Clin North Am. 2017; 64(3): 685-706.

Fibrosis quística. Aspectos digestivos 18

C. Bousoño García, D. González Jiménez, J. Juampérez Goñi

INTRODUCCIÓN

Entre las manifestaciones digestivas más sobresalientes de la fibrosis quística (FQ) en edad pediátrica destacan la insuficiencia pancreática exocrina (IPE) (85%), la enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE) y trastornos del vaciamiento gástrico (65-70%), el íleo meconial (IM) (12-20%), estreñimiento (25%), síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID) (10-20%), la inflamación intestinal y el sobrecrecimiento bacteriano (15-25%), la pancreatitis (10-15%) y la enfermedad hepática relacionada con FQ (EHFQ) (27-35%). Algunas de ellas no están relacionadas directamente con los defectos del CFTR (regulador transmembrana de fibrosis quística) o son iatrogénicas, destacando la enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE), la gastritis crónica y el ulcus péptico, el sobrecrecimiento bacteriano y la inflamación intestinal, el estreñimiento, el dolor abdominal recurrente, la enfermedad apendicular, la colonopatía fibrosante y otras asociaciones ocasionales como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la celiaquía, etc.

MANIFESTACIONES PANCREÁTICAS LIGADAS AL DEFECTO CFTR

Insuficiencia pancreática exocrina. Síndrome de mala digestión y malabsorción intestinal

La IPE en la FQ está presente en el 55% al nacimiento y en un 85% al final del primer año. Existe una excelente correlación genotipo-fenotipo, de forma que las mutaciones severas como F508del en homozigosis cursan con IPE en más del 85% de los pacientes. Las mutaciones leve/leve o leve/severa representan un 15% de los casos y cursan con suficiencia pancreática exocrina. La IPE marca también el pronóstico, de forma que la edad media de supervivencia en los pancreático-suficientes supera los 50 años, frente a los 30 años en caso de IPE.

La clínica consiste en esteatorrea (heces muy pestilentes, de olor rancio, pálidas, que flotan en el agua), distensión abdominal, fallo de medro, malnutrición, deficiencia de vitaminas liposolubles (ADEK), anemia y déficit de minerales (selenio, hierro y zinc).

El diagnóstico de IPE se practica habitualmente determinando los niveles de elastasa fecal-1 (se habla de insuficiencia si son < 100 mg/g de heces). Además, se determina la grasa por infrarrojo en heces de 72 horas y el registro de la ingesta grasa de la dieta para evaluar el coeficiente de absorción de grasas, que debe ser < 7% (máximo 15 g/72 horas de grasa). Este método sirve además para el seguimiento y control de la terapia enzimática sustitutiva, tratada en otro capítulo junto a los aspectos nutricionales. La IPE condiciona además la aparición de otras complicaciones como IM al nacimiento y SOID en niños mayores.

Pancreatitis recidivante

La pancreatitis es una complicación infrecuente (< 2%) en la evolución de pacientes con FQ. Puede presentarse en forma de episodios agudos, aislados o repetidos, o evolucionar a cronicidad, con destrucción progresiva de la glándula. En nuestra experiencia de 520 pacientes con FQ, 17 presentaron pancreatitis. Una prevalencia del 3,3%, superior a la descrita en la literatura. Analizando el estado pancreático se observó que ocho de ellos eran insuficientes pancreáticos, hecho que contrasta con lo referido clásicamente. No se encontraron factores de riesgo ni asociaciones significativas con la genética, edad, sexo u otras características. En los pacientes con FQ pueden desarrollarse episodios agudos, aislados o repetidos de pancreatitis o, incluso, ser estos la forma de presentación de la enfermedad, ya que, actualmente, debido a un mayor conocimiento, estamos asistiendo a un incremento en el diagnóstico de las llamadas formas atípicas. Estas se caracterizan por la presencia de mutaciones leves, con escasa afectación de la función pulmonar, suficiencia pancreática y sintomatología en otros órganos, que es la que, finalmente, conduce al diagnóstico. También se ha documentado que en el trasfondo de muchas pancreatitis crónicas idiopáticas se encuentran mutaciones leves del gen CFTR. Estos episodios se presentan en forma de dolor abdominal severo, acompañado de náuseas, vómitos y afectación del estado general, junto con elevación de los niveles séricos de las enzimas pancreáticas y alteración glandular en las pruebas de imagen. Preferentemente, tienen lugar en la adolescencia o en el adulto joven, sin haberse encontrado una clara correlación fenotipo-genotipo. El episodio de pancreatitis apareció de forma aguda en 13 de los 17 pacientes, lo cual supone el 76,5%, y de forma recurrente/crónica en los cuatro restantes. El número de episodios padecidos es variable, con un rango de uno a seis.

ENFERMEDAD INTESTINAL LIGADA AL CFTR

Íleo meconial (IM)

Es una obstrucción intestinal causada por los efectos de un meconio espeso, rico en proteínas, muy adherente y filante, en la parte distal del íleon terminal. La FQ está presente en el 75% de los neonatos que cursan con IM. Además, el IM es la complicación más temprana de la FQ, con una incidencia aproximada del 15-20%. Clínicamente se observa durante las primeras 48 horas de vida y se caracteriza por ausencia de paso de meconio, distensión abdominal y en ocasiones presencia de una masa abdominal palpable en cuadrante inferior derecho. Muy pocos casos se logran diagnosticar por ecografía de forma prenatal. En los pacientes con FQ se altera la secreción de HCO_3, el pH intestinal es más bajo y el contenido de agua disminuye; estas características conducen a un moco con mayor adherencia a las paredes intestinales. Por otro lado, un porcentaje de los pacientes con IM son prematuros de peso bajo para la edad gestacional, donde un moco más filante *per se* se complica con una peristalsis inefectiva del intestino fetal. El manejo actual es mediante enemas de Gastrografin® (hasta 250 ml de dilución al 16,7% –5 veces su volumen de agua–) y polietilenglicol a 1,5-2 g/kg/día. Finalmente, cuando se complica con obstrucción, perforación y/o peritonitis el manejo debe ser quirúrgico.

Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID)

Ocurre cuando el moco en el intestino se combina con las heces, se acumula y produce una masa. Esta masa puede bloquear parcial o completamente el intestino y causar síntomas como vómitos, dolor abdominal intenso e inflamación y/o distensión abdominal. Una vez realizado el diagnóstico, el objetivo del tratamiento es aliviar el bloqueo completo o parcial y al final prevenir la necesidad de cualquier intervención quirúrgica. Se caracteriza por episodios recurrentes de obstrucción parcial o completa del intestino en la región íleocecal. La nueva definición propuesta por el grupo de FQ de ESPGHAN para el SOID incompleto es "corta historia (días) de dolor abdominal y/o distensión y masa fecal íleocecal, pero sin signos de obstrucción completa". Aumenta la prevalencia de forma paralela a la edad, siendo menor del 2% en pacientes menores de cinco años y llegando hasta un 30% en pacientes adultos, pudiendo ser incluso la primera expresión clínica de la enfermedad. En general siempre ocurre en pacientes con FQ con insuficiencia pancreática, aunque más rara vez puede hacerlo en situaciones de suficiencia. El SOID es un cuadro recurrente que obliga a su prevención, vigilando estrechamente la dosificación adecuada de enzimas pancreáticos en relación a la grasa consumida, junto a abundante aporte de líquidos y fibra vegetal. El mantenimiento se hace con laxantes osmóticos PEG 0,5-1 g/kg/día (máximo 40 g/día) durante 6-12 meses e ingesta abundante de líquidos, y el curativo intensificando la limpieza del colon mediante enemas de PEG (2 g/kg), Gastrografín® (hasta 500 ml de dilución diluido con 4-5 veces su volumen de agua al 16,7-20%) o incluso manualmente por colonoscopia.

Prolapso rectal

El prolapso rectal en FQ puede estar relacionado con aumento de la presión intraabdominal por diversas razones como tos, IPE y anomalías inflamatorias intestinales. Puede ser el síntoma inicial de presentación (5-10%) o preceder a las manifestaciones pulmonares e incluso a las otras gastrointestinales. Se presenta generalmente a una edad temprana hasta en un 20% de los pacientes con FQ. Su tratamiento es conservador, con reducción manual, hidratación y ajuste de enzimas pancreáticas a la dieta rica en grasa y corrección de la desnutrición si existiera. El pronóstico es casi siempre favorable.

Invaginación intestinal

Ocurre aproximadamente en el 1% de pacientes con FQ, como una complicación del SOID. El quimo espeso adherido a la mucosa intestinal actúa presumiblemente como desencadenante de la invaginación, generalmente a nivel ileocolónico. En la mayoría de los casos se manifiesta de forma aguda, con dolor abdominal intermitente, intenso, tipo retortijón, aunque algunos pacientes aquejan síntomas leves durante meses antes de ser diagnosticados. Tan solo el 25% presentan sangre en las heces, la mayoría sufren vómitos junto al dolor cólico difuso, siendo menos común una invaginación palpable o un tacto rectal positivo. Para el diagnóstico es importante la información ultrasonográfica (imagen de donuts por ecografía abdominal) y su confirmación mediante enema baritado o hidrostático, que es además resolutivo, requiriendo cirugía en contadas ocasiones.

Inflamación intestinal en FQ

El CFTR se expresa a lo largo de todo el intestino y su alteración contribuye al deficiente transporte de fluidos y aniones, así como a la alteración del microbioma. Ambas circunstancias condicionan trastornos de la motilidad y disbiosis. La inflamación intestinal es prácticamente constante en estos pacientes, como muestra la elevación de la calprotectina fecal en el 85% de los insuficientes pancreáticos, mientras que estudios mediante capsuloendoscopia demuestran ulceración y eritema en la mucosa de más del 70%. A diferencia de la EII, donde predominan las deposiciones con sangre o mucosidad, la inflamación en la FQ se asocia principalmente a síntomas de malabsorción o pérdida de peso a pesar de ajustar la terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas (PERT). Desde el diagnóstico de la colonopatía fibrosante y la disbiosis ha disminuido considerablemente los casos reportado de EII en FQ; sin embargo, no debemos olvidarla teniendo en cuenta el aumento progresivo de la supervivencia de los pacientes. Las pruebas de laboratorio, como la elevación de la calprotectina o la presencia de ASCA +, se presentan con frecuencia en pacientes con FQ sin EII, por lo que el diagnóstico de EII principalmente en las formas más leves de enfermedad de Crohn es un reto.

ENFERMEDADES DIGESTIVAS NO RELACIONADAS DIRECTAMENTE CON CFTR Y/O IATROGÉNICAS

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE)

La prevalencia de RGE en pacientes con FQ es cuatro veces superior a la población general y se incrementa con la edad. Además de los síntomas habituales, debe sospecharse RGE ante exacerbaciones respiratorias o broncoespasmo resistente al tratamiento.

Los métodos diagnósticos no difieren de las guías pediátricas. El tratamiento farmacológico se basa en inhibidores de la bomba de protones como omeprazol a dosis de 1 mg/kg/día durante tres meses aproximadamente. Si no hay respuesta, se debe descartar la presencia de RGE no ácido o biliar. El procinético más utilizado es la azitromicina, que ha demostrado en adultos disminuir el RGE ácido posprandial y el reflujo biliar. Sin embargo, está contraindicada en pacientes colonizados por micobacterias no tuberculosas y con frecuencia produce taquifilaxia y sobrecrecimiento bacteriano intestinal.

El tratamiento quirúrgico debe reservarse para complicaciones como esofagitis severa, estenosis esofágica, enfermedad pulmonar incontrolable, fracaso del tratamiento médico, así como pacientes candidatos a trasplante, con el objetivo de disminuir el rechazo crónico del injerto. Antes de la cirugía es recomendable la realización de endoscopia digestiva alta y descartar otras causas que puedan mimetizar los síntomas del RGE como son la diabetes relacionada con FQ, trastornos del vaciamiento gástrico, SOID o sobrecrecimiento bacteriano.

Gastritis crónica y ulcus péptico

Los factores de riesgo para el desarrollo de gastritis crónica y ulcus en estos pacientes son: el aumento de la acidez, la disminución de la secreción de bicarbonato duodenal, el uso frecuente o prolongado de corticoides o AINE y el contacto cercano o viajes a regiones con alta prevalencia de *Helicobacter pylori* (HP). La sintomatología clínica no difiere del paciente sin FQ. El diagnóstico se basa en la endoscopia digestiva

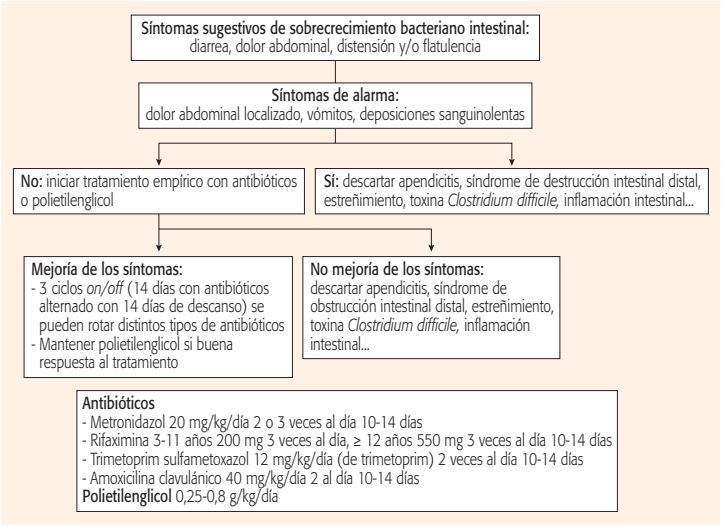


FIGURA 1. Manejo del sobrecrecimiento bacteriano intestinal en pacientes con fibrosis quística. *(Adaptado de: Dorsey J, Gonska T. Bacterial overgrowth, dysbiosis, inflammation, and dysmotility in the cystic fibrosis intestine. J Cyst Fibros. 2017; 16 (Suppl 2): S14-23).*

alta con toma de biopsia. Debido a la ingesta frecuente de antibióticos, en caso de infección por HP, se recomienda siempre que sea posible la erradicación guiada por antibiograma. La única indicación de pruebas no invasivas para el diagnóstico de HP son los pacientes de alto riesgo de anestesia debido a enfermedad pulmonar avanzada, donde puede ser apropiado iniciar tratamiento erradicador de forma empírica. Además de las limitaciones ya conocidas de los test serológicos, en la FQ existe una reacción cruzada entre los antígenos de HP y los anticuerpos anti-*Pseudomonas aeruginosa*, por lo que dichos test no tienen ninguna utilidad en esta entidad.

Sobrecrecimiento bacteriano (SIBO)

Se define como el incremento de entre 10^{5-6} UFC por ml en el aspirado duodenal y es reportado hasta en la mitad de los pacientes. Clínicamente se caracteriza por dolor abdominal, diarrea, distensión o flatulencia. Pueden producir alteraciones del laboratorio secundario a la malabsorción, como deficiencia de vitaminas liposolubles, vitamina B_{12} o hierro, así como elevación de calprotectina fecal como signo indirecto de inflamación intestinal. El *patrón oro* para el diagnóstico es el cultivo del aspirado duodenal; sin embargo, es muy invasivo, por lo que no se utiliza en la práctica clínica habitual, sustituyéndose por test de H_2 en aliento con sobrecarga de lactulosa o sacarosa, pero la incapacidad de la flora intestinal para producir hidrógeno por el uso frecuente de antibióticos origina una sensibilidad y especificidad bajos, por lo que, independientemente del resultado, si hay un alto índice de sospecha se recomienda una prueba terapéutica durante 14 días (Fig. 1). Aunque los probióticos teóricamente deberían mejorar el SIBO,

no hay evidencias sobre las cepas ni las dosis a las que serían beneficiosas. Finalmente, resultados preliminares sobre los nuevos tratamientos moduladores de CFTR sugieren una mejoría del pH intestinal y del perfil de la microbiota, así como disminuir la inflamación intestinal, por lo que su implantación podría modificar el manejo de los pacientes.

Dolor abdominal recurrente

Las personas con FQ, como la población general, pueden tener hiperalgesia visceral y los síntomas gastrointestinales, incluido el dolor abdominal, pueden ser amplificados por el estrés y los trastornos mentales (trastornos del estado de ánimo, ansiedad...), muy habituales en los pacientes con FQ. En los casos que sospechemos características funcionales, se deben aplicar los criterios Roma V y siempre se debe cumplir la máxima de que los síntomas no pueden ser explicados por otra condición médica. Algunas de las terapias que se utilizan para trastornos gastrointestinales funcionales pueden ser efectivas para individuos con FQ. Estos incluyen antiespasmódicos, antidepresivos o terapia cognitivo-conductual, así como realizar un abordaje psicológico.

Estreñimiento

El estreñimiento es muy prevalente (hasta el 47%). Se define como la presencia de dolor abdominal y/o distensión abdominal o disminución de la frecuencia o incremento de consistencia que se alivia con el uso de laxantes. El tratamiento se basa en mantener un buen estado de hidratación, un buen ajuste de las enzimas pancreáticas, control de la esteatorrea y polietilenglicol a dosis de 0,5-1 g/kg/día.

Enfermedad apendicular

La enfermedad apendicular en FQ representa un espectro amplio que va desde la distensión simple de la mucosa (hallazgo casual en la ecografía de los pacientes con FQ asintomáticos) a la apendicitis con o sin perforación. La prevalencia de apendicitis es más baja que en la población general (1-2%), probablemente debido al uso de antibioterapia crónica, y el diagnóstico suele ser tardío, presentándose con frecuencia en forma de perforaciones y abscesos. El diagnóstico clínico puede apoyarse en los hallazgos analíticos y de imagen. Se debe recordar que el aumento del diámetro del apéndice es un criterio ecográfico poco específico (en pacientes asintomáticos es superior a la población general y alcanza los 10 mm en niños y los 8 mm en adultos) y debe acompañarse de aumento de líquido libre y/o hiperecogenicidad de la grasa periapendicular.

Colonopatía fibrosante

Es una entidad de etiopatogenia desconocida que se caracteriza por el desarrollo de fibrosis en la submucosa colónica y que afecta principalmente al colon derecho. Aunque se han reportado casos sin tratamiento enzimático, el uso de dosis altas de enzimas pancreáticas (> 10.000 unidades de lipasa por kg de peso y día) es uno de los principales factores de riesgo, junto con el uso de anti-H_2, corticoides o DNasa, los antecedentes de SOID, IM o cirugía abdominal previa.

Los síntomas incluyen dolor abdominal, obstrucción intestinal, estreñimiento, diarrea y hematoquecia. La ecografía puede demostrar disminución del peristaltismo, engrosa-

miento mural colónico > 2 mm y ascitis. La RMN también puede ser útil. El diagnóstico definitivo se basa en los hallazgos histológicos, generalmente mediante colonoscopia (en ocasiones es insuficiente, porque las muestras no alcanzan la profundidad necesaria), o resección quirúrgica que muestra una mucosa edematosa o ulcerada afectando el colon proximal y respetando generalmente el recto. A veces se ven estenosis, con el colon recortado y con pérdida de *haustras.* La histopatología incluye fibrosis submucosa con engrosamiento de la muscular de la mucosa, así como criptitis e infiltración moderada-severa de eosinófilos en la mucosa colónica. Se han descrito tratamientos conservadores en adultos con corticoides y antibioterapia, sin embargo la mayoría de estos pacientes serán subsidiarios de tratamiento con dilatación con balón o tratamiento quirúrgico.

Enfermedad celíaca (EC)

En los pacientes con FQ, la EC puede estar infradiagnosticada en ausencia de sintomatología clásica. El retraso del diagnóstico se ha relacionado con un aumento del riesgo de osteoporosis y cáncer intestinal. Se debe descartar EC en pacientes con escasa ganancia ponderal, talla baja, diarrea crónica, esteatorrea persistente o dolor abdominal, que no mejoren con el ajuste de enzimas o sin respuesta a otros tratamientos habituales en la FQ, así como en presencia de síntomas extradigestivos no filiados.

ENFERMEDAD HEPÁTICA RELACIONADA CON FQ (EHFQ)

Introducción

La mediana de supervivencia prevista para un recién nacido afecto de FQ entre 1996-2000 y 2012-2016 era de 32 y 42,7 años, respectivamente. Esta mejora continua y progresiva del pronóstico de la FQ hace que cada vez sean más frecuentes manifestaciones de otros órganos, como es el caso del hígado y vías biliares. La enfermedad hepática relacionada con la FQ (EHFQ) se detecta principalmente a partir de la primera década de vida y su incidencia acumulada oscila entre un 27-35%. Las manifestaciones de la EHFQ incluyen complicaciones biliares, esteatosis hepática e hipertensión portal (HTP) con o sin cirrosis. Se trata de una complicación con frecuencia no grave, en la que solo un pequeño porcentaje (5-10%) desarrolla una cirrosis multilobular. El fallecimiento por EHFQ es raro, pero es la tercera causa de muerte en esta patología (2,8%).

Fisiopatología

Si bien las manifestaciones de la EHFQ se observan principalmente en edad pediátrica, la mejora del pronóstico de esta enfermedad ha provocado que el diagnóstico y manejo de la afectación hepática cobre más importancia, tanto en unidades de pediatría como en adultos. Se han descrito diferentes factores asociados de forma independiente con la EHFQ: historia de íleo meconial, insuficiencia pancreática, colonización por *Burkholderia cepacia* y el número de episodios por año de antibioticoterapia endovenosa.

La teoría fisiopatológica más extendida de la EHFQ está relacionada con la disfunción de la proteína reguladora de la conducción transmembrana en la fibrosis quística (CFTR). La CFTR se localiza en la membrana apical del epitelio biliar y contribuye a la formación de la bilis, esencial para la digestión y absorción de grasas y vitaminas

liposolubles. La pérdida de la función de esta proteína puede provocar cambios en la composición de la bilis y en su excreción. La retención de esta bilis más espesa a nivel de los conductos biliares provoca obstrucción focal del árbol biliar, inflamación y activación de las células estrelladas, lo que a su vez conduce a focos de fibrosis biliar. Estas lesiones son características de la EHFQ y pueden progresar a cirrosis multilobular e HTP. Sin embargo, no todos los pacientes con FQ desarrollarán enfermedad hepática, lo que sugiere una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales.

Recordar que los pacientes con FQ, al igual que el resto de la población, también pueden padecer otras enfermedades hepáticas como hepatitis virales o autoinmune, enfermedad de Wilson... Se ha descrito que los pacientes afectos de FQ y fenotipo de α_1-antitripsina PiMZ tienen mayor riesgo de padecer EHFQ.

Añadir que estos pacientes también tienen mayor riesgo de padecer daño hepático inducido por drogas. Muchos medicamentos pueden alterar el perfil y las pruebas de función hepática, y es frecuente en los pacientes con FQ la indicación de tandas de fármacos antibacterianos y antifúngicos como tratamiento, y/o profilaxis, de infecciones del tracto respiratorio. Otros fármacos que recientemente se están utilizando y también pueden alterar los test hepáticos son los moduladores de CFTR. Por tanto, ante alteraciones del perfil hepático se deberán tener en cuenta estos factores.

Manifestaciones clínicas

Habitualmente, la EHFQ presenta un curso clínico lento y progresivo. No es habitual que aparezcan signos y/o síntomas de la enfermedad antes de la pubertad, y es frecuente que permanezcan asintomáticos incluso en la edad adulta. Sin embargo, aunque el perfil bioquímico hepático no presente alteraciones, puede existir fibrosis y enfermedad hepática.

Entre las diferentes presentaciones clínicas que podemos observar en la EHFQ (Tabla I):

- Colestasis neonatal. Como ya hemos comentado, el defecto de la CFTR da lugar a una bilis más espesa que facilita la obstrucción de las vías biliares intrahepáticas, "síndrome de bilis espesa". Deberemos tener en cuenta la FQ en el diagnóstico diferencial de la colestasis neonatal, y esta puede ser la primera manifestación

TABLA I. Manifestaciones EHFQ.

- Hepatomegalia
- Alteraciones bioquímicas hepáticas
- Colestasis neonatal
- Alteraciones vesícula biliar (microvesícula, disquinesia, ausencia)
- Colelitiasis
- Esteatosis
- Colangitis esclerosante
- Fibrosis biliar focal
- Cirrosis biliar multilobular
- Hipertensión portal (con o sin cirrosis)
- Carcinoma hepatocelular / Colangiocarcinoma

de EHFQ e incluso de la FQ. Habitualmente se resuelve de forma espontánea en las primeras semanas/meses de vida.

Otras posibles presentaciones de afectación de los conductos biliares: colangiopatía [pudiendo observarse en resonancia magnética (RM) o colangiopancreatografía hallazgos similares a los descritos en la colangitis esclerosante primaria], alteraciones morfológicas de la vesícula biliar (microvesícula, disquinesia, ausencia), colelitiasis. Estas últimas son poco frecuentes (< 10%) y raramente presentan síntomas clínicos; el tratamiento con colecistectomía está indicado en aquellos pacientes sintomáticos.

- Esteatosis. Es la forma más habitual de presentación de la EHFQ, con una incidencia muy variable según las series 23-67%. Su presencia no solo puede estar causada por el defecto genético de la FQ, ya que es una entidad muy prevalente en nuestra sociedad, generalmente asociada a hábitos de vida no saludables y malnutrición. No se ha demostrado su asociación con el desarrollo de fibrosis.
- Hepatomegalia. Puede ser el primer signo presente a la exploración, sin asociar otros signos ni alteraciones analíticas. La disminución o resolución de la misma, sobre todo si se acompaña de signos de HTP, puede traducir fibrosis avanzada. La esplenomegalia es un signo de HTP, que en la FQ puede estar asociada o no a un estadio de fibrosis avanzada o cirrosis. Generalmente asocia hiperesplenismo, siendo las plaquetas la línea celular que antes y más se afecta. En los pacientes con EHFQ, la morbimortalidad por HTP es baja. Sin embargo, la presencia de HTP y/o cirrosis suponen riesgo de presentar otras complicaciones como ascitis o complicaciones hepatopulmonares.

Diagnóstico

Con una presentación frecuentemente asintomática y un amplio espectro de posibles manifestaciones, la EHFQ es difícil de diagnosticar en fases precoces. Es una entidad infradiagnosticada. Además, esta variabilidad clínica no ha facilitado que existan unos criterios diagnósticos únicos consensuados entre los grupos pediátricos europeo y norteamericano. Los criterios actuales para el diagnóstico de EHFQ según las guías europeas (grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Fibrosis Quística) son los siguientes:

Sospechar EHFQ si se cumplen al menos dos de los siguientes criterios:

- Examen físico: hepatomegalia y/o esplenomegalia.
- Bioquímica: alteración del perfil hepático (AST, ALT, GGT) en al menos tres determinaciones consecutivas durante 12 meses.
- Ecografía: evidencia de afectación hepática (hiperecogenicidad, nódulos irregulares, afectación biliar) o HTP (esplenomegalia, circulación colateral, ascitis).

Añadir que también debemos descartar otras posibles causas de enfermedad hepática.

Aunque no existe ninguna prueba definitiva para el diagnóstico de la EHFQ, algunos autores han propuesto diferentes algoritmos para intentar aumentar la sensibilidad y especificidad de los criterios reflejados en las guías. Por ejemplo, añadiendo hallazgos descritos en imágenes de RM (alteración de la morfología de la vesícula biliar, hallazgos periportales) o utilizando también técnicas de elastografía.

La biopsia hepática no tiene una indicación clara, si bien sigue siendo la prueba de elección (*gold standard*) para valorar la presencia de EHFQ. Pero se debe tener en cuenta que la afectación hepática en la FQ no es homogénea, por lo que se recomienda

realizar varios pases para aumentar la fiabilidad de la prueba. En pacientes con signos de HTP la endoscopia alta también está indicada.

Para el seguimiento deberemos utilizar una combinación de datos clínicos, analíticos y de técnicas de imagen. La progresión de la enfermedad es muy variable y no existen marcadores predictivos específicos. Se recomienda una evaluación continuada, con exploración física buscando posibles signos de EHFQ, solicitud de pruebas analíticas [transaminasas (AST, ALT), gammaglutamiltraspeptidasa (GGT), bilirrubina total y directa, hemograma, estudio de coagulación] y de imagen al menos cada 12 meses. La ecografía-doppler es la exploración de imagen de elección, tanto en la valoración inicial como en el seguimiento. Permite valorar el tamaño del hígado, la homogeneidad y ecogenicidad del parénquima hepático, la presencia de anomalías en la vía biliar y la existencia de signos de HTP.

Otras exploraciones como la RM, colangioRM y las técnicas de elastografía como el Fibroscan®, también son útiles en el seguimiento, aunque aún no estén bien estandarizadas en Pediatría. Este último valora de forma no invasiva la rigidez hepática, la cual guarda relación con el grado de fibrosis hepática.

Los pacientes con cirrosis tienen mayor riesgo de presentar carcinoma hepatocelular, por lo que en estos pacientes se recomienda la monitorización con ecografía y alfa-fetoproteína cada seis meses.

Tratamiento

El tratamiento de la FQ requiere un manejo multidisciplinario en unidades especializadas. Pacientes y familias deben saber que la FQ puede presentarse también en forma de hepatopatía crónica, lo que ayudará en la implementación de medidas preventivas como la evitación de sustancias potencialmente hepatotóxicas (algunos fármacos, alcohol, algunos productos de herbolario) y la vacunación frente a virus hepatotropos. Actualmente no existe una terapia eficaz frente a la EHFQ.

Aunque no existe evidencia científica sobre su eficacia, el uso del ácido ursodesoxicólico (20 mg/kg/día en dos tomas) es universal en estos pacientes. Es un ácido biliar hidrofílico con potencial colerético y al que se le supone un efecto antiinflamatorio. Si bien hay estudios en los que parece mejorar la bioquímica hepática, su uso no ha demostrado mejorar el pronóstico de la EHFQ. Existen otros ácidos biliares sintéticos (tauroursodesoxicólico y norursodesoxicólico) con propiedades prometedoras.

En los pacientes con signos de HTP se recomienda realizar endoscopia digestiva alta para valorar la existencia de varices. Se ha calculado una tasa acumulada de riesgo de sangrado a 10 años del 6,6%. Este riesgo es más alto en pacientes con menor FEV_1 y en aquellos con diagnóstico temprano de cirrosis. Si bien no hay guías específicas, el manejo con ligadura de varices no debería diferir respecto al utilizado para otras entidades. Sin embargo, no se recomienda el empleo de β-bloqueantes por su posible adverso sobre la función pulmonar. En pacientes seleccionados puede ser necesaria la realización de una derivación transyugular portosistémica para disminuir la presión sobre el sistema venoso portal, y el inicio de diuréticos en caso de ascitis.

Es importante tener en cuenta la posible existencia de varices esofágicas en estos pacientes a la hora de indicar exploraciones que requieren la colocación de dispositivos a través del esófago (manometría, pHmetría, ecocardiografía transesofágica).

- **Trasplante.** El trasplante (Tx) hepático es el tratamiento de elección para la enfermedad hepática terminal. En el momento de plantear un Tx en un paciente con FQ, dada su afectación multiorgánica, hay que valorar la necesidad de un posible trasplante combinado. La FQ es la indicación más frecuente de Tx hepatopulmonar, pero no existe una guía que determine cuándo realizar un Tx de un órgano o multiorgánico. Además de la función y del cumplimiento de criterios para el Tx de cada órgano por separado, en la decisión también influyen otros factores como la disponibilidad de órganos, la mortalidad en lista (es mayor para Tx multiorgánico) y la experiencia del centro. Hay estudios que describen una menor incidencia de bronquiolitis obliterante en niños con Tx hepatopulmonar respecto a solo pulmonar, si bien el pronóstico parece similar entre ambos grupos (también si solo se hace Tx de hígado). La función pulmonar no parece afectarse por el Tx hepático, y algún estudio sugiere menor utilización de tandas de antibióticos tras este procedimiento. Igualmente, la función hepática no se ve afectada por el Tx pulmonar, si bien existe un riesgo de toxicidad adicional por los diferentes fármacos administrados durante y tras la cirugía.
  En pacientes con diabetes y necesidad de Tx hepático se favorece la indicación del Tx combinado de hígado y páncreas. Desaparece la necesidad de insulina y enzimas pancreáticos, no se han observado complicaciones añadidas al Tx hepático aislado y se ha objetivado una notable mejoría de la función pulmonar.
- **Soporte nutricional y enzimático** (explicado en otro apartado).
- **Otras terapias en desarrollo.** Entre las diferentes líneas de nuevos fármacos, destacar los moduladores de CFTR. Ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor y la combinación de los mismos han demostrado mejorías en la función pulmonar de pacientes afectos de FQ con determinadas mutaciones. Sin embargo, hasta el momento, no se han observado cambios a nivel de la enfermedad hepática o biliar.

RESUMEN

La fibrosis quística (FQ) en edad pediátrica cursa con manifestaciones digestivas directamente relacionadas con el defecto del regulador transmembrana de FQ (CFTR), entre las que destacan la insuficiencia pancreática exocrina (IPE) (85-90%), responsable de mala digestión, malabsorción, fallo de medro y malnutrición; la enfermedad hepática relacionada con FQ (EHFQ) (27-35%) que se detecta principalmente a partir de la primera década de vida y su incidencia acumulada oscila entre un 27-35%, incluyendo complicaciones biliares, esteatosis hepática e hipertensión portal (HTP) con o sin cirrosis. Se trata de una complicación en la que solo un pequeño porcentaje (5-10%) desarrolla una cirrosis multilobular, aun siendo esta la tercera causa de muerte en FQ (2,8%). También ligadas a CFTR destacan el íleo meconial (IM) (12-20%), que aparece como obstrucción intestinal en neonatos con FQ con/sin complicaciones como perforación y peritonitis meconial. Su equivalente en niños mayores, llamado síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID) (10-20%), cursa con crisis de dolor abdominal y/o distensión y masa fecal íleocecal pero sin signos de obstrucción completa. Aumenta su prevalencia de forma paralela a la edad, siendo menor del 2% en pacientes menores de cinco años y llegando hasta un 30% en pacientes adultos, pudiendo ser incluso la primera

expresión clínica de la enfermedad. Más raros son la pancreatitis recidivante (2-3%), el prolapso rectal recidivante y la invaginación intestinal.

Además deben tenerse en cuenta otras complicaciones digestivas no debidas a CFTR como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE) y trastornos del vaciamiento gástrico (65-70%), la gastritis crónica y el ulcus péptico (10-20%), estreñimiento crónico (25%), inflamación intestinal y sobrecrecimiento bacteriano (SIBO) (15-25%), el dolor abdominal recurrente (10%), la enfermedad apendicular (5%), la colonopatía fibrosante de carácter iatrogénico y otras asociaciones ocasionales como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y enfermedad celíaca, cuya prevalencia es variable.

BIBLIOGRAFÍA

- Bolia R, Ooi CY, Lewindon P, Bishop J, Ranganathan S, Harrison J, et al. Practical approach to the gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. J Paediatr Child Health. 2018; 54(6): 609-19.
  Existen manifestaciones gastrointestinales, hepáticas, pancreáticas y nutricionales significativas y clínicamente relevantes que deben detectarse y manejarse de manera oportuna y estructurada. El objetivo de esta revisión es proporcionar información basada en evidencia y algoritmos clínicos para guiar el manejo nutricional y gastrointestinal de los pacientes con FQ.
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018; 17: 153-78.
- Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. J Cyst Fibros. 2011; 10 (Suppl 2): S29-36.
- Debray D, Narkewicz M, Bodewes F, Colombo C, Housset C, de Jonge H, et al. Cystic fibrosis-related liver disease: research challenges and future perspectives. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 65(4): 443-8.
- Dorsey J, Gonska T. Bacterial overgrowth, dysbiosis, inflammation, and dysmotility in the cystic fibrosis intestine. J Cyst Fibros. 2017; 16 (Suppl 2): S14-23.
- Freedman SD, Wilschanski M. Best practices in the management of the gastrointestinal aspects of cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2017; 16 (Suppl 2): S1-94.
- Houwen RHJ, van der Woerd WL, Slae M, Wilschanski M. Effects of new and emerging therapies on gastrointestinal outcomes in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2017; 23(6): 551-5.
- Mallea J, Bolan C, Cortese C, Harnois D. Cystic fibrosis-associated liver disease in lung transplant recipients. Liver Transpl. 2019; 25(8): 1265-75.
  Las manifestaciones de la enfermedad hepática de la FQ pueden incluir enfermedad biliar, cirrosis multilobulillar e hipertensión portal con y sin cirrosis. Es importante comprender las manifestaciones de la enfermedad hepática en pacientes con FQ y esta revisión tiene como objetivo discutir la literatura actual y proporcionar orientación en el manejo de estos pacientes.
- Ratchford TL, Teckman JH, Patel DR. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018; 12(9): 853-62.
  Los avances en la investigación y los desarrollos clínicos a lo largo de los años han mejorado el conocimiento de esta enfermedad, así como el pronóstico de los pacientes. Es de particular importancia optimizar la nutrición, especialmente en las primeras etapas de la vida, así como tener en cuenta el medio intestinal de la FQ marcadamente anormal al abordar las necesidades gastrointestinales y nutricionales de estos pacientes.
- Sojo Aguirre A, Martínez Ezquerra N, Bousoño García C, García Novo MD, Heredia González S, Manzanares López-Manzanares J, et al. Pancreatitis in cystic fibrosis: association with genotype and pancreatic status. An Pediatr (Barc). 2011; 75: 401-8.

Fibrosis quística. Aspectos nutricionales 19

M. Álvarez Beltran, J. Calvo-Lerma

PREVALENCIA Y CAUSAS DE MALNUTRICIÓN EN FIBROSIS QUÍSTICA

El principal objetivo de la intervención nutricional en la fibrosis quística (FQ) consiste en promover el crecimiento y desarrollo normal para la edad. Una gran parte de pacientes con FQ están alcanzando nuestros objetivos nutricionales, aunque, según el registro europeo con datos de 2010, el 50% de los pacientes no los cumplen. Mientras que la desnutrición está disminuyendo de un 20,6% antes de 1990 a un 11,1% de las recientes décadas, debemos tener en cuenta un nuevo patrón claramente en ascenso: el aumento de masa grasa por sobrepeso y obesidad, que ha incrementado del 7 al 18,4% en algunas cohortes. Típicamente se observa en pacientes suficientes pancreáticos (SP) con genotipos leves y con buena función pulmonar. Un estudio reciente de 2017 en niños de 2-18 años muestra un 15% de sobrepeso y un 8% de obesidad. Las guías nutricionales publicadas antes de 2016 aconsejaban alcanzar los objetivos energéticos a costa de consumir alimentos ricos en grasa, sin importar la calidad nutricional de los mismos, por lo que una gran parte de la energía provenía hasta ahora de alimentos ultraprocesados. Por ello, las nuevas guías nutricionales de Turck y cols. (2016) inciden en conseguir una ingesta energética elevada priorizando el consumo de grasas saludables y un bajo contenido en azúcares simples. De esta manera, y siendo el incremento de la esperanza de vida una realidad, el dogma de la nutrición en FQ debe cambiar de "nutrición para el crecimiento y supervivencia" a "nutrición para la salud y el bienestar".

Para conseguir el estado nutricional óptimo debemos combatir tres factores etiológicos de desnutrición en FQ: la disminución de la ingesta, el incremento de las pérdidas y el aumento del gasto metabólico. La disminución de la ingesta es multifactorial. Es habitual la disminución del apetito secundaria a infecciones, fármacos, aspectos psicosociales, diabetes o trastornos digestivos como el reflujo, la esofagitis o el estreñimiento. A nivel pancreático se produce una obstrucción de los conductillos pancreáticos y un descenso en la liberación de bicarbonato luminal que conducen a la destrucción glandular, y como consecuencia se establece una insuficiencia pancreática exocrina (IPE). La IPE se une a otras complicaciones a nivel digestivo (sobrecrecimiento bacteriano e inflamación intestinal) y conlleva un incremento de pérdidas calóricas por mala digestión y malabsorción. Asimismo, cuando los trastornos a nivel digestivo se asocian a trastornos metabólicos como la diabetes o la alteración hepática se incrementarán las pérdidas. Por último, existe un aumento en el gasto metabólico secundario al aumento del trabajo respiratorio y a la respuesta inflamatoria sistémica. Su efecto se objetiva mediante la elevación de marcadores inflamatorios en sangre (PCR, Il6, Il8, TNF-alfa o elevación de inmunoglobulina G) que se correlacionan con la severidad de la enfermedad pulmonar, la desnutrición y la pérdida de masa muscular.

CONSECUENCIAS DE LA DESNUTRICIÓN

La situación nutricional de los pacientes con FQ está directamente relacionada con la función pulmonar y la supervivencia, como quedó demostrado en el estudio clásico que compara dos centros de Norteamérica, Toronto y Boston, durante 1971-1982. Las características de ambos grupos eran similares, a excepción de la dieta y del estado nutricional de los pacientes; en Toronto se recomendaba dieta hipercalórica rica en grasa y esto conllevó una mejoría del estado nutricional y un aumento de supervivencia de sus pacientes (30 años) comparando con el grupo de Boston (21 años).

Las recomendaciones nutricionales actuales para pacientes con FQ se basan en el estudio publicado por Stallings en 2008 que demostró que una situación nutricional óptima en la infancia se asociaba a una mejor función pulmonar de adulto. Basándose en este estudio, las guías de manejo de pacientes con FQ recomiendan un peso para la talla o un percentil de IMC de 50. Estudios posteriores reafirman estas recomendaciones nutricionales y hallan mejor función pulmonar a la edad de 6-18 años en los pacientes con un percentil de peso para la edad a los 4 años > 10%. Los estudios mencionados concluyen que la desnutrición en la infancia de pacientes con FQ predispone a adultos con menor calidad de vida, menor supervivencia y un mayor riesgo de diabetes relacionada con FQ, afectación hepática y osteopenia u osteoporosis. Tras la implementación del cribado neonatal hemos observado una gran mejoría en la situación nutricional de nuestros pacientes al recibir una intervención nutricional precoz. El cribado ha mejorado el peso y la talla de nuestros niños a la edad de dos años, como muestra el registro de la *World Health Organization* (WHO). El estudio BONUS realizado en lactantes diagnosticados tras cribado muestra un peso normal a los 12 meses comparando con curvas de la OMS, aunque la talla a esta edad persiste algo retrasada.

MANEJO DE LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA (IPE) Y TRATAMIENTO ENZIMÁTICO

La terapia de sustitución con enzimas pancreáticas (Tabla I) es el tratamiento indicado para abordar la insuficiencia pancreática exocrina (IPE). Para identificar qué paciente requiere iniciar enzimas pancreáticos debemos fijarnos en diferentes factores: una elastasa fecal disminuida que es el *gold standard*, la presencia de esteatorrea en estudio de heces, el genotipo [pacientes con IP suelen tener mutaciones clase I-III y aquellos con suficiencia pancreática (SP) mutaciones clase IV-VI] y la clínica: diarreas, fallo de medro, malnutrición, hipoalbuminemia. Habitualmente no contamos con toda esta información en el primer control, pero es conveniente no esperar a todos los resultados e iniciar tratamiento precoz.

Para valoración de la esteatorrea utilizamos la cuantificación de grasa en heces de 72 horas por el método Van de Kamer o FENIR (espectroscopía de reflectancia en infrarrojo cercano). Son métodos indirectos no invasivos que permiten una aproximación en la cuantificación de la esteatorrea y que se modifican con la ingesta enzimática, por lo que son pruebas aceptables para monitorizar el cumplimento, la dosis y respuesta al tratamiento enzimático. Para poder estimar el coeficiente de absorción de grasa, es necesario acompañar la recogida de heces de 72 horas con un registro dietético, para

TABLA I. Formulaciones en España de tratamiento enzimático. Kreon caps®.

	Kreon 5000® (dosis por cucharadita)*	Kreon 10.000®	Kreon 25.000®
Lipasa (UI)	5.000	10.000	25.000
Amilasa (UI)	3.600	8.000	18.000
Proteasa (UI)	200	600	1.000

**Cada cucharadita contiene 100 mg de microesferas.*

TABLA II. Dosificación recomendada de la terapia de sustitución pancreática.

0-12 meses	2.000-4.000 UI lipasa/120 ml o toma LM Máx: teórico: 10.000UI/kg/día (aunque pueden ser necesarias dosis más altas)
12 m-4 años	1.000-4.000 UI lipasa/g grasa toma* 1.000 UI lipasa/kg/toma** Máx: 2.500 UI/kg/toma o 10.000 UI/kg/día o 4.000 UI/g grasa
> 4 a-adultos	1.000-4.000 UI lipasa/g grasa toma* 500 UI lipasa/kg/toma** Máx: 2.500 UI/kg/toma o 10.000 UI/kg/día o 4.000 UI/g grasa

**Ajustando dentro del rango según características de la comida.*

de esta manera poder calcular la grasa ingerida y establecer así la relación porcentual entre grasa ingerida y grasa excretada. El objetivo clínico en cuanto al coeficiente de absorción de grasa se estima del 90%. En base a esta cifra, pacientes que obtengan un resultado inferior deberían incrementar la dosis de suplemento enzimático.

Los pacientes con FQ e insuficiencia pancreática requieren suplementación con enzimas pancreáticas durante toda su vida. Las cápsulas contienen microcápsulas con cubierta entérica y liberación retardada en pH alcalino (a partir de 5,5), para así facilitar que lleguen activas al duodeno con el alimento (Tabla I).

Las enzimas deben tomarse con cada comida. En el lactante se recomienda iniciar la terapia sustitutiva con dosis bajas (2.000 UI cada 120 ml de leche) e ir subiendo según clínica y ganancia ponderal (Tabla II). Asimismo, se recomienda administrarlas con agua o alimento ácido como compota de manzana (no con leche, que es alcalina), para evitar así que la cubierta de las microcápsulas se abra antes de tiempo e ingerir rápido. Conviene explicar a los padres que vigilen que no queden restos de microcápsulas en la boca (más adelante, evitar masticarlas), por la posibilidad de que se abran y produzcan erosiones en la mucosa oral. Se recomienda administrar las enzimas antes de las comidas o repartidas en dos tomas al principio y a mitad de la comida si el niño tarda mucho en comer, ya que el tiempo de acción aproximado es de una hora.

No existen estudios de evidencia para establecer normas fijas de incremento del tratamiento enzimático, por lo que ajustaremos la dosis según la cuantificación de grasa en heces, la evolución de peso y talla, el registro dietético y la clínica. Sin embargo, en los últimos años, se han publicado investigaciones apuntando a que no solo la cantidad de grasa, sino también las características físicas de los alimentos, son los factores que determinan los requerimientos de dosis del

suplemento enzimático. En este sentido, se ha prevalidado un método científico por el cual los pacientes han conseguido coeficientes de absorción de grasa del 90%, una mejoría en calidad de vida en relación a aspectos gastrointestinales y un incremento de *Z-score* de talla. Estos avances conseguidos en el marco del proyecto MyCyFAPP abren la puerta a una nueva manera precisa y basada en la evidencia de abordar la terapia enzimática.

La terapia enzimática en pacientes con nutrición enteral (NE) por sonda o gastrostomía es motivo de controversia. Entre estos pacientes, algunos son capaces de tomar la suplementación enzimática vía oral sin problemas, pero otros no, siendo necesaria la administración por sonda o gastrostomía. En estos casos, la recomendación más aceptada es la de dividir la dosis al inicio y final de la NE y usar fórmulas de nutrición enteral con elevado aporte de MCT. Para la administración de enzimas por gastrostomía recomendamos abrir la cápsula y mezclar con un preparado ácido tipo compota de manzana y pasar frecuentemente cada 2-4 horas. En caso de sonda transpilórica o yeyunal se recomienda la disolución previa de las enzimas en solución con bicarbonato para evitar su obstrucción y mejorar su eficacia.

La administración de dosis altas de enzimas puede implicar estreñimiento y otras molestias digestivas. Las recomendaciones se fijaron en un máximo de 10.000 UI/kg/día, aunque un porcentaje de pacientes precisará mayor dosis, especialmente en el primer año de vida. En un estudio multicéntrico europeo, se evidenció cómo en algunos países como Bélgica y Holanda las dosis superaban las recomendaciones, mientras que en el sur (España, Portugal) las dosis reales no alcanzaban el límite inferior de la recomendación. Pese a estas grandes discrepancias en los criterios clínicos de dosificación, no existían diferencias en cuanto al estado nutricional de los pacientes. Dosis elevadas de forma mantenida con antiguas formulaciones se asociaron a una rara pero grave enfermedad, la colonopatía fibrosante.

En caso de esteatorrea rebelde al tratamiento sustitutivo deben valorarse: inadecuada ingesta, falta de cumplimiento terapéutico, insuficiente alcalinización duodenal, sobrecrecimiento bacteriano, alteración enterocitaria, enlentecimiento del vaciado gástrico o una inadecuada solubilización micelar de las grasas debido a un aumento en la excreción fecal de ácidos biliares. En estos casos puede ser necesario recurrir a un inhibidor de la bomba de protones, a la administración de bicarbonato o a añadir ácido ursodeoxicólico. En caso de no mejorar con las medidas anteriores, debern descartarse enteropatías, principalmente la enfermedad celíaca o la parasitosis.

VALORACIÓN NUTRICIONAL Y PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO NUTRICIONAL

Es recomendable seguir un protocolo de visitas programadas y realizar un abordaje multidisciplinar: neumólogo, gastroenterólogo, dietista, enfermera especializada, fisioterapeuta y psicólogo clínico. Ante cualquier eventualidad o duda, las familias deberían poder contactar con el equipo y realizar las visitas que el equipo considere oportunas. Tras el diagnóstico los lactantes deben seguir controles cada 1-2 semanas, posteriormente mensualmente durante el primer año de vida y cada dos meses a partir del año de edad.

En cada visita deberá registrarse:

- Historia clínica completa: reagudizaciones respiratorias, cumplimentación terapéutica (especialmente centrada en la toma de los enzimas y vitaminas para detectar precozmente errores en la forma de administración), apetito, problemas digestivos (vómitos, regurgitaciones, diarreas, tipo y número de deposiciones), uso de antibióticos.
- Historia dietética y educación nutricional: evaluación de la ingesta mediante historia dietética con volumen de fórmula y número de tomas, número de tomas de LM o alimentos y cantidades habituales consumidas por cada comida, frecuencia de consumo por grupo de alimento, suplementos usados y forma de cocinarlos. Con esta información podemos realizar un cálculo calórico aproximado, corregir hábitos y establecer nuevas recomendaciones dietéticas, con especial atención al aporte de grasas y proteínas. De igual manera, se recomienda prestar especial atención a la ingesta de nutrientes desaconsejados, como grasas saturadas y azúcares simples, provenientes de alimentos ultraprocesados. Anualmente se recomienda realizar encuestas cuantitativas tipo registro dietético durante tres días consecutivos incluyendo un día festivo.
- Exploración física: resaltar signos de desnutrición (panículo adiposo o masa muscular) o carenciales secundarios a una hipovitaminosis, hepatomegalia y/o esplenomegalia, distensión abdominal o aumento de trabajo respiratorio.
- Valoración antropométrica: valorar su progresión en el tiempo en gráficas percentiladas y mediante cálculo de DE para: peso y talla, perímetro craneal (en < 2 años), velocidad de crecimiento, IMC, relación peso/talla, % peso para la talla en P_{50} y perímetro braquial y pliegue tricipital y subescapular para el cálculo de % masa grasa y magra, aunque estos últimos no se realizan de forma ordinaria en cada visita. A partir de la adolescencia se puede determinar el índice de masa grasa libre (IMLG) por densitometría de composición corporal (DXA). Debemos valorar el estadio puberal.
- Valoración clínica de la esteatorrea: número y aspecto de deposiciones.

Valoración anual recomendada:

- Elastasa fecal en todos los pacientes al debut tras el cribado. Recomendamos en SP repetirla anualmente o ante inicio de clínica de esteatorrea o escasa ganancia ponderal. Cuantificación de grasa en heces de 72 horas por el método Vann de Kamer o FENIR.
- Valoración analítica: indicada al diagnóstico y posteriormente cada año o a los tres meses de cambio de dosificación vitamínica. Debe incluir: hemograma, albúmina, prealbúmina, proteína ligadora de retinol, niveles de vitaminas liposolubles (A, E, D, esta última mejor extracción en invierno), vitamina B_{12}, tiempo de protrombina, PIVKA-II, β-carotenos, metabolismo de hierro, perfil lipídico, zinc, función hepática, electrolitos, gasometría, PCR, glicemia y hemoglobina glicosilada. A valorar estudio de PUFAS intraeritrocitarios y en lactantes sodio en orina.
- *Screening* de diabetes relacionada con la FQ (DRFQ) a partir de 10 años.
- Valoración de masa ósea a partir de 8-10 años.

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES: ALIMENTACIÓN DE LACTANTES Y NIÑOS CON FQ

Se recomienda fomentar la lactancia materna a demanda. En lactantes bajo LM exclusiva y escasa ganancia ponderal podemos suplementar con módulos calóricos la leche materna. En el caso de no realizar LM, se recomienda una fórmula de inicio o continuación. Deben administrarse enzimas pancreáticos en los pacientes con IPE independientemente del tipo de alimentación. En lactantes con insuficiencia pancreática y malnutrición, afectación hepática, resección intestinal o sospecha de alergia mediada o no por IgE se deben emplear fórmulas semielementales con MCT (triglicéridos de cadena media), suplementar la LM con módulos de MCT +/- dextrinomaltosa o usar fórmulas hipercalóricas ricas en MCT para lactantes.

La introducción de la alimentación complementaria debe iniciarse según recomendaciones habituales. Debe fomentarse una dieta hipercalórica, rica en grasa y variada (enriquecer la comida sin aumentar el volumen con aceite, nata, queso, frutos secos, semillas o aguacate). Es importante fomentar un aporte dietético rico en omega 3 (pescado azul, frutos secos) y evitar que la dieta con elevado aporte de grasa sea en forma de ácidos grasos saturados y ácidos trans por su elevado riesgo cardiovascular. Debemos restringir los alimentos con bajo valor nutricional como bebidas azucaradas o caramelos y fomentar los *snacks* saludables hipercalóricos. En este sentido, se deben tomar como referencia las recomendaciones para la población general establecidas por la OMS en cuanto a consumo de grasa saturada (< 10% de la RDA) y de azúcares simples (< 5% de la RDA, entendiéndose como tales aquellos mono y disacáridos que no procedan de lácteos sin azucarar y frutas naturales).

REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

Necesidades de energía y macronutrientes

- Requerimiento energético: lactantes y resto de edades 110-200% de las RDA. Deberán valorarse los requerimientos de forma individual según el estado nutricional, el patrón de crecimiento, la malabsorción de grasa, el estado clínico y el nivel de actividad. El reparto calórico según ingesta no es diferente al de un niño sano, y deberá ajustarse a las necesidades individuales de cada paciente en función de su apetito y rutinas diarias.
- Distribución de macronutrientes: 35-40% grasa (hasta 50% en los menores de 6 meses), 20% proteínas, 40-45% hidratos de carbono (HC). Se recomienda un aporte de HC complejos y fibra, así como evitar los azúcares simples. El aporte proteico recomendado es ligeramente superior a las recomendaciones europeas (*European Food Safety Authority*, EFSA) en población sana y debe individualizarse. Son necesarios mayores requerimientos proteicos debido a varios factores: situación proinflamatoria crónica, distrés respiratorio o maldigestión proteica derivada del déficit enzimático. Las proteínas no digeridas transitan hasta el colon produciendo toxinas dañinas (sulfonaminas). Para revertir este efecto podemos recurrir a proteínas hidrolizadas o a fórmulas elementales junto al tratamiento enzimático sustitutivo.

Vitaminas (Tabla III)

El déficit de vitaminas liposolubles es común en niños con IPE, aunque los síntomas clínicos de su deficiencia son inusuales. La suplementación sistemática con vitaminas liposolubles (A, D, E y, en menor grado, K) está indicada y consensuada en todos los pacientes con IPE. No obstante, debería suplementarse también a suficientes pancreáticos al presentar elevados requerimientos nutricionales, hiporexia y siempre en el caso de déficits analíticos confirmados; especialmente indicado el suplemento con vitamina E por su efecto antioxidante. Deben administrarse junto a los enzimas, preferiblemente en forma hidrosoluble, que se absorbe de forma más eficiente. Debe recurrirse a polivitamínicos especialmente diseñados para FQ, ya que los habituales no contienen dosis suficientes de algunas vitaminas. Es importante conocer que algunos factores como las exacerbaciones pulmonares pueden modificar sus niveles, por lo que es mejor realizar la monitorización en periodo de estabilidad clínica.

- Vitamina A y β-carotenos: se describe déficit entre el 10-40% de los pacientes. Aunque los síntomas del déficit son infrecuentes, se describe *pseudotumor cerebri*, xeroftalmia, ceguera nocturna y parálisis facial. El déficit puede agravarse en reagudizaciones pulmonares, así como en presencia de niveles disminuidos de RBP. Contraindicada en insuficiencia renal crónica o en afectación hepática severa. Se recomienda suplementación con vitamina A o preferiblemente con su precursor β-caroteno, disminuyendo así el riesgo de toxicidad y realizar una dieta rica en carotenos (zanahorias, vegetales de hoja verde, etc.).
- Vitamina D: el déficit ha sido descrito en el 22% de lactantes tras el cribado, pero puede hallarse en más del 90% de jóvenes. Resulta esencial en la homeostasis del metabolismo óseo, al estar implicada en la absorción intestinal de calcio, pero también implicada en otras funciones: inmunomoduladora, antiinflamatoria, antiinfecciosa y en los trastornos glucídicos. La mayor fuente de vitamina D es la exposición solar. Deberá valorarse la concentración plasmática de 25-OH-Vitamina D (entre noviembre y febrero) y suplementar en caso de no alcanzar los niveles, preferiblemente con vitamina D_3 (colecalciferol), en lugar de vitamina D_2 (ergocalciferol). Existen diferentes consensos en cuanto a la concentración óptima deseada en FQ, la *US Cystic Fibrosis Foundation* recomienda niveles > 30 ng/ml (75 nmol/L), asumiendo una acción vitamínica más amplia que la implicada en el metabolismo óseo (Tabla III). La *European Cystic Fibrosis Bone Mineralization Guideline* recomienda niveles > 20 ng/ml (50 nmol/L). Existen diferentes pautas de administración: diaria, en bolos semanales o mensuales, o pauta de choque. Las pautas discontinuas pueden ser especialmente indicadas ante falta de adherencia al tratamiento.
- Vitamina E: su deficiencia se correlaciona directamente con la malabsorción y se presenta en el 23% de los lactantes y en el 14% de los niños. Su déficit puede producir degeneración neurológica progresiva, alteraciones de retina y anemia hemolítica. Se recomienda monitorizar la ratio lipídica para evita sobretratar a pacientes malnutridos e infratratar pacientes con hepatopatía colestática. Existen formulaciones hidrosolubles con mejor biodisponibilidad a usar en pacientes sin respuesta al tratamiento habitual.
- Vitamina K: hasta un 75% de los pacientes pueden presentar déficit subclínico, especialmente en enfermedad hepática, malabsorción, resección intestinal o uso

TABLA III. Recomendaciones diarias por edades de vitaminas liposolubles (A, E, K, D), monitorización recomendada y precauciones en su administración.

Vitaminas	Dosis habitual diaria	Monitorización	Precauciones
Vitamina A (UI)	Retinol: 0-12 meses 1.500 1-3 a 5.000 4-8 a 5.000-10.000 > 8 a 10.000 β-carotenos: 1 mg/kg/día (máx. 50 mg/día) 12 semanas Mantenimiento: dosis máx. 10 mg/día	Retinol, β-carotenos, RBP según niveles normales de laboratorio de referencia	Insuficiencia renal, osteopenia, hepatopatía, embarazo
Vitamina E (UI)	0-12 meses 40-50 1-3 a 80-150 4-8 a 100-200 > 8 a 200-400	Tocoferol (> 30 µg/ml) Tocoferol/colesterol > 5,4 mg/g	Puede agravar la coagulopatía por déficit de vit. K
Vitamina K (mg)	Niños 0,3-1 Adultos 1-10 Dosis no establecida	Tiempo protrombina vitamina K, PIVKA II < 3 ng/ml y osteocalcina infracarboxilada	Ninguna conocida
Vitamina D (UI)*	0-12 meses 400 1-10 a 800-1.000 > 10 a 800-2.000	25-OH-vitamina D >30 ng/ml (75 nmol/L)	Hipercalciuria con niveles > 100 ng/ml
Dosis vit. D recomendada según niveles*	Niveles 20-30 ng/ml 0-12 m 800-1.000 1-10 a 1.600-3.000 > 10 a 1.600-6.000	Niveles < 20 ng/ml 0-12 m 800-2.000 1-10 a 1.600-4.000 > 10 a 1.600-10.000	Dosis máxima** 0-12 m 2.000 1-10 a 4.000 > 10 a 10.000

*Vit. A: 1 UI = 0,3 µg; Vit. E: 1 UI = 1 mg; Vit. D 40 UI = 1 µg. RBP: retinol binding protein. Recomendaciones de la European Cystic Fibrosis Society (2010). *Recomendaciones de la Fundación Norteamericana de FQ respecto a la suplementación diaria con vitamina D. **Dosis máxima de vitamina D_3 a administrar si tras tres meses de tratamiento correcto y buena adherencia se mantiene < 30 ng/ml.*

crónico de antibióticos. Aunque no existe un consenso en dosis y tiempo de administración, se recomienda una suplementación regular de 0,3-1 mg/día en niños y de 1-10 mg/día en jóvenes y adultos. En caso de alteración en tiempo de protrombina, suplementamos con dosis de 5-10 mg/semana o bisemanal. Su monitorización es difícil, ya que el tiempo de protrombina solo se altera ante déficit severo y la concentración de vitamina K, los niveles de proteína inducida en ausencia de vitamina K (PIVKA II) y la osteocalcina infracarboxilada (ucOC) no se monitorizan de rutina. No se han descrito efectos secundarios con la sobredosificación.

- Vitaminas hidrosolubles: el aporte de vitamina C (100-200 mg/día) puede ser necesario en pacientes con ingesta deficitaria (restringida en frutas y verduras), dado su papel antioxidante. Valorar vitamina B_{12} en pacientes con resección de íleo terminal (100 µg/mensual).

Electrolitos, minerales y elementos traza

Los pacientes presentan elevados requerimientos de sodio, calcio, hierro, zinc y selenio debido a la elevada sudoración, a la malabsorción intestinal y a la inflamación crónica.

- Cloruro sódico. Recomendamos un aporte de 2 mEq/kg/día en lactantes y 4 mEq/kg/día o más en niños, aunque no todos los grupos están de acuerdo en su suplementación sistemática. La suplementación es indispensable en periodos de calor, diarrea, fiebre, ileostomía o LM exclusiva por el elevado riesgo de deshidratación hiponatrémica con alcalosis metabólica. Podemos recurrir a la monitorización del sodio en orina: excreción fraccionada de sodio (FENa) que debe mantenerse entre 0,5-1,5% o la ratio sodio/creatinina (17-52 mmol/mmol). Podemos usar preparados específicos de farmacia distribuidos en diversas tomas al día o usar sal de mesa: ⅛ de cucharadita de café desde el nacimiento y aumentar a ¼ de cucharadita de café a partir de los seis meses. Posteriormente, la sal se usará a dosis variable según el requerimiento de cada paciente.
- Zinc. Su déficit puede causar fallo de medro, aumento de infecciones, anorexia o problemas oculares. Debe considerarse en lactantes alimentados con LM exclusiva sin aporte de alimentación complementaria y con estancamiento ponderal, diarrea prolongada o déficit de vitamina A refractario. En lactantes con déficit demostrado recomendamos aporte de 1 mg/kg/día, en mayores de dos años 15 mg/día y en adultos 25 mg/día durante seis meses.
- Hierro. El déficit de hierro es común y puede causar anemia y anorexia. Recomendamos suplementar en caso de ferropenia persistente una vez tratada la inflamación y descartada la anemia de proceso crónico. Lactantes y niños, 2-4 mg/kg/día en forma de sulfato ferroso, y en niños mayores o adolescentes 80-100 mg.
- Magnesio. Monitorizar y suplementar según niveles séricos, en especial cuando haya factores de riesgo para el déficit como la obstrucción intestinal, intestino corto o el tratamiento con N-acetilcisteína o aminoglucósidos.
- Selenio. Su aporte dietético es esencial como antioxidante y en la respuesta inmunológica. Aunque se ha descrito déficit en pacientes con FQ, no se recomienda su suplementación sistemática debido a su estrecho rango terapéutico y su elevado riesgo de toxicidad. Se recomienda la ingesta de alimentos ricos como carne, pescado, hortalizas, nueces, piñones, huevo, ajo, cereales, levadura de cerveza, entre otros.
- Calcio. El aporte de calcio debe cubrir las recomendaciones de la *European Food Safety Authority*: 0-12 meses, unos 200-280 mg; 1 a 3 años, unos 450 mg; 4 a 10 años, unos 800 mg, y en mayores de 10 años, unos 1.000-1.200 mg aproximadamente. Si la dieta es insuficiente, debemos usar suplementos de calcio; recomendamos aporte de 500 mg de calcio elemento/día, que debe incrementarse en caso de osteopenia u osteoporosis a 1.000-1.500 mg/día de calcio elemento.

INTERVENCIÓN Y SOPORTE NUTRICIONAL

Es imprescindible que los pacientes puedan satisfacer sus necesidades nutricionales realizando una dieta variada, equilibrada, agradable y suficiente para sus requerimientos. Para ello debemos explicar a las familias y pacientes cómo aumentar el aporte

TABLA IV. Guía para indicación de intervención nutricional.

	< 2 años	2-18 años	> 18 años
Estado nutricional óptimo	Peso para talla ≥ P_{50}	IMC ≥ P_{50}	IMC ♀: 18,5-22, ♂: 18,5-23 No pérdida de peso
Estado nutricional subóptimo: modificaciones dietéticas y suplemento enteral oral	Peso para talla en P_{10}-P_{50} Pérdida de peso o fallo de medro	IMC P_{10}-P_{50} Pérdida de peso en 2-4 meses o ausencia de ganancia en 2 meses	IMC < 18,5 o pérdida de peso del 5% en menos de 2 meses
Malnutrición persistente: nutrición enteral (SNG o gastrostomía)	Peso para talla < P_{10} o persistente pérdida de peso o fallo de medro a pesar de suplemento oral	IMC < P_{10} o persistente pérdida de peso o fallo de medro a pesar de suplemento oral	IMC < P_{10} (18,5) o pérdida de peso de > 5% o fallo de medro a pesar de suplemento oral

**IMC: Peso: kg/talla(m)². Adaptado de ESPEN-ESPGHAN-ECFS Guidelines, 2016.*

calórico de forma adecuada con alimentos naturales apetecibles e hipercalóricos. Las guías clínicas europeas establecen con grado de evidencia "elevado" la necesidad de educación nutricional y consulta de hábitos alimentarios; para ello debemos seguir consulta dietética desde el diagnóstico, cuando los hábitos alimentarios empiezan a establecerse. Si no se corrigen los problemas de alimentación, pueden derivar en una ingesta calórica inadecuada que podría acarrear complicaciones a largo plazo.

Si a pesar de nuestras recomendaciones nutricionales la evolución ponderal no es óptima debemos ser agresivos y no demorar nuestra intervención. Para la valoración de nuestros pacientes, las guías actuales recomiendan el IMC para mayores de dos años y el peso para la talla en menores (Tabla IV). Para completar la información de nuestros pacientes deberemos realizar mediciones seriadas en el tiempo y valorar los cambios de percentiles en las curvas de crecimiento. Muchos pacientes pueden presentar un estado nutricional adecuado que se deteriora lentamente y pasa inadvertido, debido a constantes exacerbaciones respiratorias. En esta situación es de vital importancia realizar un soporte nutricional durante y posteriormente a las reagudizaciones.

Suplementos orales

Si a pesar de los consejos dietéticos mantiene un desarrollo nutricional no óptimo, debemos iniciar suplementos enterales orales individualizando según cada caso (fórmulas poliméricas o oligoméricas, isocalóricas o hipercalóricas). Estos suplementos no deberían sustituir las propias comidas ni superar el 20% del aporte calórico total (exceptuando pacientes con infecciones agudas o con requerimiento de nutrición enteral). Un exceso puede disminuir la ingesta alimentaria habitual. Para ello puede ser de utilidad administrar el suplemento apartado del inicio de las comidas principales, al finalizar las comidas o antes de ir a dormir. Sus inconvenientes principales son el abandono de los suplementos por cansancio ante sabor no agradable o repetitivo y la sustitución de la comida por el suplemento.

Suplementación enteral y parenteral

Ante empeoramiento nutricional a pesar de los suplementos orales, consideraremos la nutrición enteral, bien con sonda nasogástrica (SNG) si planteamos que puede ser necesaria un periodo corto, o por gastrostomía (GST). El reflujo gastroesofágico puede ser un inconveniente para la GST, por lo que es recomendable la realización rutinaria de una pHmetría previa colocación. En casos de reflujo documentado o pacientes pretrasplante pulmonar es necesario valorar una funduplicatura.

La nutrición enteral suele administrarse inicialmente de forma nocturna, para mantener la ingesta diaria ordinaria. En niños se recomienda un aporte máximo aproximado del 40% de los requerimientos energéticos diarios. En lactantes y niños pequeños es recomendable añadir administraciones tras las ingestas diarias, sobre todo si la ingesta es insuficiente. El tipo de fórmula a administrar acostumbra a ser polimérica u oligomérica, con elevado aporte de MCT ya que la administración de enzimas durante la gastróclisis es dificultosa (véase apartado Manejo de la IPE y tratamiento enzimático). Los pacientes con DRFQ que inicien una gastróclisis nocturna deberán suplementarse con insulina.

La nutrición parenteral (NPT) solo se indica ante un fallo intestinal que no permite nutrición vía enteral, por lo que no está indicada a largo plazo en nuestros pacientes. En casos puntuales postcirugía mayor, resección intestinal, íleo meconial o ante trasplante pulmonar puede requerirse. La NPT no difiere de la indicada en población pediátrica una vez ajustados los mayores requerimientos energéticos y ajustando el aporte de hidratos en los casos de DRFQ.

MANEJO NUTRICIONAL EN LA DIABETES RELACIONADA CON FIBROSIS QUÍSTICA (DRFQ)

Suele manifestarse al final de la segunda década de la vida, aunque puede aparecer a cualquier edad. En la DRFQ están implicados tanto el déficit de insulina como la resistencia insulínica. La alteración pancreática es progresiva, inicialmente la secreción basal de insulina se encuentra preservada y posteriormente declina apareciendo hiperglucemia posprandial y posteriormente en ayunas. Puesto que suele ser clínicamente silente, es importante realizar un cribado de rutina con una sobrecarga oral de glucosa (SOG) (valores > 200 mg/dl a los 120 min determinan el diagnóstico de diabetes, elevaciones > 200 mg/dl a los 60 min con normalización a los 120 se clasifican de intolerantes a la glucosa). Se recomienda realizar anualmente a partir de los 10 años de edad o ante síntomas. En base a los datos arrojados por un estudio norteamericano en el que los niños de 6-9 años presentaron intolerancia a la glucosa asociada a un alto riesgo de progresión hacia diabetes, algunos centros han optado por realizar el cribado de diabetes a partir de los seis años. Para completar el estudio de nuestros pacientes, la realización del sensor continuo de glicemia nos permitirá detectar picos de hiperglicemia posprandiales intermitentes con curvas de SOG normales. La determinación de Hb A_{1c} en *screening* no es recomendada, solo en el seguimiento de la enfermedad.

Se recomienda empleo de insulina. Los antidiabéticos orales no están indicados. Se debe realizar un control dietético estricto con una dieta hipercalórica, hiperproteica rica en grasa y fibra con restricción de azúcar de absorción rápida. Si requieren suplemento enteral se recomiendan fórmulas "específicas para diabetes" que aporten un alto

contenido en lípidos (38-50% del VCT) y, en general, hipercalóricas e hiperproteicas. No obstante, se debe individualizar la fórmula a emplear dependiendo de la edad y características individuales de cada paciente. Los nuevos tratamientos correctores y potenciadores de CFTR pueden impactar positivamente en la DRFQ.

SALUD ÓSEA

La enfermedad ósea se agrava con la edad en función de múltiples factores: la malnutrición, la IPE, la inflamación crónica, los corticoides, la falta de ejercicio, el deterioro de la función pulmonar, la pubertad retardada y los déficits nutricionales (déficit de vitamina D, calcio, vitamina K y déficit de ácidos grasos omega 3). La densidad mineral ósea suele ser normal en pacientes con estado nutricional óptimo y con función pulmonar preservada, existiendo una clara correlación entre la situación nutricional con descenso de masa magra y la densidad mineral ósea. En la infancia se habla de un 28-47% de osteopenia y un 20-34% de osteoporosis. El riesgo de fracturas está incrementado especialmente en adolescentes, adultos y pacientes pre/postrasplante pulmonar. Para combatir la osteoporosis se recomienda ejercicio, exposición solar, consumo de alimentos ricos en vitamina D y calcio (productos lácteos, pescado, etc.) y la administración de suplementos de calcio, vitamina D y vitamina K (véase apartado Vitaminas y minerales). En casos severos se pueden usar los bifosfonatos con resultados satisfactorios. Se recomienda un seguimiento rutinario a partir de los 8-10 años mediante la monitorización de Ca, PTH y realizando DEXA. Pacientes con densidad mineral ósea (*z-score* > -1) deben repetir el estudio cada cinco años, *z-score* entre -2 y -1 deben repetir el estudio cada dos años y pacientes con *z-score* < -2 o con fracturas de bajo impacto deben repetir el estudio anualmente.

OTROS TRATAMIENTOS

- **Nuevos tratamientos potenciadores y correctores:** ivacaftor fue el primer modulador aprobado por la FDA (2012), mostrando datos alentadores en mejoría de elastasa fecal, test de sudor e IMC en niños con inicio de tratamiento precoz (entre 2-5 años). Otros autores mostraron mejoría en la secreción de insulina tras 16 semanas de ivacaftor en jóvenes con intolerancia a la glucosa. Posteriormente, lumacaftor + ivacaftor y tezacaftor + ivacaftor mostraron disminución en exacerbaciones respiratorias y mejoría del test del sudor, aunque no existe evidencia científica de su efecto a nivel digestivo y nutricional.
- **Probióticos:** el uso de probióticos en FQ es un área prometedora, su efecto está demostrado en gastroenteritis aguda y diarrea posantibiótica, pero los beneficios en nuestros pacientes podrían ir más lejos, disminuyendo la inflamación a nivel intestinal, corrigiendo los trastornos de permeabilidad intestinal e incluso a nivel preventivo y terapéutico de la inflamación pulmonar al alterar el microbiota de la vía aérea. Aunque los primeros estudios mostraron resultados alentadores, queda pendiente establecer la cepa, la dosis y el tiempo de administración. Estudios recientes han mostrado resultados contradictorios, hallando solamente una leve mejoría en la permeabilidad intestinal.
- **Bifosfonatos:** estudios en adultos con FQ demuestran su efectiva aumentando la densidad mineral ósea, aunque no disminuye el número de fracturas. El uso

en niños con FQ es más controvertido debido a sus potenciales efectos a largo plazo sobre la supresión en la remodelación ósea. La ECF recomienda su uso ante fracaso del tratamiento conservador en niños con osteoporosis (*z-score* < -2) que asocian: fracturas de baja intensidad, compresiones vertebrales sintomáticas o se encuentran pre/postrasplante de órgano sólido. Debe repetirse la densitometría tras seis meses de inicio del tratamiento. Los bifosfonatos orales deben evitarse ante reflujo gastroesofágico o varices esofágicas. Deben usarse con precaución en insuficiencia renal crónica.

- **Ácido docosahexaenoico (DHA):** el perfil de ácidos grasos en niños con FQ puede estar alterado, presentando DHA bajo y elevación de ácido araquidónico (AA). La suplementación regular con ácidos grasos omega 3 podría conllevar beneficios antiinflamatorios, con mejoría de la función pulmonar y con relativamente pocos efectos adversos. Actualmente no existe suficiente evidencia para una recomendación rutinaria, aunque algunos autores usan dosificaciones de 50 mg/kg/día (máximo 3 g). Realizar una dieta rica en ácidos grasos omega 3 con frutos secos y pescado azul es recomendable.
- **Hormona de crecimiento (GH):** la inflamación crónica a la que están sometidos con estos pacientes puede alterar la producción y secreción de la GH. Muchos pacientes FQ no alcanzan la talla calculada y presentan reducida velocidad de crecimiento y masa magra. La GH, al producir un efecto anabólico, puede mejorar el estado nutricional de niños prepuberales con retraso de crecimiento, y algunos estudios muestran incluso mejoría en función pulmonar y densidad mineral ósea.
- **Estimulantes del apetito:** el más usado ha sido el acetato de megestrol, que es un derivado sintético de la progesterona con mecanismo de acción no bien establecido y con importantes efectos secundarios. Otros compuestos como la ciproheptadina han demostrado puntualmente mejorar el estado nutricional en pacientes con FQ, aunque son necesarios más estudios.

RESUMEN

Conseguir un estado nutricional óptimo es esencial en los pacientes con FQ por sus múltiples implicaciones en la evolución de la enfermedad; nuestro objetivo consistirá en mantener un crecimiento y desarrollo normal para la edad con IMC en p50. Para ello es importante contar con un equipo multidisciplinar que realice una valoración nutricional completa, la valoración de la función pancreática y de la absorción intestinal, del desarrollo puberal, de la DRFQ y de la densidad mineral ósea. Las recomendaciones nutricionales actuales incluyen una dieta hipercalórica (110-200% de las RDA) con un reparto específico calórico: 35-40% grasa, 20% proteínas, 40-45% hidratos de carbono. Si no alcanzamos nuestros objetivos con las recomendaciones dietéticas descritas y optimizando el aporte energético, se deben plantear suplementos enterales orales, módulos de grasa MCT o fórmulas oligoméricas con MCT. En último término nos plantearemos suplemento enteral por sonda nasogástrica o gastrostomía. La insuficiencia pancreática exocrina precisa suplemento enzimático de por vida. En el lactante se recomienda iniciar dosis bajas (2.000 UI cada 120 ml de leche) e ir subiendo según clínica y ganancia ponderal, siendo el aporte recomendado de 1.000-4.000 UI de

lipasa/g de grasa ingerida. Es esencial el aporte de micronutrientes, recomendándose su suplementación sistemática de vitaminas liposolubles (A, E, D, K) en insuficientes y suficientes pancreáticos y su monitorización anual o tras tres meses de cambio de suplementación. Entre los minerales y oligoelementos se debe aportar sodio a todos los pacientes, especialmente a los lactantes (2-4 mEq/kg/día) o pacientes mayores en situación de calor, fiebre o ejercicio, zinc y calcio. De entre los nuevos tratamientos destacan los fármacos restauradores de CFTR, al contribuir a la mejoría del estado nutricional por diferentes mecanismos fisiopatológicos con resultados muy esperanzadores.

BIBLIOGRAFÍA

- Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002; 35(3): 246-59.
- Calvo-Lerma J, Hulst J, Boon M, Colombo C, Masip E, Ruperto M, et al. Clinical validation of an evidence-based method to adjust PERT through a prospective interventional study in paediatric patients with Cystic Fibrosis. PloS One. 2019; 14(3): e0213216.
- Calvo-Lerma J, Hulst J, Boon M, Martins T, Ruperto M, Colombo C, et al. The relative contribution of food groups to macronutrient intake in children with cystic fibrosis: A European multicenter assessment. J Acad Nutr Diet. 2019; 119(8): 1305-19.
- Leung DH, Heltshe SL, Borowitz D, Gelfond D, Kloster M, Heubi JE, et al. Baby Observational and Nutrition Study (BONUS) Investigators of the Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network. Effects of diagnosis by newborn screening for cystic fibrosis on weight and length in the first year of life. JAMA Pediatr. 2017; 171(6): 546-54.
- Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2018; 19 (Suppl 27): 64-74.
- Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabédian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. J Cyst Fibros. 2011; 10 (Suppl 2): S16-23.
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. J Cyst Fibros. 2014; 13 (Suppl 1): S23-42.
- Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H; Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee, Ad Hoc Working Group. Evidence- based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. J Am Diet Assoc. 2008; 108: 832-9.
- Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation Vitamin D Evidence-Based Review Committee. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(4): 1082-93.
  Documento de consenso en el que se exponen las principales recomendaciones y niveles de evidencia sobre el manejo de pacientes con FQ y déficit de vitamina D.
- Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clin Nutr. 2016; 35(3): 557-77.
  Documento de consenso de obligada lectura al tratarse de recomendaciones sobre el manejo nutricional en lactantes, niños y adultos con FQ.

Enfermedad de Crohn 20

J. Martín de Carpi, J. Viada Bris, S. Jiménez Treviño

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica que puede afectar de forma segmentaria y transmural a cualquier parte del tracto digestivo. Las lesiones pueden abarcar desde pequeñas aftas a úlceras profundas. Se caracteriza por ser un proceso crónico y evolutivo, con periodos de actividad inflamatoria (brotes) y periodos de latencia más o menos prolongados en relación a la respuesta a la terapia (remisión). A lo largo de los años suele producir una afectación extensa y complicada, y la cirugía se hace necesaria hasta en un 80% de los pacientes en algún momento de su evolución. Los tratamientos con capacidad inmunomoduladora (inmunosupresores y biológicos selectivos) pueden mejorar la historia natural de la enfermedad y disminuir la necesidad de cirugía a lo largo del tiempo.

ETIOLOGÍA

Los factores etiopatogénicos en la EC no están del todo aclarados, siendo la interacción entre factores genéticos y ambientales, junto con la disregulación del sistema inmune, elementos importantes en el desarrollo de la enfermedad. En la EC de inicio temprano, la susceptibilidad genética parece tener un papel importante. Desde que se describió el primer gen de susceptibilidad en la EC (NOD2/CARD15), se han encontrado más de 60 regiones de susceptibilidad para la EII, algunas específicas para la colitis ulcerosa (CU), otras para la EC (NOD2, ATG16L, IBD5, mutación en el gen de la IL23, etc.) y aproximadamente un tercio de ellas relacionadas con ambas enfermedades. El estudio de las características epidemiológicas en la EC podría aportar información sobre la etiopatogenia, lo que contribuiría a un mejor control de la enfermedad. En base a las últimas investigaciones sobre la respuesta a tratamientos que inciden sobre la dieta y la microbiota, cada vez cobra más fuerza la implicación de ambos factores en su desarrollo, bien de manera primaria o secundaria. Hasta el momento, casi la totalidad de estudios epidemiológicos publicados son retrospectivos y la mayoría realizados en población adulta. La presentación insidiosa de la enfermedad, la variación en los criterios diagnósticos a lo largo del tiempo y el acceso a nuevas herramientas diagnósticas, junto con las diferencias metodológicas de dichos estudios, han dificultado la comparación e interpretación de los datos.

INCIDENCIA

Alrededor de un tercio de los pacientes con EII debutan por debajo de los 18 años de edad. La incidencia aumenta progresivamente a lo largo de la infancia, con un pico en la infancia tardía y adolescencia (entre los 12-14 años), siendo los varones los que presentan una discreta mayor incidencia (1,45:1). Paralelamente al aumento de la incidencia global de dicha enfermedad, se ha descrito también un incremento de

la misma en edad pediátrica, sobre todo a expensas de la EC. De forma generalizada podemos decir que la EC es más frecuente que la CU en la infancia, en todos los grupos de edad, salvo en los menores de cinco años, en los que predomina la CU. El estudio SPIRIT, un trabajo colaborativo de gran parte de los hospitales españoles donde se atiende población pediátrica, ha aportado datos muy interesantes en cuanto a la epidemiología de la EII pediátrica en nuestro país. Este trabajo retrospectivo muestra que la incidencia de la EC en menores de 18 años entre 1996 y 2009 se ha casi triplicado, pasando de 0,53 a 1,7 casos/10^5 habitantes, existiendo un gradiente norte-sur.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio de los síntomas en la EC suele ser más insidioso que en la CU y con mayor afectación sistémica, lo que conlleva un retraso en el diagnóstico de la enfermedad. La clínica de presentación dependerá en cierta medida de la localización de la enfermedad y del tiempo de evolución. Las manifestaciones clínicas son características, pero no patognomónicas de la enfermedad. Entre los síntomas y signos más frecuentes al diagnóstico en la EC podemos encontrar: dolor abdominal recurrente, diarrea, anorexia y pérdida de peso, fracaso del desarrollo y retraso puberal, masa abdominal palpable en fosa ilíaca derecha, enfermedad perianal, anemia ferropénica rebelde al tratamiento y estomatitis aftosa. La "tríada clásica" (diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso) aparece únicamente en el 30% de los casos. En el niño, la forma inflamatoria es más frecuente que las formas consideradas complicadas (estenosantes o fistulizantes), más habituales en la EC diagnosticada en la edad adulta.

La malnutrición es común en el niño con EC, relacionándose de forma directa con la extensión y la actividad de la enfermedad. Su causa es multifactorial y contribuye a la mala calidad de vida del paciente y a un aumento de la morbimortalidad. Sin embargo, en los últimos años se ha comunicado un aumento del diagnóstico de EC también en pacientes con sobrepeso u obesidad.

La presentación clínica puede diferir según el tramo afectado:

- **Enfermedad ileal** (L1 según clasificación de París): la diarrea es el síntoma más frecuente en estos pacientes. También presentan dolor abdominal y pérdida de peso. Se observa menos afectación perianal que en las formas cólicas e ileocólicas. Es común la sintomatología sistémica con febrícula o fiebre y la malabsorción en casos de enfermedad extensa.
- **Enfermedad colónica** (L2 según clasificación de París): el síntoma más común es la diarrea sanguinolenta (síntomas similares a la CU). La afectación perianal es más frecuente que en las formas ileales e ileocolónicas.
- **Enfermedad ileocolónica** (L3 según clasificación de París): es la forma más frecuente de presentación en el niño (alrededor de un 50%). Se presenta habitualmente como dolor abdominal cólico, más intenso en el cuadrante inferior derecho, y si existe estenosis el dolor puede ser desencadenado por la ingesta. Una cuarta parte de los niños presenta sangre mezclada con las heces y es frecuente la malnutrición y el fracaso del desarrollo.
- **Enfermedad gastrointestinal alta** (L4 según clasificación de París): puede existir afectación oral en forma de úlceras aftosas únicas o múltiples (5-12% de los niños

con EC). La EC esofágica y gástrica es poco frecuente. Se manifiesta habitualmente como pirosis o dolor retroesternal, epigastralgia, náuseas, vómitos y pérdida de peso. A nivel duodenal, los segmentos más afectados son el bulbo y la segunda porción duodenal, y sus manifestaciones más frecuentes son dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso y anorexia. La enfermedad yeyunal puede afectar un segmento único o múltiple, y en la mayoría de pacientes se manifiesta con dolor abdominal cólico, diarrea y pérdida de peso, constituyendo el yeyuno la localización con mayor deterioro del estado nutricional al diagnóstico.

- **Enfermedad perianal** (modificador p según clasificación de París): se presenta entre un 15-40% de los niños con EC e incluye la presencia de úlceras, fisuras, fístulas y abscesos. La enfermedad perianal puede preceder en meses o años los síntomas intestinales y puede presentar una evolución independiente a la enfermedad luminal. La manifestación más frecuente son los repliegues cutáneos (*skin tags*), que sin ser patognómonicos constituyen un hallazgo relativamente frecuente, y las fístulas, que se pueden clasificar en dos grandes grupos: simples y complejas. La clasificación anatómica más utilizada para las fístulas es la clasificación de Parks, que utiliza los esfínteres anales interno y externo como referencia clasificándose así en: superficial, interesfinteriana, transesfinteriana, supraesfinteriana y extraesfinteriana.

Las manifestaciones extraintestinales, al igual que en la CU, son frecuentes y se estima que pueden presentarse a lo largo de la evolución de la EII entre un 10-50% de los pacientes. Estas manifestaciones pueden presentarse previamente, en el momento del debut o a lo largo de la evolución de la enfermedad, siendo las manifestaciones cutaneomucosas, osteoarticulares, oculares y hepatobiliares las más frecuentes.

DIAGNÓSTICO. CRITERIOS DE OPORTO

El diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica (EII-P) se realiza atendiendo a criterios clínicos (historia clínica y exploración física), analíticos, genéticos, endoscópicos, histológicos y radiológicos, no existiendo ningún hallazgo patognomónico. En 2005 se publican los criterios de Oporto para el diagnóstico de la EII-P; en ellos se recomendaba que en todo paciente con sospecha de EII se realizase al diagnóstico una endoscopia digestiva alta e ileocolonoscopia, y en casos de EC o de EII no clasificada (EIInC), además, un tránsito intestinal baritado para explorar el intestino delgado. En 2014 se publica una revisión de los criterios de Oporto que pretende cubrir los retos actuales (formas atípicas de CU, hallazgos histológicos, inmunodeficiencias, etc.) en el diagnóstico de la EII-P, constituyendo además una guía para la definición y diagnóstico de las diferentes formas de EII-P. En esta última versión, el tránsito intestinal baritado es sustituido por la enterorresonancia magnética (eRM) o por la videocápsula endoscópica (VCE) (Fig. 1).

El estudio inicial en todo paciente con sospecha de EII debe incluir hemograma, reactantes de fase aguda (PCR, VSG u orosomucoide), marcadores fecales de inflamación (calprotectina o lactoferrina), albúmina (hipoalbuminemia como reflejo de enteropatía pierdeproteínas y gravedad del brote), transaminasas y despistaje infeccioso (coprocultivo, estudio de parásitos e investigación de infección por *Clostridium*

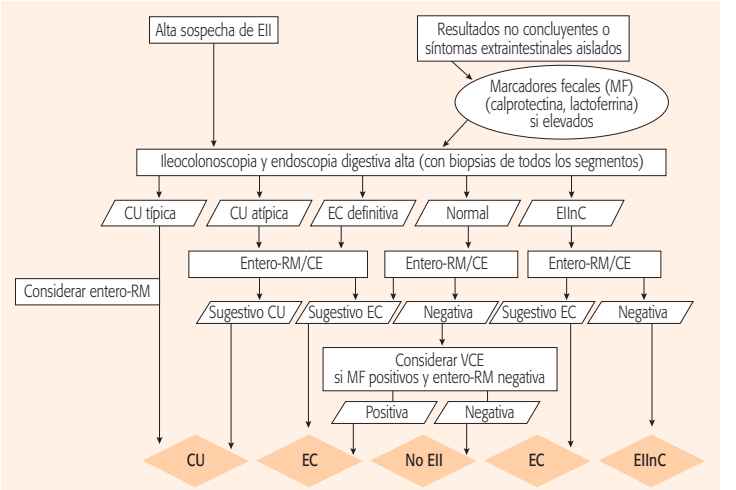


FIGURA 1. Evaluación de un niño/adolescente con síntomas intestinales o extraintestinales sugestivos de EII. CU atípica es una nueva categoría formada por cinco fenotipos y refleja un fenotipo que debe ser tratado como CU. La EIInC es un diagnóstico de presunción después de la realización de la exploración endoscópica y el diagnóstico definitivo cuando se complete el estudio con la prueba de imagen.

difficile). La calprotectina fecal es un marcador muy sensible y poco específico de inflamación intestinal, con sensibilidad muy superior a cualquier marcador plasmático. Los marcadores serológicos de EII (ASCA, pANCA, anti-OmpC, etc.), aunque con relativa frecuencia son negativos, pueden ser útiles para diagnosticar EII en casos atípicos y para diferenciar EC de CU en pacientes con EIInC.

La endoscopia debe ser realizada por un gastroenterólogo infantil experimentado en la técnica y en la EII-P, bajo anestesia general o sedación profunda, empleando material apropiado a la edad y peso del paciente. Es obligado tomar al menos dos biopsias de cada uno de los tramos explorados, se observen o no lesiones macroscópicas. Los hallazgos endoscópicos deben estar perfectamente documentados en la historia clínica del paciente.

La entero-RM es actualmente la modalidad de imagen recomendada en el estudio inicial de pacientes con EC. Permite detectar lesiones en el intestino delgado, estimar la extensión de la inflamación y el grado de daño intestinal (fístulas, abscesos o estenosis). Se prefiere en lugar de la tomografía computerizada (TC) o del tránsito intestinal por su alta precisión diagnóstica y la ausencia de radiación ionizante. La RM pélvica se recomienda solo en aquellos pacientes con afectación perianal. La videocápsula endoscópica es la mejor alternativa a la entero-RM para estudiar el intestino delgado. Las principales ventajas son su capacidad para visualizar todo el intestino delgado, con un mínimo disconfort para el paciente, y la de detectar

lesiones mucosas con una sensibilidad superior a la de la entero-RM. La ecografía es una excelente herramienta para el despistaje de EII, pero, dada la variabilidad interobservador, debe ser completada con un estudio más sensible. En pacientes menores de dos años diagnosticados o con sospecha de EII debe descartarse una inmunodeficiencia.

CLASIFICACIÓN FENOTÍPICA DE LA ENFERMEDAD DE CROHN PEDIÁTRICA: CLASIFICACIÓN DE PARÍS

Tras una revisión exhaustiva llevada a cabo por un grupo de expertos en EII-P se propusieron modificaciones a la, por entonces vigente, clasificación de Montreal de EII. La evidencia pone de manifiesto que la enfermedad del tracto digestivo superior (L4 de Montreal) tiene implicación en el pronóstico según se afecte el esófago, estómago o duodeno (L4a de la clasificación de París) o el yeyuno (L4b de la clasificación de París). Asimismo, la clasificación de París distingue entre aquellos pacientes que debutan antes de los 10 años (A1a), entre los 10 y 17 años (A1b), los mayores de 17 años (A2) y los de más de 40 años (A3). Los pacientes más jóvenes suelen presentar una evolución de enfermedad diferente a aquellos diagnosticados durante la adolescencia o la edad adulta, y es en esta franja de edad (primeros años de vida) donde pueden debutar ciertas enfermedades monogénicas o trastornos inmunitarios con formas de presentación similares a la EC y que deberían entrar en el diagnóstico diferencial de la misma. La clasificación de París también permite que coexistan en un mismo paciente un fenotipo estenosante y fistulizante, bien a la vez o en diferentes momentos evolutivos (formas B2B3). El retraso de crecimiento es una complicación frecuente de la EC en niños. Este ítem no estaba recogido en las anteriores clasificaciones y fue recogido en la clasificación de París. En cuanto a la afectación perianal, el modificador p debe reservarse para aquellos casos donde se evidencian fístulas perianales, abscesos o úlceras en el canal anal (Tabla I).

ESTIMACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL BROTE DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

Para estimar la gravedad del brote de la enfermedad de Crohn puede utilizarse el wPCDAI (índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica) junto con marcadores inflamatorios serológicos y fecales, velocidad de crecimiento, grado de afectación perianal, densidad mineral ósea, hallazgos endoscópicos (SES-CD) y radiológicos. De todos los índices de actividad disponibles (PCDAI, abbrPCDAI, modPCDAI y wPCDAI), el wPCDAI es el actualmente recomendado (Tabla II), aunque no debe de ser lo único a tener en cuenta para clasificar la gravedad del brote.

El CDEIS (*Crohn's Disease Endoscopy Index of Severity*), y el SES-CD (*Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*), desarrollado para simplificar al CDEIS, se emplean para estimar la actividad endoscópica de la EC. Estos índices no han sido validados en niños. Debido a su alta correlación, las puntuaciones obtenidas de los diferentes índices de actividad pueden ser convertidas mediante la siguiente fórmula: CDEIS = 0,76 × SES-CD + 0,29. Se considera respuesta endoscópica cuando se constata un descenso > 50% en el SES-CD y remisión endoscópica cuando el SES-CD ≤ 2 (Tabla III).

TABLA I. Evolución de la clasificación de la enfermedad de Crohn.

	Roma (1991)	Viena (1998)	Montreal (2005)	París (2011)
Edad al diagnóstico	ND	A1 < 40 años A2 ≥ 40 años	A1 < 17 años A2 17-40 años A3 > 40 años	A1a: 0 y < 10 años A1b: 10 y < 17 años A2: 17-40 años A3 > 40 años
Localización	Estómago/duodeno Yeyuno Íleon Colon Recto Anal-perianal	L1: Íleon terminal +/- ciego L2: Colónica L3: Ileocolónica L4: TGI superior	L1: Íleon terminal +/- ciego L2: Colónica L3: Ileocolónica L4: TGI superior	L1: 1/3 distal del íleon +/- ciego L2: Colónica L3: Ileocolónica L4a: TGI proximal al ligamento de Treitz L4b: TGI distal al ligamento de Treitz y proximal al 1/3 distal del íleon
Comportamiento	Inflamatorio Fistulizante Estenosante	B1: No estenosante no penetrante B2: Estenosante B3: Penetrante	B1: No estenosante no penetrante B2: Estenosante B3: Penetrante p: Enfermedad perianal	B1: No estenosante no penetrante B2: Estenosante B3: Penetrante B2+B3: Ambos p: Enfermedad perianal
Afectación del crecimiento	ND	ND	ND	G0: No evidencia de retraso del crecimiento G1: Retraso de crecimiento
Extensión	Localizada (< 100 cm) Difusa	ND	ND	ND
Historia quirúrgica	Primaria Recurrente	ND	ND	ND

ND: no disponible; TGI: tracto gastrointestinal.

TABLA II. Índice ponderado de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (wPCDAI).

Historia de una semana de duración			
Dolor abdominal			
	0 = NO	10 = Leve, no interfiere con actividades	20 = Moderado/Grave: diario, de larga evolución, interfiere con las actividades, nocturno
Estado general, funcionamiento del paciente			
	0 = No limitaciones en las actividades normales	10 = Dificultad ocasional para mantener las actividades de sus pares	20 = Limitaciones muy frecuentes para mantener las actividades de sus pares
Deposiciones (por día)			
	0 = 0-1 líquidas sin sangre o no líquidas	7,5 = Hasta dos deposiciones al día semiformadas con pequeña cantidad de sangre o de 2-5 líquidas sin sangre	15 = Sangrado evidente en las deposiciones o ≥ 6 deposiciones líquidas o deposiciones nocturnas
Laboratorio			
VSG (mm/h)	0 = < 20	7,5 = 20-50	15 = > 50
Albúmina (g/dl)	0 = ≥ 3,5	10 = 3,1-3,4	20 = ≤ 3,0
Exploración física			
Peso (kg)	0 = Ganancia ponderal, peso estable, mantenido o perdido de forma voluntaria	5 = Peso mantenido o pérdida de peso involuntaria de 1-9%	10 = Pérdida de peso ≥ 10%
Enfermedad perianal	0 = Ninguna o tags indoloros	7,5 = 1 o 2 fístulas indoloras, con drenaje escaso y sin inflamación	15 = Fístulas activas, drenaje evidente, inflamación o abscesos
Manifestaciones extraintestinales: fiebre ≥ 38,5°C durante tres días en la última semana, artritis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso o uveítis			
0 = Ninguno	10 = 1 o más de los anteriores		
Puntos: 0-125. Remisión: < 12,5; leve: 12,5 – 40; moderado: > 40-57,5; grave: > 57,5.			

TRATAMIENTO

El objetivo fundamental del tratamiento de la EC pediátrica debe ser la obtención rápida y efectiva de la remisión y su mantenimiento a largo plazo, preservando el crecimiento y desarrollo del paciente. Esto implica la búsqueda de la denominada remisión profunda o total, incluida la curación histológica de las lesiones y el control estricto de los mecanismos inflamatorios. El tratamiento no debe limitarse a la desaparición de los síntomas, sino que debe perseguir también la normalización analítica, la resolución de las lesiones endoscópicas e histológicas y la normalización de las alteraciones obser-

TABLA III. Características de los índices de actividad endoscópica más comúnmente empleados en la EC.

Índice	Aplicabilidad	Variable	Puntuación
Índice de Rutgeerts[1]	Evaluación poscirugía EC	i0	Íleon distal normal
		i1	Menos de 5 lesiones aftoides en íleon distal
		i2	Más de 5 lesiones aftoides con mucosa normal entre las lesiones o áreas parcheadas de mayor tamaño o lesiones en la anastomosis ileocolónica
		i3	Ileítis aftosa difusa con mucosa inflamada de forma difusa
		i4	Úlceras grandes con mucosa difusamente inflamada o nódulos y/o estenosis
Índice de Rutgeerts modificado[1]	Evaluación poscirugía EC	i0	Íleon distal normal
		i1	Menos de 5 lesiones aftoides en íleon distal
		i2	Más de 5 lesiones aftoides con mucosa normal entre las lesiones o áreas parcheadas de mayor tamaño o lesiones en la anastomosis ileocolónica
		i2a	Lesiones limitadas a la anastomosis (incluyendo estenosis de la anastomosis)
		i2b	Más de 5 lesiones aftoides con mucosa normal entre las lesiones o áreas parcheadas de mayor tamaño (con o sin lesiones en la anastomosis)
		i3	Ileítis aftosa difusa con mucosa difusamente inflamada
		i4	Úlceras grandes con mucosa difusamente inflamada o nódulos o estenosis
CDEIS[2]	EC luminal	Ulceraciones profundas	12 si presentes, 0 si ausentes
		Ulceraciones superficiales	6 si presentes, 0 si ausentes
		Superficie afectada (cm VAS)	0-10 (como resultado de la transformación de la VAS representando un segmento completo ileocolónico)
		Superficie ulcerada (cm VAS)	0-10 (como resultado de la transformación de la VAS representando un segmento completo ileocolónico)
		Estenosis ulcerada	Sumar 3 si estenosis ulcerada en cualquier segmento, = 0 si no
		Estenosis no ulcerada	Sumar 3 si estenosis NO ulcerada en cualquier segmento, = 0 si no

.../...

TABLA III. *(Continuación)* Características de los índices de actividad endoscópica más comúnmente empleados en la EC.

Índice	Aplicabilidad	Variable	Puntuación
SES-CD[2]	EC luminal	Tamaño de las úlceras	0: No úlceras 1: Úlceras aftoides (Ø 0,1 a 0,5 cm) 2: Úlceras grandes (Ø 0,5 a 2 cm) 3: Úlceras muy grandes (Ø > 2 cm)
		Superficie ulcerada (%)	0: Ninguna 1: < 10% 2: 10-30% 3: > 30%
		Superficie afectada (%)	0: Ausencia de afectación 1: < 50% 2: 50-75% 3: > 75%
		Estenosis	0: Ninguna 1: Única, se puede sobrepasar con el endoscopio 2: Múltiple, se pueden sobrepasar con el endoscopio 3: No se pueden sobrepasar

[1]Solo valora el neoileon. [2]Valora la actividad de todos los segmentos del colon e íleon. VAS: escala analógica visual.

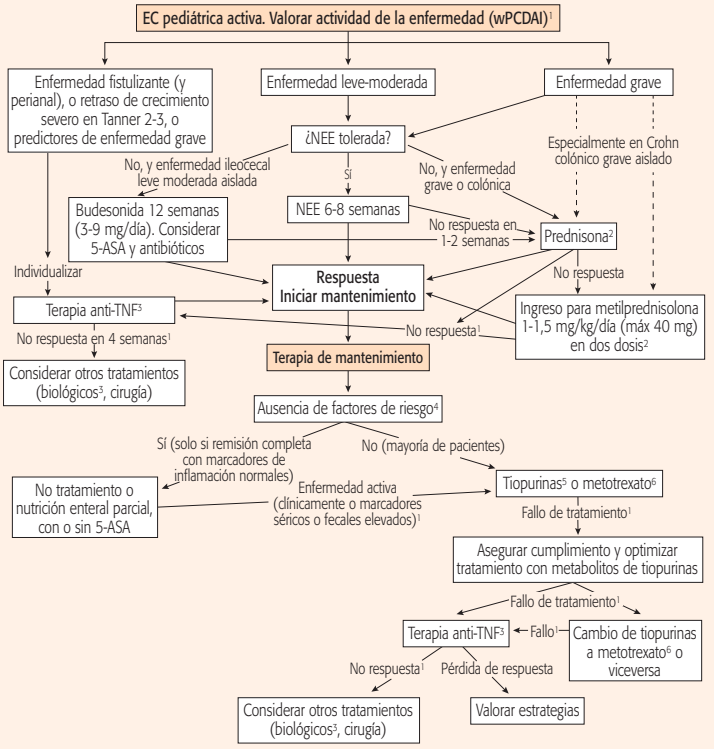
vadas mediante las técnicas de imagen del intestino delgado o en la región perianal. Este objetivo condicionará el abordaje terapéutico, que no se considerará efectivo si no logra alcanzar dichas metas.

Por otro lado, por la propia naturaleza de la enfermedad, será fundamental establecer las medidas adecuadas para un seguimiento cercano de la actividad de la misma, tratando de detectar de manera precoz y anticipatoria posibles recaídas. En este sentido se recomiendan controles periódicos mediante valoraciones clínicas y analíticas (tanto sanguíneas como en base a marcadores fecales como la calprotectina fecal), radiológicas o incluso endoscópicas. La detección de nuevos brotes de actividad, incluso subclínicos, permitirá la toma precoz de medidas terapéuticas, lo que debería contribuir a un control más efectivo de la enfermedad.

En el año 2014 se publica el primer consenso ECCO-ESPGHAN específico sobre el tratamiento de la enfermedad de Crohn pediátrica, cuyo esquema general aparece resumido en la Figura 2.

Los puntos básicos del mismo incluyen:

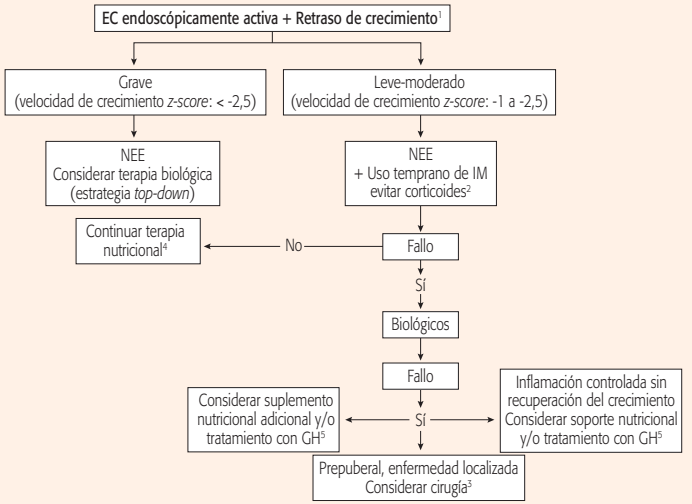
- El posicionamiento claro de la nutrición enteral exclusiva (NEE) como terapia de elección en la inducción de la remisión en todos los pacientes con EC luminal, independientemente de la localización y extensión de la afectación. Se recomienda el uso de fórmulas poliméricas, por vía oral o si fuera necesario mediante sonda nasogástrica, durante al menos 6-8 semanas, evaluando la respuesta a las dos semanas, en ausencia de la cual debería plantearse un tratamiento alternativo. Recientemente se ha publicado la experiencia en el uso de una dieta de exclusión específica (denominada *Crohn's Disease Exclusion Diet* –CDED–) conjuntamente



1. Considerar: síntomas secundarios a estenosis, síndrome de intestino irritable, intolerancia a la lactosa, infección (Clostridium difficile y Citomegalovirus), diagnóstico erróneo, efectos secundarios de la medicación, síndrome de sobredesarrollo bacteriano y diarrea colerética. 2. La dosis de prednisona/prednisolona (1-1,5 mg/kg/día hasta dosis máxima de 40 mg) debe disminuirse progresivamente hasta la suspensión en las siguientes 10 semanas. 3. En aquellos casos con fallo primario a anti-TNF, el cambio a otro anti-TNF se asocia a menos tasa de éxito. 4. Los pacientes de alto riesgo son aquellos con enfermedad perianal, retraso grave del crecimiento, ulceraciones profundas en endoscopia, enfermedad extensa y necesidad de tratamiento esteroideo en el primer brote. 5. Azatioprina (2-2,5 mg/kg/día) o 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/día). Inicio del efecto 8-14 semanas. La medición de la actividad de la TPMT y de la 6-MMP y 6-TGN pueden ayudar a optimizar la dosis de tiopurínicos. 6. La dosis de metotrexato es de 15 mg/m² (máximo 25 mg/día). La administración subcutánea es tan efectiva como la intramuscular. No hay datos suficientes para recomendar el tratamiento oral. Debe prescribirse ácido fólico oral para evitar efectos secundarios. Se requiere monitorización frecuente de enzimas hepáticas. Después de alcanzar la remisión (momento de inicio de acción entre 2-3 meses), la dosis de metotrexato puede reducirse un 40%. NEE: nutrición enteral exclusiva.

FIGURA 2. Tratamiento de la EC pediátrica.

con nutrición enteral parcial con fórmula polimérica en la EC luminal leve-moderada. Dicha dieta se basa en la exclusión inicial de componentes con acción sobre el microbioma y la permeabilidad intestinal, y la adición progresiva de alimentos hasta llegar a una dieta de mantenimiento. Los resultados iniciales de esta nueva estrategia terapéutica muestran tasas de remisión comparables a las de la NEE en niños y adultos con EC luminal leve-moderada, incluso en pacientes tras fracaso a otros tratamientos farmacológicos. Adicionalmente, se observa una mejor aceptación y adherencia a la misma, al constituir una opción más variada y menos limitante.



1. El retraso de crecimiento grave se considera un factor predictivo de mal pronóstico. El fallo de crecimiento en la EC se define en términos de velocidad de crecimiento durante los últimos 6-12 meses, en forma de desviación estándar (z-scores). 2. Los corticoides se deben evitar por su efecto negativo sobre el crecimiento y la degradación de proteínas. 3. La cirugía puede ser una opción para la enfermedad localizada, sobre todo en el paciente con retraso del crecimiento grave y con fallo de tratamiento a inmunomoduladores y terapia biológica. La resección quirúrgica debería realizarse antes de la pubertad para aumentar la posibilidad de la recuperación del crecimiento. 4. En pacientes de bajo riesgo en remisión, los cursos intermitentes de NEE o NEP pueden ser beneficiosos para el crecimiento. 5. Debido al poco conocimiento del beneficio de la hormona de crecimiento (GH) sobre el crecimiento lineal, se podría considerar en pacientes muy seleccionados
NEE: nutrición enteral exclusiva; IM: inmunomoduladores.

FIGURA 3. EC pediátrica asociada a retraso de crecimiento.

- La limitación del uso de esteroides sistémicos para aquellos casos con enfermedad luminal de presentación moderada-grave en los que la NEE no sea factible, y nunca como tratamiento de mantenimiento. La budesonida de liberación ileal se contempla como una alternativa a los esteroides clásicos en las formas ileocecales leve-moderadas.
- La indicación de iniciar un tratamiento de mantenimiento inmunosupresor (tiopurinas o metotrexato) desde las fases iniciales de la enfermedad, con el fin de prevenir posibles recaídas posteriores tras la inducción con NEE y por su efecto ahorrador de esteroides, especialmente en aquellos casos con factores de riesgo de mala evolución.
- La indicación de fármacos biológicos anti-TNF para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC luminal crónicamente activa pese al tratamiento inmunosupresor, en enfermedad corticorresistente y como primera opción los casos de enfermedad fistulizante perianal activa, de manera combinada con la intervención quirúrgica apropiada. Asimismo, por primera vez se contempla la posibilidad de utilizar dichos fármacos como tratamiento primario en pacientes seleccionados con factores de alto riesgo de mala evolución [retraso grave de crecimiento en pacientes con Tanner 2-3, enfermedad panentérica (L3L4), úlceras colónicas profundas, osteoporosis grave o enfermedad estenosante y/o penetrante]. En la Figura 3 aparecen las recomendaciones específicas para los

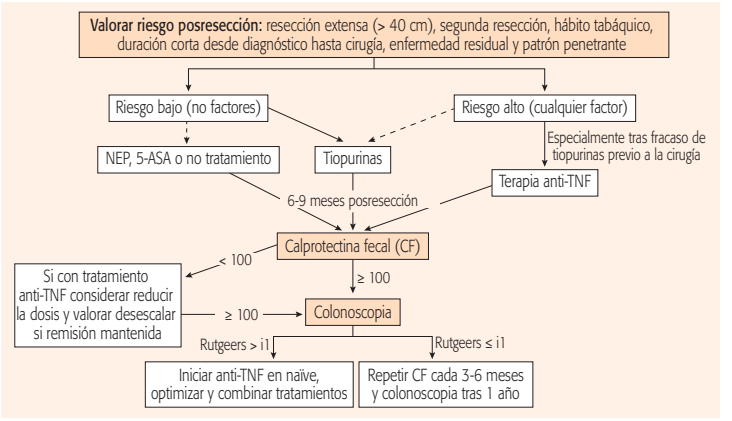


FIGURA 4. Algoritmo terapéutico para la prevención de la recurrencia postquirúrgica en la enfermedad de Crohn pediátrica.

casos con importante retraso de crecimiento, donde tendría especial indicación dicho tratamiento primario con anti-TNF.

- La recomendación de paso a monoterapia a partir de los seis meses desde el inicio de terapia combinada (inmunosupresores y anti-TNF), una vez verificada la curación mucosa e individualizando en cada caso la terapia de mantenimiento posterior más adecuada, de cara a minimizar los riesgos de la modificación inmunológica prolongada.
- La indicación de cirugía (resección selectiva y limitada del tramo afecto) en pacientes con enfermedad refractaria ileal de segmento corto, en aquellos casos con estenosis que no responden a anti-TNF, o en pacientes con enfermedad limitada crónicamente activa sin respuesta al tratamiento médico.
- La recomendación de establecer o continuar tratamiento de mantenimiento tras la cirugía en aquellos casos que la hayan requerido, bien por complicaciones subsidiarias de la misma o por falta de respuesta a los tratamientos médicos. En la Figura 4 se presenta la propuesta del grupo de Oporto de la ESPGHAN para la profilaxis posquirúrgica.
- La recomendación general de mantener los tratamientos inmunosupresores o biológicos a medio-largo plazo, individualizando aquellos casos en los que pudiera ser posible la suspensión, siempre tras comprobación de la curación mucosa, tras un planteamiento de los riesgos/beneficios de dicha medida con paciente y familia, y recomendablemente nunca antes de finalizada la pubertad.
- La racionalización de otras terapias clásicamente utilizadas en la EC y cuya efectividad se ha demostrado limitada a escenarios clínicos concretos, como es el caso de los salicilatos en las formas colónicas leves o los antibióticos como coadyuvantes en la enfermedad perianal para eliminar el componente abscesificado (metronidazol 10-20 mg/kg/día; ciprofloxacino 20 mg/kg/día, ciclos de 2-3 meses), o en las complicaciones sépticas en las formas complicadas (B2, B3, B2-B3 según la clasificación de París).

Pese a que en el momento de aparición de estas guías (cuya revisión está prevista que salga publicada a lo largo del año 2020) el uso de otros tratamientos biológicos no

estaba aprobado en niños y adolescentes, en los últimos años se han publicado series cortas (en su mayoría retrospectivas) que muestran la eficacia de otros fármacos ya de uso rutinario en adultos (vedolizumab, ustekinumab) en pacientes pediátricos con fracaso previo a los fármacos anti-TNF, si bien en la actualidad carecemos de estudios diseñados específicamente para demostrar su utilidad en escenarios concretos en la EC pediátrica. En la Tabla IV se muestran las características de ambos fármacos para su uso compasivo en caso de fracaso o contraindicación de fármacos previos en el paciente pediátrico.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Vacunas

El estado vacunal de los pacientes afectos de EII debe ser revisado y, en caso necesario, actualizado periódicamente. Se recomienda evitar las vacunas de virus vivos en los lactantes menores de seis meses cuyas madres han recibido tratamiento biológico durante la gestación. De forma ideal, los pacientes recién diagnosticados en los que se prevea que no va a ser necesario tratamiento inmunosupresor en las siguientes tres semanas deben recibir las vacunas de virus vivos (triple vírica y varicela); en este punto es especialmente relevante el tratamiento del brote con NEE. En aquellos casos sin historia clara de varicela puede ser útil la determinación de anticuerpos vacunales. Si el paciente se encuentra en tratamiento inmunosupresor, las vacunas vivas no pueden administrarse hasta pasados tres meses desde su finalización. Los convivientes deben actualizar su estado vacunal, aunque no hay datos del impacto de esta medida en el riesgo de contagio. Se recomienda la vacunación anual antigripal a los pacientes y sus contactos. Es asimismo recomendable la vacunación frente al virus del papiloma humano, aunque se encuentren bajo tratamiento inmunomodulador o con anti-TNF.

Tratamiento inmunosupresor

En la Tabla IV se expone la información más relevante de los fármacos empleados en el tratamiento de la EC pediátrica.

RESUMEN

La EC es una EII crónica que puede afectar de forma segmentaria y transmural a cualquier parte del tracto digestivo. Es un proceso crónico y evolutivo, con periodos de actividad y periodos de remisión. En los últimos años se ha visto un aumento en la incidencia de la EII-P, principalmente a expensas de la EC. El inicio de los síntomas en la EC es más insidioso que en la CU y la clínica va a depender de la localización de la afectación. La repercusión en el crecimiento y el desarrollo puberal es una de sus características diferenciales más importantes. Su correcto diagnóstico implica un alto índice de sospecha por parte de todos los niveles de atención pediátrica. Establecer un diagnóstico precoz, basado en los criterios de Oporto, es fundamental para intentar minimizar todos los efectos indeseables que puede causar la enfermedad sobre el paciente pediátrico. En cuanto al tratamiento en la EC pediátrica, la NEE está recomendada como terapia de primera línea para inducir la remisión en niños con fase activa de su enfermedad. Los tratamientos para el mantenimiento de la remisión pasan por el uso precoz de inmunomoduladores

TABLA IV. Consideraciones especiales de los fármacos empleados en la EC pediátrica.

Fármaco	Mecanismo de acción	Evaluación de respuesta	Dosis	Vía	Consideraciones previas al tratamiento	Monitorización
Esteroides sistémicos (prednisona)	Supresión crecimiento y diferenciación linfocitos B y T Inhibición de secreción de citocinas Inhibición de la presentación de antígenos por el monocito	Valorar respuesta a la semana del inicio	1-1,5 mg/kg/día (dosis única mañana; máximo 40 mg)	v.o./i.v.	Evitar en niños con retraso importante del crecimiento o con disminución marcada de la densidad mineral ósea	Mantener dosis máxima 4 semanas y reducir posteriormente de manera gradual hasta suspensión en no más de 8-10 semanas
Budesonida de liberación ileal	Mismo mecanismo de acción que esteroides sistémicos pero con menor efecto sistémico (metabolismo de primer paso hepático importante)	Valorar respuesta a la semana del inicio	9 mg/día	v.o.	Valorar individualizadamente en niños con contraindicación de esteroides sistémicos	Vigilancia de efectos adversos de esteroides (no exenta de riesgo)
Tiopurínicos	Inhibición síntesis de purinas Apoptosis linfocitos T $CD4^+$	6 meses	Azatioprina: 2-2,5 mg/kg Mercaptopurina: 1-1,5 mg/kg	v.o.	Actividad de TPMT Estado vacunal	Hemograma, perfil hepático, amilasa/lipasa 6-MMP 6-TGN
Metotrexato	Inhibición de DHFR Inhibición síntesis citocinas y eicosanoides proinflamatorios	16 semanas	15 mg/m^2 (máx. 25 mg/día) Tras remisión 10 mg/m^2 (máx. 15 mg/día)	i.m./s.c.	Ajuste de dosis según función renal Estado vacunal	Hemograma Perfil hepático

.../...

TABLA IV. *(Continuación)* Consideraciones especiales de los fármacos empleados en la EC pediátrica.

Fármaco	Mecanismo de acción	Evaluación de respuesta	Dosis	Vía	Consideraciones previas al tratamiento	Monitorización
Infliximab (IFX)	Efecto anti-TNF-α	12 sem	IFX I: 5 mg/kg/dosis (0-2-6 sem) M: 5 mg/kg/dosis/8 sem	i.v.	Despistaje de infección tuberculosa Estado vacunal	Niveles plasmáticos del fármaco y de anticuerpos
Adalimumab (ADA)			ADA > 40 kg: I: 160-80-40 mg (0,2 y 4 sem). M: 40 mg/2 sem ≤ 40 kg: I: 80-40-40 (0, 2 y 4 sem) M: 40 mg/2 sem	s.c.	Serología VHB, VHC, VIH, CMV	
Vedolizumab	Anticuerpo monoclonal anti-integrina α4β7	14 semanas (valorar necesidad de acción puente)	I: 6 mg/kg/dosis máx 300 mg/dosis (0-2-6 sem) M: 6 mg/kg/dosis/8 sem En pacientes < 30 kg calcular dosis por superficie corporal: 177 mg/m²/dosis	i.v.	Despistaje de infección tuberculosa Estado vacunal	Niveles plasmáticos del fármaco y de anticuerpos Menor riesgo de inmunogenicidad que los fármacos anti-TNF-α
Ustekinumab	Anticuerpo monoclonal anti-interleucinas 12-23	8-12 sem	I: primera dosis i.v. • ≤ 55 kg: 260 mg • > 55 kg a ≤ 85 kg: 390 mg • > 85 kg: 520 mg M: subcutáneas 90 mg c/8-12 semanas en función de respuesta	i.v. s.c.	Despistaje de infección tuberculosa Estado vacunal	Niveles plasmáticos del fármaco y de anticuerpos Menor riesgo de inmunogenicidad que los fármacos anti-TNF-α

sem: semanas; I: inducción; M: mantenimiento; 6-MMP: 6 metilmercaptopurina; 6-TGN: 6 tioguanina; DHFR: dihidrofolato reductasa; v.o.: vía oral; i.v.: intravenosa; i.m.: intramuscular; s.c.: subcutánea.

y la terapia biológica. Como consecuencia de la idiosincrasia del paciente pediátrico, es importante que estos pacientes sean tratados en Unidades de Gastroenterología Pediátrica por personal específicamente formado y constituido como equipo multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

- Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. Gastrointest Endosc. 2004; 60: 505-12.
- IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis-the Porto criteria. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005; 4: 1-7.
- Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. Inflamm Bowel Dis. 2011; 17: 1314-21.
  La modificación de los clásicos criterios de Montreal (criterios de París) constituye una aproximación mucho más acertada a las formas de presentación de la enfermedad en la edad pediátrica, al contemplar una serie de fenotipos específicos de esta edad, relevantes desde los puntos de vista diagnóstico, terapéutico y pronóstico.
- Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 58: 795-806.
  La revisión de los criterios diagnósticos de la enfermedad intestinal pediátrica constituye una adecuada actualización en cuanto a las técnicas diagnósticas disponibles, incluyendo además la descripción pormenorizada de las diferentes formas de presentación de la misma y los esquemas de diagnóstico diferencial específicos para la edad pediátrica.
- Martín de Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez Gómez MJ, Medina E. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): The SPIRIT registry. Inflam Bowel Dis. 2013; 19(1): 73-80.
- Prieto Bozano, G. Manifestaciones digestivas de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. En: Sánchez Sánchez C (ed.). Enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría. Madrid: Ergon; 2013. p. 55-61.
- Regueiro MD. Management and prevention of postoperative Crohn's disease. Gastroenterol Hepatol. 2011; 7: 170-2.
- Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohn's Colitis. 2014; 8: 1179-207.
  Primer consenso conjunto entre las dos sociedades científicas (ESPGHAN y ECCO) que contempla las peculiaridades de la enfermedad de Crohn del niño y del adolescente a la hora de establecer el algoritmo terapéutico más adecuado, basándose en la evidencia disponible en población pediátrica. Actualmente se encuentra en periodo de revisión y se espera que la actualización salga publicada a lo largo del año 2020.
- Turner D, Griffiths AM, Walters TD, Seah T, Markowitz J, Pfefferkorn M, et al. Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions. Inflamm Bowel Dis. 2012; 18: 55-62.
- Vernier-Masouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. Gastroenterology. 2008; 135: 1106-13.

Enfermedad inflamatoria intestinal: colitis ulcerosa y enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada

A. Rodríguez Martínez, M. Velasco Rodríguez-Belvís, V.M. Navas López

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) es un proceso inflamatorio crónico de la mucosa del colon, a la que afecta de forma continua desde el recto en extensión variable. Es una de las entidades que constituye la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), y su evolución es crónica, pudiendo alternar periodos de actividad con otros de remisión.

Etiología

La predisposición genética, determinados factores ambientales, la microbiota intestinal y una respuesta inmune anómala a esta son los elementos que, combinados en un determinado paciente, provocan la EII. Sin embargo, aún no se conoce del todo bien cómo se produce esta interacción.

La CU es una enfermedad compleja, poligénica y de penetrancia variable. La carga genética parece menor que para la enfermedad de Crohn (EC). Se estima que el riesgo de padecer una EII cuando un padre tiene una CU es del 6,2%, mientras que si tiene una EC es del 9,2%. Cuando ambos padres tienen una EII el riesgo aumenta al 30%. Fenotípicamente los hijos tienen más probabilidad de reproducir el tipo de EII de sus padres. La concordancia en gemelos monocigóticos para la CU es del 10%, y para dicigóticos del 3%.

Existen factores ambientales que pueden colaborar en la etiopatogenia de la enfermedad, desencadenar brotes, o comportarse como factores protectores. La lactancia materna es un factor protector de EII, probablemente por modulación beneficiosa de la flora colónica. Otros factores protectores de padecer CU son la apendicectomía y el tabaquismo, que curiosamente se relaciona con un mejor pronóstico de la enfermedad. Por el contrario, la toma de antibióticos en el periodo neonatal se ha relacionado con casos de CU de debut precoz, y las infecciones gastrointestinales y el estrés son factores ambientales que pueden desencadenar brotes.

Incidencia

Se estima que entre el 15 y el 20% de los casos de CU debutan en la edad pediátrica, y la incidencia de la misma varía según la localización geográfica, siendo entre 1 y 4/100.000 habitantes/año en la mayoría de las regiones de Europa y Norteamérica. La incidencia de la CU está aumentando considerablemente en las últimas décadas; en España, por ejemplo, se ha duplicado entre 1996 y 2009 (0,39 a 0,88/100.000 habitantes/año).

Clasificación de París

La CU pediátrica se clasifica atendiendo a los criterios de la clasificación de París, según extensión y gravedad. Según la longitud de colon afecto, se subdivide en proctitis

(E1), cuando afecta exclusivamente al recto; colitis izquierda (E2) hasta ángulo esplénico; colitis extensa (E3) hasta ángulo hepático, y pancolitis (E4) cuando la afectación sobrepasa el ángulo hepático. Se clasifica como S1 si alguna vez ha presentado un brote grave (PUCAI ≥ 65) o S0 cuando nunca lo ha presentado.

SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

A diferencia de la EC, en la CU las manifestaciones clínicas suelen ser más floridas. La sintomatología depende de la extensión y la gravedad del brote, siendo los síntomas cardinales las deposiciones diarreicas y la rectorragia. La forma más habitual de presentación consiste en una diarrea mucosanguinolenta que se suele acompañar de dolor abdominal cólico, síntomas de urgencia defecatoria y, cuando la afectación es más grave o extensa, de sintomatología general: astenia, anorexia, fiebre o pérdida de peso.

Se consideran signos de gravedad la fiebre elevada, la afectación del estado general, la distensión abdominal, el timpanismo y el dolor a la palpación abdominal. Puede manifestarse como una colitis fulminante con más de seis deposiciones al día, con sangre abundante, anemia, hipoalbuminemia, alteraciones hidroelectrolíticas, fiebre y taquicardia. El abdomen puede estar distendido y doloroso a la palpación y esta forma puede evolucionar a un cuadro de megacolon tóxico. Tanto la colitis grave como el megacolon tóxico presentan un alto riesgo de perforación, sepsis y hemorragia masiva. Al igual que en la EC, la prevalencia de las manifestaciones extradigestivas es variable. Las más frecuentes son articulares, mucocutáneas, oculares, hepatobiliares y urinarias, y en ocasiones pueden preceder a las manifestaciones digestivas.

A pesar de que la clínica es bastante florida y la rectorragia alarmante para el paciente, se suele tardar semanas en diagnosticar la CU desde el inicio de los síntomas debido fundamentalmente a su parecido con las enterocolitis infecciosas, con las que se confunde en la mayoría de los casos. El principal diagnóstico diferencial de la CU es, por tanto, la enterocolitis invasiva, con una sintomatología muy parecida, y siendo incluso a veces el debut de la CU desencadenado por una infección gastrointestinal.

Otras entidades con características similares a la CU son la colitis alérgica, las colitis de las vasculitis sistémicas (púrpura de Schönlein-Henoch, lupus, etc.), la enterocolitis de la enfermedad de Hirschsprung, la úlcera rectal solitaria o la patología neoplásica del colon (linfomas).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Aunque la historia clínica y la exploración física siguen siendo piezas fundamentales para el diagnóstico de la CU, las pruebas complementarias disponibles actualmente suponen una herramienta imprescindible para lograr una mayor precisión en el diagnóstico y en el seguimiento de la enfermedad.

Pruebas de laboratorio

Ante la sospecha de un debut o un brote de EII y, en particular, de CU, se debe descartar una infección gastrointestinal antes de realizar pruebas más invasivas (se debe realizar coprocultivo, determinación de parásitos y toxina de *Clostridium difficile* en todos los casos). El examen sanguíneo, al diagnóstico y en el seguimiento, debe-

ría incluir un hemograma completo, ionograma, albúmina, función hepática, función renal, metabolismo del hierro y, al menos, dos marcadores biológicos de inflamación. Los biomarcadores fecales (calprotectina y lactoferrina) son más sensibles que los serológicos (PCR y VSG). Otros marcadores serológicos, como los anticuerpos pANCA, tienen una sensibilidad muy baja, aunque pueden tener su utilidad en el diagnóstico diferencial con otros tipos de EII.

Endoscopia con toma de biopsias

La endoscopia digestiva alta y baja son las técnicas fundamentales para el diagnóstico y clasificación de la CU, ya que permite la visualización directa del tracto digestivo y la toma de biopsias para estudio histológico. Debe incluir la exploración del íleon y de tramos digestivos altos, independientemente de que los hallazgos iniciales sugieran una CU. Todas las zonas exploradas deben ser biopsiadas presenten o no lesiones macroscópicas. Los hallazgos histológicos serán muchas veces inespecíficos, especialmente en fases iniciales de la enfermedad. A lo largo de su vida, los pacientes con EII precisarán múltiples endoscopias, por lo que la realización de estas debe restringirse a las situaciones en las que, ante un posible brote de la enfermedad, se sospeche un cambio en la localización o extensión, se plantee un cambio terapéutico relevante o interese documentar la curación mucosa después de un tratamiento. Solo en presencia de un megacolon tóxico o ante la sospecha de un cuadro obstructivo o una perforación intestinal se contraindicaría de forma absoluta la realización de estas exploraciones.

Pruebas de imagen

Permiten establecer la extensión, localización y gravedad de la enfermedad, y son especialmente útiles en la sospecha de EC, en pacientes en los que no se visualizó el íleon en la colonoscopia, en pacientes con CU pero con una presentación atípica y en pacientes con EII no clasificada (EIInC). De todas las disponibles, la enteroRM se ha establecido como la prueba de elección, especialmente en el estudio del intestino delgado y en la presencia de lesiones extraintestinales, como fístulas y abscesos, por lo que su papel en el manejo de la CU es más discreto. La ecografía abdominal es una técnica barata, no invasiva y muy accesible que también puede ofrecer información muy útil. El empleo del doppler y contrastes orales no absorbibles han aumentado su sensibilidad. Su rendimiento, no obstante, dependerá estrechamente de la experiencia del radiólogo. Hallazgos como un aumento en el grosor de la pared del colon (> 3 mm), un incremento en su vascularización, una pérdida de la estratificación normal de la pared intestinal o una desaparición de las haustras son muy sugerentes. La radiografía simple de abdomen se limita básicamente a descartar la presencia de complicaciones, tales como una obstrucción o una perforación intestinal o un megacolon tóxico. La tomografía computarizada (TC) solo está indicada en casos seleccionados, generalmente para descartar complicaciones. La realización de un tránsito intestinal con contraste o un enema opaco ya no se contempla en los protocolos diagnósticos actuales. El inconveniente principal del tránsito baritado y del enema opaco es su menor sensibilidad y su elevada dosis de radiación, asunto de especial importancia en el paciente pediátrico.

DIAGNÓSTICO DE CU. CRITERIOS DE OPORTO

El diagnóstico de la EII pediátrica se basa en un consenso de expertos de la ESPGHAN celebrado en el año 2004 (Criterios de Oporto) y revisados en el año 2014. El diagnóstico de EII pediátrica se debe realizar con la conjunción de una historia clínica, exploración física y datos de laboratorio compatibles, a los que hay que sumar la realización de un estudio endoscópico completo que incluya una ileocolonoscopia y una endoscopia digestiva alta y una prueba de imagen del intestino delgado. La intubación ileal y la gastroscopia permiten diagnosticar la EC en casos de pancolitis. Todas las zonas exploradas deben ser biopsiadas presenten o no lesiones macroscópicas. En los pacientes con sospecha de EC o con EIInC debe realizarse un estudio de imagen del intestino delgado, preferiblemente la enteroRM, o la videocapsuloendoscopia (VCE) como alternativa. Habría que evitar, debido a su alta radiación, la realización de TC y, debido a su baja rentabilidad diagnóstica y alta tasa de radiación, el tránsito intestinal y el enema opaco.

Diagnóstico de CU. Formas típicas y atípicas

El diagnóstico definitivo de CU se basa en la identificación endoscópica e histológica del fenotipo típico (aunque no patognomónico) de CU, excluyendo EC y colitis infecciosas, o en la identificación de uno de los fenotipos atípicos descritos que es preciso conocer para la adecuada caracterización de la CU (Tabla I).

Enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada

Los pacientes con EIInC representan aproximadamente el 5-10% de la EII pediátrica, sin haberse constatado una disminución en su incidencia pese a la mejoría de los procedimientos diagnósticos. La tasa de EIInC es aún mayor en formas de EII de aparición muy temprana. La sistemática diagnóstica es muy importante, permitiendo disminuir los casos de EIInC. Cabe señalar que la EIInC no es el resultado de una clasificación errónea de la EII, sino que sugiere un solapamiento dentro del espectro de fenotipos entre la CU y la colitis de Crohn. Se recomienda una reevaluación sistemática de estos pacientes cuando haya que realizar cambios sustanciales en el tratamiento. El tratamiento de la EIInC se asemeja al de la CU y se recomienda también el empleo del PUCAI como índice de actividad.

ÍNDICES DE ACTIVIDAD

Su empleo pretende hacer una valoración objetiva de la actividad de la enfermedad en cada momento, convirtiéndose en una herramienta útil para la toma de decisiones terapéuticas y para valorar la respuesta al tratamiento administrado. En pediatría, el índice de actividad clínico más aceptado es el Índice de Actividad de la Colitis Ulcerosa en Pediatría (PUCAI), publicado por Turner y cols. en 2007 (Tabla II). Incluye exclusivamente parámetros clínicos (dolor abdominal, número y consistencia de las deposiciones, sangre en heces, deposiciones nocturnas y repercusión sobre actividad) sin necesidad de pruebas de laboratorio o endoscopia. Ha demostrado una excelente correlación con otros índices de actividad, clínicos y endoscópicos. En cuanto a los índices endoscópicos, se han llevado a cabo varios intentos para unificar

TABLA I. Formas de presentación clínica de la CU.

Forma de presentación	Características endoscópicas	Características histológicas
Típica		
	Afectación continua desde recto hasta una extensión variable de colon	Distorsión arquitectural, infiltrado linfoplasmocitario basal, metaplasia de células de Paneth, abscesos crípticos, afectación distal más grave, ausencia de granulomas
Atípica		
Preservación rectal	No afectación macroscópica (o afectación leve en comparación con otros fragmentos del colon proximal) de recto ni rectosigma	Similar a la forma típica
Enfermedad de corta evolución	Afectación continua desde el recto, puede tener preservación del recto	Inflamación focal, ausencia de cronicidad y de distorsión de la arquitectura
Parche en el ciego	Afectación del lado izquierdo que se inicia en el recto con área de afectación del ciego, apariencia normal entre las dos zonas	Similar a la forma típica
Afectación de tracto digestivo superior	Erosiones o pequeñas úlceras en el estómago (ni serpiginosas ni lineales)	Gastritis focal o difusa, no granulomas (excepto granulomas pericriptal)
CU grave aguda	Afectación continua de inicio en el recto	Pueden encontrarse úlceras profundas o inflamación transmural. Úlceras en V. Ausencia de agregados linfoides
Ileítis por reflujo	Afectación continua de la inflamación macroscópica desde el ciego hasta el íleon más distal. Con frecuencia, pancolitis	Infiltrado inflamatorio inespecífico en íleon, en ausencia de granulomas, úlceras, estenosis y empedrado

Tomado de: Levine A, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 58: 795-806.

criterios de valoración endoscópica. El más usado clásicamente ha sido el *subíndice endoscópico del índice de Mayo,* orientado a pacientes adultos y sin una adecuada validación para pediatría. Este índice cuantifica la presencia de ciertas alteraciones en la mucosa colónica y delimitan distintos grados de actividad según el aspecto endoscópico, asignando una puntuación en una escala de 1 a 4 (Tabla III). En el año 2012, Travis y cols. proponen un nuevo índice unificado, actualmente validado en adultos, que pretende delimitar objetivamente la descripción de las distintas lesiones y su intensidad. Este índice, el índice de gravedad endoscópico para la colitis ulcerosa (UCEIS), valora tres variables (patrón vascular, sangrado mucoso y presencia de erosiones o úlceras), con una puntuación definida según la intensidad de cada alteración (Tabla III). Ambos

TABLA II. Índice de actividad de la CU pediátrica (PUCAI).

Variables		Puntos
Dolor abdominal	Sin dolor	0
	Dolor que puede ser ignorado	5
	Dolor que no puede ser ignorado	10
Sangrado rectal	Ausente	0
	Pequeño sangrado en < 50% de deposiciones	10
	Pequeño sangrado en la mayoría de las deposiciones	20
	Sangrado abundante (> 50% de las deposiciones)	30
Consistencia de la mayor parte de las deposiciones	Formadas	0
	Parcialmente formadas	5
	Líquidas	10
Número de deposiciones en 24 horas	0-2	0
	3-5	5
	6-8	10
	> 8	15
Deposiciones nocturnas (cualquier episodio que despierte)	Ausentes	0
	Presentes	10
Grado de actividad	Sin limitación de actividad	0
	Limitación ocasional de la actividad	5
	Restricción importante de la actividad	10

Suma total PUCAI (0-85)
< 10 remisión; 10-34 actividad leve; 35-64 actividad moderada; ≥ 65 brote grave

Tomado de: Turner D, et al. Gastroenterology. 2007; 133: 423-32.

índices de actividad endoscópica, Mayo y UCEIS, están siendo validados en niños y no solo para formas localizadas, contemplando también su valor en las pancolitis. Los índices histológicos cuantifican las alteraciones de la mucosa asociadas con actividad inflamatoria desde un punto de vista microscópico. Tienen peor correlación con los anteriores y no hay ninguno que se haya aceptado de forma generalizada. Los cuestionarios de calidad de vida que se emplean en pacientes con EII pretenden cuantificar la repercusión de la enfermedad en este aspecto. El cuestionario pediátrico específico más utilizado que ha demostrado su validez en pacientes con EII es el *IMPACT III*, publicado en 2002 por Otley y cols.

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento de la CU es inducir y mantener un estado prolongado de remisión libre de esteroides y prevenir las recaídas con un adecuado tratamiento de mantenimiento.

Definiciones

Se considera ***respuesta*** cuando el PUCAI desciende ≥ 20 puntos con respecto al basal. Se alcanza la ***remisión*** cuando el PUCAI es inferior a 10 y es equivalente, en

TABLA III. Índices de gravedad endoscópica (índice de Mayo y UCEIS).

Variables	Definiciones
Índice de Mayo	
- Mayo 0	Mucosa normal con patrón vascular conservado
- Mayo 1	Disminución del patrón vascular, eritema, friabilidad leve
- Mayo 2	Ausencia de patrón vascular, eritema marcado, friabilidad, erosiones
- Mayo 3	Sangrado espontáneo, úlceras
UCEIS (puntúa el área con mayor gravedad en la rectosigmoidoscopia)	
Patrón vascular	
Normal (1)	Patrón vascular normal con arborización de capilares claramente definida o borrosidad o pérdida parcheada de capilares marginales
Obliteración parcheada (2)	Patrón vascular con obliteración parcheada
Obliteración completa (3)	Patrón vascular con obliteración completa
Sangrado	
Ninguno (1)	No sangrado visible
Mucoso (2)	Alguna gota o hebra de sangre coagulada en la superficie de la mucosa, que desaparece con el lavado
Luminar leve (3)	Sangre escasa en la luz intestinal
Luminar moderado-grave (4)	Sangre franca en la luz intestinal, o visión de sangrado activo de mucosa tras lavado, o sangrado activo en mucosa hemorrágica
Erosiones o úlceras	
Ninguna (1)	Normal, no erosiones
Erosiones (2)	Mínimos defectos de la mucosa (≤ 5 mm) o color blanco-amarillo de borde aplanado
Úlceras superficiales (3)	Defectos de mucosa > 5 mm, levemente cubiertas de fibrina, pero superficiales
Úlceras profundas (4)	Defectos de mucosa profundos y excavados, con borde ligeramente elevado
Suma total: 0-1 remisión; 2-4 actividad leve; 5-6 actividad moderada; 7-8 actividad grave	

Tomado de: Oliva S, et al. Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67(3): 414-30.

términos prácticos, a la completa resolución de los síntomas. Se entiende por ***recaída*** el reinicio de síntomas de CU junto con hallazgos endoscópicos compatibles en un paciente que había alcanzado la remisión clínica. Se define ***corticodependencia*** en dos situaciones diferentes: 1) imposibilidad para retirar los corticoides en un plazo de tres meses sin recaída; 2) recaída que requiera tratamiento corticoideo dentro de los tres meses posteriores a la interrupción de los esteroides. La ***corticorrefractariedad*** es la falta de respuesta, definida como un PUCAI > 65 al quinto día de tratamiento con metilprednisolona a 1-1,5 mg/kg/día (dosis máxima 60 mg/día).

Tratamiento del brote

El tratamiento de inducción a la remisión debe individualizarse teniendo en cuenta el grado de actividad, determinada por el PUCAI, y la extensión de la enfermedad

valorada por endoscopia y basándose en la clasificación de París. De estos factores, el grado de actividad es el que suele condicionar más la pauta de tratamiento, puesto que la mayoría de los casos de CU pediátrica se presentan en forma de pancolitis (E4), y cuando se presenta inicialmente como una forma distal, progresa a forma extensa con más frecuencia que en adultos. Otros factores a tener en cuenta en el manejo del brote son las preferencias del paciente y su familia, la respuesta en brotes previos, los efectos adversos de los diferentes tratamientos y la adherencia a los mismos. En función de estas consideraciones se elige el fármaco más adecuado, normalmente siguiendo una escalada ascendente mediante el modo *step-up* acelerado. De esta forma, se emplearán tratamientos convencionales, secuencialmente, con plazos de tiempo bien prefijados en función del curso evolutivo de la enfermedad, para introducir el tratamiento inmunomodulador-biológico sin demora y con un tratamiento de mantenimiento acorde (Figs. 1 a 4).

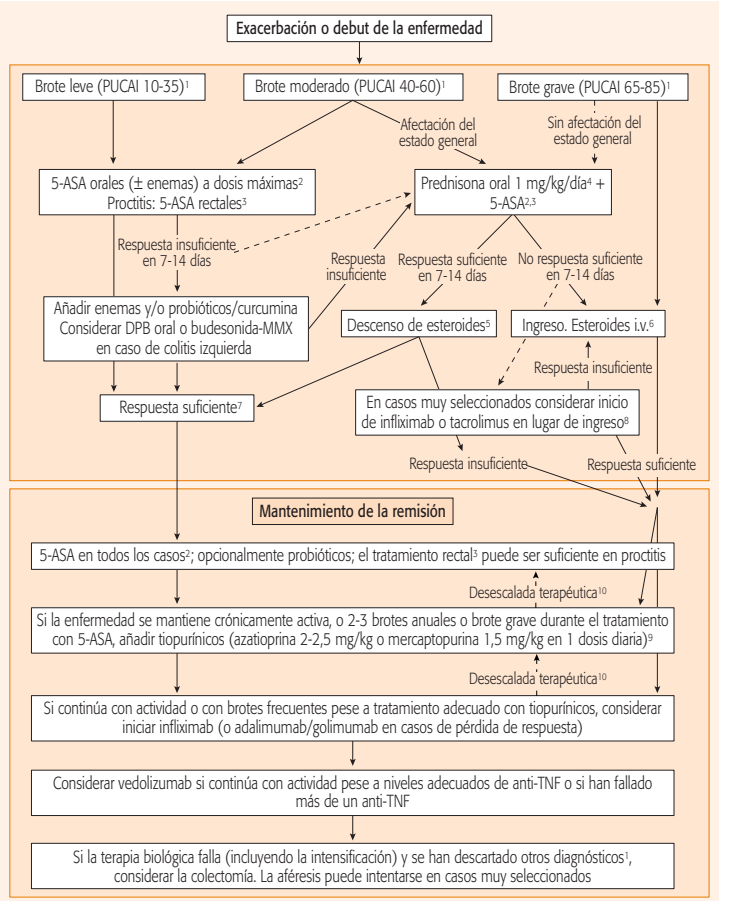
Tratamiento de mantenimiento

Se considera tratamiento de mantenimiento aquel que se pauta, una vez alcanzada la remisión, para intentar mantener al paciente asintomático, modificando así la historia natural de la enfermedad. Existen distintos fármacos potencialmente útiles en el tratamiento de mantenimiento. La elección de uno u otro va a depender, igual que sucedía en el brote, de una serie de factores: el grado de actividad de la enfermedad, determinado por el PUCAI, la extensión de la misma, valorada por la clasificación de París, la frecuencia de recaídas, el fracaso de otros tratamientos de mantenimiento previamente utilizados, el grado de adherencia a los mismos, la gravedad del último brote, el tratamiento utilizado para inducir la remisión, los efectos secundarios y el comportamiento tras la retirada de dicho tratamiento (corticodependencia) (Figs. 1 a 3).

OTROS

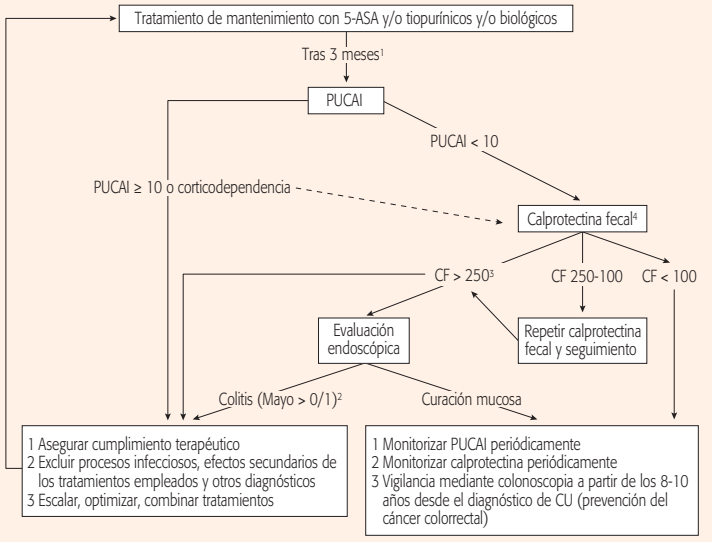
Tercera línea de tratamiento y terapia secuencial

Se define como tercera línea de tratamiento en la colitis ulcerosa grave el empleo de un tratamiento secuencial en un brote grave corticorresistente. En estos casos, infliximab se emplea antes o después de los anticalcineurínicos (tacrolimus o ciclosporina A). Este escenario es diferente a la terapia secuencial que se emplea en las formas crónicamente activas corticodependientes o corticorresistentes. Las recomendaciones recogidas en las guías indican la colectomía urgente tras el fallo a uno de los tratamientos de segunda línea (infliximab o anticalcineurínicos). No obstante, en centros altamente especializados y en casos de colitis no fulminante, el tratamiento secuencial de anticalcineurínicos tras infliximab, o viceversa, puede considerarse durante el descenso y posterior suspensión de los esteroides (principal responsable del desarrollo de infecciones). La terapia secuencial no debe iniciarse hasta que se comprueben niveles indetectables del anterior fármaco. Se recomienda profilaxis frente a *Pneumocystis jiroveci*, fundamentalmente en casos de triple terapia inmunosupresora.



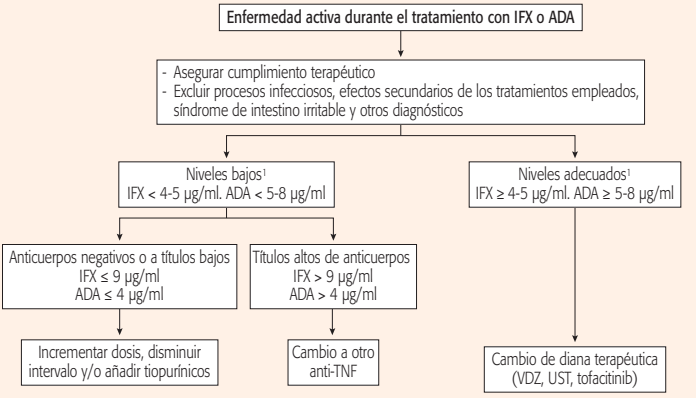
1. *Debe establecerse el diagnóstico diferencial con: colitis infecciosa (incluyendo CMV y C. difficile), colitis relacionada con 5-ASA, intolerancia a la lactosa, síndrome de intestino irritable o enfermedad celíaca. En caso de discrepancia entre PUCAI y grado de actividad endoscópica, esta última prevalece.* ***2.*** *5-ASA: 60-80 mg/kg (máx. 4,8 g/día) en una o dos dosis. Hemograma, electrolitos, transaminasas (AST y ALT), albúmina, PCR, VSG, hemocultivo (si fiebre). Considerar transfusión en casos de niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dl. El hierro intravenoso no debe administrarse en fases agudas de la enfermedad. No es necesario, salvo en casos seleccionados, la infusión de albúmina para corregir la hipoalbuminemia.* ***3.*** *Los enemas de 5-ASA (dosis de 1 g/día son igual de efectivas que dosis superiores) son más efectivos que los enemas de esteroides. Los enemas deben administrarse en decúbito lateral izquierdo. Los enemas líquidos son peor tolerados que las espumas y los supositorios, pero son más apropiados para formas extensas de colitis.* ***4.*** *Prednisona oral: dosis máxima 40 mg/día. Puede administrarse en una sola dosis diaria.* ***5.*** *En caso de falta de respuesta (no descenso de PUCAI > 20 puntos) después de 7-10 días de tratamiento o incremento del PUCAI ≥ 20 puntos en cualquier momento considerar escalada terapéutica.* ***6.*** *Véase algoritmo específico para esta situación (Fig. 4).* ***7.*** *La respuesta se define como un descenso del PUCAI de al menos 20 puntos, no obstante el objetivo de la inducción es la remisión completa (PUCAI < 10).* ***8.*** *Ejemplos: intolerancia o resistencia previa a esteroides o cuando infliximab está indicado como tratamiento de mantenimiento tras fallo de tiopurínicos.* ***9.*** *La medición de la actividad o en genotipado de la TPMT en el momento basal y la determinación de los niveles de 6-TG y 6-MMP tras 2-3 meses de comenzar puede ayudar a optimizar el tratamiento con tiopurínicos.* ***10.*** *Si infliximab ha sido utilizado en pacientes naïve a tiopurínicos, los tiopurínicos pueden añadirse al tratamiento e infliximab suspenderse tras 4-8 meses siempre que se haya alcanzado la remisión completa. La desescalada terapéutica hacia 5-ASA puede considerarse en casos seleccionados, si no hubo fallo previo a 5-ASA y después de un periodo de remisión profunda mantenida. DPB: dipropionato de beclometasona; MMX: CMV: citomegalovirus; CSA: ciclosporina A; FK: tacrolimus; IFX: infliximab; IC: interconsulta; i.v.: intravenoso; Rx: radiografía.*

FIGURA 1. Algoritmo para el tratamiento del brote de CU. *[Traducido y modificado de: Turner D, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67(2): 257-91].*



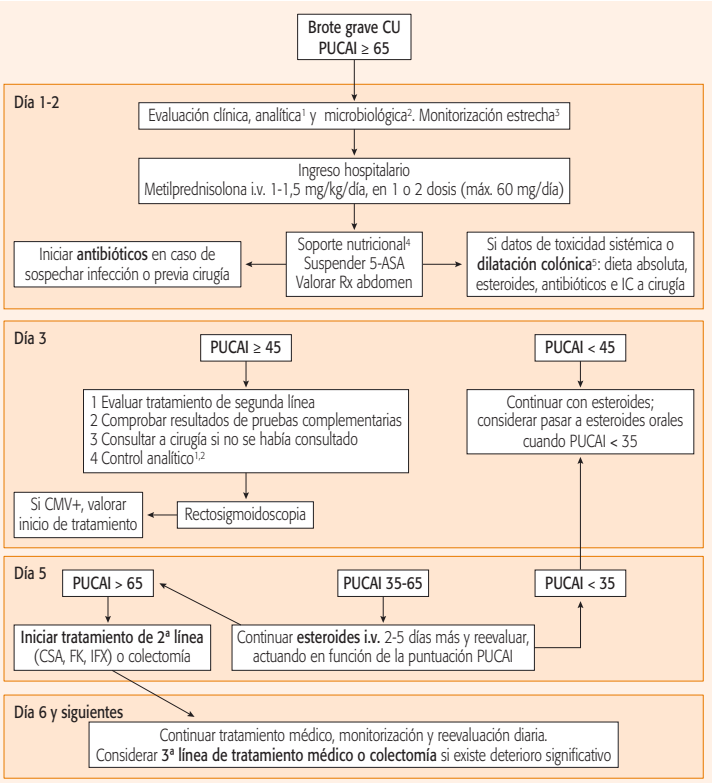
1. Normalmente se requieren evaluaciones antes de los tres meses, y ante cualquier evento o deterioro significativo se requiere una intervención temprana. 2. La decisión de escalar basada en el índice de Mayo o en los hallazgos endoscópicos debe ser evaluada de forma individualizada y basada en el tratamiento actual, en los síntomas y en la extensión de la enfermedad. 3. La indicación de colonoscopia debe establecerse al menos tras dos determinaciones no consecutivas de calprotectina fecal. 4. La determinación de calprotectina fecal puede retrasarse 4-6 meses, ya que la remisión endoscópica precede a la histológica.

FIGURA 2. Algoritmo para monitorizar al paciente con CU durante el tratamiento de mantenimiento. *[Traducido y modificado de: Turner D, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67(2): 257-91].*



1. Algunos estudios sugieren como objetivo niveles más altos.
IFX: infliximab; ADA: adalimumab; VDZ: vedolizumab; UST: ustekinumab.

FIGURA 3. Interpretación práctica de los niveles de fármaco (infliximab y adalimumab) y de anticuerpos anti-TNF. *[Traducido y modificado de: Turner D, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67(2): 257-91].*



1. Hemograma, electrolitos, transaminasas (AST y ALT), albúmina, PCR, VSG, hemocultivo (si fiebre). Considerar transfusión en casos de niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dl. El hierro intravenoso no debe administrarse en fases agudas de la enfermedad. No es necesaria, salvo en casos seleccionados, la infusión de albúmina para corregir la hipoalbuminemia. 2. Coprocultivo, virus y toxina de C. difficile. 3. Control evolutivo diario con toma de decisiones basadas en el PUCAI. 4. Continuar con dieta normal. Iniciar soporte nutricional mediante sonda nasogástrica si no hay tolerancia por vía oral. Si la nutrición enteral no es bien tolerada iniciar soporte con nutrición parenteral total. 5. Dilatación colónica, definida como diámetro de colon transverso superior a 56 mm en niños mayores de 10 años y de 40 mm en menores de esa edad. El megacolon tóxico, además de la dilatación colónica, se asocia a toxicidad sistémica.
CMV: citomegalovirus; CSA: ciclosporina A; FK: tacrolimus; IFX: infliximab; IC: interconsulta; i.v.: intravenoso; Rx: radiografía.

FIGURA 4. Algoritmo para el tratamiento del brote grave. *[Traducido y modificado de: Turner D, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67(2): 292-310].*

Megacolon tóxico

Es una complicación poco frecuente, pero grave y potencialmente fatal, de la EII pediátrica (rara en la EC), caracterizada por la dilatación no obstructiva de todo o parte del colon junto con síntomas y signos de toxicidad sistémica. No se conoce con exactitud su fisiopatología, pero se piensa que la propia inflamación origina un efecto inhibitorio sobre la transmisión neuromuscular, originando una marcada atonía de la musculatura del colon. Puede producirse como complicación una colitis fulminante, tras una colonoscopia o enema de bario, por uso de anticolinérgicos o retirada rápida

TABLA IV. Criterios diagnósticos de megacolon tóxico en niños.

Criterios diagnósticos
- Evidencia radiológica de dilatación de colon transverso ≥ 56 mm (> 40 mm en menores de 10 años)
- Evidencia de toxicidad sistémica, como: · Fiebre > 38°C · Taquicardia (frecuencia cardiaca superior a dos desviaciones estándar por edad) · Deshidratación · Alteraciones hidroelectrolíticas (sodio, potasio o cloro) · Alteración del nivel de conciencia o coma · Hipotensión arterial o *shock*

Tomado de: Turner D, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67(2): 292-310.

de corticoides. Los criterios para el diagnóstico de megacolon tóxico en edad pediátrica están recogidos en la Tabla IV. La ecografía y la TC abdominal también pueden resultar de utilidad en los casos dudosos. Las alteraciones analíticas son frecuentes, pero poco específicas. Se deben recoger muestras para estudios microbiológicos. El manejo debe ser multidisciplinario y los objetivos del tratamiento son: controlar la enfermedad de base (proceso inflamatorio), tratar el estado tóxico y evitar las complicaciones (perforación intestinal). Es necesaria una vigilancia médica estrecha en un entorno de cuidados adecuados. Entre las medidas que han demostrado ser eficaces están: la corrección rápida de la anemia y los trastornos hidroelectrolíticos, la dieta absoluta, el tratamiento precoz con antibióticos y corticoides i.v. y la cirugía.

Reservoritis

La reservoritis es una complicación frecuente de la cirugía en la CU con un gran impacto en la calidad de vida, en probable relación con factores locales (microbiota), pero también inmunitarios y de la propia enfermedad de base. El espectro clínico de la reservoritis es muy amplio: desde un aumento del número de deposiciones, urgencia defecatoria, tenesmo rectal, dolor abdominal, escapes nocturnos o incontinencia fecal, hasta incluso rectorragia, fiebre o deshidratación en los casos más graves. No hay una buena correlación entre la clínica y los hallazgos endoscópicos o histológicos, por lo que la realización de una exploración endoscópica con toma de biopsias múltiples es fundamental para su diagnóstico. Algunas técnicas de imagen como el enema opaco, la RM pélvica o la ecografía anorrectal pueden ser de utilidad, especialmente en la valoración de complicaciones (fístulas, estenosis de la anastomosis, etc.). Su evolución puede ser recurrente y refractaria. Deben descartarse otras etiologías en casos refractarios (*CMV*, *Clostridium difficile*, enfermedad de Crohn, autoinmunidad, síndrome de intestino irritable e incontinencia fecal por daño del esfínter anal). Los antibióticos (de elección metronidazol y/o ciprofloxacino) y algunos probióticos permiten un manejo satisfactorio de la mayoría de reservoritis. Hasta un 20% de los pacientes desarrollarán una reservoritis refractaria a antibióticos o altamente recurrente, en los cuales se deben plantear otras alternativas terapéuticas entre las que se contemplan los anti-TNF y otros fármacos biológicos (vedolizumab o ustekinumab). El tratamiento debe ser individualizado.

Profilaxis de los fenómenos tromboembólicos

En los brotes graves, la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) está indicada para prevenir los fenómenos tromboembólicos venosos cuando haya al menos un factor de riesgo. En el caso de los adolescentes, se consideran factores de riesgo tabaquismo activo, toma de anticonceptivos orales, inmovilización completa, catéteres venosos centrales (incluidos los de acceso periférico), obesidad, infección concomitante relevante (respiratoria, urinaria, cutánea e intraabdominal), trastorno protrombótico conocido, tromboembolismo venoso previo o historia familiar de tromboembolismos venosos. La duración del tratamiento debe consensuarse con hematología. En prepúberes es necesaria una evaluación adicional del perfil de eficacia y seguridad de la profilaxis antitrombótica, por lo que se recomienda la profilaxis ante la presencia de al menos dos factores de riesgo. La dosis recomendada es de 1 mg/kg/día (100 UI/kg/día), una vez al día. No se precisa la monitorización mediante determinación del factor anti-Xa salvo en casos de insuficiencia renal. Se recomienda la movilización precoz, la adecuada hidratación y la retirada de catéteres arteriales y venosos tan pronto como no sean necesarios.

Prevención del cáncer colorrectal

Aunque está claramente establecido que en la CU el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (CCR) se encuentra aumentado, la magnitud de este riesgo no se ha definido con detalle. Este riesgo se ve incrementado respecto a la población general a partir de los 10 años de evolución de la CU y también en función de la extensión de esta, siendo máximo en formas extensas. Por estos motivos, la población pediátrica que desarrolla una CU se ve especialmente beneficiada en la realización de medidas de prevención. Se ha sugerido que la administración crónica de 5-ASA ejerce un efecto de quimioprevención del desarrollo de displasia y CCR en la CU. La revisión de las estrategias de prevención del CCR en la CU no demuestra que el seguimiento endoscópico aumente la supervivencia, pero sí consigue una detección más precoz y en estadios menos avanzados. Por esto, se recomienda seguir estrategias de vigilancia encaminadas a la detección de focos de displasia o de CCR en estadios precoces siguiendo los criterios de la ESPGHAN:

- El inicio del programa de vigilancia se recomienda en pacientes con CU tras 10 años del diagnóstico. Puede adelantarse a los ocho años tras el diagnóstico en mayores de 16 años si presenta al menos uno de los siguientes factores de riesgo: pancolitis, colitis con alta carga desde el diagnóstico (implica gravedad y cronicidad) e historia familiar de CCR en familiares de primer grado antes de los 50 años.
- En casos de CU asociada a colangitis esclerosante primaria (CEP), la colonoscopia para la vigilancia de CCR debe considerarse anualmente o al menos bianualmente desde el diagnóstico de CEP. En menores de 12 años, esta colonoscopia puede posponerse dependiendo de la presencia de factores de riesgo individuales (duración de la enfermedad, historia familiar, gravedad de la enfermedad durante la evolución y extensión de la misma).
- Se recomienda que la colonoscopia se haga durante periodos de inactividad de la enfermedad para evitar falsos positivos en la interpretación de la displasia.

- Los intervalos entre colonoscopias deben individualizarse en función del riesgo: anualmente en aquellos con dos o más factores de riesgo; cada tres años en aquellos con un factor de riesgo, y cada cinco años en pacientes sin factores de riesgo.
- Se recomienda el uso combinado de la colonoscopia de alta resolución junto con la cromoendoscopia (índigo carmín o azul de metileno) o la imagen de banda estrecha (del inglés *narrow band imaging*, NBI) para aumentar la sensibilidad del procedimiento. Puede ser también de utilidad la endomicroscopía confocal.
- En casos de no disponer de colonoscopia de alta resolución o de cromoendoscopia, deben tomarse un número muy elevado de biopsias, se recomiendan 2-4 biopsias de los cuatro segmentos (colon ascendente, transverso, descendente y recto-sigma) cada 10 cm. Deben tomarse biopsias extras de áreas estenosadas, elevadas o que hayan cambiado de color.

Dado que la existencia de displasia de alto grado implica un elevado riesgo de CCR sincrónico, es recomendable:

- Colectomía en caso de CCR o displasia de alto grado.
- Repetir control endoscópico a los 3-6 meses en caso de displasia de bajo grado e indicar colectomía si se repite en tres controles consecutivos.

Tratamientos coadyuvantes/otras intervenciones

Existen otras intervenciones que pueden tener cierto papel en el tratamiento de la CU, como algunas cepas concretas de probióticos. El *Escherichia coli* Nissle 1917 obtuvo resultados equiparables a la mesalazina en el mantenimiento de la remisión en un estudio piloto con pacientes pediátricos. El VSL#3, una formulación que incluye ocho cepas de probióticos, también ha mostrado en un estudio pediátrico buenos resultados, en combinación con corticoides y mesalazina, para inducir y mantener la remisión respectivamente. Por ello, ambos pueden considerarse en la CU leve en combinación con el tratamiento habitual o en aquellos intolerantes a 5-ASA. Además, cabe mencionar el papel del VSL#3 en el caso específico de la reservoritis recurrente y/o crónica, en la que puede indicarse para mantener la remisión, como se menciona en el apartado correspondiente. La curcumina, colorante procedente de la cúrcuma a la que se han atribuido propiedades antiinflamatorias, ha demostrado en una pequeña serie de casos pediátricos cierto beneficio al ser añadido a la terapia convencional, con adecuada tolerancia. Por ello, la ESPGHAN plantea su uso en la CU leve-moderada como terapia coadyuvante para inducir o mantener la remisión clínica. La aféresis selectiva es una técnica que elimina los leucocitos activados, otras células y moléculas implicadas en la reacción inflamatoria que tiene lugar en el brote de CU. Los datos disponibles en pediatría sugieren cierta eficacia, con buen perfil de seguridad, en pacientes corticodependientes o corticorresistentes. Por ello, puede considerarse en estos casos como alternativa o como terapia "puente" a otros tratamientos.

RESUMEN

La CU es una enfermedad inflamatoria crónica, de patogenia todavía poco conocida y de incidencia creciente, que afecta a la mucosa del colon en diferentes grados de extensión. El curso de la enfermedad suele ser en forma de brotes de actividad

(durante los cuales el grado de inflamación aumenta y se agudiza), siendo imprevisible el número, la periodicidad y la gravedad de estos. Los periodos de actividad pueden alternarse con periodos de remisión de duración variable. Junto a la EC y la EIInC, se engloba dentro de la denominada EII, dada la similitud en ciertos aspectos patogénicos, clínicos evolutivos y de respuesta al tratamiento. El diagnóstico se basa en la aplicación de los Criterios de Oporto, que incluyen una valoración conjunta de los síntomas, las pruebas de laboratorio y los hallazgos endoscópicos, histológicos y radiológicos. El objetivo principal del tratamiento de la CU es inducir y mantener un estado prolongado de remisión libre de esteroides y prevenir las recaídas empleando un adecuado tratamiento de mantenimiento. El arsenal terapéutico con el que se cuenta para ello es amplio y la elección de un fármaco u otro va a depender de múltiples factores: grado de actividad de la enfermedad, extensión de la misma, frecuencia de recaídas, fracaso de tratamientos previos, grado de adherencia a los mismos o desarrollo de efectos secundarios, entre otros. Esta entidad no está exenta de complicaciones a corto, medio y largo plazo y, como en todas las enfermedades crónicas en la infancia, se debe mantener un especial seguimiento en el crecimiento, el desarrollo, la calidad de vida y las posibles repercusiones psicológicas y sociales.

BIBLIOGRAFÍA

- Henker J, Muller S, Laass MW, Schreiner A, Schulze J. Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study. Z Gastroenterol. 2008; 46: 874-5.
- Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 58: 795-806.
- Martín de Carpi J, Vilar P, Prieto G, García Novo MD, Ribes C, Varea V. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in paediatric inflammatory bowel disease: a prospective pilot study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008; 46: 386-91.
- Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, et al. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. Inflamm Bowel Dis. 2013; 19: 73-80.
  Estudio retrospectivo realizado por numerosos miembros de la SEGHNP que evaluó los cambios en la incidencia de EII en menores de 18 años en nuestro país entre los años 1996 y 2009.
- Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, et al. The complete picture of changing pediatric inflammatory bowel disease incidence in Spain in 25 years (1985-2009): the EXPERIENCE registry. J Crohn's Colitis. 2014; 8: 763-9.
- Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 2009; 104: 437-43.
- Oliva S, Thomson M, de Ridder L, Martín-de-Carpi J, Van Biervliet S, Braegger C, et al. Endoscopy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto IBD Group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67(3): 414-30.
- Otley A, Smith C, Nicholas D, Munk M, Avolio J, Sherman PM, et al. The IMPACT questionnaire: a valid measure of health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002; 35: 557-663.

- Sánchez C, Álvarez G, Tolín MM (coord.). Manual práctico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal pediátrica, 1ª ed. Madrid: Ergon; 2015. p. 61-70, 161-96.
- Sukind DL, Wahbeh G, Burpee T, Cohen M, Christie E, Weber W. Tolerability of curcumin in pediatric inflammatory bowel disease: a forced-dose titration study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013; 56: 277-9.
- Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, De Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. Gastroenterology. 2007; 133: 423-32.
- Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67(2): 257-91.
  Consenso de la ECCO y la ESPGHAN para el manejo de la colitis ulcerosa con manejo ambulatorio en niños.
- Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline from the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67(2): 292-310.
  Consenso de la ECCO y la ESPGHAN para el manejo de la colitis ulcerosa grave en población pediátrica.

Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy precoz 22

I.X. Irastorza Terradillos, G. Pujol Muncunill, J. Sarria Oses

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de inicio muy precoz (VEOIBD según el acrónimo del término en inglés) se define como aquella que debuta por debajo de los seis años de edad, clasificándose como formas infantiles de EII las que se manifiestan antes de los dos años. Múltiples estudios han demostrado que la VEOIBD presenta características fenotípicas particulares comparada con la EII de debut más tardío en la infancia o la del adulto. Los defectos monogénicos son más frecuentes en este grupo de pacientes, sobre todo en las formas infantiles, aunque en la mayoría de pacientes no se va a poder identificar un defecto genético específico. A diferencia de la EII de inicio más tardío, estos pacientes presentan una incidencia más elevada de formas no clasificadas (11-22%), con una afectación colónica extensa en aproximadamente un 40% de los casos al debut. Pueden presentar un fenotipo heterogéneo que va desde una enfermedad leve a un curso más tórpido y refractario a los tratamientos convencionales, con frecuente progresión en cuanto a extensión y localización de la enfermedad a lo largo de su evolución. El abordaje multidisciplinar de estos pacientes, incluyendo la valoración inmunológica y el estudio genético, es fundamental y contribuye a una mejora diagnóstica y terapéutica. Por dicho motivo, se recomienda que estos pacientes sean derivados a centros especializados para su correcta valoración, estudio y seguimiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente de un 3 a un 15% de los pacientes con EII pediátrica (EII-P) debutan por debajo de los seis años, y tan solo un 1% por debajo del año de vida. A pesar de que la incidencia global de la EII-P ha aumentado en los últimos años, hay datos contradictorios en cuanto al aumento de la incidencia en las formas de VEOIBD. En un estudio canadiense publicado en 2014 se objetivó un aumento de la incidencia del 7,2% por año desde 1994, mientras que en un estudio francés publicado por Bequet y cols. en 2017, la incidencia de la VEOIBD se mantuvo estable en los últimos años.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Nuestros objetivos principales son:

- El diagnóstico precoz de un paciente con proceso inflamatorio crónico intestinal siguiendo los Criterios de Oporto y la clasificación de París.
- Evitar errores diagnósticos a través del diagnóstico diferencial con otras etiologías de causa infecciosa, enteropatías inducidas o relacionadas con alimentos (alergia a proteínas de leche de vaca, enterocolitis inducida por proteínas de los alimentos y enfermedad celíaca) y cuando la diarrea sea de inicio precoz y profusa con las diarreas congénitas.

- Identificar precozmente a los pacientes incluidos dentro del grupo de las VEOIBD con un defecto monogénico, bien por mutación o pérdida de función, que se beneficiarían de un tratamiento dirigido distinto a los existentes en el protocolo de tratamiento general de la EII.

Para cumplir estos objetivos nos basaremos en la historia clínica, la exploración física y las exploraciones complementarias.

Historia clínica

- *Antecedentes familiares:* hacer especial hincapié en las enfermedades digestivas, reumatológicas, endocrinas y hematológicas con perfil autoinmune, así como los antecedentes de infecciones que nos hagan sospechar la presencia de una inmunodeficiencia. Si es posible, con estos datos perfilar un patrón de herencia.
- *Antecedentes personales:* reflejar las manifestaciones extradigestivas con descripción detallada de los procesos infecciosos, enfermedades endocrinas autoinmunes, lesiones en piel, pelo y uñas. Documentar los antecedentes de fiebre recurrente, manifestaciones articulares, oftalmológicas y neurológicas que sugieran un proceso autoinflamatorio. Detallar, sobre todo si el paciente es referido de otro centro, la cronología y efectividad de los tratamientos recibidos.
- *Historia actual:* las manifestaciones digestivas pueden ser similares a las de otros grupos de edad con EII, si bien en general su presentación es más grave. Incluyen la diarrea mucosanguinolenta, vómitos, fracaso del crecimiento, lesiones perianales como fístulas y abscesos que pueden generar proctalgia, disquecia y secreción purulenta.

Para la realización de la historia puede ser útil recordar el acrónimo en inglés ***YOUNG AGE MATTERS MOST*** *(**YOUNG AGE**, **M**ultiple family members or consanguinity, **A**utoinmmunity, **T**hriving failure, **T**reatment with conventional medication failure, **E**ndocrine concerns, **R**ecurrent infections or unexplained fever, **S**evere perianal disease, **M**acrophage activation syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis, **O**bstruction and atresia of intestine, **S**kin lesions and dental or hair abnormalities, and **T**umors).*

Exploración física

Buscar la existencia de un fenotipo peculiar, lesiones cutáneas (dermatitis, foliculitis, eccema...), alteraciones ungueales y pelo quebradizo o ralo. Buscar signos inflamatorios articulares y visceromegalias que orienten a la presencia de una enfermedad de depósito, enfermedad autoinflamatoria, síndrome linfoproliferativo o síndrome tricohepatoentérico. Como en cualquier paciente con patología digestiva, no hay que olvidar la inspección perianal.

Exploraciones complementarias

- *Analítica de sangre:*
  - Determinaciones básicas como en cualquier EII con analítica general, incluyendo reactantes de fase aguda, calprotectina fecal y estudio microbiológico

de heces (bacterias y parásitos y en los mayores de 12 meses *Clostridioides difficile*).
  - Serologías con determinación de anticuerpos que apoyen el diagnóstico de EII (ASCA, ANCA...), anticuerpos para el diagnóstico de otras enfermedades (anticuerpos antitransglutaminasa, antigliadina...) y anticuerpos dirigidos al diagnóstico de patologías más específicas (anticuerpos posvacunales, anticélulas parietales, antienterocito...).
- *Estudio endoscópico:* en este grupo de edad es frecuente el patrón con afectación cólica y difusa. Los pacientes con inmunodeficiencia y procesos autoinflamatorios pueden mostrar un patrón más específico con úlceras profundas, con bordes muy delimitados, en sacabocados y lesiones parcheadas. La endoscopia alta es imprescindible como en cualquier paciente con EII para el diagnóstico de extensión y para descartar otro tipo de enteropatía.
- *Histología:* nos confirmará la existencia de una enfermedad inflamatoria crónica con distorsión arquitectural con ramificación de las criptas e infiltrado inflamatorio de la lámina propia con abscesos crípticos o granulomas. El patólogo debe especificar si las imágenes histológicas son diagnósticas de otras enfermedades: enfermedad celíaca con atrofia vellositaria e infiltrado linfocitario intraepitelial, enteropatía autoinmune con atrofia vellositaria, infiltrado linfocitario de la mucosa en la lámina propia, presencia de eosinófilos y cuerpos apoptóticos, enfermedad granulomatosa crónica con presencia de granulomas, aumento de eosinófilos y macrófagos hiperpigmentados, colitis alérgica con intenso infiltrado eosinofílico, colitis colágena con engrosamiento de la membrana basal. Por último, recordar que la inflamación y la atrofia pueden aparecer en el contexto de algunas diarreas congénitas.
- *Ecografía de alta resolución:* en la actualidad puede ser el estudio radiológico de más ayuda, identificando una lesión mucosa o transmural y el grado de extensión. Además, aporta datos de imagen habituales de afectación visceral y la presencia de adenopatías de carácter inflamatorio o tumoral.
- *Pruebas de exclusión:* en el lactante es imprescindible realizar una prueba de exclusión de antígenos alimentarios manteniendo una dieta elemental durante dos semanas.
- *Estudios específicos:* dirigidos al diagnóstico de inmunodeficiencias primarias como las expuestas en la Tabla I. Se realizarán determinaciones básicas de inmunoglobulinas, complemento, subpoblaciones linfocitarias, pruebas funcionales y estudio de expresión de proteínas (Fig. 1). Para el estudio de variantes patogénicas o probablemente patogénicas realizaremos técnicas de secuenciación (secuenciación tipo Sanger o secuenciación masiva a través de paneles dirigidos o secuenciación masiva del exoma o genoma) y a veces es imprescindible completar este estudio con técnicas de dosis génica (MLPA, Array CGH) para el diagnóstico de enfermedades relacionadas con pérdida de material genético o haploinsuficiencia.

TABLA I. Principales formas de enfermedades monogénicas asociadas a VEOIBD.

Grupo	Síndrome	Gen	Fenotipo de la EII	Hallazgos de laboratorio	Otras manifestaciones clínicas
Alteración de la barrera epitelial	Déficit ADAM17	*ADAM 17*	Diarrea, enterocolitis del lactante	Disminución del sodio, potasio, magnesio y calcio. Déficit nutrientes	Afectación cutánea, pelo quebradizo, alteración ungueal, inflamación falanges distales
	Displasia ectodérmica con inmunodeficiencia ligada al X (NEMO)	*IKBKG*	Diarrea, enterocolitis	Disminución de NK, células B memoria, respuesta TLR anómala	Infecciones, inmunodeficiencia, displasia ectodérmica, retraso de crecimiento
	Epidermiolisis bullosa distrófica	*COL7A1*	Enterocolitis, estenosis de tracto digestivo, fisura anal	Eosinofilia	Enfermedad ampollosa, alteración de pelo y uñas
	Síndrome de Kindler	*FERMT1*	Afectación colónica	Elevación moderada de IgE, células B y T normales	Enfermedad ampollosa, fotosensibilidad, atrofia cutánea
	Atresia intestinal múltiple hereditaria	*TTC7A*	Enterocolitis con datos de apoptosis desde el nacimiento, atresia intestinal	Hipogammaglobulinemia	Dermatitis, alopecia, hipoplasia de timo, inmunodeficiencia combinada severa
	Diarrea familiar	*GUCY2C*	Enterocolitis, diarrea congénita	Sodio elevado en heces y bajo en orina	Estenosis intestinal, esofagitis
Defectos en la fagocitosis	Enfermedad granulomatosa crónica	*CYBB* *CYBA* *NCF1* *NCF2* *NCF4*	Colitis granulomatosa	Alteración en la oxidación de los neutrófilos (NBT o DHR), IgG elevada	Infecciones recurrentes, lesiones granulomatosas, fenómenos autoinmunes, eccema, corioretinitis
	Déficit de adhesión leucocitaria	*ITGB2*	Enfermedad de *Crohn's like* con patrón estenosante-fistulizante	Leucocitosis, expresión complejo CD11/CD18 ausente	Infecciones bacterianas recurrentes, retraso caída del cordón umbilical, foliculitis, lesiones cutáneas

.../...

TABLA I. *(Continuación)* Principales formas de enfermedades monogénicas asociadas a VEOIBD.

Grupo	Síndrome	Gen	Fenotipo de la EII	Hallazgos de laboratorio	Otras manifestaciones clínicas
Mutaciones en la vía de la IL-10	Defectos en IL-10 o sus receptores	*IL-10* *IL-10RA* *IL-10RB*	Enfermedad de Crohn, fístula perianal	Disminución de la función de IL-10, fosforilación defectuosa de STAT3 en respuesta a IL-10	Artritis, eccema, foliculitis, linfoma células B
Disregulación inmune células T reguladoras	IPEX	*FOXP3*	Enterocolitis	IgE elevada, disminución células T reguladoras, disminución en la expresión de FOXP3	Poliendocrinopatía, dermatitis atópica, artritis, alergia alimentaria
	IPEX-*like*	*IL2-IL2R* *STAT1* *STAT5b* *ITCH*	Enterocolitis	Ausencia de expresión CD-25 (IL2R), células T reguladoras normales con expresión de FOXP3 normal, alteración estudios de fosforilación (STAT1)	Poliendocrinopatía, afectación cutánea, alopecia, pénfigo bulloso, infecciones sinopulmonares
Defectos en la inmunidad adaptativa	ICS/Síndrome de Omenn	*RAG1* *RAG2* *IL7-R* *DCLRE1C*	Diarrea crónica, afectación intestinal variable	Células B y/o T bajas o muy bajas	Infecciones graves recurrentes, fallo de medro, afectación cutánea (IL7-R)
	Agammaglobulinema ligada a X	*BTK*	*Crohn's like colitis*	Hipogammaglobulinemia grave con células B ausentes	Infecciones de repetición, anemia hemolítica autoinmune
	IDCV	*ICOS* *ADA* *CD3-γ*	Enterocolitis Colitis Enterecolitis, enfermedad perianal	Células B memoria muy bajas o ausentes, alteración de la respuesta vacunal	Inmunodeficiencia grave, infecciones sinopulmonares, enfermedad atuoinmune, hepatoesplenomegalia (ADA)

.../...

TABLA I. *(Continuación)* Principales formas de enfermedades monogénicas asociadas a VEOIBD.

Grupo	Síndrome	Gen	Fenotipo de la EII	Hallazgos de laboratorio	Otras manifestaciones clínicas
Defectos en la inmunidad adaptativa	Déficit de CTL4A	*CTL4A*	Enfermedad de Crohn	Hipogammaglobulinemia, disminución de células B memoria, células T CD4 bajas	Enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar intersticial, infecciones de repetición, citopenias
	Déficit de LRBA	*LRBA*	Enterocolitis *Crohn's like*	Hipogammaglobulinemia, disminución células B memoria, células T CD4 bajas	Enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar intersticial, infecciones de repetición, esplenomegalia
	Síndrome de Wiskott-Aldrich	*WAS*	Colitis tipo CU	Células B memoria ausentes, células T y NK pobres, IgE elevada, IgG, IgA e IgM disminuidas	Enfermedad autoinmune, trombocitopenia, infecciones de repetición, dermatitis atópica
Defectos hiper y autoinflamatorios	Déficit de mevalonato quinasa	*NLRC4*	Colitis ulcerosa neonatal, enterocolitis, estenosis, úlceras profundas	Hiper IgD, leucocitosis, aumento PCR y VSG	Fiebre recurrente, rash, aftas orales, artritis, esplenomegalia, hepatomegalia, activación macrofágica
	Fiebre mediterránea familiar	*MEFV*	Colitis parcheada de debut infantil, fisuras anales	Ferritina elevada, degranulación CD107a disminuida	Fiebre recurrente, aftas orales, artritis, serositis, rash, derrame pericárdico
	Síndrome Hermnasky-Pudlak	*HPS1*	Enterocolitis tipo enfermedad de Crohn, fístula perianal	Degranulación CD107a disminuida	Albinismo, sangrado, infecciones de repetición, fibrosis pulmonar, nistagmus
	Síndrome linfoproliferativo ligado a X	*XIAP*	Colitis granulomatosa tipo enfermedad de Crohn, fístula perianal	Células T activadas normales o disminuidas, células NK normales o bajas, células B memoria normales o bajas, disminución expresión proteína XIAP, hipogammaglobulinemia	Esplenomegalia, infección por VEB y CMV, linfohistiocitosis hemofagocítica, artritis, abscesos cutáneos

NK: natural killer; TLR: toll like receptor; NBT: nitroazul de tetrazoilo; DHR: dihidrorodamina; ICS: inmunodeficiencia combinada severa; IDCV: inmunodeficiencia común variable.

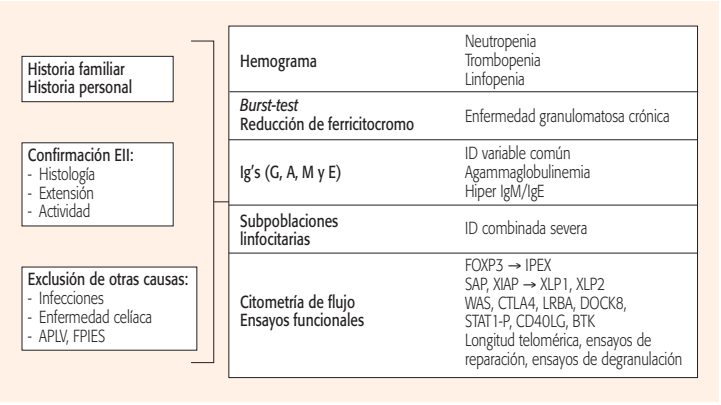


FIGURA 1. Aproximación diagnóstica en la VEOIBD.

ASPECTOS GENÉTICOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DE INICIO MUY PRECOZ

La predisposición genética juega un papel importante en el desarrollo de la EII, específicamente entre los pacientes más jóvenes. Estudios poblacionales demuestran que los antecedentes familiares de EII constituyen un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, con una concordancia aún más significativa entre gemelos, sobre todo monocigotos, especialmente para la enfermedad de Crohn (EC). En los últimos años, los estudios de asociación amplia del genoma (GWAS-*Genome Wide Association Studies*) han detectado más de 250 polimorfismos de nucleótido único asociados a la EII. Dichos estudios presentan como principal limitación la poca evidencia de causalidad, con detección de las variantes más comunes, pero perdiendo variantes patogénicas asociadas a mutaciones raras, más frecuentes en estas formas muy precoces. Actualmente, esta limitación se ha visto en parte superada por la posibilidad de realizar la secuenciación completa del exoma (WES-*Whole Exome Sequencing*). Esta técnica ha llevado a la identificación de mutaciones patogénicas en enfermedades raras, permitiendo ampliar de forma considerable el listado de genes asociados al riesgo de desarrollar una EII. Aun así, a pesar de los avances en este campo y el descubrimiento de nuevos defectos monogénicos, únicamente en un 15-20% de los pacientes con VEOIBD se puede determinar la etiología monogénica. En la actualidad, se han descrito más de 50 mutaciones monogénicas asociadas a la EII. Estas mutaciones se pueden dividir en función de la vía afectada en cuatro grandes grupos: alteración de la función de la barrera epitelial intestinal, alteración de la función fagocítica para el reconocimiento y aclaramiento bacteriano, afectación de las vías inflamatorias hiper o autoinmunes y alteración en el desarrollo y función del sistema inmune adaptativo.

A continuación, se describen las mutaciones de las principales causas de EII de inicio muy precoz de causa monogénica (Tabla I).

Mutaciones genéticas que afectan la integridad de la barrera intestinal

La superficie epitelial es la primera línea de defensa del huésped, y su integridad es indispensable para mantener una separación física entre las bacterias comensales que se encuentran en el intestino y el sistema inmunitario. Cualquier alteración en esta barrera puede producir una translocación bacteriana, generando una disbiosis y una inflamación intestinal crónica. Dentro de este grupo se encuentran mutaciones con pérdida de función que pueden conducir a la inflamación intestinal y cutánea, como el déficit de *ADAM17*, la displasia ectodérmica con inmunodeficiencia ligada al X por alteración en el gen *IKBKG (NEMO)*, la epidermolisis bullosa distrófica (*COL7A1*), el síndrome de Kindley (*FERMT1*) o la alteración en el gen *TTC7A,* que conduce a una inmunodeficiencia combinada severa junto con atresia intestinal múltiple. Otras mutaciones conducen a una ganancia de función del gen como son las mutaciones en *GUCY2,* que produce diarrea familiar, y mutaciones en *EGFR* y *TGFBR1 y 2,* que producen alteraciones a nivel intestinal y cutáneo.

Mutaciones genéticas que alteran el reconocimiento y aclaramiento bacteriano

El complejo nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato (NADPH) oxidasa se encarga de la eliminación de microorganismos (bacterias y hongos) a través de la producción de superóxido. Dicho superóxido se convierte en peróxido de hidrógeno y otras especies reactivas de oxígeno que conducen a la eliminación de los microorganismos fagocitados por los granulocitos. La presencia de mutaciones en cualquiera de los genes que codifican las subunidades de la NADPH oxidasa (*CYBB, CYBA, NCF1, NCF2, NCF4*) producen una deficiencia en dicho complejo y conducen al desarrollo de una enfermedad granulomatosa crónica con infecciones de repetición, fenómenos autoinmunes y posible inflamación intestinal crónica (hasta en un 40% de pacientes) por un defecto en los fagocitos intestinales. Se han descrito otros genes involucrados en el reconocimiento y aclaramiento bacteriano como son *ITGB2*, *SLC35C1* y *RAC2,* asociados todos ellos a defectos de la motilidad.

Mutaciones genéticas relacionadas con la vía de la interleucina 10 (IL-10) y su receptor

La IL-10 es una citocina antiinflamatoria secretada por varios tipos celulares (células dendríticas, células NK, eosinófilos, mastocitos, macrófagos, células B y T $CD4^+$) que se encarga de mantener la homeostasis bloqueando la respuesta proinflamatoria excesiva a través de la unión a su receptor (IL-10R). La unión de la IL-10 a su receptor activa la cascada de la JAK1/STAT3, limitando la expresión de genes que conducen a una reacción proinflamatoria. Las mutaciones en la IL-10 y sus receptores (IL-10RA y IL-10RB) fueron las primeras descritas como causa de VEOIBD, presentando un fenotipo caracterizado por enterocolitis grave, foliculitis y enfermedad perianal grave en edades muy tempranas.

Mutaciones genéticas que afectan la función de las células T reguladoras

Los defectos en las células T reguladoras pueden conducir a una gran variedad de manifestaciones digestivas que van desde enterocolitis a colitis grave. Una característica

común en este grupo de mutaciones es la atrofia vellositaria marcada en el intestino delgado. Estas enfermedades se suelen asociar a fenómenos autoinmunes, así como a manifestaciones cutáneas (dermatitis, eccema, alopecia). Dentro de este grupo se incluye el síndrome IPEX (inmunodisregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al X) secundario a la mutación en el gen *FOXP3*. Se han encontrado otros defectos genéticos (*IL2-IL2R, STAT5b, ITCH, STAT1*) responsables de la alteración del desarrollo y la función de las células T reguladoras, causando el síndrome IPEX-*like*, con una clínica similar al síndrome IPEX.

Mutaciones genéticas que alteran el desarrollo del sistema inmune adaptativo (células B y T)

Las mutaciones en los genes involucrados en el desarrollo o la función del sistema inmune adaptativo se han asociado con la inmunodeficiencia combinada severa (ICS). Dentro de este grupo se incluyen enfermedades que presentan un fenotipo inflamatorio específico que se asocia a ICS, como el síndrome de Omenn, que se caracteriza por presentarse en el primer año de vida con diarrea crónica, inflamación intestinal, infecciones de repetición, retraso del crecimiento y afectación cutánea en algunos pacientes. La mayoría de casos descritos hasta la fecha presentan mutaciones en los genes *RAG1, RAG2, IL-7R y DCLRE1C*.

Las mutaciones que afectan a las células B provocan una ausencia de células B maduras circulantes y de producción de anticuerpos. Dichas alteraciones se han relacionado con fenotipos específicos de EII, incluyéndose dentro de este grupo enfermedades como la agammaglobulinemia, la agammaglobulinemia ligada a X y la inmunodeficiencia común variable (ICV). La relación entre los defectos de las células B y la afectación intestinal parece ser consecuencia de cambios en la microbiota debidos a diferentes circunstancias, como la alteración en la tolerancia inmune, el aumento de la translocación bacteriana o la respuesta inmune aberrante debida a infecciones activas. Otras mutaciones genéticas que producen disfunción linfocitaria, ICV y EII son las que se producen en los genes *CTLA4* y *LRBA*. Aunque la forma de presentación suele ser heterogénea, se ha descrito el desarrollo de VEOIBD, así como de disregulación autoinmune en pacientes afectos por dichas mutaciones. Dentro de este grupo también se incluiría el síndrome de Wiskott-Aldrich, por la mutación en la proteína *WASP,* originando una función anómala de los linfocitos B y T que conduce a inmunodeficiencia, afectación cutánea, afectación hematológica (trombocitopenia) y VEOIBD, siendo la afectación colónica la más habitual.

Mutaciones genéticas que conducen a la aparición de enfermedades autoinflamatorias

Diversas enfermedades autoinflamatorias pueden presentar afectación digestiva de fenotipo compatible con VEOIBD. Dentro de estas entidades se incluye el déficit de mevalonato-quinasa (Hiper IgD) con mutaciones en el gen *NLRC4*, la fiebre mediterránea familiar (FMF) con mutaciones en el gen *MEFV*, el síndrome de Hermansky-Pudalk, el síndrome hiper IgE y el síndrome linfoproliferativo ligado a X (tipos 1 y 2). Aproximadamente un 20% de los pacientes con síndrome linfoproliferativo ligado a X

con mutación en el gen *XIAP* (proteína inhibidora de la apoptosis ligada al X) debutan con una EII, habitualmente de inicio muy precoz. En esta entidad, la deficiencia de *XIAP* conduce a la imposibilidad para el aclaramiento de patógenos, desencadenándose un estado hiperinflamatorio con aumento en la producción de citocinas responsables del desarrollo de EII. El fenotipo más frecuente en estos pacientes es la afectación colónica grave con enfermedad perianal fistulizante. Como complicación grave pueden desarrollar linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria a una respuesta inmune anómala ante la infección por el virus de Epstein-Barr. Otras mutaciones descritas más recientemente, como los defectos monogénicos en el gen *TRIM22*, se han relacionado con el desarrollo de VEOIBD, con un fenotipo caracterizado por colitis granulomatosa y enfermedad perianal grave. Este mismo defecto también puede jugar un papel en pacientes con EII de inicio más tardío.

TRATAMIENTO DE LA VEOIBD

El proclamado principio de que existen enfermos y no enfermedades toma toda su fuerza en el caso de las VEOIBD. Enfermedades de muy variada etiología y expresión, tanto clínica como etaria, que obligan a realizar un enfoque personalizado una vez establecido el diagnóstico. Desafortunadamente, existen pocos ensayos clínicos, dada la baja prevalencia de las VEOIBD, que avalen la eficacia de las opciones terapéuticas.

Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH)

Antes de conocerse la etiología monogénica de muchas de estas VEOIBD los abordajes terapéuticos eran fundamentalmente farmacológicos y quirúrgicos, con resultados, en general, frustrantes. Desde que se han identificado los defectos genéticos específicos gracias a la implementación de paneles genéticos dirigidos y a la secuenciación completa del genoma se ha abierto la puerta terapéutica del TCMH.

El TCMH se ha mostrado eficaz para el control de síntomas y la curación de pacientes afectos de mutaciones en los genes de la IL-10 y del receptor de la IL-10. En otras VEOIBD, aunque curativo, es necesario valorar el riesgo beneficio del TCMH frente a terapias farmacológicas teniendo en cuenta la morbimortalidad asociada a la enfermedad y al tratamiento.

Muchas de estas VEOIBD monogénicas, además de la semiología digestiva y extradigestiva, tienen un riesgo aumentado de inmunodeficiencias y enfermedades neoplásicas que son prevenibles y tratables mediante el TCMH. Por ejemplo, el linfoma de células B asociado a los defectos de la IL-10, el riesgo de linfohistiocitosis hemofagocítica en las mutaciones del XIAP y STXBP2, o los mucho más frecuentes defectos de la respuesta inmune de células T, células T reguladoras y células B que se producen en los defectos del FOXP3, IL2RB, DOCK8, RAG1 y RAG2, STAT1, PIK3CD, SCID o CVID. En todos estos casos el TCMH es una alternativa al tratamiento farmacológico en función de la evolución de la enfermedad.

Tratamiento farmacológico

Muchos de los tratamientos utilizados basan su presunta utilidad en la experiencia acumulada en el tratamiento de enfermos afectos de enfermedad inflamatoria intes-

tinal u otras enfermedades autoinmunes. Sin embargo, la experiencia acumulada con pacientes afectos de VEOIBD es aún escasa.

Fármacos inmunosupresores

En algunos casos se utilizan por su actividad antiinflamatoria e inmunosupresora independientemente de que su mecanismo de acción tenga como diana los defectos específicos de las enfermedades para los que se prescriben. En otros casos, su mecanismo de acción incide directamente sobre los defectos específicos producidos por las mutaciones monogénicas.

- *Abatacept:* es una proteína de fusión compuesta por una inmunoglobulina fusionada al dominio extracelular del antígeno citotóxico de los linfocitos T CTLA-4. Impide que la célula presentadora de antígenos envíe la señal coestimuladora activadora a través del CTLA-4 a las células T. Se ha utilizado para tratar defectos de CTLA4 o LRBA. El belatacept, actualmente en fase de ensayo clínico, tiene el mismo mecanismo de acción.
- *Rapamicina:* inhibe la respuesta a la IL-2 mediante la unión a las proteínas FKBP12 que inhibe la vía del mTOR, bloqueando la activación de los linfocitos T y B.
- Abatacept y rapamicina se han utilizado en defectos que implican la pérdida de actividad linfocitos T reguladores o la activación no controlada de células T, como las mutaciones FOXP3 y PIK3CD.
- *Corticoides:* en combinación con antibióticos es eficaz para el tratamiento de las complicaciones inflamatorias e infecciosas, respectivamente, en el defecto de la EGC. Sin embargo, en esta mutación la utilización de terapias anti-TNF como el infliximab, el adalimumab o el golimumab se asocia a un aumento de la morbimortalidad.
- *Interferón gamma (IFN-gamma):* aumenta la producción intracelular de óxido nitroso, optimiza la capacidad oxidativa de los neutrófilos e induce la autofagia. Se ha utilizado para tratar el defecto de la EGC.
- *Anakinra y canakinumab:* son fármacos anti-IL-1 que se han utilizado en VEOIBD de diversas etiologías.
- *Metotrexato y tiopurinas:* se utilizan en monoterapia, o en terapia combinada con anti-TNF. Es aconsejable medir los niveles plasmáticos de estos fármacos para conseguir niveles terapéuticos, dado que es frecuente que a las dosis habituales de metotrexato de 20 mg/m^2 y de azatioprina a 3 mg/kg no se alcancen niveles terapéuticos.

Terapias biológicas

La respuesta a fármacos biológicos en pacientes con VEOIBD es significativamente inferior a la obtenida en pacientes con EII-P.

- *Anti-TNF: infliximab y adalimumab:* a las dosis habituales recomendadas en las fichas técnicas de los fármacos biológicos, menos del 10% de los pacientes mantienen una respuesta libre de esteroides a los agentes biológicos al año de iniciado el tratamiento. La administración de dosis más elevadas o de intervalos entre dosis más cortos podrían mejorar la respuesta.

- *Anticuerpos anti-IL-18:* la IL-18 induce la producción de interferón gamma, una potente citocina proinflamatoria. El anti-IL-18 en combinación con el bloqueo de IL-1 se ha mostrado eficaz en pacientes con mutaciones en NLCR4 y XIAP.

No existe experiencia con el uso del vedolizumab, el natalizumab o el ustekinumab en el tratamiento de pacientes con VEOIBD, aunque existen publicaciones anecdóticas que podrían sugerir su utilidad.

Abordaje quirúrgico

Existen indicaciones precisas para el abordaje quirúrgico de ciertas complicaciones evolutivas de VEOIBD como es el drenaje de abscesos intraabdominales. En el resto de casos, la cirugía puede ser utilizada como tratamiento coadyuvante cuando hayan fracasado las opciones terapéuticas farmacológicas, teniendo presente que es mutilante y no es curativa para la enfermedad de base.

Desafortunadamente, los hechos demuestran que un alto porcentaje de pacientes afectos de VEOIBD terminan con ostomías y colectomías.

El riesgo de sufrir cirugía aumenta en aquellos pacientes en los que la VEOIBD debuta antes del año de vida.

Tanto la EII-P como la VEOIBD tienden a tener una presentación predominantemente colónica. Sin embargo, solo en el caso de la colitis ulcerosa la colectomía es curativa. Es preciso ser tremendamente precavido antes de indicar una colectomía en pacientes con clínica EII-P colónica, porque tanto en el caso de la enfermedad de Crohn como de las VEOIBD lo habitual es que con el tiempo la enfermedad progrese a otras localizaciones digestivas y extradigestivas.

En caso de enfermedad colónica refractaria al tratamiento, la realización de una ileostomía de descarga con preservación del colon desfuncionalizado es una opción razonable y eficaz que suele permitir la remisión de la inflamación colónica mientras se establece un diagnóstico definitivo.

VACUNACIÓN EN PACIENTES AFECTOS DE VEOIBD

Antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor en pacientes con síntomas de EII-P o VEOIBD es preciso establecer su situación vacunal y la respuesta que haya tenido a las vacunas administradas. La ausencia de respuesta a vacunas administradas permite orientar el diagnóstico hacia defectos de la respuesta inmune. Una vez iniciado el tratamiento inmunosupresor no se deben administrar vacunas vivas/atenuadas. El resto de vacunas se pueden administrar, aunque la respuesta a las mismas dependerá del fármaco inmunosupresor pautado y de la propia respuesta inmunitaria del paciente, que no solo puede estar mediatizada por el tratamiento farmacológico, sino por su propia enfermedad de base.

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy precoz (VEOIBD) se define como aquella que debuta por debajo de los seis años de edad. Múltiples estudios han demostrado que la VEOIBD presenta características fenotípicas particulares comparada con la de debut más tardío en la infancia o la del adulto, siendo más frecuentes los

defectos monogénicos y la asociación con inmunodeficiencias primarias. Es importante el diagnóstico precoz de esta entidad siguiendo los Criterios de Oporto y el diagnóstico diferencial con otras entidades de presentación similar (infecciones, enteropatías no inflamatorias, diarrea congénita...). Actualmente, se han descrito más de 250 polimorfismos de nucleótido único y más de 50 mutaciones monogénicas asociadas a la EII. El manejo multidisciplinar en centros con experiencia, así como el tratamiento individualizado dirigido al defecto genético subyacente si es posible, es esencial y beneficioso para mejorar los resultados en este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Benchimol EI, Manuel DG, Guttmann A, Nguyen GC, Mojaverian N, Quach P, et al. Changing age demographics of inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: a population-based cohort study of epidemiology trends. Inflamm Bowel Dis. 2014; 20: 1761-9.
- Bequet E, Sarter H, Fumery M, Vasseur F, Armengol-Debeir L, Pariente B, et al. Incidence and phenotype at diagnosis of very-early-onset compared with later-onset paediatric inflammatory bowel disease: a population-based study (1988-2011). J Crohns Colitis. 2017; 11: 519-26.
- Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. N Engl J Med. 2009; 361: 2033-45.
- Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N, Snapper S, Elkadri A, et al. NASPGHAN Position paper on the evaluation and management for patients with Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease (VEO-IBD). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020; 70(3): 389-403.
  Guía de posicionamiento norteamericana publicada recientemente, donde se dan recomendaciones basadas en la evidencia sobre la aproximación clínica, de laboratorio, endoscópica e histológica, así como los principales estudios inmunológicos y genéticos a realizar y el tratamiento dirigido en este grupo de pacientes.
- Kelsen JR, Grossman AB, Pauly-Hubbard H, Gupta K, Baldassano RN, Mamula P. Infliximab therapy in pediatric patients 7 years of age and younger. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 59: 758-62.
- Maxwell EC, Dawany N, Baldassano RN, Mamula P, Mattei P, Albenberg L, et al. Diverting ileostomy for the treatment of severe, refractory, pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 65: 299-305.
- Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, Shouval DS, Kowalik M, Peng K, et al. Very early onset inflammatory bowel disease: a clinical approach with focus on the role of genetics and underlying immune deficiencies. Inflamm Bowel Dis. 2020; 26(6): 820-42.
  Artículo de revisión donde se describen las principales recomendaciones realizadas por el grupo de expertos del consorcio de Enfermedad Inflamatoria Intestinal de inicio muy precoz (www.VEOIBD.org), realizando una revisión exhaustiva del abordaje diagnóstico y terapéutico de dicha entidad. Se describen las principales causas monogénicas de la enfermedad, así como su tratamiento.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis. 2014; 58(3): e44-100.
- Shim JO. Recent advance in very early onset inflammatory bowel disease. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019; 22: 41-9.
- Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermier J, Elkardi A, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2014; 147: 990-1007.

Síndromes de pseudoobstrucción intestinal crónica 23

A. Bodas Pinedo, M.A. Carro Rodríguez, M. Molina Arias

INTRODUCCIÓN

La pseudoobstrucción intestinal crónica (PIC) es un síndrome caracterizado por signos y síntomas de obstrucción intestinal mecánica del intestino delgado o del grueso en ausencia de lesión anatómica que obstruya el paso a través del intestino. Puede ser aguda o crónica y se caracteriza por la presencia de dilatación intestinal con niveles hidroaéreos en las pruebas de imagen.

Los hallazgos radiológicos han sido considerados esenciales para el diagnóstico en el paciente adulto y utilizados ampliamente en pediatría. Sin embargo, hay diferencias importantes entre el adulto y el niño. En el niño se observan más formas congénitas (hasta el 80% de los casos) y primarias que en el adulto, representando las formas secundarias menos de un 10%. La vejiga urinaria se afecta más a menudo que en el adulto. La necesidad en el paciente pediátrico de alimentación enteral a través de gastrostomía o nutrición parenteral es más frecuente que en el adulto, ya que hasta el 80% de los casos pediátricos requiere nutrición parenteral para mantener un crecimiento y desarrollo normales debido a los mayores requerimientos energéticos.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia de la PIC, tanto en niños como en adultos, no está bien definida. En un estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos se observó una incidencia aproximada de 1 de cada 40.000 recién nacidos vivos. En adultos, la enfermedad es más frecuente en mujeres. En Japón se ha observado una prevalencia en menores de 15 años de 3,7 por millón, de los cuales el 56,2% habían desarrollado la patología en la época neonatal. Los datos disponibles sugieren que la PIC en niños es una enfermedad rara, con una incidencia de menos de 1/40.000 y posiblemente incluso menor de 1 por cada 100.000. No se sabe el grado de influencia en la misma de diversos factores, como la etnia, el género o la localización geográfica.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La PIC es una enfermedad rara que puede ser debida a una neuropatía subyacente (con afectación del sistema nervioso entérico o del sistema nervioso extrínseco), una miopatía (por afectación del músculo liso) o por anomalías en las células intersticiales de Cajal. Todas ellas pueden ser idiopáticas o secundarias a otra enfermedad (Tabla I).

En la mayoría de los casos, la PIC es idiopática; sin embargo, la realización de procedimientos diagnósticos es obligatoria para excluir posibles causas de PIC secundaria.

Cualquier afectación del sistema nervioso intrínseco, extrínseco o de las células musculares puede constituir una causa secundaria potencialmente curable. El sistema nervioso autonómico extrínseco puede afectarse de forma periférica, secundariamente a patologías como la enfermedad de Chagas, neuropatía diabética, enfermedad de

TABLA I. Clasificación de Londres de los hallazgos histológicos neuromusculares gastrointestinales.

Neuropatías
1. Ausencia de neuronas: aganglionosis
2. Disminución del número de neuronas: hipoganglionosis
3. Aumento del número de neuronas:
- Ganglioneuromatosis
- Displasia neuronal intestinal de tipo B
4. Neuropatía degenerativa
5. Neuropatías inflamatorias:
- Ganglionitis linfocítica
- Ganglionitis eosinofílica
6. Componente anormal en las neuronas:
- Inclusiones neuronales intranucleares
- Megamitocondrias
7. Codificación neuroquímica anormal
8. Inmadurez neuronal
9. Glía entérica anómala
Miopatías
1. Malformaciones de la muscularis propria
2. Degeneración de células musculares:
- Leiomiopatía degenerativa
- Leiomiopatía inflamatoria:
· Leiomiositis linfocítica
· Leiomiositis eosinofílica
3. Hiperplasia/hipertrofia muscular: hiperplasia de muscularis mucosae
4. Componente anómalo en los miocitos:
- Anomalías proteicas en los filamentos:
· Miopatía alfa-actínica
· Miopatía de desmina
- Cuerpos de inclusión:
· Poliglucosano
· Anfofílicos
· Megamitocondrias
5. Tejido conectivo anómalo: desmosis atrófica
Mesenquimopatías (alteraciones de las células intersticiales de Cajal)
1. Alteración de la red de células intersticiales (disminución o ausencia)

Hirschsprung, de Von Recklinghausen u otras menos específicas como infecciones víricas, enfermedades autoinmunes o síndromes paraneoplásicos, o presentar una afectación a nivel central (encefalitis, neoplasias, síndrome de Shy Drager, Parkinson u otros procesos).

Las células musculares lisas del sistema entérico pueden estar alteradas en pacientes con distrofia miotónica o esclerosis sistémica progresiva.

En determinadas situaciones puede existir neuropatía y miopatía, como por ejemplo en las citopatías mitocondriales, colagenosis, enteritis por radiación, diverticulosis yeyunal o síndrome de Ehlers-Danlos.

Además, algunas enfermedades como la celiaquía, el hipotiroidismo o el hipoparatiroidismo han sido descritas como causas secundarias de PIC, aunque su mecanismo no ha sido bien determinado.

Formas familiares

Aunque la mayoría de las PIC son esporádicas, existen formas familiares de transmisión autosómica dominante, autosómica recesiva y ligadas al cromosoma X.

Se han identificado en formas sindrómicas de PIC genes y locus, como el factor de transcripción SOX10 en el cromosoma 22 (22p12), el gen *POLG* localizado en el cromosoma 21 (21q17) y un locus del cromosoma 8.

Los casos familiares son más frecuentes en el síndrome de encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE), en el cual se observan anomalías musculares esqueléticas (*ragged red fiber*) y cambios específicos a nivel mitocondrial. Este síndrome se relaciona con una mutación del gen localizado en el cromosoma 22q13.32*qter* que codifica la timidina fosforilasa, de manera que la disminución de su actividad produce un acúmulo patológico de timidina y deoxiuridina en la sangre y tejidos y deleciones y mutaciones a nivel del ADN mitocondrial.

Neuropatías entéricas y alteraciones de la célula glial

En el intestino de los pacientes con PIC pueden observarse cambios neurodegenerativos e inmunomediados. Las neuropatías inflamatorias se caracterizan por un infiltrado inflamatorio denso de linfocitos CD3, casi siempre confinado al plexo mientérico (ganglionitis linfocítica mientérica).

Existe evidencia de que los pacientes con neuropatía inflamatoria tienen autoanticuerpos antineuronales (anti-Hu), que sugieren el papel del sistema inmune en la disfunción neuronal. Estos anticuerpos pueden tener un papel directo en la patogenia de la enfermedad o estar asociados con el infiltrado linfocitario descrito.

Aunque la etiología de la neuropatía inflamatoria es indeterminada, la observación de ADN de herpes virus en el plexo mientérico de pacientes con PIC sugiere la posibilidad de que ciertos agentes infecciosos puedan estar implicados en la producción de esta patología.

Además de infiltrado linfocítico inflamatorio, algunos autores han descrito ganglionitis eosinofílica y ganglionitis de células mastoideas.

Las neuropatías degenerativas o no inflamatorias son el resultado de diferentes procesos, como la disfunción mitocondrial o la producción de radicales libres, que conducen a la pérdida o degeneración de las neuronas propias del intestino. Las neuropatías degenerativas pueden ser familiares o esporádicas y se pueden clasificar en formas primarias (idiopáticas) o formas secundarias a radiación, mixedema, diabetes mellitus, distrofia muscular y amiloidosis. Los hallazgos típicos de estas neuropatías incluyen anomalías cualitativas, como inclusiones intranucleares, degeneración axonal e inflamación neuronal, y anomalías cuantitativas como hipoganglionismo.

Los casos esporádicos de neuropatías viscerales se asocian con dos patrones principalmente: disminución significativa de las neuronas intramurales del plexo mientérico

y pérdida de tinción de las neuronas entéricas sin proliferación glial o inflamación de las dendritas.

Las alteraciones de la glía pueden suponer un estímulo para la llegada de células autoinmunes o producir una pérdida de soporte neuronal que conlleve degeneración de las células nerviosas.

Miopatías entéricas

El análisis histopatológico del músculo entérico ha revelado la existencia de alteraciones como vacuolización y fibrosis del músculo liso, tanto de la capa circular como de la longitudinal, en pacientes con miopatía primaria visceral. Se ha propuesto la utilización de la disminución o incluso la usencia de alfa-actina en la musculatura circular del intestino delgado como biomarcador de PIC, aunque se requiere mayor evidencia científica antes de su uso generalizado.

Los hallazgos histológicos de otros segmentos intestinales y extraintestinales, como de la vejiga o del tracto urinario, están hasta el momento poco caracterizados.

Alteraciones del tejido mesenquimatoso entérico

Se han observado anomalías a nivel intestinal de las células intersticiales de Cajal en pacientes con PIC, que incluyen disminución de su número y daño de sus organelas y de su citoesqueleto, demostrado por técnicas inmunohistoquímicas y microscopía electrónica.

Infecciones

La enfermedad de Chagas es la infección más frecuentemente relacionada con PIC.

Los virus pueden causar alteraciones morfológicas o cambios funcionales en el sistema nervioso entérico y en las vías nerviosas periféricas que llegan al intestino. Se ha establecido una relación potencial entre la infección crónica por virus JC y la PIC.

Radioterapia y quimioterapia

Se han observado casos de PIC en pacientes diagnosticados de cáncer del sistema ginecológico que han sido tratados con quimioterapia o radioterapia.

CLÍNICA

El hallazgo clínico típico del síndrome de PIC es el del paciente que comienza con síntomas de obstrucción intestinal en ausencia de una lesión obstructiva orgánica. Sin embargo, la clínica puede diferir en función de la edad de presentación de la enfermedad y del tramo gastrointestinal afectado.

Forma prenatal

En un 20% de los casos pueden observarse signos antes del nacimiento, especialmente cuando hay afectación urinaria. En el síndrome de megacolon-megacistis-hipoperistalsis (síndrome de Berdon) puede observarse la dilatación vesical casi en el 90% de los casos, junto con hidronefrosis (50%), polihidramnios y, con menor frecuencia, dilatación gástrica o intestinal.

Forma neonatal

Es la forma más frecuente de presentación y se produce en alrededor del 65% de los pacientes afectos de PIC. El signo inicial es la distensión abdominal con signos de obstrucción (vómitos biliosos). Los hallazgos radiológicos sugieren también obstrucción intestinal, con presencia de dilatación de asa y niveles hidroaéreos.

En los casos de síndrome de Berdon, el hallazgo fundamental suele ser la distensión abdominal producida por la megavejiga, pudiéndose presentar los síntomas de obstrucción intestinal de forma más tardía a lo largo del primer año de vida. El colon es de calibre normal al nacimiento, dilatándose a lo largo de los primeros meses. Es importante tener un alto grado de sospecha en neonatos con signos de obstrucción y dilatación vesical, lo que permitirá evitar laparotomías innecesarias.

La afectación motora intestinal dificulta o impide la alimentación por vía digestiva, por lo que es habitual que estos pacientes dependan de nutrición parenteral desde edades tempranas. En general, cuanto más precoz es la forma de presentación, mayor será el trastorno funcional y la dependencia de soporte nutricional parenteral.

La malrotación intestinal, presente en alrededor del 30% de los pacientes con PIC, es especialmente frecuente en las formas neonatales, sobre todo en las formas familiares descritas ligadas al cromosoma X, en las que puede asociarse a cuadros de estenosis pilórica no hipertrófica.

Formas tardías

Alrededor de un 15% de los pacientes debutan a lo largo del primer año, habiendo casos esporádicos diagnosticados durante las dos primeras décadas de la vida.

Como ya hemos comentado, estas formas suelen ser menos graves que las de comienzo neonatal, sus síntomas pueden ser insidiosos o crónicos y dependen del tramo afectado en los casos de formas localizadas.

Lo típico es la presencia de episodios con síntomas de obstrucción intestinal intercalados con episodios menos sintomáticos. Los pacientes presentan episodios repetidos de vómitos y de distensión abdominal progresiva sin que pueda observarse una lesión orgánica que lo justifique. Estos episodios pueden verse desencadenados por diversos eventos, como infecciones intercurrentes, procedimientos bajo anestesia general e, incluso, factores estresantes. En algunos pacientes con afectación predominantemente colónica se produce un estreñimiento progresivo que causa igualmente distensión abdominal progresiva, vómitos biliosos y fracaso nutricional.

La dilatación progresiva de las asas intestinales y su hipomotilidad favorecen la estasis intestinal y la producción de un sobrecrecimiento bacteriano. De manera evolutiva, esta dilatación dificulta aún más la nutrición por vía digestiva y favorece la formación de un tercer espacio, pudiendo dar lugar a deshidratación y cuadros de alcalosis con depleción de cloro, sodio y potasio.

Con frecuencia, el paciente puede presentar dolor abdominal intenso, de difícil manejo desde el punto de vista farmacológico y que puede dificultar aún más la alimentación oral. Como es fácil de comprender, el resultado de todo este proceso es un fracaso intestinal con malnutrición y dependencia cada vez mayor de alimentación parenteral.

Comorbilidades

La más frecuente es la afectación del tracto urinario, independientemente de que se trate de una PIC miopática, neuropática o intersticial, presente hasta en el 90% de los casos en algunas series. El patrón más frecuente es el de megavejiga con detrusor hipocontráctil (vejiga adinámica). Aunque más de la mitad de los pacientes presentan hidronefrosis, el reflujo vesicoureteral es relativamente poco frecuente. Son habituales las infecciones urinarias repetidas, con frecuencia asintomáticas. A pesar de todo lo dicho, el pronóstico renal es favorable si se asegura un buen vaciamiento vesical y se evitan las infecciones.

Entre los cuadros asociados a afectación neurológica, el más característico es el síndrome MNGIE. Este cuadro, de presentación más frecuente en niños mayores y adolescentes, asocia los síntomas digestivos oftalmoplejía externa, neuropatía periférica y debilidad muscular generalizada.

Es también frecuente observar PIC en el contexto de otras enfermedades del tejido conectivo, como esclerodermia, dermatomiositis o lupus eritematoso. En estos pacientes pueden encontrarse los síntomas y signos típicos de la conectivopatía, tales como fenómeno de Raynaud, exantemas, telangiectasias, etc. Es importante conocer que las manifestaciones digestivas pueden preceder a los síntomas cutáneos típicos de estas enfermedades.

Otras patologías que pueden asociarse a PIC con menos frecuencia son el feocromocitoma y otros tumores de cresta neural, así como alteraciones cardiológicas que cursan con sinupatías y trastornos del ritmo e, incluso, alteraciones de la contracción miocárdicas, como la miopatía por desmina.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de PIC puede verse dificultado por la diversidad de formas de presentación y de los síntomas asociados y por la ausencia de una prueba definitiva de diagnóstico. Típicamente, debe sospecharse por la clínica ante un paciente con episodios de síntomas obstructivos (vómitos, distensión abdominal progresiva, etc.) sin causa orgánica que los justifique, especialmente en cuadros tempranos con afectación vesical y una vez excluidas otras enfermedades más frecuentes, como la enfermedad de Hirschsprung o el hipotiroidismo.

La sospecha clínica puede verse apoyada o confirmada por multitud de exploraciones complementarias. La radiología simple de abdomen es una de las más utilizadas, confirmando la presencia de la dilatación de asas y otros signos de obstrucción, como los niveles hidroaéreos, mejor visualizados en radiografías realizadas en bipedestación o decúbito lateral. Los estudios radiológicos con contraste (preferiblemente hidrosoluble) pueden ser útiles para descartar lesiones obstructivas fijas o la existencia de malrotación, pero, en general, están viéndose desplazados por otras pruebas de imagen como la enterorresonancia nuclear magnética o las técnicas de tomografía de alta resolución, muy útiles para la identificación de lesiones obstructivas intra o extraluminales. Cabe recordar el papel de las pruebas de imagen para el diagnóstico de la afectación urológica.

Dentro de las pruebas funcionales digestivas, descartar la importancia de las técnicas de manometría, que proporcionan una evaluación tanto cualitativa como

cuantitativa de la función esofágica, gastrointestinal, colónica y anorrectal. La manometría antroduodenal es la modalidad con mayor potencia diagnóstica en pacientes con sospecha de PIC, ya que permite confirmar el diagnóstico, comprender la fisiopatología del trastorno y optimizar el tratamiento.

La presencia de un patrón en ayunas normal, reemplazado tras la ingesta por un patrón interdigestivo con complejos migratorios normales, prácticamente excluye el diagnóstico de PIC. Además, los hallazgos manométricos antroduodenales permiten distinguir las formas neuropáticas (actividad motora desorganizada) de las miopáticas (hipocontractilidad, con patrones manométricos que pueden estar bien coordinados), aunque esta diferenciación es menos fiable en estadios avanzados con dilatación importante de asas y presencia de gas intestinal, que pueden ocasionar el falso registro de contracciones de menor amplitud.

Otras pruebas funcionales, como las isotópicas, quedan restringidas a casos concretos en los que puede ser útil la valoración del tiempo de vaciado gástrico o del tiempo de tránsito intestinal.

Finalmente, el diagnóstico de confirmación es histológico y se basa en los hallazgos a nivel de plexos mientéricos, de capas musculares intestinales y en la ausencia o presencia de las células intersticiales de Cajal. Existen múltiples técnicas descritas, pero prácticamente todas requieren muestras completas de pared intestinal, por lo que suele ser necesario realizar una laparotomía para su obtención, con el aumento del riesgo posterior de obstrucciones producidas por adherencias secundarias a la laparotomía. Por esta razón, es aconsejable no realizar una laparotomía únicamente con fines diagnósticos y, en caso de realizarla, aprovecharla bien para realizar un estudio completo del tracto gastrointestinal.

Los hallazgos histológicos son diversos y dependen de la afectación neuropática (hipo o aganglionismo, ganglioneuromatosis, ganglionitis eosinofílica, etc.), miopática (vacuolización, inclusiones mitocondriales, malformaciones de la muscularis propria) o de las células intersticiales. En la Tabla I se expone la clasificación de Londres de los hallazgos patológicos que pueden encontrarse en pacientes con PIC.

Aunque existe afectación urológica en muchos pacientes, la rentabilidad diagnóstica de estos órganos es muy baja, por lo que no se recomienda su biopsia para tratar de confirmar el diagnóstico de PIC.

Además de lo expuesto hasta el momento, el grupo de expertos de la ESPGHAN propone completar el estudio de estos pacientes con las siguientes valoraciones:

- **Pruebas de laboratorio.** Analítica general (hemograma, bioquímica, electrolitos, reactantes de fase aguda), cribado virológico (virus neurotrópicos como los herpesvirus) y pruebas para descartar otras enfermedades que pueden ser responsables de formas secundarias de PIC: diabetes, enfermedad celíaca, conectivopatías, enfermedades autoinmunes, hipotiroidismo, etc. Se recomienda también realizar serología para descartar enfermedad de Chagas en zonas endémicas o en pacientes que puedan estar en riesgo de padecerlo.
- **Estudio genético.** Aunque la mayor parte de los casos sean esporádicos, existen casos familiares y de base genética. En general, será poco rentable el estudio de las mutaciones relacionadas con la enfermedad de Hirschsprung, a excepción de las

relacionadas con el gen SOX10, sobre todo si hay signos sugestivos de síndrome de Waarderburg-Shah (anomalías pigmentarias y sordera sensorial).
Existen otras formas sindrómicas en las que pueden detectarse alteraciones en diversos genes, como *L1CAM*, gen *G2* de la actina, *RAD21*, timidina fosforilasa (TYMP), etc.

- **Estudio metabólico.** Se aconseja realizar un panel metabólico básico que incluya equilibrio ácido-base, amonio, láctico y estudio de ácidos orgánicos. El estudio metabólico puede ser útil para descartar trastornos mitocondriales, con mención especial al síndrome MNGIE, ya comentado.
- **Técnicas de estudio de sistema nervioso autónomo.** Deben realizarse en pacientes que asocien la sospecha de PIC con signos o síntomas de disautonomía.
- **Otras evaluaciones y pruebas complementarias.** Estarán condicionadas a la existencia de antecedentes personales o familiares específicos, enfermedades mitocondriales conocidas, trastornos cardiacos, sordera u otras manifestaciones neurológicas, síntomas cutáneos o articulares, etc.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la PIC debe ser multidisciplinar y, de forma ideal, debe contar con los siguientes especialistas: pediatra general, gastroenterólogo pediátrico, cirujano pediátrico, nutricionista, psicólogo, urólogo, genetista y trabajador social. Los objetivos del tratamiento son mantener una adecuada nutrición e hidratación, restaurar la motilidad intestinal y tratar y prevenir las complicaciones.

Tratamiento de la fase aguda

Durante los episodios agudos de pseudoobstrucción, el manejo debe ser similar al de los pacientes con obstrucción mecánica. Los desequilibrios hidroelectrolíticos deben ser corregidos con fluidoterapia intravenosa. Generalmente, en los episodios más graves precisan nutrición parenteral. Para la descompresión intestinal es necesaria la colocación de una sonda nasogástrica; el uso de sonda rectal para la descompresión colónica suele ser inefectiva. En algunos casos se puede valorar la realización de ostomías de descarga (gastrostomía, enterostomía o colostomía). El uso de antibióticos es útil para disminuir el sobrecrecimiento bacteriano en episodios prolongados, así como en las complicaciones infecciosas (ITU, translocación bacteriana o sepsis asociada a catéter).

Soporte nutricional

Más de la mitad de los pacientes con PIC presentan malnutrición y fracaso de desarrollo por ingesta insuficiente y malabsorción. Su objetivo es alcanzar un adecuado estatus nutricional, preservando el crecimiento y desarrollo del paciente, y disminuir las complicaciones graves, pudiendo contribuir a mejorar también la dismotilidad intestinal. Optimizar el soporte nutricional en cada paciente es complejo y requiere un equipo hospitalario con experiencia que elabore un plan individualizado. La ingesta oral de estos pacientes está condicionada por la gravedad y extensión del cuadro, de manera que clínicamente será peor tolerada en pacientes con gastroparesia que en aquellos con afectación predominante de intestino delgado. En pacientes con suficiente

función digestiva residual, la ingesta de comidas frecuentes (6-8 al día), baja en fibra y residuos puede ser bien tolerada, evitando alimentos con alto contenido en grasas que enlentecen el tránsito intestinal. Las fórmulas hipercalóricas pueden ser útiles si son bien toleradas. En lactantes se promoverá la lactancia materna, las fórmulas hidrolizadas generalmente se toleran mejor ya que su vaciamiento gástrico es similar al de la leche materna. En pacientes con PIC es frecuente el déficit de vitaminas y oligoelementos, debiendo administrarse suplementos fundamentalmente de vitaminas D, K y B_{12}, ácido fólico, calcio y hierro.

En niños que no son capaces de cubrir sus requerimientos por vía oral, el siguiente paso es la utilización de nutrición enteral. La sonda nasogástrica y la gastrostomía son más cómodas y sencillas que la sonda nasoyeyunal y yeyunostomía, pero pueden ser mal toleradas y, por tanto, menos funcionales en pacientes con gastroparesia y vómitos incoercibles por su localización prepilórica. Se recomienda una prueba con sonda nasogástrica/nasoyeyunal previa a la realización de gastrostomía/yeyunostomía para comprobar la tolerancia. En caso de que la sonda de alimentación se sitúe en el estómago, puede optarse por alimentación fraccionada; sin embargo, muchos pacientes se quejan de distensión y náuseas, precisando en estos casos nutrición enteral continua.

A pesar de todo, una mayoría de los pacientes con PIC va a necesitar nutrición parenteral de forma total o parcial durante periodos variables de tiempo. La nutrición parenteral domiciliaria mejora la calidad de vida de estos pacientes, siendo por ello esencial que el equipo multidisciplinar tenga experiencia en el manejo de vías centrales, nutrición parenteral y bombas de infusión y que entrenen a la familia en estos aspectos. Hay que tener en cuenta la elevada morbimortalidad de esta técnica (hepatopatía, infecciones y trombosis de vías centrales) y detectarla de forma precoz. Aunque sea precisa la utilización de nutrición parenteral, en el manejo se debe hacer lo posible por intentar conseguir la máxima tolerancia enteral y, en última instancia, el destete de la nutrición parenteral.

Tratamiento farmacológico

El objetivo principal del tratamiento médico es mejorar la motilidad intestinal para permitir alimentación por vía enteral. Otros objetivos son el tratamiento y prevención del sobrecrecimiento bacteriano y tratamiento de las infecciones asociadas. El grupo de expertos de ESPGHAN recomienda que el tratamiento médico de estos pacientes sea llevado a cabo en centros especializados.

Para la prevención y tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano hay múltiples regímenes, preferiblemente mediante el uso de antibióticos con poca absorción intestinal (como paramomicina o rifaximina), pero se recomienda alternar con ciclos de otros de amplio espectro (como metronidazol, amoxicilina-clavulánico o cotrimoxazol) para minimizar las resistencias, con periodos libres de antibióticos y a menudo con antifúngicos como nistatina o fluconazol.

Aunque existen múltiples medicamentos disponibles para ser utilizados a criterio del especialista responsable, no hay ningún procinético que mejore la motilidad intestinal con suficiente evidencia científica que avale su eficacia como para ser recomendado (Tabla II). Se pueden utilizar en combinación con antieméticos como el ondansetrón.

TABLA II. Procinéticos que pueden ser valorados por el especialista responsable (dosis sugeridas).

Fármaco	Dosis	Efectos secundarios
Amoxicilina-clavulánico	Desde 20 mg/kg hasta dosis antibióticas	Hepatitis, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, mareos
Azitromicina	10 mg/kg/24 h	Anorexia, artralgia, mareo, cefalea, dispepsia, parestesia, hipoacusia reversible, ansiedad e hipoestesia
Betanecol	0,1-0,2 mg/kg/dosis antes de las comidas Dosis de adultos: 10-50 mg, 4 veces al día	Broncoconstricción, frecuencia miccional, miosis, lagrimeo, rubefacción
Cisapride	0,2-0,3 mg/kg/dosis, 3-4 veces al día, 30 minutos antes de las comidas Dosis máxima 10 mg, 3-4 veces al día	Prolongación de intervalo QTc, diarrea, dolor abdominal, cefalea. Solo disponible como uso compasivo. Contraindicado si se usan inhibidores del citocromo P450 3A4
Domperidona	0,1-0,3 mg/kg/dosis, 2-4 veces al día, 30 minutos antes de las comidas Dosis máxima 10-20 mg, 2-4 veces al día	Diarrea, prolongación de intervalo QTc, hiperprolactinemia
Eritromicina	3-5 mg/kg/dosis Dosis de adulto: 50-250 mg, 3-4 veces al día	Náusea, vómitos, dolor abdominal. Contraindicado si se usan inhibidores del citocromo P450 3A4
Metoclopramida	0,4-0,8 mg/kg/día, 3-4 veces al día, 30 minutos antes de las comidas Dosis máxima: 10 mg, 3-4 veces al día	Reacción extrapiramidal aguda. Disquinesia con uso prolongado. Sedación, hiperprolactinemia
Neostigmina	0,01-0,05 mg/kg dosis (intravenoso, repetido a intervalos a conveniencia, dosis máxima 5 mg) Dosis adulto 1 mg dosis única	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, hipersalivación, bradicardia, broncoespasmo
Octreótido	0,5-1 µg/kg subcutáneo, 1 vez al día	Arritmia, hiperglucemia, cólico biliar, cefalea, hepatitis, disminución de la motilidad gástrica (se recomienda su uso con eritromicina), pancreatitis (en caso de suspensión brusca)
Prucaloprida	0,02-0,04 mg/kg/día Máximo 2 mg/día	Cefalea, náuseas, diarrea, dolor abdominal
Bromuro de piridostigmina	Empezar por 0,1-0,3 mg/kg/dosis, 2-3 veces al día y subir según tolerancia	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, hipersalivación, bradicardia, broncoespasmo

Modificado de: Thapar N, et al. J Pediatr Gatroenterol Nutr. 2018; 66: 991-1019.

La cisaprida incrementa la motilidad antroduodenal, facilitando el vaciamiento gástrico y ayudando a mejorar la tolerancia a nutrición enteral, de manera que puede ser utilizada en pacientes con episodios agudos de pseudoobstrucción sin respuesta a otras medidas terapéuticas; sin embargo, sus efectos secundarios cardiacos limitan su uso. La eritromicina oral, generalmente a dosis subantibióticas, se ha utilizado con éxito relativo como procinético gastroduodenal, pudiendo ser útil en síntomas agudos y crónicos. La neostigmina intravenosa ha sido utilizada con éxito en una serie corta de pacientes pediátricos con obstrucción colónica aguda en contexto de neoplasias hematológicas. El octeótrido es un potente procinético que estimula la motilidad intestinal, inhibe el vaciamiento gástrico (efecto que se puede minimizar al combinarlo con eritromicina) y la contractilidad de la vesícula; su uso es subcutáneo y en pacientes pediátricos con PIC ha demostrado mejorar la tolerancia enteral. El tegaserod es un agonista de los receptores 5HT4 que actualmente no se encuentra comercializado por sus efectos secundarios.

Hay que prestar atención al dolor crónico que pueden experimentar estos pacientes, ya que en ocasiones se puede tender a evitar el uso de analgésicos, especialmente opioides, con el fin de preservar la motilidad intestinal. La gabapentina y los antidepresivos tricíclicos, así como el apoyo psicológico, pueden ser útiles a este respecto.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía tiene un papel fundamental en el tratamiento de la PIC. Las principales técnicas quirúrgicas empleadas en el tratamiento son ostomías y resecciones. Aunque no existe un consenso claro acerca de las indicaciones quirúrgicas ni en qué momento realizarlas, sí se recomienda reducir el número de cirugías en la medida de lo posible, dado que estos pacientes tienen mayor riesgo de adherencias, además de que el íleo posquirúrgico puede empeorar la función intestinal.

Las ostomías se pueden realizar vía endoscópica o laparoscópica disminuyendo dichas complicaciones. El uso de gastrostomías y yeyunostomías deben ser valoradas individualmente en cada paciente, ya que además de la función nutricional puede ayudar a la expulsión de gases, de manera que estos procedimientos han demostrado disminuir el número de episodios de vómitos, distensión y hospitalización. En cuanto a otras ostomías de descarga (ilesotomía y colostomía), deben ser valoradas de forma precoz en todos aquellos pacientes con nutrición parenteral y en aquellos con episodios recurrentes de pseudoobstrucción. Esta descompresión, además del alivio sintomático, puede mejorar la tolerancia enteral y puede contribuir a una mejora en la motilidad intestinal, además de disminuir el sobrecrecimiento bacteriano, la potencial translocación y, por tanto, el número de episodios sépticos. Por otro lado, parece ser que el beneficio de la ileostomía es mayor frente a la colostomía.

El cierre de la ileostomía de descarga puede valorarse en pacientes que hayan respondido bien, que hayan conseguido abandonar la nutrición parenteral y que logren una nutrición enteral prolongada en ausencia de síntomas importantes.

Las resecciones de los segmentos más afectados de intestino delgado han sido utilizadas para mejorar los síntomas y mejorar la tolerancia enteral en pacientes con PIC; sin embargo, el comité de expertos de la ESPGHAN recomienda evitar estas prácticas,

ya que su eficacia y seguridad no están contrastadas, además de contribuir al desarrollo de síndrome de intestino corto y enfermedad hepática asociada a fracaso intestinal.

Las cirugías de alargamiento y disminución de calibre utilizadas en otras etiologías de fracaso intestinal también han sido utilizadas en pacientes con PIC, pero no se puede establecer una recomendación de realización en estos pacientes.

La estimulación eléctrica gástrica e intestinal, aunque presente resultados prometedores, no puede ser recomendada de forma rutinaria en el momento actual.

Trasplante intestinal

Está indicado en aquellos pacientes con fracaso intestinal permanente y complicaciones graves asociadas a la nutrición parenteral (sepsis recurrente, enfermedad tromboembólica), con pérdida de accesos venosos profundos o en enfermedad hepática grave asociada a fracaso intestinal. Además, debe ser considerado en pacientes con pobre calidad de vida con alto riesgo de morbimortalidad (hospitalizaciones de repetición por episodios de pseudoobstrucción o dificultad de manejo de líquidos).

PRONÓSTICO

El uso de nutrición parenteral y la descompresión intestinal han permitido situar la mortalidad de la PIC en unas tasas entre el 4,8 y 32% de los pacientes por debajo del año de vida. Las altas tasas de mortalidad se deben principalmente a complicaciones yatrogénicas, en particular las relacionadas con la necesidad prolongada de nutrición parenteral y complicaciones tras el trasplante intestinal.

En pacientes con PIC secundaria el pronóstico dependerá de la enfermedad de base.

El comienzo neonatal, la necesidad de cirugía, la afectación urinaria y la forma miopática son factores de mal pronóstico en cuanto a mayor dependencia de nutrición parenteral prolongada. La presencia de fase III en el complejo migratorio motor en la manometría antroduodenal se ha identificado como un factor de buen pronóstico en cuanto a tolerancia enteral, respuesta a cisaprida y mortalidad.

RESUMEN

La pseudoobstrucción intestinal crónica es un trastorno raro en pediatría, caracterizado por síntomas de obstrucción intestinal en ausencia de lesión que obstruya la luz. Puede ser debida a una neuropatía, una miopatía o a un déficit de células intersticiales de Cajal. La mayoría de las formas son congénitas e idiopáticas. La comorbilidad más frecuente es la afectación del aparato urinario. La sospecha clínica se apoya para el diagnóstico en pruebas de imagen y manometría, siendo la manometría antroduodenal especialmente útil para optimizar el tratamiento. El diagnóstico de confirmación es histológico, pero se recomienda evitar la cirugía solo con fines diagnósticos si es posible.

El tratamiento de la PIC es multidisciplinar y sus objetivos son mantener una adecuada nutrición e hidratación, restaurar la motilidad intestinal y tratar y prevenir las complicaciones. Los pilares fundamentales del tratamiento son el soporte nutricional y el tratamiento quirúrgico, con especial interés en las ostomías para nutrición y des-

compresión. El tratamiento médico tiene poca eficacia salvo en el caso del tratamiento de las complicaciones infecciosas. La PIC condiciona un deterioro de la calidad de vida de los pacientes, aun tiene unas elevadas tasas de mortalidad y la mayoría de los pacientes precisan nutrición parenteral durante un tiempo variable.

BIBLIOGRAFÍA

- Antonucci A, Fronzoni L, Cogliandro L, Cogliandro RF, Caputo C, De Giorgio R, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction. World J Gastroenterol. 2008; 14: 2953-61.
- Connor FL, Di Lorenzo C. Chronic intestinal pseudo-obstruction: assessment and management. Gastroenterology. 2006; 130: S29-36.
- Cucchiara S, Borrelli O. Nutritional challenge in pseudo-obstruction: the bridge between motility and nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009; 48: S83-5.
- De Giorgio R, Cogliandro RF, Barbara G, Corinaldesi R, Stanghellini V. Chronic intestinal pseudo-obstruction: clinical features, diagnosis, and therapy. Gastroenterol Clin North Am. 2011; 40: 787-807.
- Faure C, Goulet O, Ategbo S, Breton A, Tounian P, Ginies JL, et al. Chronic intestinal pseudoobstruction syndrome: clinical analysis, outcome, and prognosis in 105 children. French-Speaking Group of Pediatric Gastroenterology. Dig Dis Sci. 1999; 44: 953-9.
  Una de las series pediátricas más extensas en las que describe las particularidades del paciente pediátrico con recomendaciones de diagnóstico y tratamiento.
- Heneyke S, Smith VV, Spitz L, Milla PJ. Chronic intestinal pseudo-obstruction: treatment and long term follow up of 44 patients. Arch Dis Child. 1999; 81: 21-7.
- Knowles CH, de Giorgio R, Kapur RP, Bruder E, Farrugia G, Geboes K, et al. The London Classification of Gastrointestinal Neuromuscular Pathology: Report on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. Gut. 2010; 59: 882-7.
- Masaki T, Sugihara K, Nakajima A, Muto T. Nationwide survey on adult type chronic intestinal pseudo-obstruction in surgical institutions in Japan. Surg Today. 2012; 42: 264-71.
- Thapar N, Saliakellis E, Benninga MA, Borrelli O, Curry J, Faure C, et al. Paediatric intestinal peudo-obstruction: evidence and consensus-based recommendations from an ESPGHAN-led expert group. J Pediatr Gatroenterol Nutr. 2018; 66: 991-1019.
  Consenso de expertos de la ESPGHAN que realiza una revisión extensa de la bibliografía disponible hasta la fecha, con clasificación y recomendaciones de diagnóstico y tratamiento basadas en la evidencia.
- Wymer KM, Anderson BB, Wilkens AA, Gundeti MS. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome: Case series and updated review of the literature with an emphasis on urologic management. J Pediatr Surg. 2016; 51: 1565-73.

Diagnóstico diferencial y tratamiento del estreñimiento 24

N. Pociello Almiñana, S. Schneider, G. Castillejo de Villasante

El **estreñimiento** es un concepto clínico cuya definición no se circunscribe solo a la frecuencia de las deposiciones, sino que engloba también a las características de las mismas (tamaño y dureza) y a diferentes manifestaciones asociadas a la defecación (dolor, malestar, posturas de evitación), que provocan un malestar significativo en el paciente. Es un problema muy frecuente en la edad pediátrica, con cifras publicadas entre el 0,3 y el 29,6%, dependiendo del criterio diagnóstico empleado. Presenta un pico de incidencia entre los dos y cuatro años, estimándose que hasta el 17-40% comienza en el primer año de vida. A diferencia del adulto, donde es más frecuente en mujeres, la mayoría de los estudios pediátricos no muestran un claro predominio en sexos.

La **incontinencia fecal** (IF) es un término empleado para definir la eliminación de heces en un lugar inapropiado. Se la denomina IF retentiva cuando está causada por una gran acumulación de heces, circunstancia que se produce a menudo en niños estreñidos. La prevalencia de la IF oscila en torno a 1,5-2,8% en niños mayores de cuatro años, siendo en el 70-90% de los casos de tipo retentiva, frente al 10-30% restante que aparece como expresión de un trastorno de conducta en ausencia de retención fecal (IF no retentiva). Esta, al contrario que en el estreñimiento, presenta un claro predominio masculino (ratio 3-9:1).

FISIOLOGÍA

Para una mejor comprensión del estreñimiento es importante conocer la fisiología del mecanismo de la defecación:

- Propulsión de las heces hacia el recto. El colon es recorrido por dos tipos de ondas peristálticas: las contracciones lentas de abrazo y propulsión del bolo fecal y las contracciones de masa, más potentes, que recorren en sentido oroanal todo el colon varias veces al día (sobre todo al despertar y tras las comidas).
- Complejo esfinteriano. El esfínter anal interno es de musculatura lisa, involuntario, inervado por el sistema nervioso autónomo y es el responsable del 80% del tono esfinteriano anal. El esfínter anal externo es de musculatura estriada, voluntario, controlado desde la corteza cerebral mediante impulsos sacros (S2-S4) a través del nervio pudendo.

La llegada del bolo fecal al recto provoca la distensión de sus paredes, la estimulación de los presorreceptores presentes en su pared y la puesta en marcha de los reflejos ligados al mecanismo de la defecación:

- La transmisión de este impulso nervioso en sentido distal a través de los plexos mientéricos de la pared del recto, produce la relajación refleja del esfínter anal interno (reflejo inhibitorio anal: RIA) y la contracción de la musculatura rectal.
- La transmisión en sentido ascendente, a través de fibras sensitivas, a la corteza cerebral permite la percepción consciente del deseo de defecar. Si se desea pos-

poner la defecación, de forma voluntaria desde el córtex se estimula la contracción del esfínter anal externo (reflejo anal excitatorio, RAE) y del músculo puborrectal, responsable de que se produzca una angulación marcada entre el ano y el recto que dificulta el paso del contenido fecal. Si esta contracción se mantiene, el recto se acomoda al aumento de volumen y desaparece la sensación de urgencia defecatoria. Cuando más adelante se desee efectuar la defecación, la relajación del esfínter anal externo permitirá la salida del bolo fecal con la ayuda de la relajación del músculo puborrectal y el incremento de la presión intraabdominal. La imposibilidad para relajar el suelo pélvico cuando se inicia la defecación, o bien una contracción anormal del suelo pélvico durante la defecación, recibe el nombre de disinergia pélvica.

El RIA es de origen parietal, innato y está presente desde el nacimiento. En cambio, el RAE es adquirido y, por tanto, aprendido. Su aparición marca el desarrollo de la continencia fecal, que se adquiere en torno a los 2-3 años.

El patrón defecatorio normal varía con la edad y madurez del niño. Durante la lactancia existen amplias oscilaciones realizando generalmente un menor número de deposiciones los que toman fórmulas de lactantes. Los alimentados con lactancia materna pueden realizar una deposición líquida tras cada toma o, por el contrario, tener una frecuencia muy baja, realizando deposiciones incluso cada 3-5 días, pero de consistencia blanda y que no se acompañan de esfuerzo defecatorio. Ambos supuestos deben considerarse normales y no ser catalogados erróneamente como diarrea y estreñimiento, respectivamente. Con la edad va disminuyendo la frecuencia de las deposiciones, siendo la media a los cuatro años de 1-2 al día y, a partir de ahí, asemejarse a la frecuencia en el adulto, que oscila de tres deposiciones al día a tres deposiciones a la semana.

ETIOLOGÍA

En más del 90% de los casos el estreñimiento es funcional y solo un 5-10% está ligado a causas orgánicas tales como alteraciones anatómicas, neurológicas, musculares o anomalías en el mecanismo defecatorio que requieren tratamientos médicos o quirúrgicos específicos (Tabla I).

No hay un único mecanismo responsable del estreñimiento funcional. Varios factores van a contribuir: constitucionales, conductuales, educacionales, dietéticos... En la mayoría de los casos suele haber un episodio agudo (cambio en la alimentación, retirada del pañal, inicio en la escolarización, enfermedad intercurrente...) que actúa como factor desencadenante, provocando una defecación dolorosa y consecuentemente la contracción voluntaria del esfínter anal externo y de los músculos del suelo pélvico. Si el problema agudo no se resuelve con rapidez, puede dar lugar a que se mantenga la situación (dolor → temor a la defecación → retención fecal → endurecimiento de las heces → defecación dolorosa). Por tanto, como eje principal de la fisiopatología del estreñimiento funcional se sitúa la retención fecal, especialmente en la zona rectosigmoidea, que actúa como almacén de las heces, acomodando su volumen al del material fecal retenido. Con el tiempo, este acúmulo de heces y la distensión permanente de la ampolla rectal hace disminuir la sensibilidad de los presorreceptores y conduce a la pérdida de la percepción del deseo de defecar y del RAE, lo que facilita

TABLA I. Etiología del estreñimiento orgánico.

Alteraciones anatómicas
- Malformaciones anorrectales
- Lesiones anorrectales (fisuras, fístulas, hemorroides, infecciones)
- Tumores
- Cirugía previa

Alteraciones de la motilidad
- Enfermedad de Hirschsprung
- Displasia neuronal intestinal
- Pseudoobstrucción intestinal crónica
- Alteraciones de la unión neuromuscular (miopatías, miotonías)
- Conectivopatías (esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, amiloidosis, lupus, síndrome Ehlers-Danlos)
- Hipotonía de la musculatura abdominal (síndrome de Down, síndrome de Prune Belly)
- Enfermedad de Chagas

Alteraciones psicológicas
- Depresión
- Abuso sexual

Alteraciones neurológicas
- Anomalías medulares congénitas y adquiridas
- Parálisis cerebral
- Encefalopatías
- Neuropatías

Alteraciones metabólicas y endocrinas
- Hipotiroidismo
- Hiperparatiroidismo
- Neoplasia endocrina múltiple
- Diabetes mellitus
- Alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipocalcemia, hipercalcemia)
- Insuficiencia renal crónica
- Acidosis tubular
- Fibrosis quística
- Intoxicación por vitamina D
- Porfirias

Alteraciones digestivas
- Enfermedad celíaca
- Alergia alimentaria
- Trastornos eosinofílicos primarios
- Tumores
- Colitis isquémica

Medicaciones
- Metilfenidato
- Anticonvulsivos (clonazepam, fenitoína, fenobarbital)
- Furosemida
- Suplementos de calcio y hierro
- Antiinflamatorios no esteroideos
- Benzodiacepinas
- Medicación con codeína y opioides
- Antiácidos y sucralfato
- Loperamida
- Antidepresivos y fármacos anticolinérgicos (amitriptilina, tricíclicos, atropina)
- Antihipertensivos (metildopa, propanolol, antagonistas del calcio)
- Fenotiazidas

que se produzcan escapes involuntarios de heces y aparezca la incontinencia fecal retentiva. La aparición de la misma se considera un marcador objetivo de la gravedad del estreñimiento y su monitorización suele ser un parámetro de utilidad para evaluar la eficacia del tratamiento.

La clasificación de los trastornos funcionales digestivos pediátricos (Criterios de Roma IV) define además del **estreñimiento funcional** otras dos patologías relacionadas con alteraciones en la defecación con las que es importante efectuar un correcto diagnóstico diferencial:

- **Disquecia del lactante:** entidad que aparece en lactantes sanos menores de nueve meses que se caracteriza por episodios de llanto, gritos, esfuerzos y enrojecimiento facial durante 10-20 minutos, varias veces al día, que cesan tras la emisión de heces, que suelen ser líquidas o blandas. Se debe a un fallo en la coordinación entre el aumento en la presión intraabdominal y la relajación de la musculatura del suelo pélvico durante el mecanismo de la defecación. No se debe manipular externamente el ano ni dar tratamientos laxantes, ya que la evolución natural es hacia la resolución de forma espontánea, una vez que el niño aprende a realizar correctamente ambas actividades.
- La **incontinencia fecal no retentiva** se da en niños con edad mental ≥ 4 años, los cuales, durante al menos un mes, en ausencia de retención fecal, realizan la defecación en lugares inapropiados acordes al contexto sociocultural, y que después de una evaluación médica apropiada los síntomas no se pueden atribuir a otra condición. Constituye un trastorno de conducta en niños que tienen significativamente más problemas de comportamiento asociados (trastornos de déficit de atención e hiperactividad, espectro autista, ansiedad, síntomas depresivos, etc.) y con frecuencia aparece como respuesta a situaciones estresantes o cambios en la rutina diaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En muchas ocasiones, el único síntoma lo constituye la frecuencia anormal de las deposiciones, las posturas o comportamientos que reflejan un deseo de posponer la defecación y las alteraciones ligadas a la defecación (dolor anal, incontinencia fecal, emisión de sangre con las heces, prolapso rectal). Cuando aparecen otros síntomas, suelen ser inespecíficos, entre ellos dolor abdominal, irritabilidad, anorexia, vómitos, meteorismo.

DIAGNÓSTICO

El enfoque diagnóstico se basa en una anamnesis dirigida y una exploración física con las que obtengamos datos suficientes para determinar si es un estreñimiento funcional o si, por el contrario, existen datos sugestivos de una etiología orgánica (Tablas II y III).

La **historia clínica** debe ser lo más completa posible e incluir datos en relación a:

- *Antecedentes personales*: la evaluación del momento de la eliminación del meconio es un parámetro de gran importancia para determinar el riesgo de presentar un estreñimiento orgánico. Cuando no se efectúa en las primeras 48 horas de

TABLA II. Criterios Roma IV (2016) para el estreñimiento funcional.

Dos o más criterios, al menos una vez por semana, durante al menos un mes, en niños de cualquier edad (en el caso de mayores de cuatro años con criterios insuficientes para el diagnóstico de síndrome de intestino irritable):

- Dos o menos deposiciones por semana
- Historia de retención fecal o posturas retentivas
- Defecación dolorosa o heces de consistencia dura
- Presencia de una gran masa fecal en el recto
- Heces de gran tamaño que ocasionalmente obstruyen el WC
- En niños continentes: al menos un episodio semanal de incontinencia fecal

Síntomas acompañantes en niños menores de cuatro años pueden ser irritabilidad, menor apetito o saciedad precoz que desaparecen inmediatamente después de efectuar una deposición voluminosa

TABLA III. Signos de alarma y datos sugestivos de estreñimiento funcional.

Signos de alarma relacionados con el estreñimiento

- Inicio del estreñimiento en el periodo neonatal
- Emisión del meconio pasadas las 48 horas de vida
- Historia familiar de enfermedad de Hirschsprung
- Heces acintadas en menores de un año
- Sangre en heces en ausencia de fisuras anales
- Vómitos biliosos
- Fiebre
- Fallo de medro
- Distensión abdominal persistente
- Alteraciones en la columna, espalda y/o región anal
- Alteraciones neurológicas (ausencia de reflejo cremastérico, pérdida de fuerza, tono y/o anomalías en reflejos de las extremidades inferiores)
- Alteraciones tiroideas
- Anomalías en la exploración y tacto rectal (ampolla rectal vacía, masa fecal abdominal con ausencia de heces en el tacto rectal, salida a borbotones de heces líquidas o aire al retirar el dedo)

Signos sugestivos de etiología funcional

- Inicio del estreñimiento tras un periodo libre del mismo y antecedente de un factor precipitante
- Posturas retentivas y temor a la defecación
- Incontinencia fecal retentiva
- Ausencia de síntomas y signos de alarma

vida, es obligatorio descartar especialmente una enfermedad de Hirschsprung (EH) y una fibrosis quística.

- *Antecedentes familiares:* tanto en relación a patología digestiva (celiaquía, EH, enfermedad inflamatoria intestinal, alergia alimentaria) como extradigestiva (alteraciones renales, fibrosis quística, endocrinopatías).
- *Anamnesis*: se debe interrogar sobre la frecuencia y características de las heces (número a la semana, consistencia, tamaño), siendo de gran utilidad el empleo

de tablas de referencia existentes tales como la escala de Bristol, su modificación para niños (escala de LANE) y la escala de Amsterdam para lactantes. Asimismo, es importante determinar otros datos como la edad a la que comenzó la clínica, la existencia de factores predisponentes, la ingesta de medicamentos que puedan ocasionar estreñimiento, la presencia de sintomatología asociada (incontinencia fecal, fallo de medro, vómitos, distensión abdominal, dolor, emisión de sangre al final de la defecación...) y alteraciones conductuales (posturas retentivas, terror ante la exploración rectal, dinámica familiar alterada...).

En los niños con EH la clínica se inicia en el periodo neonatal, mientras que, en el estreñimiento funcional, aunque el comienzo puede ser muy precoz, la edad de inicio suele ser más tardía, coincidiendo muchas veces con un factor predisponente (dietético, infeccioso, conductual). La retención voluntaria de las heces por parte del niño aboga a favor de causa no orgánica, mientras que la existencia de otros síntomas, como fiebre, distensión abdominal, anorexia, náuseas, vómitos o afectación de la curva ponderal, hará sospechar en una patología orgánica (Tabla III).

- *Historia dietética* que valore la ingesta de fibra, lácteos y líquidos y permita identificar variaciones en la alimentación como, por ejemplo, inicio de lactancia artificial o introducción del gluten que puedan tener relación con el inicio del estreñimiento.

Al igual que en la historia clínica, la **exploración** debe ser amplia y sistemática, incluyendo:

- Valoración del estado general y nutricional.
- Exploración por órganos y aparatos, haciendo especial hincapié en la inspección y palpación abdominal (distensión, masas, visceromegalias), el área lumbosacra (fístulas, alteraciones del raquis) y la exploración neurológica, sobre todo de miembros inferiores.
- Exploración de la zona anal: es esencial para detectar malformaciones y lesiones anorrectales, así como determinar la posición que ocupa el ano en relación a la vulva en las niñas y el escroto en los niños. El cociente entre las distancias desde horquilla vulvar/escroto al cóccix y desde la horquilla vulvar/escroto al ano, habitualmente, es de 0,40 ± 0,05 en niñas y 0,53 ± 0,06 en niños.

El tacto rectal ofrece una gran cantidad de información, ya que permite excluir la estenosis anal, apreciar el diámetro del canal anal, valorar el tono esfinteriano, la presencia de distensión rectal y la cantidad y consistencia de las heces retenidas. No obstante, en el estreñimiento funcional puede resultar en ocasiones contraproducente al acrecentar conductas de evitación de la defecación, aconsejándose su realización solo en aquellas situaciones en las que queramos valorar los parámetros anteriormente referidos.

Cuando en base a la historia clínica y la exploración física hay sospecha de etiología orgánica o el estreñimiento persiste a pesar de la buena adherencia al tratamiento, se efectuarán **pruebas complementarias** de forma dirigida:

- Analítica: hemograma, bioquímica completa, hormonas tiroideas, marcadores serológicos de enfermedad celíaca, IgA total, sedimento de orina y urocultivo. No está indicado efectuar un *screening* de pruebas alérgicas frente a alimentos (IgE específica, *prick*, parche). En aquellos casos en los que se sospeche una alergia

alimentaria, deberá siempre efectuarse una prueba de exclusión-provocación que la confirme.
- Test del sudor: especialmente en aquellos casos en los que se sospeche una fibrosis quística.
- Radiografía simple de abdomen: solo está indicada en casos muy seleccionados para valorar la presencia de fecalomas en pacientes obesos y/o con negativa a la realización del tacto rectal.
- Estudio del tránsito colónico mediante marcadores radiopacos: valora la función motora del colon y da información sobre el tiempo de tránsito total y segmentario. Resulta muy útil para diferenciar pacientes con incontinencia fecal retentiva y no retentiva e identificar la disinergia pélvica (imposibilidad para relajar el suelo pélvico cuando se inicia la defecación) en niños con tiempo de tránsito normal.
- Enema opaco: útil para descartar anomalías anatómicas o bien megacolon con presencia de zona de transición entre el segmento aganglionar estenótico y el intestino ganglionar dilatado. Para obtener una buena información, no se debe realizar la limpieza del colon antes de la realización del enema.
- Manometría anorrectal: evalúa los reflejos ligados a la defecación (RIA, RAE), el umbral sensorial frente a la distensión rectal, la función motora de los esfínteres anales y la coordinación en la evacuación. La ausencia de RIA es altamente sugestiva de EH y debe acompañarse de la realización de una biopsia rectal que lo confirme.
- Manometría colónica: recomendada en la evaluación de niños con estreñimiento grave que no responden al tratamiento médico, cuando se sospecha la existencia de una etiología neuromuscular del estreñimiento y niños con un tiempo de tránsito colónico enlentecido en ausencia de un trastorno en el mecanismo de la defecación.
- Ecografía abdominal: es capaz de detectar la existencia de fecalomas y anomalías renales. La exploración ecográfica endoanal resulta de utilidad en aquellos casos en los que se precise valorar el esfínter anal interno, externo y el músculo puborrectalis.
- Resonancia magnética nuclear: indicada si se sospecha patología medular.

TRATAMIENTO

Las medidas terapéuticas deben ser individualizadas, adaptadas al grado de estreñimiento y a la fisiopatología del proceso. Todas quedan englobadas en un proceso que consta de una serie de pasos bien establecidos. Centrarse en solo uno de ellos o realizarlos en un orden inadecuado constituyen errores muy frecuentes.

Información

Es importante iniciar el tratamiento explicando, con ayuda de esquemas sencillos, cuáles son los factores implicados en el desarrollo y mantenimiento del estreñimiento. Objetivos de esta fase son transmitir confianza, tranquilidad y consensuar medidas terapéuticas con el niño y la familia para conseguir una buena adherencia al tratamiento.

Desimpactación fecal

La impactación fecal se define como el acúmulo de heces duras y compactas en las porciones distales del intestino grueso, con dificultad para su eliminación espontánea.

Detectar su existencia mediante exploración física (palpación de masas fecales duras en hemiabdomen inferior o en el tacto rectal) o pruebas complementarias con las que se visualicen los fecalomas, es primordial para conseguir una adecuada respuesta terapéutica.

El objetivo principal de esta fase es procurar la eliminación de la retención fecal existente, fundamentalmente en recto y sigma. El tiempo empleado para ello es variable, oscilando entre 3-7 días, pudiendo realizarse tanto por vía rectal como oral. Dado que la vía rectal es invasiva y peor tolerada, la forma de elección es la desimpactación oral. Debe ir asociada a una dieta pobre o ausente de fibra, y a un incremento en la ingesta de líquidos con el fin de evitar que se produzca nuevamente una situación de retención de heces (Tabla IV).

TABLA IV. Dosis de laxantes orales y rectales utilizados más frecuentemente.

Laxantes	Dosis
Osmóticos	
Polietilenglicol (3.350, 4.000)	Desimpactación: 1-1,5 g/kg/día (4 dosis) Duración máxima: 7 días Mantenimiento: 0,2-0,8 g/kg/día (1-2 dosis) Dosis máxima: 100 g/día
Lactulosa	Desimpactación (> 2 años): 1-4 ml/kg/día (1-3 dosis) Mantenimiento (> 1 año): 1-2 ml/kg/día (1-3 dosis) Dosis máxima: 30 ml/día
Lactitiol	Desimpactación (6-12 años): 10-30 g/día (2-3 dosis) Mantenimiento (> 1 año): 0,25-0,4 g/kg/día Dosis máxima: 20 g/día
Lubricantes	
Parafina líquida	Desimpactación (> 1año): 1-3 ml/kg/día Mantenimiento (> 1año): 1 ml/kg/día (1-2 dosis) Adultos: 15 ml cada 12 o 24 horas Dosis máxima: 240 ml/día
Estimulantes	
Sales de magnesio	Preparación en polvo (sales de carbonato, fosfato y óxido de magnesio) < 1 año: 1-2 cucharaditas rasas de café 1-2 veces al día 1-5 años: 1-4 cucharaditas rasas de café hasta 3 veces al día Preparaciones líquidas (hidróxido de magnesia) 2-5 años: 0,4-1,2 g/día en 1 o 2 tomas 6-11 años: 1,2-2,4 g/día en 1 o 2 tomas 12-18 años: 2,4-4,8 g/día en 1 o 2 tomas
Bisacodilo	3-10 años: 5 mg/día > 10 años: 5-10 mg/día
Picosulfato sódico	1 mes-4 años: 2,5 mg/día 4-18 años: 10 mg/día
Senósidos	0,3 mg/kg/día en 1 dosis 2-6 años: 2,5-5 mg/día 6-12 años: 7,5-10 mg/día > 12 años: 15-20 mg/día

.../...

TABLA IV. *(Continuación)* Dosis de laxantes orales y rectales utilizados más frecuentemente.

Laxantes	Dosis
Formadores de volumen	
Plantago ovata	> 4 años: 1,2-3,5 g/día Adultos: 3,5-7 g/día +3,5 g noche
Fibra vegetal líquida (inulina y maltodextrina)	< 1 año hasta 2,5 g/día 1-2 años hasta 5 g/día 3-12 años hasta 7,5 g/día > 12 años hasta 15 g/día
Laxantes rectales	
Glicerina rectal Supositorios Microenema	1 al día
Enemas de citrato sódico	1 al día
Enemas de suero salino isotónico	Desimpactación: 5 ml/kg/dosis (2 veces al día) o bien 0-6 meses: 20-150 ml 6-18 meses: 150-250 ml 18 meses-5 años: 250-300 ml 5-18 años: 480-720 ml
Enemas de fosfatos hipertónicos	> 2 años: 3-5 ml/kg cada 12 horas Dosis máxima: 140 ml No más de 5 días El enema debe expulsarse en 5 minutos
Bisacodilo supositorios	> 2 años: 5-10 mg/día

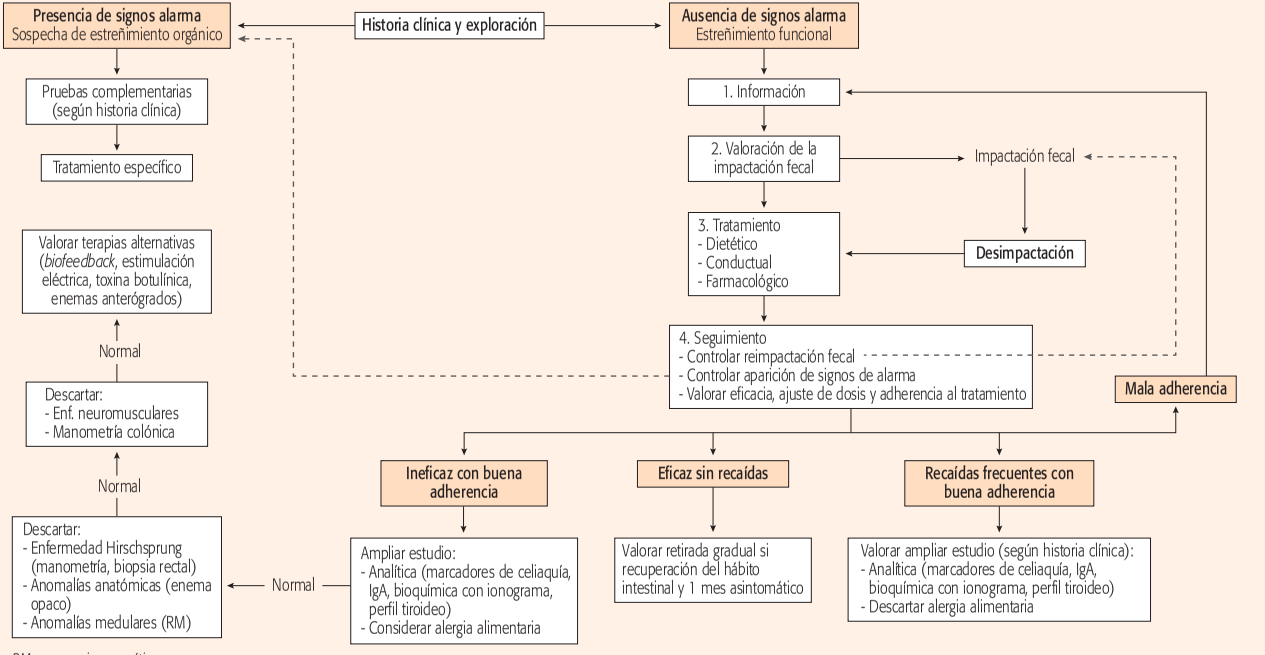
- Desimpactación oral: el polietilenglicol (PEG), con o sin electrolitos, se considera el fármaco más efectivo y por tanto de elección a 1-1,5 g/kg/día (máximo, 100 g/día), repartida en dos tomas separadas no más de 6-8 horas entre ambas dosis. Se suele comenzar con 0,5 g/kg/día y se incrementa en los siguientes días hasta conseguir la desimpactación o alcanzar la dosis plena durante siete días. Conviene siempre informar antes de llevarla a cabo, que puede producirse un aumento en la incontinencia fecal durante el tratamiento.
  En caso de intolerancia al PEG, pueden emplearse como alternativas (Tabla IV):
  - Lactulosa (niños > 2 años), 1-4 ml/kg/día (máximo 30 ml/día), repartido en 2-3 dosis.
  - Lactitol (niños de 6 a 12 años), 10-30 g/día en 2-3 dosis.
  - Aceite de parafina (niños > 1 año), 1-3 ml/kg/día o 15-30 ml/año de edad/día (máximo 240 ml/día).
  - Administración del PEG mediante sonda nasogástrica.
- Desimpactación rectal: aunque se considera tan efectiva como la oral, al ser invasiva y peor tolerada suele reservarse para aquellos casos que cursen con un fecaloma en recto y no sea factible la vía oral.

Se prefiere el uso de enemas de suero salino isotónico (5 ml/kg dos veces al día) frente a los enemas de fosfatos hipertónicos (3-5 ml/kg dos veces al día con una dosis máxima de 140 ml), debido a la posibilidad de ocasionar trastornos hidroelectrolíticos, sobre todo en menores de dos años y cuando se emplean durante más de cinco días. Si una vez administrado el enema de fosfatos no se expulsa de forma espontánea en el plazo de cinco minutos, debe facilitarse su expulsión mediante sonda rectal o enemas de suero fisiológico, para evitar su absorción y posible toxicidad, ya que el tiempo de permanencia está directamente relacionado con la aparición de complicaciones.

Mantenimiento

Una vez resuelta la desimpactación, el tratamiento debe ir encaminado a prevenir la recurrencia evitando el desarrollo nuevamente de retención fecal. La terapia de mantenimiento debe incluir una dieta con un adecuado aporte de fibra y líquidos, junto con modificaciones en la conducta encaminadas a conseguir un hábito intestinal normal, y la administración de laxantes osmóticos durante el tiempo que sea necesario para conseguir que el niño adquiera un hábito defecatorio regular. Un error frecuente de esta fase es centrarse solo en el aspecto farmacológico, olvidando la importancia que en la fisiopatología del estreñimiento tienen los otros dos (dietético y conductual) y la obligación de modificarlos para conseguir evitar recidivas.

- **Modificaciones dietéticas:** los cambios en la dieta siempre deben iniciarse tras la desimpactación y no antes. Incluyen evitar la ingesta excesiva de leche y derivados y fomentar un incremento gradual en el aporte de fibra. Si la introducción de la misma en la dieta se realiza de forma muy precoz y en cantidades elevadas, el efecto puede ser el contrario al deseado, ya que en un intestino dilatado o hipotónico origina fermentación, distensión y aumento del dolor abdominal. El objetivo final de esta fase es conseguir a medio plazo una dieta balanceada con una ingesta de fibra adecuada, ajustada a las recomendaciones diarias (0,5 g/kg/día o edad en años + 5-10 g/día).
- **Educación del hábito defecatorio:** una parte importante del tratamiento de mantenimiento debe incluir un programa de entrenamiento del hábito de defecación regular, ya que la consecución del mismo es la base del éxito del tratamiento a largo plazo. Se iniciará cuando el paciente tenga control del esfínter. Se aconsejará que el paciente se siente en el servicio todos los días, a poder ser a la misma hora, preferentemente después de una comida (para aprovechar el reflejo gastrocólico) e intente defecar. No conviene forzarle, ni dar demasiada importancia a si consigue o no realizar la deposición, no insistiendo más de 10 minutos en el intento. También es recomendable que el niño haga un calendario en el que recoja cada deposición que realice, lo que le servirá como medida de refuerzo. Es muy importante la valoración verbal positiva e incluso las recompensas por parte de los padres. Si existieran otros problemas psicológicos en el entorno del paciente que interfieran negativamente en el tratamiento se deberá consultar con el equipo de salud mental.
- **Medicación:** el tratamiento farmacológico es un complemento necesario en la fase de mantenimiento para que las medidas dietéticas y conductuales sean efectivas. Debe incluir además el tratamiento local de las lesiones perianales (fisuras, infec-



RM: resonancia magnética

FIGURA 1. Algoritmo de actuación.

ciones) con baños antisépticos, crema cicatrizante o de corticoides (2-3 veces al día) para así evitar el círculo defecación dolorosa-retención fecal-dolor.

Al igual que en la fase de desimpactación, la elección del laxante debe tener en cuenta las preferencias y necesidades individuales del paciente y la familia, aunque en general se recomiendan laxantes osmóticos por su eficacia, tolerancia y seguridad. De todos ellos, el PEG (con o sin electrolitos) es el más empleado. Es un polímero soluble en agua de elevado peso molecular, no absorbible y no metabolizable por las bacterias del colon, circunstancia que lo diferencia de otros fármacos osmóticos fermentables. Cada molécula de PEG es capaz de formar puentes de hidrógeno con 100 moléculas de agua, reteniéndola en la luz intestinal y permitiendo una mayor hidratación del material fecal. No existe una dosis exacta en todos los casos, recomendándose iniciarlo a 0,3-0,4 g/kg una vez al día con ajuste posterior según la respuesta clínica. La lactulosa, el lactitol, las sales de magnesio y el aceite de parafina se consideran alternativas terapéuticas en caso de no ser factible el empleo de PEG (Tabla IV).

- **Seguimiento:** es imprescindible efectuar un control y seguimiento estrecho para comprobar que las medidas terapéuticas se están llevando de forma correcta, evaluar la adherencia al tratamiento, la eficacia del mismo y controlando la posible aparición de recaídas y nuevas situaciones de impactación fecal.

Se recomienda mantener el tratamiento continuado al menos 2-3 meses, y solo iniciar una reducción gradual de la dosis cuando se haya conseguido regularizar el ritmo intestinal durante al menos un mes. Hay que tener en cuenta que la suspensión precoz del tratamiento es la causa más frecuente de recaída.

Estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que un número significativo de niños requiere esta terapia de forma habitual a lo largo de toda su vida. El estreñimiento de inicio precoz, la historia familiar, el sexo femenino, la existencia de IF al inicio de la presentación, la alteración grave de la sensación rectal y la presencia de anomalías de la expulsión se han mostrado como factores predictivos de cronicidad para el estreñimiento. El tratamiento precoz y la buena respuesta al mismo se relacionan con la modificación en hábitos dietéticos y de comportamiento, considerándose, por tanto, factores de buen pronóstico.

NUEVAS TERAPIAS

La mayoría de los niños con estreñimiento funcional responden al tratamiento médico convencional. En aquellos que son de difícil manejo y presentan síntomas refractarios, el tratamiento ha de ser individualizado, pudiendo considerarse además de su intensificación otras alternativas tales como:

- Añadir otro laxante de forma puntual, en cortos periodos de tiempo a modo de tratamiento de "rescate", siendo los más empleados (Tabla IV):
  - Senósidos 2,5-5 mg/día (en niños de 2-6 años), 7,5-10 mg/día (en niños de 6-12 años) y 15-20 mg/día (en mayores de 12 años).
  - Bisacodilo (oral o rectal) 5 mg/día (en niños de 2-10 años) y 5-10 mg/día (en mayores de 10 años).
  - Enemas de suero salino isotónico 5 ml/kg.

- Empleo de fármacos agonistas selectivos de los receptores 5-HT4 (prucaloprida y teraserod) que estimulan la motilidad y el tránsito colónico, o bien fármacos activadores selectivos tipo 2 de los canales del cloro de las células epiteliales (lubiprostone y linaclotida), que aumentan la peristalsis sin estimular el músculo liso gastrointestinal. Si bien su indicación está establecida en el adulto, su uso en niños todavía necesita ser evaluado mediante estudios amplios.
- Terapia con *biofeedback*. Refuerza el entrenamiento del hábito defecatorio basado en ejercicios que mejoran el control de esfínteres, aumentan la sensación rectal y la coordinación de los músculos pelvianos durante el mecanismo de la defecación. Puede ser una opción en niños con disfunción del suelo de la pelvis.
- El uso de enemas anterógrados se debe considerar en niños con estreñimiento de larga evolución y nula respuesta a las terapias comentadas anteriormente. No obstante, su indicación debe ser consensuada con la familia valorando pros y contras. Precisan una apendicostomía, cecostomía o sigmoidostomía por donde se introduce un catéter para realizar el lavado intestinal. Las complicaciones potenciales más frecuentes son: fugas periostomales, el desarrollo de tejido de granulación, infecciones cutáneas y estenosis del estoma. La irrigación transanal es otra técnica empleada, como paso previo a los enemas anterógrados, pero todavía no hay suficientes estudios que avalen su eficacia y seguridad en población pediátrica. La cirugía es una terapia de último recurso. Hasta la fecha, no existen pautas claras sobre el tratamiento quirúrgico del estreñimiento funcional y los procedimientos varían ampliamente entre niños y adultos.
  - La estimulación eléctrica transcutánea, la estimulación directa de los nervios sacros y la inyección de toxina botulínica son tratamientos de los que no hay evidencia suficiente sobre su efectividad.
  - En cuanto al empleo de probióticos y prebióticos, hay estudios publicados, pero los datos que existen en la actualidad sobre su eficacia son inconsistentes.
  - El uso de terapias complementarias como la reflexología, la osteopatía, la homeopatía, el masaje abdominal y la hipnoterapia no tienen ningún grado de evidencia científica.

RESUMEN

El estreñimiento es una condición en la cual disminuye la frecuencia y/o aumenta la consistencia de las deposiciones.

En la edad pediátrica, la causa principal no es orgánica, sino funcional. En su fisiopatología influye principalmente este aumento de la consistencia, que conduce a la emisión de heces duras y dolorosas a su paso por el ano. Esto lleva a los niños a retener y evitar la defecación. Por este motivo, si después de realizar una completa historia clínica se descarta la presencia de signos o síntomas de alarma, el tratamiento laxante debe ser instaurado lo más rápidamente posible, con el fin de evitar el establecimiento de un círculo vicioso que puede acabar provocando una incontinencia fecal retentiva, de más difícil manejo.

Una vez mejorada la consistencia y/o frecuencia, el tratamiento debe mantenerse con la mínima dosis eficaz el tiempo necesario para evitar la reaparición de la sintoma-

tología. El descenso de la dosis de laxante se hará lentamente, y en el caso de niños que lleven pañal, tras haberlo retirado.

En caso de presentar señales de alarma o no respuesta al tratamiento habitual, se deberá descartar la presencia de patología orgánica.

Asimismo, el abordaje de los pacientes con incontinencia fecal no retentiva será diferente y muchas veces multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

- Bardisa-Ezcurra I, Ullman R, Gordon J. On behalf of the Guideline Development Group. Diagnosis and management of idiopathic childhood constipation: summary of NICE guidance. BMJ. 2010; 340: c2585.
  Guía clínica sobre el estreñimiento en la que se hace especial énfasis en la valoración clínica (signos y síntomas de alarma) y el manejo terapéutico.
- Benninga MA, Nurko S, Faure C, Hyman PE, Roberts IS, Schechter NL. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. Gastroenterology. 2016; 150: 1443-55.
- Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. Gastroenterology. 2016; 150: 1456-68.
- National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2017 Jun. Surveillance report 2017 –Constipation in children and young people: diagnosis and management (2010) NICE guideline CG99 [Internet].
  Revisión de la guía clínica publicada en 2010 con grados de evidencia y recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento.
- National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018 Jun. 2018 exceptional surveillance of constipation in children: diagnosis and management (NICE guideline CG99) [Internet].
- Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 58: 258-74.
  Recomendaciones realizadas por un grupo de expertos de ESPGHAN y NASPGHAN en base a la revisión de los estudios publicados hasta el momento. Están formuladas tratando de contestar a nueve preguntas sobre aspectos relacionados con el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de niños con estreñimiento funcional e incluye dos algoritmos de actuación.
- Vriesman MH, Koppen IJN, Camilleri M, Di Lorenzo C, Benninga MA. Management of functional constipation in children and adults. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020; 17(1): 21-39.
  Revisión de la evidencia científica actual en el diagnóstico y tratamiento del estreñimiento funcional pediátrico y del adulto.

Síndromes de sobredesarrollo bacteriano intestinal 25

A. Barrio Merino, P. Donado Palencia, R. Muñoz Codoceo

INTRODUCCIÓN

El síndrome de sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SIBO en inglés) se define como un aumento en el número de bacterias no patógenas en el intestino delgado. Esta biomasa bacteriana excesiva conduce a síntomas y complicaciones gastrointestinales y no gastrointestinales. El SIBO es una causa común de síntomas gastrointestinales no específicos, como dolor abdominal crónico, distensión abdominal, diarrea y flatulencia, que afectan a la calidad de vida. Recientemente se ha implicado en la fisiopatología del retraso en el crecimiento. La epidemiología es limitada por falta de uniformidad en los estudios y de consenso en los criterios diagnósticos, más aún en el caso de los niños. El tratamiento se fundamenta en la corrección de las causas predisponentes, cuando es posible, el uso de antibióticos, cambios en el estilo de vida, especialmente la dieta alimentaria, y en nuevas formas de normalizar la composición de la microbiota, como el uso de probióticos.

LA MICROBIOTA INTESTINAL

Está constituida por un complejo grupo de microrganismos con una variabilidad genética enorme de los que probablemente solo se han identificado una pequeña parte. En cada área del intestino la microbiota es muy diferente, siendo especialmente abundante en el colon. Cada uno de los órganos y porciones anatómicas del sistema gastrointestinal proporciona funciones específicas y posee mecanismos para promover una relación homeostática con su comunidad bacteriana propia (microbiota). Esta homeostasis se logra a través de mecanismos que incluyen ácidos gástricos y biliares, secreciones pancreáticas y digestivas, motilidad intestinal, la función barrera de la válvula ileocecal, entre otros. Se adquiere en las primeras etapas de la vida y se desarrolla en conjunto con el anfitrión. La "hipótesis del útero estéril" se refiere a la noción de que el neonato adquiere la microbiota intestinal durante el nacimiento a través de la microbiota vaginal (parto vaginal) o de la piel (cesárea) de la madre. La microbiota intestinal mantiene una relación simbiótica de por vida con el huésped humano proporcionando funciones importantes, como la producción de vitaminas y ácidos grasos de cadena corta hasta la inmunorregulación y la secreción de neuropéptidos. La composición y funcionalidad de la microbiota intestinal está modulada e influenciada por una multitud de factores intrínsecos y extrínsecos, como la genética, el tipo de parto, la edad gestacional, el tipo de alimentación, fármacos y el ejercicio. En la actualidad, se considera un verdadero órgano con múltiples funciones metabólicas, inmunológicas y de barrera en el huésped, a tal punto que existe una relación simbiótica entre los microorganismos y el ser humano, aunque probablemente el concepto biológico que mejor la define es "mutualismo".

Composición de la microbiota intestinal

El número de bacterias que conforma la microbiota supera el número de células que hay en el ser humano. Destacan cuatro familias de bacterias: *Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria* y *Proteobacteria*. La composición de la microbiota intestinal exhibe variaciones relacionadas con la porción anatómica, que está influenciada principalmente por factores como la concentración de oxígeno luminal y el pH. Después del nacimiento, existe un predominio de microrganismos aerobios o anaerobios como los *Staphylococcus, Enterococcus, Lactobacillus*, entre otros, que consumen el oxígeno intraluminal. Esto favorece el hábitat para bacterias anaerobias estrictas como los *Bifidobacterium, Bacteroides y Eubacterium*. La densidad bacteriana va variando según la localización y aumenta exponencialmente a medida que se avanza en el tubo digestivo. En el duodeno y en el yeyuno proximal predominan aerobios Grampositivos o anaerobios facultativos (*Enterococcus y Lactobacillus*). El íleon distal es una zona de transición donde se encuentran bacterias aerobias, típicas del intestino delgado, y anaerobias, típicas del colon. El microbioma intestinal infantil está dominado por *Actinobacterias* (p. ej., *Bifidobacterium*), con *Firmicutes* emergiendo como dominante en la infancia (p. ej., *Faecalibacterium, Clostridium, Ruminococcus, Lactobacillus*) y *Bacteroidetes* (p. ej., *Bacteroides, Prevotella*). Una porción significativa de patógenos gastrointestinales pertenecen al *Proteobacteria phylum* (p. ej., *Escherichia, Shigella*, *Salmonella, Klebsiella, y Helicobacter*, entre otros). Además de esta diversa comunidad de bacterias, el tracto gastrointestinal humano también es el hogar de una amplia gama de virus y hongos.

A pesar de los avances sustanciales realizados en el estudio de la microbiota intestinal, sigue siendo mal conocida. Mientras que la microbiota colónica es más fácilmente accesible y se pueden tomar muestras a través de colonoscopia o muestra fecal, el muestreo de la microbiota del intestino delgado plantea un desafío importante debido a la invasividad de los procedimientos (endoscopia superior) y las dificultades asociadas con ellos.

Funciones de la microbiota intestinal

La microbiota desempeña múltiples funciones nutritivas, metabólicas, inmunes, entre otras. Así, es conocido que las bacterias intestinales son capaces de metabolizar sustratos nutritivos previamente "inútiles" para el huésped, transformándolos en sustancias con valor energético, además de ser esenciales en la síntesis de algunas vitaminas. Interviene en la formación de nutrientes a partir de compuestos no digeribles de la dieta como la fibra, por ejemplo, ácidos grasos de cadena corta (ácido propiónico, butírico y acético), combustible por excelencia del colonocito. De igual manera, la microbiota ayuda con la digestión de ciertos carbohidratos como la lactosa y participa en la síntesis de vitaminas como la piridoxina (B6), la cobalamina (B12), la tiamina (B1), el ácido fólico y ácido nicotínico. Este tipo de actividades dependen predominantemente de bacterias del género *Bifidobacterium*. Por otro lado, se ha evidenciado que la microbiota intestinal impacta en otros órganos a distancia, como el cerebro, donde promueve la producción de sustancias neuroendocrinas que influyen sobre el eje hipotálamo-hipófisis, que, a su vez, tiene múltiples efectos sistémicos. Tal es el caso de la regulación del apetito, a consecuencia de algunas sustancias derivadas

del metabolismo de carbohidratos por parte de la microbiota que estimulan la secreción del péptido YY, hormona intestinal que suprime el apetito y la ingesta de alimentos. La presencia de una microbiota normal ejerce una ***función protectora*** al impedir o dificultar la colonización por gérmenes patógenos. Fortalecen el efecto barrera de la mucosa intestinal, promoviendo la producción de moco que recubre el intestino. Algunos microorganismos patógenos se adhieren a dicho moco y quedan atrapados, lo que facilita su eliminación por medio de movimientos intestinales. Además, la microbiota produce enzimas bactericidas que inhiben la proliferación de microorganismos. Quizás lo más interesante, desde el punto de vista clínico, es que las bacterias intestinales son esenciales para el desarrollo de un sistema inmunológico adecuado.

SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO (SIBO)

Epidemiología del SIBO

Se ha investigado la prevalencia de SIBO en niños en un amplio espectro de contextos como pobreza, dolor abdominal crónico, síndrome del intestino irritable, retraso del crecimiento y obesidad, entre otras enfermedades. La prevalencia de SIBO varía de aproximadamente el 9% en niños que toman inhibidores de la bomba de protones (IBP), pudiendo llegar al 90% en aquellos con retraso en el crecimiento y dolor comparado con el 35% de los controles sanos. Otros estudios muestran porcentajes menores, pero no desdeñables, del 65% en pacientes con intestino irritable.

Debe tenerse en cuenta que los datos sobre la epidemiología de SIBO en niños están limitados por el pequeño número de estudios disponibles, la falta de controles apropiados en algunos estudios y la variada metodología del método diagnóstico aplicado.

Causas del sobrecrecimiento bacteriano

La etiología predisponente es variada. Se ha asociado con múltiples causas donde se alteran los mecanismos homeostáticos (Tabla I).

Alteraciones de la motilidad del intestino delgado

Hay una serie de trastornos estructurales (sobre todo posquirúrgicos) y funcionales (pseudoobstrucción intestinal) que dificultan el tránsito intestinal, enlenteciéndolo y provocando alteraciones en su motilidad. Evidencias indirectas en seres humanos y en animales de experimentación sugieren fuertemente que en estas situaciones la microbiota del intestino delgado aumenta en número y se asemeja a la presente habitualmente en el colon. Se ha identificado SIBO hasta en 2/3 de los pacientes con enfermedad celíaca, probablemente debido a un fallo de aclaramiento intestinal favorecido por el estado inflamatorio de la mucosa. Es importante considerar este fenómeno, porque algunos pacientes que no responden a la dieta sin gluten mejoran finalmente tras la administración de tandas intermitentes de antibióticos (rifaximina, metronidazol...).

En la fibrosis quística hay mayor prevalencia de SIBO causada por dos factores: tránsito intestinal lento y/o disfunción del músculo liso con acumulación de moco que actúa como ancla para las bacterias.

TABLA I. Causas que predisponen al síndrome de sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SIBO).

Etiología
Anatómicas
- Fístulas enteroentéricas
- Divertículos del intestino delgado
- Estenosis intestinales
- Resección de la válvula ileocecal
- Síndrome del intestino corto
Funcionales síndromes de dismotilidad intestinal
- Hipoclorhidria o aclorhidria
- Enfermedades inflamatorias: enfermedad de Crohn
- Neuropatías autónomas
- Alteración del tejido linfoide asociado con el intestino
- Síndrome del intestino irritable
Misceláneos
- Uso de supresores del ácido y antimotilidad
- Antibioticoterapia previa
- Inmunodeficiencia primaria y/o secundaria
- Cirrosis
- Enteritis por radiación
- Diabetes mellitus
- Insuficiencia pancreática: pancreatitis crónica, fibrosis quística
- Enfermedad renal en etapa terminal
- Enfermedad celíaca

Modificada de: DiBaise JK. Nutritional consequences of small intestinal bacterial overgrowth. Pract Gastroenterol. 2008; 69: 15-28.

Ruptura de barreras anatómicas naturales con el colon

En este caso, bien sea por una cirugía en la que se extirpa la válvula ileocecal, o bien por la aparición de una fístula enterocólica –el caso más común es el de la enfermedad de Crohn– se rompe la barrera natural anatómica y peristáltica entre intestino delgado y colon.

Hipoclorhidria

Probablemente, la secreción de ácido gástrico se ha mantenido evolutivamente por su efecto limitante para la colonización por algunas especies de bacterias, hongos y parásitos. Tanto por enfermedad (gastritis atrófica), como por resecciones quirúrgicas (vagotomía, gastrectomía) o por el uso de fármacos antisecretores (sobre todo los inhibidores de la bomba de protones), la secreción ácida puede estar muy disminuida, lo que favorece la colonización bacteriana de los tramos altos del intestino por bacterias habitualmente presentes en el aparato respiratorio superior.

Inmunodeficiencias

En los pacientes con inmunodeficiencia común variable y, con menos frecuencia, en aquellos con un déficit selectivo de IgA son comunes las infecciones intestinales, incluso por gérmenes normalmente no agresivos.

Tratamiento antibiótico

Es indudable que el uso de los agentes antibióticos tiene una enorme influencia en la microbiota intestinal, especialmente cuando se utilizan agentes con amplio espectro que agrupan a las bacterias anaerobias dominantes en el colon fisiológicamente.

Cirrosis hepática

La cirrosis hepática puede ser también un factor de riesgo para el sobrecrecimiento bacteriano. Es bien conocida la influencia de este factor en la patogenia de la peritonitis bacteriana espontánea del cirrótico con hipertensión portal.

Enfermedad de Crohn

Se pueden producir varias de las circunstancias: estasis por la presencia de estenosis, fístulas que rompen las barreras anatómicas normales, intervenciones que eliminen la válvula de Bahuin, uso de inhibidores de la bomba de protones y antibióticos y la inmunodeficiencia provocada por fármacos como los corticoides, inmunosupresores, etc.

Estreñimiento

El estreñimiento se ha asociado con la producción de metano intestinal en adultos y niños (SIBO metanogénico). Varios estudios han encontrado que un mayor porcentaje de pacientes con estreñimiento crónico eran productores de metano (> 10 ppm) y tenían tiempos de tránsito colónico más lentos. La pregunta más importante por responder es si sería rentable realizar pruebas de aliento con cuantificación de metano en todos los niños con estreñimiento "funcional", teniendo en cuenta su alta prevalencia. Lo que sabemos por estudios a pequeña escala es que los niños con estreñimiento e incontinencia fecal retentiva son más propensos a ser productores de metano que los niños con estreñimiento aislado. Por tanto, posiblemente, estos niños pueden beneficiarse de la terapia antibiótica del SIBO. Estudios prospectivos podrían estar justificados para aclarar la relación entre SIBO metanogénico y estreñimiento.

Bajo nivel socioeconómico con condiciones de pobreza

El bajo nivel socioeconómico, que comúnmente se asocia con la falta de servicios básicos de saneamiento, como agua potable, alcantarillado apropiado y recolección de basura doméstica, pueden ser un factor de riesgo para el SIBO. Varios estudios han investigado esta asociación en la población pediátrica. Los autores han concluido que el SIBO tiene una prevalencia significativamente mayor en los niños que viven en barriadas pobres en comparación con los controles que viven en hogares con servicios de saneamiento adecuados. Ninguno de estos estudios proporcionó un mecanismo fisiopatológico claro.

Consecuencias del sobrecrecimiento bacteriano

El SIBO puede causar disfunción gastrointestinal y síntomas secundarios por varios mecanismos, que incluyen inflamación mucosa intestinal, activación inmune, alteración

de la motilidad, aumento de la permeabilidad intestinal, alteración del proceso de desconjugación de las sales biliares, deficiencia de lactasa secundaria y la malabsorción de agua y nutrientes con aumento de la carga osmótica y el contenido luminal, que se manifiesta habitualmente como diarrea. Algunas enfermedades pediátricas se han asociado con la modificación de la microbiota intestinal como, por ejemplo, cólico del lactante, diarreas crónicas, síndrome del intestino irritable, enterocolitis necrotizante, enfermedad celíaca, alergia alimentaria o enfermedades inflamatorias intestinales; también algunas entidades con proyección en la vida adulta, como enfermedades crónicas como la diabetes y la obesidad, entre otras. Todo esto se resume en dos puntos principales:

- Inflamación de la mucosa.
- Alteración en la absorción de los nutrientes.

Inflamación mucosa intestinal

El aumento de bacterias anaerobias causa lesión epitelial por adherencia directa, lo que favorece la producción de amoníaco, D-lactato, peptidoglicanos y endotoxinas, y estimula la síntesis y secreción de citocinas proinflamatorias. Por otro lado, las bacterias aerobias sintetizan enzimas y los productos de su metabolismo lesionan la mucosa, como, por ejemplo, los ácidos biliares secundarios que resultan de la desconjungación y deshidroxilación de los ácidos biliares primarios que son erosivos directos de la mucosa del yeyuno. Estos cambios inducen inflamación, con activación de las interleucinas y de los mediadores inflamatorios, responsables del aumento en la producción de moco que interrumpe o inhibe la absorción de nutrientes.

Alteración en la absorción de nutrientes

El exceso de microbiota, su localización anómala, o la combinación de ambos factores pueden provocar estados de maldigestión y/o malabsorción. La alteración en la concentración micelar crítica, consecuencia de la desconjugación y deshidroxilación de los ácidos biliares y, concomitantemente, de la alteración en el círculo enterohepático, impacta negativamente sobre la digestión y la absorción de los ácidos grasos. Con lo anterior, se favorece la esteatorrea y la deficiencia secundaria de vitaminas liposolubles. Por otro lado, también puede ocurrir malabsorción de carbohidratos por la degradación bacteriana intraluminal de carbohidratos, así como por el daño del borde en cepillo, lugar específico de la digestión terminal. Con lo anterior, se altera la digestión y la absorción de monosacáridos, por lo que la intolerancia a la lactosa resulta común en estos pacientes.

También se han descrito enteropatías perdedoras de proteínas secundarias y disminución de los niveles de enterocinasa, que determinan la afectación de la digestión y de la absorción de las proteínas. Además de las deficiencias de vitaminas liposolubles, se han descrito deficiencias de vitaminas hidrosolubles, como la B_1 (tiamina), la nicotinamida y B_{12}. La alteración en los niveles de vitaminas hidrosolubles podría estar relacionada con su consumo por parte de las bacterias anaerobias, antes de que se absorban.

Otras alteraciones fisiopatológicas

En el enfermo cirrótico con hipertensión portal, el sobrecrecimiento de bacterias contribuye a la degradación de proteínas y urea y su conversión en amonio, un factor inductor de encefalopatía hepática. En los pacientes con bypass yeyuno-ileal para el tratamiento de la obesidad mórbida, la producción de toxinas por las bacterias podría estar implicada en la patogenia de la esteatohepatitis que aparece en algunos pacientes. La inflamación de la mucosa intestinal debida al efecto tóxico de las bacterias puede propiciar en algunos casos una reacción inmune aberrante que explica la aparición de algunas manifestaciones sistémicas, incluyendo una artropatía que se asemeja a la observada en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Finalmente, el sobrecrecimiento bacteriano puede abocar a un estado de acidosis D-láctica.

Manifestaciones clínicas del sobrecrecimiento bacteriano

La clínica del SIBO es amplia e incluye síntomas leves que pueden pasar desapercibidos, como una simple astenia hasta un síndrome de malabsorción grave. Los cuadros más llamativos son la diarrea, a menudo con características esteatorréicas (heces abundantes, brillantes, y pegajosas), distensión, dolor abdominal y pérdida de peso, junto con alteraciones clínicas en relación con déficits vitamínicos específicos (ceguera nocturna, osteomalacia, polineuropatía) o incluso manifestaciones clínicas de la hipoproteinemia: edemas y ascitis. Manifestaciones digestivas como dolor abdominal, distensión abdominal y deposiciones alternantes (diarrea intercalada con periodos de estreñimiento), inespecíficas y no patognomónicas, son sugestivos de síndrome del intestino irritable (SII); sin embargo, también pueden enmascarar un SIBO propiamente dicho. Asimismo, un SII puede cursar concomitantemente con un SIBO. En pacientes con enfermedad celíaca, se ha constatado una prevalencia de SIBO del 9 al 55%, mayor en los pacientes con sintomatología persistente que no responden a la dieta libre de gluten.

Debido a que los síntomas que presentan SIBO son bastante inespecíficos y las pruebas diagnósticas no son muy sensibles ni específicas, se requiere un alto grado de sospecha para diagnosticarlo. Esto pone de relieve la importancia de los predictores clínicos de SIBO. La presencia de diarrea crónica y el síndrome de malabsorción predicen la presencia de SIBO casi de tres a cinco veces más con respecto a otros signos y síntomas asociados (como por ejemplo dolor abdominal).

Es muy probable que hoy en día lleguemos al diagnóstico la mayor parte de las veces con dos condiciones:

- Un alto índice de sospecha clínica, tanto en pacientes con factores de riesgo generales (diabéticos) como en aquellos con riesgos más específicos (cirugía abdominal, tratamiento crónico con inhibidores de la bomba de protones, enfermedad de Crohn, celiaquía, radioterapia abdominal).
- Prestar la debida atención a las determinaciones analíticas. La anemia macrocítica, la hipoproteinemia, una cifra de colesterol relativamente baja para la edad del paciente o, más directamente, los niveles bajos de ácido fólico o vitamina B_{12} deben hacernos sospechar la posibilidad de un sobrecrecimiento bacteriano. La Tabla II recoge un listado de las manifestaciones clínicas y biológicas que pueden observarse en el sobrecrecimiento bacteriano.

TABLA II. Manifestaciones clínicas que pueden observarse en el sobrecrecimiento bacteriano.

- Flatulencia y distensión abdominal
- Náuseas
- Diarrea acuosa
- Astenia
- Pérdida de peso
- Retraso del crecimiento en la infancia
- Neuropatía por déficit de cianocobalamina
- Ataxia[1]
- Delirium[1]
- Tetania[2]
- Osteopenia/osteoporosis
- Hemeralopía
- Dermatitis
- Artritis
- Esteatosis[3]
- Encefalopatía hepática[4]
- Anemia[5]

[1]Tras ingestión de carbohidratos debido a acidosis D-láctica. [2]En casos asociados a síndrome del intestino corto. [3]Tras bypass yeyunoileal. [4]En la cirrosis hepática con hipertensión portal. [5]Generalmente macrocítica por déficit de vitamina B_{12}.

DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico del SIBO es preciso tener en consideración algunas limitaciones:

- No existen técnicas estandarizadas para su diagnóstico. Las recomendaciones respecto de la realización de las mismas, así como la interpretación de sus resultados, difieren entre distintas sociedades científicas.
- No existen guías específicas para niños, las recomendaciones son extrapolaciones de las publicadas para adultos.
- El diagnóstico del SIBO está basado en la correlación entre los hallazgos de la historia clínica, la exploración física y los resultados aportados por las pruebas complementarias. Un resultado aislado de una prueba de laboratorio no es suficiente para hacer el diagnóstico ni se deben tomar decisiones terapéuticas basadas exclusivamente en el resultado del test.

En la historia clínica deben recogerse antecedentes de situaciones clínicas predisponentes al desarrollo del SIBO, especialmente ingesta crónica de IBP, intervenciones quirúrgicas con resecciones de intestino, tales como persistencia o no de válvula ileocecal, enfermedades inflamatorias intestinales y su tratamiento, trastornos motores intestinales, nivel socioeconómico familiar, etc. Se deben tener presentes aquellas patologías que contribuyen a su desarrollo y realizar las pruebas adecuadas para descartarlas cuando estén indicadas (enfermedad celíaca, FQP...).

En cuanto al diagnóstico específico del SIBO, existen tres posibilidades a considerar: pruebas basadas en la aspiración del líquido del intestino delgado para su cultivo o, en el futuro, pruebas genómicas, test de hidrógeno espirado y respuesta clínica al tratamiento.

Pruebas basadas en la aspiración del líquido de intestino

Cultivo del aspirado del líquido duodeno-yeyunal

Considerado por muchos como el *gold standard*. Se obtiene por aspiración a través de un catéter estéril durante una gastroscopia; el aspirado se deposita en un medio anaerobio previo al cultivo para bacterias aeróbicas y anaeróbicas.

Existe discordancia respecto a la concentración de bacterias necesarias para el diagnóstico del SIBO. Para algunos expertos, un nivel > 10^5 unidades formadoras de colonias/ml (UFC/ml) es indicativo de SIBO, favoreciendo la especificidad de la prueba. Sin embargo, recomendaciones más recientes, como el Consenso Norteamericano y algunos autores europeos, consideran que un nivel > 10^3 (UFC/ml) es igualmente indicativo.

Es un test invasivo, caro y poco utilizado, pues a las discordancias ya señaladas hay que añadir las limitaciones de los laboratorios clínicos capaces de cultivar únicamente un limitado número de especies bacterianas de las numerosísimas posibles; la probabilidad de contaminación por bacterias orofaríngeas; la aspiración exclusiva de líquido proximal, obviando la posibilidad de sobrecrecimiento distal; la aspiración de líquido intraluminal, pero no de bacterias inmersas en la capa de moco sobre la superficie mucosa, que son las verdaderas responsables del trastorno; la ausencia de estandarización del cultivo del aspirado y, por último, evidentes barreras éticas que impiden la realización de estas técnicas en niños controles sanos en los estudios de investigación.

Estudio del SIBO en la era de la secuenciación genómica

En general, el estudio de la composición de la microbiota intestinal es más coste-efectivo a través de la secuenciación genómica del RNA ribosómico, 16S rRNA, que es una fracción de RNA altamente conservada entre las distintas especies bacterianas, lo que permite su diferenciación, aunque presenta la limitación de no informar sobre cantidades absolutas de bacterias, sino más bien de la relativa abundancia de cada género en la muestra. Otra modalidad más reciente son los estudios de secuenciación metagenómica en escopeta, capaz de descifrar la variedad bacteriana del sistema ecológico estudiado y, lo que es más importante, la capacidad individual en términos metabólicos de cada especie. Estas técnicas solo están disponibles, de momento, en laboratorios de investigación, aunque se espera que en el futuro sean de uso habitual en los laboratorios clínicos.

Test del hidrógeno espirado

Es una prueba práctica, rápida y no invasiva que permite interpretar los resultados en el mismo día de su realización. Se basa en que la única fuente de H_2 y metano del organismo humano es el producto de la actividad metabólica anaeróbica de las bacterias intestinales. Estos gases se absorben de forma rápida en el intestino delgado y colon y llegan a los pulmones vía circulación sanguínea, donde se eliminan y, por tanto, pueden ser medidos en el aire alveolar del aliento. Cuando existe un sobrecrecimiento bacteriano, la fermentación de los hidratos de carbono en el intestino delgado da lugar a una cantidad elevada y precoz de hidrógeno y/o metano, CO_2 y ácidos grasos de cadena corta. Según diferentes estudios sobre el 15% (2-43%) de la población, tiene elevadas concentraciones de bacterias metanogénicas en el colon (*Metanobrevibacter smithii*) que consumen el hidrógeno producido por otras bacterias, utilizándolo como fuente de energía y producción de metano; por tanto, estos pacientes pueden tener falsos negativos en la prueba si no se determinan ambos metabolitos.

TABLA III. Indicaciones de realización del test de H_2 espirado e interpretación de los resultados.

Fundación Roma (2009)	Consenso Norteamericano (2017)
Indicaciones	
Realizar la prueba exclusivamente en poblaciones con riesgo de SIBO, incluyendo: - Malabsorción (p. ej., hipoclorhidria) - Anomalías anatómicas - Alteraciones en la motilidad gastrointestinal	Indicado como rutina diagnóstica en el diagnóstico de: - Estreñimiento asociado a producción elevada de metano - Evaluación del paciente con hinchazón, gas excesivo - Mala digestión de carbohidratos
Técnica de realización e interpretación de los resultados	
- Sustrato: uso exclusivo de glucosa - Dosis: 50 g (adultos) - Duración 120 minutos - Positividad: elevación de H_2 10-12 ppm (partes por millón) sobre la cifra basal - No se recomienda medir el metano simultáneamente	- Sustrato: glucosa o lactulosa - Dosis de glucosa: 75 g (adultos) - Dosis de lactulosa: 10 g (adultos) - Duración 90 minutos - Positividad. Elevación de H_2 sobre la basal: · Glucosa 20 ppm · Metano 10 ppm

Modificado de: Sieczkowska A, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016; 62(6): 196-207 y Singh VV, et al. Curr Gastroenterol Reports. 2003; 5: 365-72.

Existen dos consensos internacionales para la realización e interpretación de la prueba que se resumen en la Tabla III.

Los sustratos más frecuentemente utilizados para realizar el test son la glucosa y la lactulosa, cada uno con ventajas e inconvenientes:

La glucosa es un hidrato de carbono que se absorbe rápida y completamente en el intestino delgado proximal. Si existe un SIBO, la fermentación bacteriana proximal producirá una elevación única y precoz de excreción de hidrógeno tras su fermentación. En niños la dosis es de 2 g/kg hasta un máximo de 50 g en 200-250 ml de agua, y se toman muestras del aliento cada 15-30 minutos durante 90 o 120 minutos según el consenso elegido (Tabla III). El resultado se considera positivo si se produce un pico de hidrógeno superior a 10-12 ppm sobre la cuantificación basal (Fundación Roma) o 20 ppm sobre la basal (Consenso Norteamericano), o cuando los niveles en ayunas son superiores a 20 ppm.

Es frecuente observar el pico de hidrógeno en los primeros 45 minutos del estudio. Debido a su absorción temprana, el test del aliento con glucosa diagnostica el SSB que afecta al estómago y al intestino delgado proximal, mientras que no puede excluir la existencia de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado distal (íleon). Desde el punto de vista práctico, va a favorecer la especificidad sobre la sensibilidad.

La lactulosa es un hidrato de carbono que no se absorbe y llega al colon, donde es fermentado por la microbiota intestinal, dando lugar a un pico de producción tardía de hidrógeno. En el caso de SIBO, tradicionalmente se ha considerado la existencia

de un doble pico, uno precoz relacionado con la actividad enzimática de las bacterias que contaminan el intestino delgado y otro tardío debido al metabolismo normal de las bacterias del colon. Sin embargo, no es un hallazgo frecuente, siendo más común un único pico amplio. Según el Consenso Norteamericano, solo debe valorarse el pico de H_2 precoz. Se administra a dosis de 0,5 g/kg hasta un máximo de 10 g en 200-250 ml de agua y se toman muestras del aliento cada 15-30 minutos durante 90 minutos. Se considera positivo una elevación de 20 ppm sobre la determinación basal. A diferencia del Consenso Norteamericano, la Fundación Roma no aconseja su uso. Como la lactulosa no es absorbida, en teoría, debería detectar el sobrecrecimiento a cualquier nivel del intestino delgado, pero existen diversos problemas que limitan su valor. Un pico temprano de hidrógeno puede ser la consecuencia de un tiempo de tránsito orocecal rápido, sobre todo en pacientes con diarrea; para reducir la posibilidad de este falso positivo se aconseja limitar la duración de la prueba a 90 minutos. Asimismo, dado que la lactulosa es un laxante osmótico va a acelerar el tránsito intestinal, por lo que se aconseja limitar la dosis máxima a 10 g, para disminuir este efecto. Por tanto, hay que tener en cuenta que en esta prueba va a primar la sensibilidad sobre la especificidad.

Para obtener el mejor resultado con esta prueba se recomienda efectuarla bajo las condiciones estrictas que se indican a continuación (Consenso Norteamericano).

- Se aconseja un periodo de ayuno de 8-12 horas.
- Se recomienda una dieta libre en carbohidratos altamente fermentables el día previo a su realización.
- Es aconsejable el enjuague de la boca con un antiséptico antes de la realización, para inactivar las bacterias orales productoras de hidrógeno que pueden dar falsos positivos.
- No realizar ejercicio físico durante la prueba; la hiperventilación consecuente aumenta la posibilidad de falsos resultados.
- Los adolescentes fumadores deben abstenerse de hacerlo mientras se realiza el test, especialmente si además de H_2 y metano se mide también el CO_2 con el fin de asegurar que el aire analizado es de origen alveolar (en algunos protocolos la prueba puede realizarse en domicilio, recogiendo el aire espirado en bolsas específicas).
- Debe evitarse el uso de antibióticos en las cuatro semanas previas.
- Deben evitarse los laxantes y proquinéticos en la semana previa.
- No existen datos suficientes que permitan aconsejar la suspensión, o la continuidad, del uso de probióticos y prebióticos previos a la prueba.
- No es necesario suspender el tratamiento con IBP los días previos.

En el paciente que coopera, la recogida de la muestra debe realizarse tras efectuar una inspiración forzada, seguida de una apnea de 15 segundos y posterior espiración prolongada. En el niño que no coopera, la muestra se obtendrá mediante máscara facial dotada de un detector automático de la fase final de la espiración.

No se aconseja realizar test de H_2 de control tras el tratamiento; el éxito del mismo debe evaluarse exclusivamente por la respuesta clínica.

TABLA IV. Antibióticos usados en SIBO.

Antibiótico	Dosis pediátrica	Dosis adultos
Amoxicilina-clavulánico	15 mg/kg/dosis cada 12 horas	500/125 mg cada 8 horas
Trimetoprim-sulfametoxazol	10 mg/kg/dosis cada 12 horas	160/800 mg/ cada 12 horas
Metronidazol	10 mg/kg/dosis cada 12 horas	250 mg cada 8 horas
Tetraciclina[1]	10-15 mg/kg/dosis cada 8 horas	250-500 mg cada 6 horas
Ciprofloxacino[2]	10-20 mg/kg/dosis cada 12 horas	250-500 mg cada 12 horas
Gentamicina	5 mg/kg/dosis cada 12 horas	6 mg/kg/dosis cada 8 horas
Neomicina	2,5 mg/kg/dosis cada 6 horas	500 mg cada 12 horas
Rifaximina	10-15 mg/kg/dosis cada 12 horas	550 mg cada 8 horas

[1]En mayores de 8 años. [2]En mayores de 8 años.

Prueba terapéutica

Dadas las dificultades expuestas en la realización e interpretación de las pruebas, algunos autores opinan que, a nivel práctico, el diagnóstico se podría realizar ante un cuadro clínico compatible que responde al tratamiento empírico con los antibióticos orales apropiados. Esta decisión tiene unas desventajas potenciales, ya que el uso indiscriminado de antibióticos aumenta la incidencia de bacterias multirresistentes como *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus*. En caso de no existir una respuesta clínica adecuada se aconseja realizar las pruebas diagnósticas expuestas antes.

TRATAMIENTO

Tratamiento antibiótico

Con respecto al tratamiento antimicrobiano, el objetivo en sí no es erradicar la microbiota bacteriana, sino modificar el microsistema intestinal de cara a mejorar los síntomas del paciente La dificultad de obtener el germen causal hace que se inicie de forma empírica en la mayoría de los casos. Una práctica común era iniciar el tratamiento antibiótico en pacientes con factores de riesgo y síntomas compatibles con SIBO. Esto ha generado un aumento del uso de antibióticos y, por tanto, el de resistencias y efectos adversos.

En la bibliografía, a lo largo de los años, se han ensayado distintos tratamientos antibióticos por vía oral: tetraciclinas, cotrimoxazol, fluorquinolonas, amoxicilina-clavulánico, metronidazol, trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicina, neomicina... muchos con absorción sistémica responsable de efectos indeseados.

En la Tabla IV se incluyen algunos de los tratamientos orales descritos para el tratamiento del SIBO.

El fármaco considerado como el ideal sería el que tuviera acción local, con escasa absorción sistémica y activo frente a microorganismos Gram positivos y negativos, tanto aerobios como anaerobios, y escasos efectos secundarios.

En los últimos años, la rifaximina es el antibiótico más estudiado, debido a que posee la mayoría de estas características: amplio espectro frente a bacterias colónicas, ser un fármaco no absorbible y buen perfil de seguridad. Lo anterior, unido a su capacidad de preservar la flora colónica intestinal y de modular el ecosistema hacia bacterias beneficiosas, ha hecho que sea considerado el fármaco ideal en las infecciones intestinales.

Ha sido utilizado como tratamiento eficaz en pacientes con SII en los que se intuye un importante papel de la causa infecciosa dentro de la compleja fisiopatología del síndrome.

En dos estudios doble ciego controlado con placebo con pacientes adultos con SII sin estreñimiento, tras el tratamiento durante dos semanas con rifaximina 550 mg tres veces al día, se demostró una mejoría de los síntomas en el 40,7 *vs* el 31% de los no tratados ($p = 0,01$), persistiendo la mejoría de los síntomas tras 10 semanas.

En un metaanálisis y revisión sistemática publicado en 2017 con más de 1.300 pacientes adultos, se valoró la eficacia y seguridad de rifaximina en SIBO. Existía gran heterogeneidad entre los trabajos con dosis que variaban entre los 600 a 1.200 mg al día, siendo la más frecuente 1.200 mg/día, y duración de terapia, que oscilaba entre los 5 y 28 días. Tres variantes se relacionaron con un aumento de la tasa de erradicación: la dosis utilizada (con mayor tasa de erradicación con mayor dosis), el diseño del estudio (mayor eficacia en estudios no randomizados) y el cotratamiento (con prebióticos, probióticos o mesalazina). Con todas estas diferencias en mente, el éxito general de la terapia por intención de tratar fue del 70,8% (IC 61,4-78,2), y las reacciones adversas ocurrieron en el 4,6%. Concluyen que es un fármaco útil y seguro, aunque aún se necesitaban más datos para obtener dosis y régimen ideal.

En otro metaanálisis realizado en adultos, la eficacia de rifaximina en la erradicación del SIBO fue del 64%, comparado con el 41% de otros antibióticos con acción sistémica (metronidazol o tetraciclina, $p = 0,003$).

Dentro de la población pediátrica, los estudios sobre tratamiento de SIBO son más limitados. Con respecto a la eficacia de rifaximina en este grupo de edad, un estudio en 2011 con 75 pacientes con DAR no demostró diferencia significativa con respecto a mejoría clínica entre pacientes tratados con rifaximina 550 mg tres veces al día durante 10 días y los tratados con placebo. Además, solo se logró la negativización del test en el 20% de los tratados. Sin embargo, un estudio posterior realizado con 50 niños con SI tratados con 600 mg al día durante una semana negativizó el test en un 64% y logro mejoría sintomática. Un resultado similar ha sido descrito en un estudio posterior, aunque con escasos pacientes.

Aunque se considera un fármaco útil, es difícil establecer conclusiones debido a las diferentes dosis, la duración del tratamiento y las características de los pacientes. Actualmente solo se dispone de indicación para niños en mayores de 12 años por falta de datos sobre eficacia, seguridad y posología en niños de menor edad. Además, la formulación es en comprimidos, por lo que su uso es más limitado.

Entre otros fármacos descritos destaca el metronidazol, usado frecuentemente en pediatría por la comodidad de dosificación. Se ha utilizado también la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol y metronidazol en 20 niños asintomáticos con SIBO detectado por test de hidrógeno, procedentes de barrios marginales, en dos dosis durante 14 días. La eficacia fue del 95% con $p < 0,001$.

En pacientes con bacterias intestinales productoras de metano, la monoterapia puede ser insuficiente. Una combinación de neomicina y rifaximina ha sido más efectiva que la utilización de uno de estos fármacos de forma aislada. Esta opción podría considerarse en pacientes con SII tipo estreñimiento, con SIBO metanogénico.

Con respecto a la duración del tratamiento, no existen pautas fijas, aunque oscila entre los 7-14 días dependiendo de la patología de base y la clínica.

Tras el tratamiento antibiótico es frecuente la reaparición de los síntomas, por lo que es práctica habitual el retratamiento antibiótico, lo que se realiza en muchas ocasiones de forma empírica. Esta práctica está basada en opiniones de expertos, por lo que, de nuevo, no existen esquemas de retratamiento universalmente aceptados. Un estudio evaluó la recurrencia de SIBO en 80 adultos después de un tratamiento con antibióticos y encontró tasas de recurrencia de 12,6% a los tres meses, 27,5% a los seis meses y 43,7% a los nueve meses. No se han publicado ensayos clínicos sobre el uso de la terapia antibiótica repetida para SIBO recurrente, y aun menos en niños. Según el riesgo y la frecuencia de recurrencia, la patología de base y la gravedad de los síntomas, es frecuente el alternar antibióticos durante periodos de tiempo, aunque sin pauta establecida. En 2011, Malik y cols. reportaban su experiencia en pacientes con fallo intestinal. Alternaban una semana de gentamicina, una de metronidazol y otra sin antibióticos en niños con riesgo moderado de SIBO, y en los casos más graves incluso ciclos continuos alternando una semana con amoxicilina-clavulánico, con una de metronidazol y otra de gentamicina.

Sin embargo, aunque la eficacia del tratamiento antibiótico en SIBO está bien documentada, hay que tener en cuenta que la mayoría de las ocasiones es un proceso leve, benigno, con escasa sintomatología. No se deben despreciar las consecuencias de tratamientos antibióticos, sobre todo si son repetidos, en niños en relación al desarrollo de resistencia antibiótica, efectos sistémicos, diarrea, alteración del microbioma... Si tenemos en cuenta todo esto, si optamos por la opción de tratamiento, la rifaximina podría ser considerado como primera opción.

Tratamiento dietético

A la hora del manejo dietético es necesario valorar el estado nutricional y los posibles déficits nutricionales. Según la gravedad del cuadro puede existir alteración de la barrera intestinal con déficit de disacaridasas. Por tanto, una dieta baja sin lactosa y fructosa puede ser necesaria. Además, puede haber carencia de vitaminas y minerales que es preciso corregir. El déficit de vitaminas liposolubles (A, D y E) y vitamina B_{12} han sido descritos en pacientes adultos con SIBO; sin embargo, este hallazgo no ha sido estudiado en trabajos pediátricos. La menaquinona (vitamina K_2) es producida por bacterias intestinales, por tanto el déficit es poco frecuente. También puede existir

hipocalcemia, que puede generar osteoporosis en fases avanzadas, y anemia ferropénica, por lo que deben ser estudiadas y tratadas.

Igualmente, ciertas modificaciones dietéticas pueden mejorar la clínica y complementar al uso de antibióticos, con reducción del tiempo de tratamiento, y aumento de los periodos libres de síntomas. A pesar de no existir lesión intestinal, las bacterias en el intestino delgado fermentarían los carbohidratos, dando lugar a la sintomatología. Por tanto, su restricción puede mejorar los síntomas. En los últimos años se ha ensayado sobre todo en adultos el beneficio de una dieta FODMAP, dieta baja en hidratos de carbono fermentables tales como lactosa, fructosa, fructooligosacáridos, galactoligosacáridos y polioles. Esta dieta ha dado buenos resultados en reducción de los síntomas en pacientes con SII. De forma teórica, la presencia de hidratos de carbono no absorbibles potenciaría el desarrollo de bacterias y favorecería recurrencias, por lo que podría ser una opción en pacientes, sobre todo, con factores de riesgo. Sin embargo, la posibilidad de déficit nutricionales en dietas estrictas y la posible disminución y cambio en la composición de la microbiota intestinal en este tipo de dieta de forma prolongada hace que se necesiten más estudios para recomendarla, y más aún en niños.

Por último, ha sido utilizado el tratamiento dietético con dieta elemental exclusiva basándose en que los nutrientes son absorbidos en los primeros segmentos de intestino delgado, limitando el paso a niveles más distales más ricos en bacterias. Un estudio en 124 adultos con SII y SIBO el tratamiento con una dieta elemental durante dos semanas negativizó el test de hidrógeno en un 80% en la semana tres. Aunque se necesitan más estudios para recomendar esta estrategia, podría ser una opción a considerar en pacientes con tratamientos limitados por alergias múltiples a antibióticos, resistencias o múltiples recurrencias.

Probióticos

Existen cada vez más estudios sobre la eficacia de los probióticos y en distintas cantidades sobre el control de los síntomas en pacientes con SII. Sin embargo, existen escasos estudios aleatorizados y controlados sobre el uso de probióticos en SIBO. Un metaanálisis y revisión sistemática realizada hasta 2016 concluye que la suplementación de probióticos podría ser efectiva en el tratamiento de SIBO, pero ineficaz en la prevención del mismo. El tratamiento con probióticos de forma aislada lograría una descontaminación intestinal en el 51,5%, sin embargo, con el uso conjunto con antibióticos llegaría al 86%. Esto se basa en la teoría de que el antibiótico actuaría sobre bacterias patógenas y el probiótico restauraría el ecosistema intestinal. Por consiguiente, el uso combinado de ambos sería el que lograría el mayor beneficio.

Pero debido a la gran heterogeneidad entre los estudios, con diferentes cepas, dosis, tipo de pacientes, duración del tratamiento... hace que no se pueda recomendar el tipo de probiótico, si una cepa o combinación de varias, dosis y duración de los tratamientos.

Otros

Hay cierta evidencia de la eficacia del uso de estatinas para el tratamiento de SIBO por bacterias metanógenas relacionadas con SI tipo estreñimiento. Formulaciones

especiales de estatinas han sido empleadas en adultos con reducción significativa de la producción de metano en comparación con placebo.

Hay que considerar las situaciones predisponentes de SIBO e intentar corregirlas o limitarlas siempre que sea posible. Tratamientos prolongados con IBP, fármacos que inducen hipomotilidad... deben ser tenidos en cuenta, sobre todo en pacientes de riesgo. El uso de procinéticos podría jugar un papel en situaciones de hipomotilidad productoras de estasis y, por tanto, sobrecrecimiento.

RESUMEN

- El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) es una entidad en la que las bacterias del colon están presentes en mayor número en el intestino delgado. Puede provocar inflamación intestinal y malabsorción de nutrientes.
- Los mecanismos del huésped protegen contra la excesiva colonización del intestino delgado por bacterias. Estos incluyen la digestión por ácido gástrico, bilis y enzimas proteolíticas; una válvula ileocecal intacta y un patrón de motilidad anterógrada del íleon que inhibe la translocación retrógrada de bacterias, e IgA secretora, que ayuda a prevenir la proliferación bacteriana.
- La absorción deficiente de nutrientes en SIBO resulta de una mala digestión en la luz intestinal o una mala absorción a nivel de la membrana de las microvellosidades intestinales debido al daño de los enterocitos.
- El diagnóstico se basa en la correlación entre los hallazgos de la historia clínica, la exploración física y los resultados de las pruebas complementarias.
- Debe evitarse tomar decisiones terapéuticas basadas exclusivamente en el resultado de cualquier prueba diagnóstica.
- Aun asumiendo sus limitaciones y la ausencia de consenso, el test de H_2 espirado con sobrecarga oral de un sustrato, generalmente glucosa o lactulosa, es la prueba clínica de elección para su diagnóstico.
- El manejo de pacientes con SIBO irá dirigido a detectar y tratar, si es posible, la causa predisponente, restablecer la microbiota intestinal alterada, tratar las complicaciones y evitar las recurrencias.
- Aunque se basa fundamentalmente en la antibioterapia, es imprescindible el correcto apoyo nutricional, así como la corrección de los posibles déficits nutricionales asociados. Debe ser individualizado en función de la clínica y la patología de base, teniendo en cuenta los efectos indeseados del mismo.
- La combinación de un antibiótico junto o seguido por un probiótico durante 7-14 días (o incluso más prolongado según la gravedad) es la pauta con mayor tasa de éxito. La rifaximina es el antibiótico más apropiado, aunque se necesitan más estudios sobre la dosis, seguridad y eficacia en la población pediátrica.

BIBLIOGRAFÍA

– Avelar Rodríguez D, Ryan PM, Toro Monjaraz EM, Ramírez Mayans J, Quigley EM. Small intestinal bacterial overgrowth in children: A State-Of-The-Art Review. Front Pediatr. 2019; 7: 363. *Revisión de vanguardia que tiene como objetivo esbozar de manera exhaustiva la información más actualizada sobre SIBO en niños, con especial énfasis en la microbiota intestinal. Las mo-*

dalidades emergentes como los probióticos y la manipulación de la dieta también pueden tener un papel en el manejo del mismo.

- Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basilisco G, et al. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. Aliment Pharmacol Ther. 2009; 29 (suppl 1): 1-49.
- O'Mahoney S, Shanahan F. Enteric microbiota and small intestinal bacterial overgrotwth. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds.). Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2010. p. 1769-78.
- Quigley EMM. Small intestinal bacterial overgrowth: what it is and what it is not. Curr Opin Gastroenterol. 2014; 30: 141-6.
- Quigley EMM. The spectrum of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). Curr Gastroenterol Reports. 2019; 21(1): 3.
- Reazaie A, Buresi M, Lembo A, LinH, McCallum R, Rao S, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. Am J Gastroenterol. 2017; 112: 775-84.
- Ruscio M. Is SIBO a real condition? Altern Ther Health Med. 2019; 25(5): 30-8.
  Una revisión muy útil sobre la evidencia científica de las pruebas, tratamiento y manejo del SIBO con el objetivo de establecer las mejores prácticas.
- Sieczkowska A, Landowski P, Kaminska B, Lifschitz C. Small bowel bacterial overgrowth in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016; 62(6): 196-207.
- Singh VV, Toskes Ph P. Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis, and treatment. Curr Gastroenterol Reports. 2003; 5: 365-72.
- Zhong C, Qu C, Wang B, Liang S, Zeng B. Probiotics for preventing and treating small intestinal bacterial over-growth: a meta-analysis and systematic review of currentevidence. J Clin Gastroenterol. 2017; 51: 300.
  El presente estudio realizó un metaanálisis y una revisión sistemática de la evidencia actual para evaluar la eficacia de los probióticos en la prevención o el tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO). Se asimilaron los estudios relevantes de PubMed, Embase y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, hasta mayo de 2016. Se incluyeron un total de 14 artículos de texto completo y ocho resúmenes para la revisión sistemática, y 18 estudios fueron elegibles para la síntesis de datos. Concluye que los hallazgos actuales indican que la suplementación con probióticos podría descontaminar efectivamente SIBO y disminuir la concentración de H_2.

Fracaso intestinal. Síndrome de intestino corto. Trasplante intestinal

E. Ramos Boluda, S. Redecillas Ferreiro, F. Hernández Oliveros

INTRODUCCIÓN

El fracaso intestinal se define como la situación en la que se ha producido una reducción en la masa intestinal funcional por debajo del mínimo preciso para la digestión y la absorción de nutrientes y fluidos necesario para el mantenimiento en los adultos y el crecimiento en los niños.

El síndrome de intestino corto (SIC) es la causa más frecuente de fracaso intestinal en el niño, seguido de los trastornos motores y las alteraciones congénitas del enterocito. Estas dos últimas entidades se abordarán en otros capítulos. El SIC hace referencia al estado malabsortivo que ocurre como consecuencia de resección quirúrgica o enfermedad congénita de una porción significativa del intestino delgado. La causa más frecuente de SIC es la enterocolitis necrotizante, el vólvulo intestinal, la atresia intestinal y la gastrosquisis. El intestino delgado (ID) tiene una gran reserva funcional, admitiendo resecciones amplias sin secuelas nutricionales. Dada la gran variabilidad en la longitud intestinal, es más útil hablar del intestino remanente que de la longitud de intestino resecado, y lo más aceptado es realizar la medición en el borde antimesentérico. En los niños, se define resección corta (intestino remanente 100-150 cm), resección extensa (intestino remanente 40-100 cm) y resección masiva (intestino remanente < 40 cm).

FISIOPATOLOGÍA

Para valorar las consecuencias de una resección, hay que tener en cuenta no solo la longitud de intestino remanente, sino también la zona de intestino resecada, la preservación o no de la válvula ileocecal, la edad y peso del paciente en el momento de la resección y la integridad del intestino remanente. Siguiendo criterios anatómicos, se definen tres tipos de SIC: tipo 1 (con yeyunostomía terminal), tipo 2 (anastomosis yeyunocolónica) y tipo 3 (anastomosis ileocolónica), siendo el tipo 1 el de peor pronóstico.

- La disminución en la secreción de proteasas y la disminución de la superficie de absorción hacen que se encuentre disminuida la absorción de *proteínas.* La absorción de *lípidos* está disminuida por la alteración en la solubilización micelar provocada por la malabsorción de sales biliares, cuando se produce una resección ileal. La absorción de *hidratos de carbono* se afecta en las resecciones muy extensas o muy proximales. Lo mismo ocurre con la absorción de *vitaminas* hidrosolubles, que también se produce en el yeyuno proximal, con excepción de la vitamina B_{12}, que es absorbida en el íleon terminal. Más frecuente es el déficit de vitaminas liposolubles, ya que por ser partículas grasas tienen disminuida su absorción por alteración en la formación de micelas. También pueden producirse déficits de zinc, selenio, cromo y, más raramente, cobre. Pero es, sin duda, el *equilibrio hidroelectrolítico* el que marca la prioridad en el manejo del paciente, al

menos en los momentos iniciales, fundamentalmente en un intestino remanente < 100 cm de yeyuno. **A nivel gástrico,** puede haber un vaciamiento acelerado en pacientes con resecciones extensas debido a la disminución en la secreción de péptido YY, neurotensina y péptido glucagón-like (GLP-2) con efecto frenador. Además, estos pacientes tienen una *hipersecreción ácida* con hipergastrinemia de forma transitoria, pero que puede mantenerse hasta seis meses. Esta hiperacidez gástrica puede provocar deconjugación de los ácidos biliares en el duodeno y la disminución e inactivación de enzimas pancreáticas.

- La *resección yeyunal* es, en general, mejor tolerada que la ileal dado que el íleon y el colon asumen las funciones perdidas del yeyuno. La mayor parte de los nutrientes son absorbidos en los primeros 100-150 cm de yeyuno, por lo que resecciones de hasta el 50-60% son toleradas, sin precisar soporte parenteral de forma permanente. Cuando la resección es extensa, existe una gran tendencia a la *deshidratación hiponatrémica,* fundamentalmente cuando el paciente es portador de una yeyunostomía terminal. Es frecuente el error de recomendar la ingesta libre de soluciones orales que son hipotónicas (con concentraciones de sodio < 90-100 mEq/L). Esta medida incrementa la secreción de sodio y agua hacia la luz intestinal. Por todo ello, debe recomendarse la administración de soluciones de rehidratación oral que se ajusten a la composición de las fórmulas de la OMS para el tratamiento del cólera (con concentración de sodio de al menos 90 mEq/L). En nuestro país existe una única fórmula comercial que cumpla estos requisitos (Sueroral®). También se aconseja la suplementación de la comida con sal. Las *pérdidas de potasio* generalmente son menores, excepto cuando el yeyuno residual es < 50 cm o existe un hiperaldosteronismo asociado por hiponatremia. Este hiperaldosteronismo también contribuye a incrementar la *hipomagnesemia* porque, además de ser el duodeno y el yeyuno donde se produce su absorción, las pérdidas se ven incrementadas por la presencia de grasas malabsorbidas que quelan el magnesio. El hierro es absorbido en el duodeno, por lo que, en ausencia de pérdidas aumentadas (sangrado), no son precisos suplementos. Se aconsejan suplementos de calcio, mientras que no están descritos déficits de fósforo en el intestino corto, por lo que raramente se necesitan suplementos de este. Se han observado déficits de vitaminas hidrosolubles como tiamina, biotina y ácido fólico.
- La **resección ileal** es más difícil de compensar debido a las funciones especializadas de este segmento intestinal. Cuando la resección se aproxima a los 100 cm, se produce una ruptura de la circulación enterohepática, provocando un *déficit de sales biliares* y con ello una *malabsorción grasa.* Las sales biliares no absorbidas tienen un efecto catártico en el colon, incrementando las pérdidas. Existe además un aumento en el riesgo de *litiasis biliar* por disminución en la solubilidad de la bilis. Es frecuente la *hipocalcemia.* En condiciones normales, el calcio y el ácido oxálico forman sales insolubles que no se absorben y se eliminan con las heces. Cuando existe malabsorción de grasas, estas compiten con el oxálico uniéndose al calcio, de tal forma que el ácido oxálico es absorbido, pasa al torrente sanguíneo y es eliminado por la orina, produciéndose una hiperoxaluria que frecuentemente es causa de *litiasis renal.*

- La **válvula ileocecal (VIC)** juega un papel importante en impedir la colonización del intestino delgado por parte de la flora bacteriana endógena que habitualmente se encuentra en el colon. Cuando se ha producido la resección de la válvula, se produce una situación de sobredesarrollo bacteriano cuyas consecuencias analizaremos posteriormente. También es importante su papel en la regulación de la motilidad controlando el vaciamiento del contenido ileal en el colon.
- El **colon** es la parte del intestino que tiene un tránsito más lento. Su eficiencia para la absorción de agua y sales es mayor del 90%. Por ello, si se reseca el colon, la capacidad de mantener el *equilibrio hidroelectrolítico* está gravemente comprometida. Además, en el colon se produce la *fermentación de los hidratos de carbono,* transformándose en ácidos grasos de cadena corta que, por una parte, proporcionan energía y, por otra, facilitan la absorción de agua y sales. También es importante su papel regulador en la motilidad digestiva, ya que llegada al colon de nutrientes no absorbidos desencadena la liberación de péptido YY que disminuye el vaciamiento gástrico, constituyendo lo que se llama *freno colónico.* Las bacterias colónicas son responsables de la síntesis de aproximadamente el 60% de las necesidades de vitamina K. Por ello, aunque es frecuente el déficit de vitaminas liposolubles por malabsorción grasa, el déficit de vitamina K es menos frecuente si el colon está íntegro.

ADAPTACIÓN INTESTINAL

La adaptación es el proceso mediante el cual el intestino intenta incrementar la absorción de fluidos y nutrientes hasta alcanzar los niveles previos a la resección. Este proceso comienza a las 24-48 horas de la resección e incluye cambios morfológicos (adaptación estructural) y funcionales (adaptación funcional), además de una hiperfagia que intenta compensar la pérdida en la capacidad de absorción. Se han descrito tres fases clínicas que se desarrollan tras la resección intestinal.

En la *primera fase,* en el posoperatorio inmediato, la prioridad es mantener el equilibrio hidroelectrolítico y alcanzar la estabilidad. Tiene lugar durante las primeras semanas. En la *segunda fase,* además del intento de mejorar la absorción de fluidos y electrolitos, comienza el proceso mediante el cual se intenta alcanzar el equilibrio nutricional. Este proceso puede durar entre uno y dos años. Finalmente, en el *último estadio,* se alcanza la situación de equilibrio, entrando en una fase de mantenimiento donde ya no tienen lugar procesos de adaptación.

Existen numerosos factores que determinan la posibilidad de conseguir la adaptación intestinal. Entre ellos la ausencia o no de colon, de válvula ileocecal, la longitud e integridad del intestino remanente, la edad del paciente o la comorbilidad. En niños, están descritas adaptaciones en pacientes con longitud intestinal de hasta 10 cm. Como ya se ha referido, se producen dos tipos de cambios: funcionales y estructurales. El íleon tiene capacidad para adaptarse tanto desde el punto de vista funcional como anatómico, pero el yeyuno solo se adapta funcionalmente de forma parcial, no siendo capaz de asumir las funciones absortivas especializadas del íleon, por lo que raramente se produce adaptación en los pacientes portadores de yeyunostomía.

Los cambios se ven facilitados por una serie de procesos fisiológicos encaminados a conseguir la adaptación. En primer lugar, es importante el inicio precoz de la alimentación oral/enteral, ya que el proceso de adaptación depende en gran manera de la presencia de nutrientes en la luz intestinal. Tras la resección, existe un periodo de manejo con soporte parenteral exclusivo de duración variable, pero con frecuencia mayor de unos 10 días, para permitir la adecuada consolidación de las anastomosis intestinales. El mecanismo mediante el cual los nutrientes inducen la adaptación puede dividirse en tres vías: la acción directa del nutriente, la estimulación de la secreción de hormonas gastrointestinales y la estimulación de la producción de secreciones pancreático-biliares con efecto trófico. Es frecuente que se produzca una *hiperfagia* para compensar la menor absorción.

- A las 24-48 horas de la resección comienza el proceso adaptativo. Dentro de los mecanismos de adaptación se producen **cambios estructurales** que van encaminados a aumentar la superficie absortiva. Tras la resección intestinal existe una fase temprana (16-48 horas poscirugía) donde se produce una rápida proliferación celular en las criptas. Los factores que inducen esta proliferación no son bien conocidos. Entre ellos parecen encontrarse poliaminas intracelulares. Otros factores implicados en el proceso serían el *factor de crecimiento epidérmico* (EGF), el GLP-2, la hormona de crecimiento y otros factores humorales, que podrían tener un potencial papel terapéutico.
- Los **cambios funcionales** implican modificaciones en la permeabilidad del borde en cepillo y aumento de la estimulación en la absorción mediada por transportador activo, de tal forma que se incrementa la tasa de absorción por enterocito. También se produce un enlentecimiento del tránsito probablemente de forma secundaria al incremento en los niveles de péptido YY y GLP-2 y un incremento en la absorción yeyunal de macronutrientes, agua, sodio y calcio.

Factores de adaptación intestinal

Los factores que influyen en la adaptación intestinal son múltiples y complejos (Tabla I).

- **Nutrientes luminales:** tras la enterectomía, los pacientes precisan del apoyo nutricional parenteral total. Se ha mencionado la importancia de iniciar la alimentación enteral tan pronto como sea posible, incrementándose los aportes de forma progresiva, según la tolerancia, hasta alcanzar una dieta lo más normalizada posible, aunque habitualmente se precisan ciertas modificaciones. Está demostrado que la actividad de la mayoría de los transportadores de macronutrientes (monosacáridos, aminoácidos y péptidos) está regulado por los niveles de dichos sustratos en la dieta. No obstante, la demostración de la capacidad estimulante de los nutrientes está basada fundamentalmente en las alteraciones funcionales y estructurales que se producen durante el ayuno. Durante el ayuno se produce una atrofia vellositaria y muscular intensa. Además, se altera la función barrera con incremento en la permeabilidad epitelial. Aunque todos los macronutrientes tienen capacidad trófica, son las grasas, y en concreto los ácidos grasos libres, los que poseen ese efecto con mayor intensidad.

TABLA I. Factores de adaptación intestinal.

Nutrientes luminales: - Principios inmediatos - Glutamina - Fibra
Hormona de crecimiento
Otros factores de crecimiento: - Péptido glucagón-*like* 2 (GLP-2) - Factor epidérmico de crecimiento (EGF) - Factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I) - Péptido glucagón-*like* 2 (GLP-2) y teduglutide - Factor de crecimiento epidérmico (EGF) - Factor transformador de crecimiento α (TGF α) - Factor de crecimiento queratinocítico (KGF) - Factor de crecimiento hepatocitario (HGF) - Otros factores: TGF β, FGF, PDGF, TFF
Otros factores humorales: - Enteroglucagón - Péptido YY - Neurotensina - Gastrina - Secretina - Colecistoquinina - Poliaminas - Prostaglandinas - Leptina

- **Hormona de crecimiento:** la hormona de crecimiento (GH) es una proteína con efecto trófico. Este efecto se produce directamente por acción de la proteína sobre sus receptores y, en mayor medida, por medio de la estimulación de la liberación del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I).
- **Péptido glucagón-*like* 2 (GLP-2):** es un factor trófico liberado por las células L del íleon y colon como respuesta a la ingesta. También se ha demostrado que reduce la secreción ácida, enlentece el vaciado gástrico y aumenta el flujo mesentérico.
- **Otros factores de crecimiento:** existen otros factores peptídicos de crecimiento y humorales con un posible papel en la adaptación y sobre los que hay aún escasos estudios (Tabla I).

COMPLICACIONES DEL SIC

Sobredesarrollo bacteriano

La aparición de sobredesarrollo bacteriano es frecuente en pacientes afectos de SIC y puede afectar al proceso de adaptación. La combinación de segmentos intestinales dilatados con enlentecimiento del tránsito, la frecuente ausencia de válvula ileocecal, junto con medicaciones como antiácidos o inhibidores de la motilidad intestinal favo-

recen el desarrollo de este cuadro. Un efecto perjudicial es la deconjugación de ácidos biliares. El daño directo de las toxinas bacterianas puede producir lesión vellositaria. Además, se ha demostrado en varios estudios la relación entre el sobredesarrollo bacteriano y los episodios sistémicos de *sepsis por traslocación bacteriana* y *colonización del catéter* en pacientes con nutrición parenteral. Asimismo, la flora entérica puede jugar un papel en la patogénesis de las alteraciones hepáticas que acompañan al fracaso intestinal. Frecuentemente, el diagnóstico es de sospecha clínica. Una forma indirecta de diagnosticarlo es mediante la evidencia de sus complicaciones (acidosis D-láctica, niveles de ácido fólico elevados, acidosis metabólica, etc.) y la respuesta al tratamiento. Es importante iniciar el tratamiento una vez diagnosticado. La existencia de segmentos dilatados o estenóticos favorece el desarrollo de este cuadro. Estos casos pueden beneficiarse de un *tratamiento quirúrgico (enteroplastia)* para mejorar el tránsito en pacientes seleccionados. Cuando esto no es posible, se precisa tratamiento antibiótico. Existe un amplio arsenal de fármacos útiles para tratar este cuadro (cotrimoxazol, metronidazol, paromomicina, rifaximina, etc.). Con frecuencia puede ser necesario mantener la *antibioterapia* a bajas dosis, rotando diferentes fármacos para evitar la aparición de resistencias. Otras medidas potencialmente útiles son limitar el uso de inhibidores de la secreción ácida gástrica y agentes inhibidores de la motilidad, restricción de carbohidratos de la dieta, lavados intestinales intermitentes con soluciones de polietilenglicol, uso de procinéticos, pre y probióticos, simbióticos, etc.

Acidosis D-láctica

La acidosis D-láctica es un cuadro con alteración neurológica que consiste en una afectación del estado de conciencia con alteración del lenguaje, ataxia y comportamiento similar a los síntomas de embriaguez. Estos síntomas son intermitentes y pueden persistir durante horas o días. Se producen generalmente después de la ingesta de grandes cantidades de hidratos de carbono, especialmente azúcares simples. Los seres humanos no poseen D-LDH, por lo que la producción de ácido D-láctico está muy limitada. Las bacterias, en cambio, poseen L y/o D-LDH en cantidades variables según la especie. Cuando se produce una ingesta elevada de azúcares en una situación de malabsorción, estos azúcares llegan intactos al colon, siendo fermentados por las bacterias. Se deduce de ello la *necesidad de un colon en continuidad* para desarrollar este cuadro. En el caso del SIC, la cantidad aumentada de hidratos de carbono que llega al colon hace que se produzcan grandes cantidades de ácidos grasos de cadena corta y ácido D y L-láctico. El diagnóstico es fundamentalmente clínico ya que la presencia en paciente con SIC de síntomas neurológicos, acidosis metabólica con aumento de anion gap y nivel normal de L-láctico debe orientar el diagnóstico. La determinación de los niveles de ácido D-láctico precisa una prueba específica de la que no se dispone en la mayoría de los laboratorios. El tratamiento consiste en el restablecimiento del equilibrio hidroelectrolítico mediante sueroterapia intravenosa con soluciones bicarbonatadas, limitación de la ingesta de azúcares simples y antibioterapia oral con antibióticos preferiblemente no absorbibles contra bacterias productoras de láctico como clindamicina, vancomicina, rifaximina o tetraciclina. En casos graves se ha utilizado la diálisis. Una vez conseguida la remisión del cuadro, deben plantearse

medidas encaminadas a prevenir nuevos episodios. En primer lugar, *limitando el aporte de azúcares simples,* que son los que más rápidamente se metabolizan a ácido láctico. El consumo, además, debe estar distribuido a lo largo del día y no recibirse en un corto espacio de tiempo (ingestas pequeñas y frecuentes). También debe *evitarse el uso de probióticos* a no ser que estén desprovistos de cepas productoras de ácido D-láctico. El uso de *antibióticos* de forma rotatoria, preferiblemente no absorbibles, ha mostrado su eficacia, pero solo en algunos casos. Es importante evaluar la existencia de factores anatómicos que pudieran ser subsidiarios de tratamiento quirúrgico.

Enfermedad hepática asociada al fallo intestinal

El término más utilizado para definir la afectación hepática es IFALD, *Intestinal failure-associated liver disease* (enfermedad hepática asociada al fallo intestinal), y se define como la disfunción hepatobiliar consecuencia de las estrategias médicas y quirúrgicas utilizadas en el manejo del fallo intestinal; esta disfunción puede evolucionar a un fallo hepático o estabilizarse y ser reversible al promover la adaptación intestinal. Se desconoce la prevalencia del trastorno porque no existe una definición establecida de enfermedad hepática en este contexto y no está claro si la IFALD debe diagnosticarse sobre la base de criterios clínicos, biológicos o histológicos. Su patogénesis es multifactorial y contempla la inmadurez de la secreción biliar por el hígado del niño, la sensibilidad a la peroxidación lipídica o por el daño por sepsis, la interrupción de la circulación enterohepática y la estasis biliar. Su etiología es también multifactorial; factores de riesgo serían:

- **Dependientes del paciente:** la edad, el grado de maduración del hígado (prematuridad), la causa del fracaso intestinal, las infecciones, el sobrecrecimiento bacteriano y la tolerancia a la nutrición enteral.
- **Dependientes del tratamiento:** composición de la NP, modo de administración (continua/cíclica), duración de la NP, intervenciones quirúrgicas y sus consecuencias anatómicas (obstrucción, interrupción circulación enterohepática, resección del íleo terminal o de la válvula ileocecal).

Su diagnóstico puede hacerse en base a factores clínicos (niños con fallo intestinal, dependencia a largo plazo de NP y colestasis), bioquímicos (bilirrubina directa > 2 mg/dl) e histológicos. Su severidad se puede evaluar teniendo en cuenta el grado de colestasis, la presencia de hipertensión portal (plaquetopenia, esplenomegalia), el grado de lesión histológica y la coagulación.

La prevención de las **complicaciones hepáticas** debe considerar todos los factores potenciales de riesgo:

- Evitar excesivo aporte calórico: produce aumento de la lipogénesis, alteración en la movilización y uso de los lípidos, apareciendo esteatosis.
- Disminuir el aporte de glucosa: el exceso de glucosa se deposita en el hígado como grasa:
  - El aporte de glucosa en neonatos a término y hasta los dos años no debe exceder los 13 mg/kg/min (18,7 g/kg/día).
  - En niños críticos se debe limitar el aporte a 5 mg/kg/min (7,2 g/kg/día).
- Proporcionar un aporte equilibrado de nutrientes: el aporte de glucosa debe cubrir el 60-75% de las calorías no proteicas, y la grasa el 15-30%.

- Manejo de lípidos: tres aspectos se han considerado al establecer el papel de los lípidos intravenosos en la aparición de afectación hepática: la fuente de grasa, el contenido en fitosteroles y la dosis.
  - Las soluciones que contienen exclusivamente LCT causan mayor infiltración grasa que las mezclas combinadas.
  - Valorar el uso de lípidos con fuente de aceite de pescado (ω3) en pacientes con NP prolongada.
  - Limitar el aporte de grasa a < 1 g/kg/día o incluso suspender los lípidos temporalmente según el grado de afectación hepática. En general, se considera que es necesario un mínimo de 0,5 g/kg/día de lípidos con fuente de soja para prevenir el défcit de ácidos grasos esenciales.
- Disminuir el aporte de cobre y manganeso en caso de colestasis.
- Nutrición parenteral cíclica (generalmente en 8-12 horas):
  - A partir de los 3-6 meses de edad.
  - Vigilar la velocidad de infusión de glucosa, que no debe exceder 1,2 g/kg por hora (20 mg/kg/min).
  - Disminuir la velocidad de infusión de la NP al inicio y al final para prevenir la hipo y la hiperglicemia.
- Empleo de soluciones de aminoácidos enriquecidas en taurina.
- Favorecer la nutrición enteral: nutrición enteral trófica, favorecer la ingesta oral.
- Prevención de las infecciones asociadas al catéter: protocolos de manejo de catéteres venosos.
- Tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano.
- Farmacoterapia: ácido ursodeoxicólico, dosis de 10-30 mg/kg/día.

Litiasis biliar

Se presenta en un 45% de los pacientes con SIC con o sin colon. En general, son de bilirrubinato cálcico. Son factores favorecedores para su producción: la resección ileal, el ayuno y uso de nutrición parenteral, cirugía, pérdida rápida de peso y algunos fármacos. La *resección ileal* provoca una disrupción de la circulación enterohepática de las sales biliares, lo que provoca un incremento de la saturación en colesterol de la bilis y, con ello, un aumento en el riesgo de litiasis por cálculos de colesterol, pero lo cierto es que habitualmente no son de este tipo los cálculos hallados en el SIC. Se considera que la mayor tendencia a desarrollar litiasis que tienen estos pacientes se debe a la necesidad del uso de nutrición parenteral prolongada. Algunos *fármacos* como el octreótido, los opiáceos o los anticolinérgicos también aumentan la probabilidad de desarrollar cálculos biliares. Para prevenir el desarrollo de esta complicación se aconseja la administración de alimentación oral, si es posible, para estimular la liberación de CCK. De todos los fármacos ensayados, el ácido ursodeoxicólico es el que ha demostrado mayor eficacia para reducir y prevenir la colestasis asociada a NP, por lo que su uso está ampliamente extendido.

Nefrolitiasis

En pacientes afectos de SIC son frecuentes los cálculos renales de ácido úrico y oxálico. Se produce aproximadamente en un 25% de los casos y una media de 30

meses después de la cirugía. Es más frecuente en pacientes con colon en continuidad. Por una parte, influye un estado crónico de deshidratación y por otra un incremento en la absorción de oxálico. En situaciones de malabsorción grasa, el calcio forma jabones con las grasas dejando ácido oxálico libre que es absorbido. Esta situación se exacerba cuando la ingesta de calcio es escasa o su absorción está aumentada por déficit de calcio, hiperparatiroidismo, etc. Para prevenirlo, los pacientes con SIC deben intentar mantener una adecuada hidratación y evitar la ingesta de alimentos ricos en oxálico.

Úlceras perianastomóticas

Es una rara pero severa complicación después de una resección intestinal y anastomosis. Los síntomas principales son sangrado y anemia ferropénica. En función de la clínica, el diagnóstico puede retrasarse. No se identifican factores (ni enfermedad de base, longitud residual intestinal ni ausencia de válvula ileocecal) que puedan predecir su aparición. No se conoce bien el mecanismo implicado en su etiología, pero probablemente la disbiosis intestinal de estos pacientes juega un papel importante. Suelen ser múltiples y localizadas con frecuencia en la parte superior de la anastomosis ileocólica. Son de difícil tratamiento. Las diferentes opciones terapéuticas, antibióticos, probióticos, fármacos antiinflamatorios son inefectivas para inducir una remisión prolongada. Tampoco suele ser buena opción la resección quirúrgica, ya que suelen reaparecer. En un futuro, el trasplante fecal podría ser una opción. Es importante tener en cuenta que es una complicación que puede aparecer tras años de haber suspendido la nutrición parenteral, por lo que será muy importante el seguimiento de estos pacientes a largo plazo.

FACTORES PRONÓSTICOS

El pronóstico tras la resección depende de la longitud del intestino remanente, la integridad funcional de la mucosa del intestino residual, la presencia de la válvula ileocecal y la presencia o no de alteraciones de la motilidad. De ellos, se describen como factores pronósticos más importantes la longitud intestinal residual y la presencia de la VIC. Tradicionalmente se ha sugerido que los límites de la adaptabilidad son 15 cm de intestino delgado con VIC conservada o 40 cm sin ella. Recientemente se han cuestionado estas referencias, ya que otros factores influyen en la posibilidad de alcanzar la autonomía digestiva. Un factor determinante para alcanzar la autonomía es la masa enterocitaria como indicador de la capacidad de absorción. En este sentido se han postulado los niveles de *citrulina* sérica como indicador de esta capacidad absortiva. Los niveles en sangre en condiciones normales en adultos son aproximadamente de 40 µmol/L. Varios estudios indican variaciones en estos niveles en situaciones de lesión o pérdida de mucosa intestinal, incluso correlacionando estos niveles con la necesidad de nutrición parenteral, ya que no solo está en relación con la longitud intestinal, sino también con la funcionalidad del intestino residual. Otros factores pronósticos como la edad gestacional al nacimiento, la ictericia, etc., han sido valorados en varios estudios. Dos de ellos, realizados exclusivamente en niños, definen la colestasis como el *factor pronóstico de supervivencia* más importante. En cuanto a los *predictores de*

abandono de nutrición parenteral, la longitud de intestino remanente es el factor más determinante, seguido de la presencia de VIC.

TRATAMIENTO

Es fundamental que el abordaje del paciente afectado por un SIC se realice por un equipo multidisciplinar ya que, en gran parte, de ello depende su pronóstico. Debe ser individualizado según edad del paciente, patología de base, extensión y localización de la resección, presencia de válvula ileocecal, y por el estado anatómico y funcional del colon. El tratamiento incluirá el manejo nutricional, farmacológico y quirúrgico.

Tratamiento nutricional

Las técnicas de nutrición artificial, parenteral y enteral son imprescindibles en el manejo de estos pacientes.

Nutrición parenteral

Su objetivo es compensar las pérdidas intestinales de fluidos y proporcionar el aporte nutricional para un crecimiento óptimo. Se inicia inmediatamente tras la resección intestinal. Calcular nutrición parenteral (NP) para proporcionar 80-90% de los requerimientos energéticos con aumento en 1-3 semanas si la función hepática esté preservada. En la prescripción de la NP se contemplarán todos los aspectos para disminuir las principales complicaciones del uso de la NP a largo plazo: infecciones de catéter y complicaciones hepáticas. Comenzar nutrición parenteral cíclica tan pronto como esté estable, para alcanzar 2-12 horas diarias sin parenteral.

El mantenimiento de la NP total es por un tiempo variable, llegando a ser en las grandes resecciones un mínimo de 2-3 meses, acompañándose de nutrición enteral reducida o incluso mínima, siempre que sea posible. En la actualidad se pretende que, tras la fase inicial, la NP pase a ser domiciliaria, con notable reducción en coste económico, estrés familiar y en infecciones nosocomiales.

El determinante más importante para el cese de la NP es la suficiente provisión de nutrientes por vía enteral, que a su vez depende de la longitud del intestino delgado residual. La presencia de sobredesarrollo bacteriano prolonga el periodo de NP independientemente de la longitud intestinal.

Nutrición enteral

La nutrición luminal, aunque sea mínima, es esencial para la adaptación intestinal. La nutrición, particularmente la enteral, es el principal tratamiento del síndrome de intestino corto. Las estrategias incluirán la nutrición oral o por sonda, en infusión continua o en bolus. Las ventajas de la nutrición oral, cuando es posible, incluyen el mantenimiento de la succión y deglución, importantes no solo para la alimentación, sino también para la estimulación de la secreción de hormonas del tracto digestivo promoviendo la adaptación. La alimentación oral estimula la secreción de las glándulas salivares del *factor de crecimiento epidérmico* (EGF), aumenta la secreción de factores tróficos (gastrina, colecistoquinina, neurotensina, entre otras) y ayuda a prevenir los trastornos de conducta alimentaria. Será importante mantener en recién nacidos y lac-

tantes la succión oral no nutritiva como programa de rehabilitación, al presentar serios problemas en el establecimiento de alimentación oral cuando han estado sometidos por un tiempo prolongado a NP y sin alimentación oral.

En cuanto al tipo de fórmula, siempre que sea posible será leche humana, esta contiene numerosos factores que ayudan al desarrollo del sistema inmune (nucleótidos, inmunoglobulina A, leucocitos), además de factores de crecimiento, como EGF, que fomentan la adaptación intestinal. Cuando la leche humana no es posible, se puede utilizar una fórmula extensamente hidrolizada, mientras que las fórmulas elementales se suelen emplear como último recurso, cuando no se tolera una fórmula hidrolizada o en casos de alergia. La nutrición enteral suele realizarse por infusión intragástrica continua con lenta progresión en volumen o en bolus pequeños y frecuentes, inicialmente con el objetivo de suministrar una mínima enteral (20-25 kcal/kg/día). A partir de entonces se continúa con el aumento gradual según tolerancia, con bolus de más volumen durante el día y en nutrición enteral continua durante la noche. La nutrición enteral continua mejora el crecimiento y la adaptación mediante la optimización de la absorción. Se avanza en la nutrición enteral si no hay vómitos, irritabilidad, distensión abdominal, si las pérdidas fecales son inferiores a 50 ml/kg/día o no más de dos veces el volumen de la enteral y si no existe importante excoriación perianal.

El criterio mayor para incrementar la nutrición enteral y reducir la NP en el niño con SIC es el volumen fecal inferior a 40-50 ml/kg. En los pacientes que mantienen integridad del colon, el descenso del pH fecal inferior a 5,5 indica malabsorción de carbohidratos, por lo que el incremento en la nutrición enteral provocará un aumento significativo en la diarrea osmótica. La malabsorción de sales biliares debe sospecharse cuando haya resección ileal, un elevado volumen fecal y maceración perianal. En este caso la colestiramina puede reducir la diarrea. Los nutrientes que pueden estimular más eficazmente la adaptación intestinal son: ácidos grasos de cadena larga, ácidos grasos omega 3 y ácidos grasos de cadena corta. Es probable que la glutamina sea efectiva dado que es el carburante primario para los enterocitos, así como los ácidos grasos de cadena corta lo son para los colonocitos. Puede ser adecuado un aporte de glutamina que no sobrepase 300 mg/kg/día. La adición de pectina al 3% a la solución enteral se ha empezado a emplear con optimismo, pues al ser una fibra soluble es completamente fermentada en el colon por la flora microbiana, dando lugar a ácidos grasos de cadena corta, con efectos tróficos intestinales.

A medida que aumenta el aporte enteral, aumenta el riesgo de sobrecrecimiento bacteriano intestinal, debe sospecharse ante aumento de pérdidas fecales, menor tolerancia digestiva, meteorismo y vómitos.

Hay que monitorizar estrechamente la presencia de acidosis D-láctica y los trastornos de vitaminas y minerales.

Es importante, si el desarrollo del niño lo permite, seguir con la estimulación oral con sólidos; tradicionalmente se iniciaba con carbohidratos, pero puede ser mejor empezar con alimentos ricos en proteínas y grasas, al tener menor carga osmolar, y además las grasas contribuyen mejor a la adaptación intestinal. Otras recomendaciones generales de la dieta incluirán evitar azúcares simples, ya que tienden a incrementar la diarrea, y restringir los alimentos ricos en oxalatos en los pacientes con integridad de colon.

Tratamiento farmacológico

1. **Loperamida. Octreótido.** En los pacientes con elevado gasto fecal, tránsito rápido y /o ileostomías puede emplearse loperamida 0,1-0,2 mg/kg por dosis cada 6-12 horas, pero esta medicación suele aumentar el riesgo de sobredesarrollo bacteriano. Si la pérdida intestinal de agua y sodio es elevada, puede administrarse octreótido, pero tiene efecto negativo sobre el proceso adaptativo intestinal, aumenta el desarrollo de colelitiasis, disminuye la secreción hepatobiliar y causa disfunción del esfínter de Oddi, por lo que puede empeorar la esteatorrea.
2. **Colestiramina.** Se recomienda colestiramina con cubierta entérica para tratar el efecto catártico de los ácidos biliares que ocasionan diarrea acuosa, aunque en los casos de resección ileal masiva puede incrementar la esteatorrea al reducir la concentración de ácidos biliares.
3. **Ácido ursodeoxicólico.** Es un colerético efectivo, útil en la fase precoz de hepatopatía colestásica, a dosis de 20-30 mg/kg/día; se absorbe poco en pacientes sin íleon, pudiendo causar más diarrea.
4. **Inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H2.** Dada la hipersecreción gástrica por hipergastrinemia debe emplearse omeprazol o ranitidina (preferiblemente el primero por el riesgo de taquifilaxia), especialmente en los primeros seis meses de la cirugía. Se recomienda mantener el tratamiento en pacientes que desarrollan reflujo gastroesofágico o úlcera péptica.
5. **Administración de antibióticos.** Puede ser necesaria cuando existe sobredesarrollo bacteriano; el objetivo será reducir la carga bacteriana y/o reducir los niveles de toxinas producidas por dichas bacterias. Se suele emplear la *antibioterapia* a bajas dosis (cotrimoxazol, metronidazol, paromomicina, rifaximina, etc.) rotando los diferentes fármacos para evitar la aparición de resistencias.
6. **Probióticos.** Podrían mejorar la barrera intestinal, la motilidad, además de facilitar la adaptación y disminuir la carga patógena y la inflamación, pero su empleo es controvertido, dada la falta de estudios controlados y el riesgo de infección de catéter. Si se utilizan, han de seleccionarse cuidadosamente cepas no productoras de D-lactato.
7. **Teduglutida.** Es un análogo del glucagón-*like* peptide 2 (GLP-2) que aumenta la altura vellositaria y la profundidad de las criptas del epitelio intestinal, mejorando la capacidad absortiva y facilitando así la reducción del volumen de la NP. Se administra de forma subcutánea a dosis de 0,05 mg/kg una vez al día. Como efectos secundarios se han descrito dolor y distensión abdominal, náuseas, sobrecarga de volumen y riesgo de neoplasia gastrointestinal. La experiencia en pediatría es muy limitada.

Tratamiento quirúrgico

En los primeros momentos, la cirugía debe ir encaminada a preservar la mayor cantidad de intestino posible. Una vez estabilizado el paciente del insulto inicial, llega el momento en que se inicia la adaptación y, en ese momento, las medidas deben ir encaminadas a facilitarla. Dichas medidas son médicas, pero en ocasiones los pacientes pueden beneficiarse de procedimientos quirúrgicos. El objetivo sería optimizar

TABLA II. Técnicas de reconstrucción del intestino autólogo.	
Restablecimiento de la integridad del intestino remanente	- Cierre de ostomías - Cierre de fístulas - Resolución posibles problemas residuales (estenosis...)
Enlentecimiento del tránsito	- Construcción de válvulas - Interposición segmentos antiperistálticos - Interposición colónica
Alargamiento y disminución de calibre (enteroplastias)	- Remodelación simple - Alargamiento intestinal según técnica de Bianchi - Enteroplastia seriada transversa (STEP)
Otros procedimientos	- Técnica de Kimura (segmento intestinal aislado) - Métodos de expansión intestinal

el uso de todo el intestino remanente restableciendo la continuidad si es posible en caso de ser el paciente portador de ostomía o remodelando el mismo en busca de una mejoría de la motilidad. Hay varias posibilidades con técnicas quirúrgicas dirigidas a intentar mejorar el rendimiento del intestino remanente por medio de diferentes medios (Tabla II). Estas técnicas son especialmente útiles en pacientes con función hepática conservada, ya que en estos el riesgo de complicaciones quirúrgicas es menor.

- **Restablecimiento de la integridad del intestino remanente:** la mejor forma de mejorar la función intestinal en los pacientes dependientes de nutrición parenteral es reclutar el intestino remanente desfuncionalizado y que potencialmente pueda ser utilizado. Esto se consigue cerrando las *ostomías o las fístulas enterocutáneas* existentes. La restauración de la continuidad intestinal debe hacerse lo más precozmente posible, ya que, en general, presenta una baja morbimortalidad cuando la situación clínica del paciente es estable y mantiene una adecuada función hepática. La utilización del colon, cuando es posible, posibilita como hemos dicho la fermentación y utilización de los carbohidratos no absorbidos, lo que incrementa las posibilidades de retirada de la nutrición parenteral.
- **Enlentecimiento del tránsito:** hay varias técnicas encaminadas a enlentecer el tránsito como la construcción de *válvulas intestinales.* No obstante, la creación de válvulas exige el sacrificio de una longitud de intestino no despreciable y la utilización de un mecanismo subobstructivo a veces difícil de medir puede provocar cuadros obstructivos y enterocolitis que obligan a la retirada de las válvulas. En los pacientes con suficiente intestino remanente, se ha sugerido la *interposición de segmentos antiperistálticos* como una medida eficaz para enlentecer el tiempo de tránsito. La longitud del segmento revertido es un factor decisivo. La *interposición colónica* tiene la ventaja de no precisar el sacrificio de parte del intestino remanente y de que la longitud de colon traspuesto es menos crítica.
- **Enteroplastias:** la *remodelación intestinal* es beneficiosa a la hora de mejorar la motilidad intestinal y disminuir la estasis. Consiste en la sección longitudinal con resección de la porción antimesentérica de la zona dilatada. Esta técnica supone la pérdida de superficie potencialmente absortiva en la zona antimesentérica resecada, por lo que son técnicas reservadas a intestinos muy dilatados con seria

repercusión en la motilidad intestinal y sobredesarrollo bacteriano o sepsis por traslocación de repetición, pero con longitud intestinal suficiente. Una variación de estas enteroplastias es el *alargamiento* intestinal según *técnica de Bianchi.* Se trata de dividir el mesenterio en dos hojas preservando la vascularización en ambas. Esto permite la sección longitudinal del asa intestinal en dos mitades, desdoblándolas y anastomosándolas isoperistálticamente. Las características de los pacientes potencialmente candidatos a sufrir una enteroplastia serían: diámetro intestinal > 3 cm, longitud de intestino residual > 40 cm, longitud de intestino dilatado > 20 cm, dependencia de nutrición parenteral y ausencia de fallo hepático. El intestino alargado tiene la mitad del calibre y el doble de longitud sin pérdida de la superficie absortiva. La motilidad habitualmente mejora sustancialmente, disminuyendo la estasis y el riesgo de sepsis. Se describen complicaciones como estenosis en la zona de la anastomosis, fístulas o compromiso vascular con pérdida de una de las zonas desdobladas. La edad, las condiciones generales de los pacientes en el momento del procedimiento y el grado de disfunción hepática son factores fundamentales en el éxito de la técnica. Otra técnica de alargamiento intestinal, más reciente, es la *enteroplastia seriada transversa (STEP).* Se realiza por medio de un dispositivo que corta y grapa en cortes transversales que se realizan en el borde mesentérico y antimesentérico de forma alternante. Esta técnica también produce un alargamiento intestinal sin pérdida de superficie mucosa. Una de las complicaciones descritas tras la realización, tanto de la técnica de Bianchi como de STEP, es la redilatación. En estos casos es posible la reintervención. El candidato ideal para someterse a una técnica de alargamiento sería el que presenta una importante dilatación de asas que le provoca sobredesarrollo bacteriano y que le interfiere en su posibilidad de abandonar la nutrición parenteral. Los resultados comparativos de ambas técnicas son muy similares. Los pacientes con hepatopatía avanzada no son subsidiarios de reconstrucción autóloga dada la alta tasa de incidencia de complicaciones, por lo que son potenciales candidatos a trasplante intestinal.

- **Trasplante intestinal:** el trasplante intestinal es el tratamiento quirúrgico reservado únicamente a aquellos pacientes en situación de fracaso intestinal permanente y en los que fracasa la nutrición parenteral por el desarrollo de las complicaciones asociadas a la misma. Las indicaciones están claramente descritas (desarrollo de hepatopatía asociada a fracaso intestinal, pérdida de dos o más accesos vasculares de los cuatro accesos estándar, episodios recurrentes de sepsis asociada a catéter, complicaciones que imposibilitan el manejo del paciente...), aunque en el momento actual estas indicaciones están en proceso de revisión, aconsejándose la indicación incluso más tardíamente. Existen tres tipos de trasplante intestinal: *trasplante de intestino aislado, trasplante hepatointestinal,* en el que se incluyen el hígado y el páncreas en el injerto, y *trasplante multivisceral*, que además del hígado y el páncreas incluye el estómago. Una variante es el *trasplante multivisceral modificado,* que es como el anterior, pero excluyendo el hígado. El tipo de injerto necesario viene dado por la patología de base (por ejemplo, necesidad de incluir el estómago en caso de pseudoobstrucción intestinal) y por la existencia o no de

hepatopatía asociada a fracaso intestinal. Inicialmente se realizaba trasplante del intestino delgado, pero recientemente se tiende a incluir al menos un fragmento de colon, ya que mejora los resultados. También es novedosa la tendencia a preservar el bazo del receptor en todo tipo de trasplante intestinal por disminuir el riesgo de infección, la aparición de fenómenos autoinmunes y enfermedad injerto contra receptor.

Las complicaciones más frecuentemente asociadas al trasplante intestinal incluyen el rechazo en sus tres variantes (rechazo celular agudo, humoral y crónico), la infección (extraordinariamente frecuente debido a la intensa inmunosupresión precisa), los trastornos linfoproliferativos postrasplante (frecuentemente asociados a primoinfección o reactivación de virus Epstein Barr), la enfermedad injerto contra receptor, las enfermedades autoinmunes y la alergia alimentaria.

Estas complicaciones hacen que la supervivencia tanto del injerto como del paciente sean modestas (75 y 58% y 78 y 67% aproximadamente al año y cinco años de supervivencia de injerto y paciente respectivamente según los últimos datos del Registro Internacional de Trasplante Intestinal) y le convierten en el último recurso a utilizar en pacientes que presentan un fracaso intestinal permanente y en el que se han desarrollado complicaciones asociadas a este fracaso intestinal y al uso de nutrición parenteral, el tratamiento de elección en este tipo de pacientes.

RESUMEN

El fracaso intestinal se define como la situación en la que se ha producido una reducción en la masa intestinal funcional por debajo del mínimo preciso para la digestión y la absorción de nutrientes y fluidos necesarios para el mantenimiento en los adultos y el crecimiento en los niños. El síndrome de intestino corto (SIC) es la causa más frecuente de fracaso intestinal en el niño, seguido de los trastornos motores y las alteraciones congénitas del enterocito. Tras la resección tiene lugar un proceso de adaptación que tiene como objetivo alcanzar la autonomía digestiva. Durante este proceso, es posible realizar un apoyo terapéutico tanto médico como quirúrgico con la nutrición parenteral como pilar fundamental, siendo esta el tratamiento de elección en este tipo de patología. Solo el fracaso de este recurso llevará a plantearse la necesidad de realizar un trasplante intestinal en cualquiera de sus variantes. El manejo y la rápida remisión de estos pacientes a una unidad multidisciplinar con experiencia es fundamental a la hora de determinar el pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

– DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: Part 1. Am J Gastroenterol. 2004; 99(7): 1386-95.

– DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: Part 2. Am J Gastroenterol. 2004; 99(9): 1823-32.
Completa revisión (dividida en dos partes) de la fisiopatología y opciones terapéuticas del síndrome de intestino corto. Se describen los cambios en el manejo de líquidos y electrolitos derivados de la resección y los trastornos absortivos de los nutrientes. También analiza los diferentes mecanismos de adaptación y las medidas terapéuticas tanto médicas como quirúrgicas y nutricionales.

Se enumeran las complicaciones asociadas a este síndrome y se analiza la supervivencia y la calidad de vida. Se señala la importancia del abordaje multidisciplinar de este tipo de pacientes.

– Dore M, Junco PT, Andrés AM, Sánchez-Galán A, Amesty MV, Ramos E, et al. Surgical rehabilitation techniques in children with poor prognosis short bowel syndrome. Eur J Pediatr Surg. 2016; 26(1): 112-6.

– D'Antiga L, Goulet O. Intestinal failure in children: The European view. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013; 56: 118-23.
Revisión sobre el fallo intestinal, su definición, las causas y sus diferentes abordajes, centrándose en el síndrome de intestino corto. Los autores sintetizan el manejo del síndrome de intestino corto, cómo debe realizarse el inicio y avance de la nutrición enteral para promover un crecimiento óptimo y la adaptación intestinal, cómo detectar y disminuir las complicaciones, qué alternativas farmacológicas existen. Estrategias para disminuir las complicaciones de la NP a largo plazo. Revisan también las técnicas quirúrgicas para mejorar la función intestinal y finalmente las indicaciones de trasplante intestinal.

– Frongia G, Kessler M, Weih S, Nickkholgh A, Mehrabi A, Holland-Cunz S. Comparison of LILT and STEP procedures in children with short bowel syndrome: a systematic review of the literature. J Pediatr Surg. 2013; 48(8): 1794-805.
Revisión sistemática de la literatura sobre las técnicas de reconstrucción autóloga que más relevancia han alcanzado: la enteroplastia seriada transversa (STEP) y la enteroplastia longitudinal con alargamiento según técnica de Bianchi. Se analizan diferencias en el desarrollo de complicaciones derivadas de la técnica, grado de alargamiento, tasas de abandono de la nutrición parenteral, desarrollo de complicaciones como hepatopatía, sobredesarrollo bacteriano o sepsis, redilatación tras el procedimiento, necesidad de trasplante posterior, etc.

– Goulet O, Abi Nader E, Pigneur B, Lambe C. Short bowel syndrome as the leading cause of intestinal failure in early life: some insights into the management. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019; 22(4): 303-29.

– Jappensen PB. Pharmacologic options for intestinal rehabilitation in patients with short bowel syndrome. J Parenter Enteral Nutr. 2014; 38 (suppl 1): 45S-52.

– Kaufman SS, Avitzur Y, Beath SV, Ceulemans LJ, Gondolesi GE, Mazariegos GV, et al. New insights into the indications for intestinal transplantation-Consensus in the Year 2019. Transplantation. 2020; 104(5): 937-46.

– Kocoshis SA, Merritt RJ, Hill S, Protheroe S, Carter BA, Horslen S, et al. Safety and efficacy of teduglutide in pediatric patients with intestinal failure due to short bowel syndrome: A 24-week, phase III study. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020; 44(4): 621-31.

– Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al.; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. ESPEN Guidelines on chronic intestinal failure in adults. Clin Nutr. 2016; 35(2): 247-307.

Poliposis digestivas. Síndromes hereditarios de cáncer gastrointestinal 27

E. Martínez-Ojinaga Nodal, C. Alonso Vicente, E. La Orden Izquierdo

DEFINICIÓN

Se denomina pólipo intestinal a una lesión mucosa debida al crecimiento de su capa epitelial o submucosa que protruye al interior de la luz intestinal. La mayoría son esporádicos, aparecen en escaso número, en ausencia de antecedentes familiares, y carecen de potencial carcinogénico. En otras ocasiones se presentan en mayor número, como síndromes polipósicos, con carácter familiar, potencial carcinogénico y pueden acompañarse de otras neoplasias extraintestinales.

EPIDEMIOLOGÍA

Los pólipos juveniles representan el 80% de los casos, seguidos de la hiperplasia nodular linfoide (15%). Dentro de los síndromes polipósicos, la poliposis adenomatosa familiar (PAF) es la más común.

CLÍNICA DE PRESENTACIÓN

La forma de presentación más frecuente suele ser como sangrado rectal rojo indoloro, acompañado o no de moco, al final de la deposición (rectorragia) o mezclado con la misma (hematoquecia). Si son proximales al ángulo de Treitz (pólipos gastroduodenales), la presentación suele ser como melena. El dolor abdominal puede estar presente, pero ser intermitente y de corta duración, lo que puede retrasar el diagnóstico. Si son pedunculados y/o protruyen excesivamente pueden ser traccionados y arrastrados por la propia peristalsis intestinal y ser causa de obstrucción o una invaginación intestinal entre asas del intestino delgado o de prolapso rectal. Mucho más rara es la presentación como diarrea, fallo de medro e hipoalbuminemia, propia de fenotipos más graves.

DIAGNÓSTICO

Los pólipos hiperplásicos y malignos son excepcionales en la edad pediátrica, por lo que la función principal del gastroenterólogo infantil es identificar al niño de riesgo y asegurar su seguimiento hasta que alcance la edad adulta. Para plantear un diagnóstico correcto se debe conocer la clínica, el tipo histológico, número y localización. La existencia de antecedentes familiares de pólipos o cáncer colorrectal (CCR), o la presencia de síntomas extraintestinales, puede sugerir un síndrome de poliposis. Es necesario realizar diagnóstico diferencial de la clínica con otras patologías como son colitis infecciosas, alérgicas, inflamatorias, fisuras anales, malformaciones (divertículo de Meckel, vasculares), sin olvidar etiología traumática o problemas de abusos. La prueba diagnóstica de elección es la pancolonoscopia con toma de biopsia. En caso de pólipos aislados también es terapéutica, al poder realizar polipectomía en el mismo acto anestésico. La enteroscopia de doble balón, cápsula endoscópica (VCE),

la colonoscopía virtual, cromoendoscopia y endoscopia de magnificación aumentan la potencia diagnóstica, pero no permiten la toma de biopsia, son más costosas y están menos disponibles. Ante la sospecha de un síndrome polipósico, las pruebas genéticas pueden ayudar a clasificarlo, tratarlo y seguirlo.

CLASIFICACIÓN

1. Clasificación morfológica:
   - Sésiles: su base de implantación es amplia.
   - Pediculados: poseen un tallo mucoso que se interpone entre el pólipo y la pared.
   - Planos: tienen una altura inferior a la mitad del diámetro de la lesión.
   - Deprimidos: poseen mayor riesgo de displasia de alto grado o cáncer, aunque sean pequeñas.
2. Clasificación sindrómica (la más utilizada):
   - Pólipos juveniles solitarios.
   - Síndromes polipósicos hereditarios hamartomatosos:
     - Síndrome Peutz-Jeghers.
     - Poliposis juvenil.
     - Síndrome de Cowden (incluye síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba).
     - Síndrome de poliposis mixta hereditaria.
     - Síndrome de Gorlin.
   - Síndromes polipósicos hereditarios adenomatosos:
     - Poliposis adenomatosa familiar: clásica (síndrome de Gardner) o atenuada.
       - Síndrome de Turcot (subtipo variante de la PAF).
     - Poliposis asociada al gen MYH.
   - Síndromes de etiología incierta:
     - Poliposis hiperplásica.
     - Síndrome de Cronkhite-Canadá.
   - Síndromes con pólipos con contenido neural:
     - Neurofibromatosis tipo 1.
     - Neoplasia endocrina múltiple tipo 2.
   - Pólipos inflamatorios: enfermedad inflamatoria intestinal, poliposis de Devon, Cap poliposis.
   - Poliposis linfoide: hiperplasia nodular linfoide, poliposis linfomatosa múltiple, enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado.
   - Otros no hereditarios: leiomiomatosis, linfangiomas múltiples, poliposis lipomatosa.
3. Clasificación histológica:
   - Hamartomatosos: pólipos con epitelio normal, infiltrado inflamatorio y glándulas dilatadas rellenas de moco, presentes en la lámina propia.
   - Adenomatosos: velloso, tubular o túbulo-velloso, con potencial neoplásico.
   - Hiperplásicos: túbulos alargados con un epitelio con reducción de células caliciformes y disposición aserrada.
   - Inflamatorios.

DESCRIPCIÓN SINDRÓMICA

Pólipos juveniles solitarios

Se denomina también *pólipo de retención mucosa* porque exuda moco. Es el tipo más común de pólipos en la infancia. Su clínica más frecuente es la rectorragia mucosa indolora o su protrusión rectal. Suelen ser pedunculados. La media de edad de aparición son los cuatro años y su potencial maligno es mínimo, al igual que su progresión a un síndrome de poliposis juvenil. Aunque su localización más frecuente es el colon izquierdo, más de un tercio pueden ser proximales a la flexura esplénica, por lo que su localización no exime de realizar una exploración completa. La exéresis endoscópica es suficiente en ausencia de más de 10 pólipos tras una colonoscopia completa y de historia familiar relevante, no siendo necesario repetir la colonoscopia evolutivamente en ausencia de síntomas. En caso de objetivar más de 10 pólipos, la sospecha de síndrome de poliposis juvenil aumenta y la estrategia terapéutica es distinta.

Síndromes polipósicos

Los síndromes polipósicos comprenden un grupo de entidades en las que se desarrollan numerosos pólipos gastrointestinales. La mayor parte son hereditarios y presentan un riesgo elevado de CCR. Asimismo, es frecuente la coexistencia de manifestaciones extraintestinales y una mayor incidencia de malignidad en otros órganos. Gracias al avance de los estudios genéticos se ha modificado el enfoque diagnóstico y se han podido establecer unas estrategias preventivas adecuadas para intentar disminuir el riesgo de malignización.

Síndromes polipósicos adenomatosos

Los síndromes hereditarios cuya expresión fenotípica son los pólipos adenomatosos incluyen la poliposis adenomatosa familiar (PAF) clásica y atenuada, el síndrome de Turcot y la poliposis asociada a mutaciones en el gen MYH (PAM). El síndrome de Gardner y el síndrome de Turcot tipo 2 se consideran en las últimas guías variantes de la PAF al estar producidas por la alteración en el mismo gen *(APC)*.

Poliposis adenomatosa familiar clásica y atenuada (PAF)

Síndrome de herencia autosómica dominante (AD) con penetrancia casi completa, caracterizado por la presencia de cientos a miles de pólipos adenomatosos en el colon. Progresa casi invariablemente a cáncer colorrectal (CCR) en la edad adulta (quinta década de la vida) de no recibir tratamiento (colectomía). Afecta a 1-3 de cada 10.000 recién nacidos vivos y su frecuencia es muy constante en los diferentes países. Está originado por mutaciones en el gen APC, un gen supresor situado en el cromosoma 5. Según en qué codón esté situada la mutación se producirán fenotipos de diferente gravedad. Cada hijo de un individuo afecto tiene el 50% de probabilidades de heredar la mutación.

Diagnóstico clínico de PAF: mediante colonoscopia se objetivan 100 o más pólipos adenomatosos (PAF clásica). En el 8% de los casos se observará una poliposis atenuada, con menor número de adenomas y de aparición tardía.

Puede asociar manifestaciones extraintestinales (osteomas, hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina) y mayor incidencia de otros tumores (tumor desmoide, hepatoblastoma). El síndrome de Gardner es una variante de PAF que asocia osteomas múltiples, carcinoma de tiroides, hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina y tumores del tejido conectivo. El síndrome de Turcot (antiguo tipo 2) asocia poliposis adenomatosa y tumores en el SNC, más frecuentemente meduloblastoma.

Diagnóstico genético: mediante identificación de mutación del gen APC. En el 15-20% de los casos la mutación se produce *de novo*.

- *Predictivo (presintomático):* de forma general, no se recomienda realizar el estudio genético hasta la edad de 12-14 años, o cuando se considera que el adolescente es capaz de asumir las implicaciones del diagnóstico. En la práctica clínica diaria algunas familias solicitan realizarlo antes, por lo que en cualquier caso se efectuará una valoración individualizada y es aconsejable solicitar asesoramiento genético experto. Si es positivo para alguna mutación conocida, se asegura el diagnóstico al 100% y deberán comenzar con colonoscopias periódicas, cada 1-3 años dependiendo del fenotipo. Si el niño no es portador de la mutación de su familia, se descarta el diagnóstico y puede recibir el alta, ya que se considera que tiene el mismo riesgo de CCR que la población general. Si la mutación de la familia no está correctamente identificada el estudio genético carece de utilidad predictiva, y las colonoscopias se realizarán cada cinco años.
- *Estudio diagnóstico:* si el estudio genético se ha realizado porque se han detectado adenomas en una colonoscopia (y no por antecedentes familiares), solo se considera que tiene la enfermedad si es positivo para alguna mutación conocida, y seguirá el mismo seguimiento (colonoscopias periódicas y consejo genético a los familiares).

Si no se detecta una mutación conocida no se puede excluir, por lo que deberá someterse a vigilancia endoscópica cada 3-5 años, así como a sus familiares cada cinco años, pero el consejo genético no tendrá utilidad predictiva para ellos.

Existen dos situaciones en las que se solicitará el estudio genético antes de los 12-14 años: sangrado rectal y paciente con familiaridad conocida para una mutación de mal pronóstico (en codón 1309).

En la PAF también se desarrollará poliposis gastroduodenal con el tiempo, con un riesgo absoluto de malignización del 3 al 5% (excepcional en edad pediátrica). Por tanto, no se recomienda realizar gastroscopia de rutina. Se comenzará la vigilancia endoscópica en torno a los 20 años, o cinco años antes que la edad de diagnóstico del caso más joven si existe familiaridad.

Manifestaciones extracolónicas y actitud diagnóstica:

- *Hepatoblastoma (HPB):* el riesgo relativo de HPB es mucho mayor en familias con PAF, sobre todo antes de los tres años. No obstante, el riesgo absoluto es muy bajo, y no existe evidencia de que aporte ningún beneficio realizar un cribado precoz con alfa-fetoproteína y ecografía. Sí que se debe investigar PAF en pacientes con HPB primario en los que existan antecedentes familiares de CCR, pólipos o manifestaciones extraintestinales asociadas.

- *Hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina:* es altamente sugestivo de PAF el encontrar lesiones múltiples bilaterales y amplias (sensibilidad 40-70% y especificidad cercana al 100%). Se deberá derivar para consejo genético.
- *Tumor desmoide (TD):* el TD se desarrolla en un 30% de los pacientes con PAF, la mayoría de localización intraabdominal y carácter invasivo local. Constituye la segunda causa de fallecimiento en pacientes con PAF. Los pacientes con TD asociada a PAF son portadores de mutaciones bialélicas en el gen APC (más frecuente en codón 1399), mientras que en los TD aislados la mutación se produce en el gen de la betacatenina 1 *(CTBBN1).* Esta mutación se observa en la biopsia del tejido del TD y es tan específica que, de confirmarse, se trata de un TD aislado no asociado a PAF. En caso contrario, es sugerente de PAF y debe realizarse estudio genético y colonoscopia a los 12-14 años, incluso sin antecedentes familiares.

Tratamiento de la PAF:

- *Cirugía:* la colectomía es inevitable para prevenir el riesgo de CCR. Aun así, la carcinogénesis en la PAF no está acelerada, pudiendo existir adenomas durante tiempo prolongado (más de 10 años) sin que ninguno malignice. La práctica actual es indicar colectomía cuando hay muchos adenomas mayores de 1 cm, más de 500 pólipos mayores de 2 mm o en presencia de displasia de alto grado. Muchos adolescentes y sus familias escogerán el momento acorde a su vida social, familiar y escolar.

  Las dos opciones quirúrgicas habituales son la colectomía total con anastomosis ileorrectal y la proctocolectomía total con reservorio y anastomosis ileoanal, eligiendo una u otra según el fenotipo, el genotipo y el criterio del cirujano. En los adultos se recomienda el reservorio en los casos de afectación rectal importante (> 20 adenomas en recto o > 500 en total). Tras la colectomía, tanto el reservorio (en caso de anastomosis ileoanal) como el recto remanente (en caso de ileorrectal) deben ser revisados con rectoscopia (anual si reservorio, cada seis meses si conserva recto).
- *Quimioprofilaxis:* los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), especialmente sulindaco y celecoxib, inducen disminución del número y del tamaño de los adenomas en la PAF, pero no anulan el riesgo de transformación neoplásica. Las últimas guías ESPGHAN desaconsejan su uso en la edad pediátrica por falta de evidencia demostrada, pero de utilizarse sería como terapia adyuvante a la cirugía en pacientes con pólipos residuales y nunca como alternativa. Si se utilizan, debe acompañarse de un programa estricto de vigilancia endoscópica, y no debe sustituir en ningún caso las opciones de vigilancia y tratamiento convencional.

Riesgo de cáncer y PAF: potencialmente, todos los pacientes con PAF desarrollarán, si no se tratan, CCR a la edad de 40-50 años. No está demostrado un proceso de carcinogénesis acelerada, por lo que raramente se detecta CCR en la adolescencia (riesgo del 0,2%). Tras el CCR, el segundo tumor más frecuente es el carcinoma duodenal, de progresión muy lenta. El riesgo de tumores del SNC es menor del 1%, por lo que solo se investigará en base a la anamnesis y los hallazgos en la exploración física. El riesgo de carcinoma de tiroides es mayor en la segunda y tercera década de la vida y más en mujeres, lo que se les debe advertir antes de su transición a una

unidad de adultos. Por último, aunque relativamente frecuente, existe riesgo de HPB y tumor adrenal en la primera década de la vida.

Poliposis adenomatosa asociada a mutaciones en el gen MYH (PAM)

Caracterizada también por la presencia de adenomas en el colon y recto, con fenotipo parecido al de la PAF atenuada. Se presenta con más frecuencia en la edad adulta, con un número variable de pólipos y sin manifestaciones extracolónicas. Se hereda de forma autosómica recesiva (AR) y no tiene implicaciones en la edad pediátrica, por lo que se recomienda iniciar los controles a partir de los 20-30 años.

Síndromes polipósicos hamartomatosos

Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)

Es una condición AD que se caracteriza por la presencia de numerosos pólipos hamartomatosos distribuidos por todo el tracto gastrointestinal y de una hiperpigmentación mucocutánea muy característica, presente en el 95% de los pacientes. Esta se localiza principalmente en el área perioral y bucal, aunque puede hallarse en otras localizaciones como las narinas, región perianal, dedos, palmas y plantas... Tienden a aparecer en la infancia y atenuarse después de la pubertad, persistiendo en mucosa bucal.

El SPJ surge como consecuencia de mutaciones en el gen *STK11* (también denominado *LKB1*), situado en el cromosoma 19p, que actúa como gen supresor de tumores. En un 50% de los casos se trata de mutaciones de novo. No existe correlación entre genotipo y fenotipo ni diferencias clínicas entre aquellos pacientes en los que no se identifica la mutación.

Los pólipos gastrointestinales se encuentran en el 88-100% de los pacientes y pueden presentarse también a nivel extraintestinal (vesícula biliar, bronquios y tracto urinario). Son muy frecuentes en intestino delgado (50%) y en menor medida en estómago (36%) y colon (21%). Las manifestaciones clínicas habituales son dolor abdominal o sangrado, secundarios a obstrucción intestinal, invaginación o isquemia, precisando en dichos casos cirugía. La desinvaginación radiológica no se recomienda en niños sintomáticos, y si fuera posible sería conveniente la resección de todos los pólipos a nivel de intestino delgado mediante enteroscopia en el mismo acto quirúrgico.

- Diagnóstico clínico: puede establecerse en las siguientes situaciones:
  - Dos o más pólipos histológicamente compatibles con SPJ.
  - Historia familiar y cualquier número de pólipos sugerentes de SPJ.
  - Pigmentación mucocutánea característica e historia familiar.
  - Pigmentación mucocutánea y cualquier número de pólipos sugerentes de SPJ.
- Estudio genético predictivo: únicamente si la mutación patogénica se identifica en los padres, puede realizarse estudio genético en los hijos a partir de los tres años (en ausencia de evidencia se propone esta edad desde el punto de vista práctico).
- Seguimiento y manejo: el mayor riesgo en la edad pediátrica lo constituye la invaginación del intestino delgado, aumentando a mayor tamaño del pólipo. Se recomienda iniciar vigilancia endoscópica (endoscopia alta y baja más capsuloendoscopia o enteroRMN) a partir de los ocho años de edad en asintomáticos (o

antes en presencia de síntomas). Si se identifican pólipos mayores de 15 mm (a nivel de intestino delgado) se recomienda polipectomía electiva (ya sea por vía endoscópica, laparoscópica o laparotomía con enteroscopia). En ausencia de pólipos o si estos son menores de 10 mm se propone repetir cada tres años, individualizando en función de síntomas, hallazgos previos y beneficio-riesgo. Conviene recordar que la polipectomía en el SPJ conlleva un mayor riesgo de perforación con respecto a otro tipo de pólipos.

La *hiperpigmentación cutánea* es altamente sugestiva pero no diagnóstica por sí misma, por lo que ante su presencia es aconsejable solicitar test genético, incluso en ausencia de antecedentes familiares, e independientemente del resultado realizar también estudio endoscópico a partir de los ocho años de edad. En ausencia de mutación genética y pólipos a dicha edad, el diagnóstico es improbable y no es preciso un control rutinario posterior.

Tumores calcificantes de células de Sertoli (TCCG): se asocian al SPJ con una prevalencia desconocida, presentándose desde la edad prepuberal al inicio de la edad adulta, asociando signos de feminización (ginecomastia), aceleración del crecimiento y de la maduración ósea con aumento de volumen testicular. Los varones, por tanto, precisan vigilancia clínica y se sugiere ecografía testicular cada dos años desde los cuatro años de edad.

Riesgo de cáncer y SPJ: aunque existe un riesgo aumentado de varios tumores malignos en estos pacientes (principalmente tumores pancreáticos, mama y ginecológicos), el riesgo de malignización a nivel gastrointestinal parece ser menor de lo estimado según datos recientes, y aumenta a partir de los 50 años. En la edad pediátrica el cáncer es extremadamente raro y no se ha documentado ningún caso a nivel gastrointestinal.

Síndrome de poliposis juvenil

Es un síndrome de herencia AD (1/100.000) caracterizado por la presencia de múltiples pólipos que pueden aparecer en todo el tracto gastrointestinal. La edad de comienzo de síntomas (sangrado rectal, anemia o prolapso) suelen ser los nueve años. La aparición de anemia, diarrea sanguinolenta y/o enteropatía pierdeproteínas en la infancia suele ser infrecuente y su curso es fulminante. La localización más común suele ser el colon derecho (aunque también pueden aparecer en estómago e intestino delgado) y suelen ser de tipo velloso. Pueden alcanzar hasta los 50-200 pólipos, aunque el número inicial diagnóstico todavía es controvertido. Puede acompañarse de manifestaciones extraintestinales: anomalías cardiacas (prolapso mitral...), vasculares (telangiectasias...), esqueléticas (paladar hendido/fisura palatina, hidrocefalia), neurológicas (epilepsia...) o estar en el contexto de:

- Síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba: macrocefalia, hiperpigmentación genital y retraso psicomotor.
- Síndrome de Cowden: hamartomas en múltiples órganos, macrocefalia y trastornos tiroideos y mamarios.

Se define por tres criterios clínicos:

- Cinco o más pólipos juveniles en la mucosa colorrectal.

- Pólipos juveniles en cualquier parte del tracto digestivo.
- Cualquier número de pólipos juveniles en pacientes con historia familiar de poliposis juvenil.

En un 50% de los pacientes se encuentran mutaciones en el gen *SMAD4 (DPC4),* situado en el cromosoma 18 (asociada a malformaciones vasculares y telangiectasia hemorrágica hereditaria), o en el gen *BMPR1A,* situado en el cromosoma 10. El síndrome de Cowden parece estar relacionado con mutaciones en el gen de supresión tumoral *PTEN.* La incidencia de CCR alcanza un 15% en menores de 35 años y el riesgo acumulado es del 68% a los 60 años, con una edad media de aparición de 38 años (6-58 años), siendo raro por debajo de los 18 años. Los cambios neoplásicos pueden aparecer sobre pólipos o sobre mucosa normal, por lo que en pacientes diagnosticados se recomienda colonoscopia de control cada dos años con toma de biopsia de pólipos y de mucosa normal. En caso de pólipos numerosos, sangrados o diarrea persistente se debe valorar la colectomía profiláctica después de la adolescencia. El efecto de inhibidores de la ciclooxigenasa (COX-2) todavía no está esclarecido ni tampoco la indicación de colectomía profiláctica para la prevención del CCR. El test genético no ayuda al diagnóstico a no ser que sea positivo para las mutaciones anteriormente nombradas. El cribado genético en pacientes asintomáticos de familias afectas portadoras de mutaciones conocidas debe realizarse entre los 12-15 años, pero en ausencia de mutación conocida el cribado debe ser endoscópico a partir de esta edad. En niños sintomáticos con criterios diagnósticos a cualquier edad, sin historia familiar, está indicada la búsqueda de manifestaciones extraintestinales y la valoración genética. En caso de detectar una mutación en el niño, debe realizarse estudio de esta en sus familiares de primer grado. La colonoscopia se recomienda a partir de los 12-15 años (o antes si sintomático), anualmente, hasta resección completa de todos los pólipos > 10 mm y posteriormente cada 1-5 años (según decisión individualizada). En ausencia de anemia inexplicada o síntomas digestivos altos no está indicada la realización sistemática de gastroscopia en niños afectos ni en riesgo.

Poliposis hiperplásica (PH)

La PH es una condición poco frecuente de etiología desconocida en la que se encuentran múltiples o grandes pólipos hiperplásicos. Los criterios diagnósticos de la OMS incluyen cualquiera de estos tres:

- Más de 20 pólipos hiperplásicos a lo largo del colon.
- Cinco pólipos hiperplásicos proximales al sigma con al menos dos de ellos ≥ 10 mm.
- Un pólipo hiperplásico ≥ 10 mm en un familiar de primer grado de un paciente con PH.

Hoy día también se incluyen los pólipos aserrados dentro de la definición del síndrome (llamados así por su aspecto histopatológico "en dientes de sierra"). La mayoría de los casos parecen ser esporádicos, y aunque se han descrito formas familiares de PH se desconoce el patrón de herencia. Los pacientes con PH presentan un riesgo aumentado de CCR (37-69% según las series), siendo la edad media de presentación entre los 50 y 60 años, aunque hay casos descritos de diagnóstico en edades muy tempranas. Son frecuentes los tumores en colon proximal. El diagnóstico

TABLA I. *Screening* y programas de seguimiento según edad de pacientes diagnosticados de síndromes polipósicos hereditarios.

	Poliposis adenomatosa familiar	Poliposis juvenil	Sd. Peutz-Jeghers	Sd. Bannayan-Riley-Rubalcaba y otros asociados a mutaciones PTEN
< 10 años	- Ecografía abdominal y alfa-fetoproteína al diagnóstico. No existe evidencia de que sea beneficioso pedir sucesivas anuales		- Gastroscopia, colonoscopia y capsuloendoscopia (VCE) o entero RMN a los 8 años - Ecografía testicular desde los 4 años	
10-20 años	- Colonoscopia cada 1-3 años según fenotipo, desde los 12-14 años - Gastroduodenoscopia desde los 20 años o 5 años antes de la aparición en el caso más joven de la familia - Cribado tiroideo (no existe consenso en edad pediátrica, pero debe incluir examen clínico y ecográfico en caso de sospecha)	- Colonoscopia y polipectomía anual (en caso de extirpación no completa de todos los pólipos) o cada 3 años desde los 12-15 años. Cribado genético si mutación conocida - Gastroscopia cada 3-5 años desde los 15 años; anualmente en caso de pólipos - Examen clínico anual y ecografía tiroidea basal y en caso de sospecha	- Exploraciones endoscópicas cada 2-3 años (individualizar, si no existen pólipos puede diferirse la segunda exploración hasta los 18 años) - Examen clínico anual y ecografía testicular cada 2 años en caso de sospecha	- Colonoscopia y gastroscopia bianual - Entero RM (y enteroscopia) desde los 15 años - Autoexamen mamario mensual - Ecografía tiroidea basal a los 18 años y clínico anual
> 20 años	- Gastroscopia y colonoscopia anual (incluso tras colectomía)	- Autoexamen mamario mensual y clínico cada 6-12 meses	- Estudios endoscópicos cada 2-3 años - VCE/entero RMN anual - Mamografía y examen mamario anual - Ecografía transvaginal, citología, Ca 125 anual - Páncreas: eco-endoscopia anual	- Mamografía y examen mamario anual - Biopsia endometrial desde los 35-40 años - Citología urinaria (si historia de Ca renal) - Cribado de melanoma

de adenomas serrados en pacientes con PH parece ser uno de los principales factores de riesgo de CCR en esta condición.

Cribado y tratamiento: no existen pautas bien establecidas de cribado y seguimiento en estos pacientes, aunque parece razonable la realización de colonoscopia cada 1-2 años. Dado que se han descrito cánceres en pólipos ≤ 5 mm, la polipectomía no debe limitarse a pólipos de gran tamaño. Debería considerarse la colectomía total en los casos en los que no es posible extirpar todos los pólipos o existe evidencia de displasia de alto grado en las biopsias. Respecto a los familiares de primer grado de pacientes con PH, no se conoce cuál es la estrategia de cribado más adecuada, aunque se ha propuesto la realización de colonoscopia, comenzando a los 40 años con seguimiento periódico cada cinco años.

Poliposis no hereditarias

1. Pólipos linfoides: son "pseudopólipos", ya que son elevaciones mucosas secundarias a hiperplasia de tejido linfoide intramural en respuesta a infecciones, sin asociarse necesariamente a una inmunosupresión subyacente. Pueden sangrar y ser causa de rectorragia y anemia por ulceración superficial. Nunca son pedunculados y en superficie son blanquecinos, con ulceraciones y umbilicados. Salvo gran sintomatología, no precisan tratamiento y suelen regresar espontáneamente.
2. Pólipos inflamatorios: suele tratarse de pseudopólipos en el contexto de colitis inflamatorias con potencial maligno ocasional, como en la colitis ulcerosa, por lo que deben ser biopsiados.

TRATAMIENTO

Actualmente existe una gran experiencia en la exéresis endoscópica de pólipos en niños, realizándose en muchos centros por gastroenterólogos y cirujanos pediátricos entrenados, con muy baja morbimortalidad, segura y eficaz. La polipectomía es la técnica terapéutica endoscópica más frecuente. Se realiza mediante asas de polipectomía de diferente abertura, unidas a una fuente de electrocirugía. Puede ser una técnica más o menos compleja dependiendo de la localización del pólipo, de su tamaño y de la experiencia personal del endoscopista. El principio básico es "seguridad antes de actuar". El paciente debe tener una coagulación normal y si es cardiópata debe haber recibido profilaxis antibiótica. El colon debe estar bien preparado y el paciente sedado. La inspección y comprobación del asa, de la fuente de corte, del pedal de corte por calor es fundamental. La complicación más frecuente es el sangrado inmediato tras la polipectomía más habitual en pólipos grandes, numerosos o con pedículo grande. Se ha descrito en un 1% de lactantes y niños. El sangrado tardío suele ser raro en los niños en contraste con los adultos.

OTROS SÍNDROMES HEREDITARIOS DE CÁNCER GASTROINTESTINAL

Síndrome de Lynch (SL)

Constituye actualmente la forma más frecuente de cáncer colorrectal. Es una condición AD asociada a mutaciones en uno de los cuatro genes reparadores de ADN

TABLA II. Resumen: poliposis intestinales.

	Herencia	Localización	AP	Otras anomalías	Neoplasias
Juvenil	–	Recto, sigma, colon	Retención	No	No
Linfoide	–		Linfoide	No	No
Inflamatorio	–	Colon	Pseudopólipo	No	Depende
Poliposis juvenil	AD	Colon, estómago, intestino delgado	Hamartoma	Hipertelorismo Malrotación intestinal Hidrocefalia, alopecia, maldescenso testicular, divertículo de Meckel, enfermerdad de Hirschprung	Gástrica, colorrectal
Sd. Peutz-Jeghers	AD	Intestino delgado, colon, estómago, duodeno	Hamartoma-adenoma	Pigmentación mucocutánea en labios y encías	Gastroduodenal, mama, ovario, útero, testículo, páncreas
Sd. Cowden	AD	Colon, estómago, intestino delgado	Hamartoma	Papilomas hiperqueratósicos en labios... Hiperplasia tiroidea	Lesiones fibroquísticas o fibroadenomatosas mamarias. Bocio, carcinoma ductal
Poliposis adenomatosa familiar	AD	Colon, estómago e intestino	Adenoma	Lipomas, osteomas	Colorrectal (100%), ampolla de Vater, duodeno, antro, hepatoblastoma
Sd. Gardner	AD	Colon, estómago, duodeno e intestino delgado	Adenoma	Osteomas, tumores de tejidos blandos, anomalías dentales	Duodenal, páncreas, ampolla de Vater, fibromatosis mesentérica difusa, colorrectal, hepatoblastoma
Sd. Turcot	Tipo I: AR Tipo II: AD	Colon, estómago, intestino delgado	Adenoma	Tumores neurales, hipertrofia epitelio pigmentario de la retina	Colon, meduloblastoma, glioblastoma
Sd. Cronkhite-Canadá	¿?	Gastrointestinal	Hamartoma-Adenoma	Alopecia, onicodistrofia, manchas cutáneas, malabsorción	Gastrointestinal (5)
Sd. Ruvalcaba-Myhre-Smith	AD	Colon, íleon terminal	Hamartoma	Macrocefalia, lesiones pigmentarias en pene, lipomas, retraso psicomotor, anomalías oculares	
Sd. poliposis serrada	¿?	Colon	Hiperplásico-aserrado		

(*MLH1, MSH2, MSH6* y *PMS2*) o deleciones en *EPCAM.* Existe un riesgo elevado de cáncer de endometrio y de otros tumores extracolónicos (estómago, intestino delgado, ureteral, ovárico y hepatobiliar). Actualmente se recomienda la estrategia de cribado universal (técnicas de inmunohistoquímica en todos los casos de CCR) para seleccionar los pacientes candidatos al análisis genético que dará el diagnóstico de certeza de SL. Las guías de práctica clínica recomiendan iniciar la vigilancia endoscópica a partir de los 20-25 años o 2-5 años antes de la menor edad al diagnóstico de los familiares afectados, y posteriormente cada 1-2 años por la mayor rapidez en la progresión a carcinoma que los casos esporádicos. Recomienda, asimismo, el estudio genético de familiares de primer grado en unidades especializadas que puedan ofrecer consejo genético. Desde el punto de vista pediátrico, esto último constituye el área de mayor interés, no existiendo una recomendación formal sobre a qué edad se debe realizar el diagnóstico predictivo, con los mismos condicionantes éticos que la PAF, pareciendo razonable retrasarlo hasta el inicio de la adolescencia, dada la edad de presentación (el caso más precoz ha sido descrito a los 13 años de edad).

Síndrome de deficiencia constitucional de la reparación de errores de emparejamiento *(Constitutional mismatch repair deficiency –CMMRD– o Biallelic MMR deficiency –BMMRD–)*

Condición autosómica recesiva causada por las mutaciones que originan el SL pero en forma homocigota o heterocigota compuesta, y más raramente otros genes (*POLE* y *POLD1*). Da lugar a un cuadro clínico diferente, caracterizado por poliposis de presentación precoz y un riesgo aumentado de otros tumores en la infancia (principalmente cerebrales y hematológicos). Suelen asociar manchas "café con leche" y menos frecuentemente otras alteraciones cutáneas, agenesia del cuerpo calloso o déficit de inmunoglobulinas. Clásicamente se ha englobado dentro del síndrome de Turcot (antiguamente tipo 1), término que según algunos autores debería dejar de utilizarse para evitar confusión. Dada la precocidad de los síntomas, se propone iniciar los estudios endoscópicos a los seis años (colonoscopia desde los seis años, endoscopia alta y VCE desde los ocho años y repetir los estudios anualmente). Se recomienda remitir para seguimiento a unidades oncológicas especializadas, ya que precisan un estrecho control clínico, analítico (hemograma desde el año de vida y cada seis meses, sistemático de orina anual desde los 10 años) y radiológico (RMN cerebral desde los dos años cada seis meses; sin consenso para la RMN corporal total). El cribado de neoplasias ginecológicas se recomienda a partir de los 20 años de edad.

BIBLIOGRAFÍA

- Carballal S, Moreira L, Balaguer F. Serrated polyps and serrated polyposis syndrome. Cir Esp. 2013; 91(3): 141-8.
- Cohen S, Hyer W, Mas E, Auth M, Attard TM, Spalinger J, et al. Management of juvenile polyposis syndrome in children and adolescents: a position paper from the ESPGHAN polyposis working Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019; 68: 453-62.
  Revisión y recomendaciones de la ESPGHAN sobre el manejo de la poliposis juvenil en el diagnóstico y cribado a familiares.

- Durno C, Bolan CR, Cohen S, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, et al. Recommendations on Surveillance and Management of Biallelic Mismatch Repair Deficiency (BMMRD) Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology. 2017; 152: 1605-14.
- Guía Práctica Clínica sobre el diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. Asociación Española de Gastroenterología y Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. IMC Madrid; 2018.
- Hyer W, Cohen S, Attard T, Vila-Miravet V, Pienar C, Auth M, et al. Management of familial adenomatous polyposis in children and adolescents: Position paper from the ESPGHAN Polyposis Woking Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019; 68: 428-41.
  Revisión y recomendaciones de la ESPGHAN sobre el manejo de la PAF y otras poliposis adenomatosas en el diagnóstico y cribado a familiares.
- Jelsig AM, Qvist N, Brusgaard K, Nielsen CB, Hansen TP, Ousager LB. Hamartomatous polyposis síndromes: a review. Orphanet J Rare Dis. 2014; 15(9): 101.
- Latchford A, Cohen S, Auth M, Scaillon M, Viala J, Daniels R, et al. Management of Peutz-Jeghers Syndrome in children and adolescents: A position paper from the ESPGHAN Polyposis Working Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019; 68: 442-5.
  Revisión y recomendaciones de la ESPGHAN sobre el manejo del síndrome de Peutz-Jeghers tanto en el diagnóstico como cribado a familiares.
- MacFarland S, Zelley K, Katona BW, Wilkins BJ, Brodeur GM, Mamula P. Gastrointestinal polyposis in pediatric patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019; 69: 273-80.
- Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointentinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol. 2015; 110(2): 223-62.
  Guía clínica sobre las indicaciones de estudio genético y seguimiento de los síndromes hereditarios asociados a cáncer gastrointestinal, incluyendo los síndromes polipósicos.
- Tabori U, Hansford R, Achatz MI, Kratz C, Plon S, Frebourg T, et al. Clinical management and tumor surveillance recommendations of inherited mismatch repair deficiency in childhood. Clin Cancer Res. 2017; 23(11): e32-7.

Disfagia en la edad pediátrica 28

S. Pinillos Pisón, M.M. De Los Santos Mercedes, R. García Ezquerra

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de dificultades para la alimentación en la edad pediátrica está en torno al 25%, porcentaje que se incrementa en el niño con enfermedad neurológica hasta alcanzar el 85-90%. La disfagia es la dificultad o alteración de la deglución, del transporte del alimento desde la boca al estómago, diferenciándose dos grandes grupos etiológicos en función del lugar de afectación: disfagia orofaríngea (DOF), a la que nos referiremos en el capítulo, y disfagia esofágica. La DOF no constituye una entidad en sí misma, sino que es un síntoma en el contexto de una enfermedad neurológica, anatómica o ambas, y por tanto no suele aparecer de forma aislada. La DOF condiciona un incremento en la morbimortalidad y genera un importante gasto sanitario.

La intervención por un equipo multidisciplinar es imprescindible en estos niños, con implicación variable según sus características y particularidades: otorrino, neumólogo, gastroenterólogo-nutriólogo, neonatólogo, intensivista, oncólogo, cirujano, radiólogo, logopeda, dietista, enfermería, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, psicólogo y trabajador social.

FISIOLOGÍA DE LA DEGLUCIÓN

La deglución tiene dos funciones básicas: la eficacia de la deglución, que permite una adecuada hidratación y ganancia pondo-estatural (de especial importancia en la edad pediátrica), y la seguridad de la deglución, que consigue el aislamiento de la vía aérea durante la ingesta, evitando la aspiración en la vía aérea de alimento sólido y/o líquido y sus consecuencias.

La deglución es un proceso complejo que consta de cuatro fases: preparatoria, oral, faríngea y esofágica, pudiendo verse afectadas una o varias en el paciente con disfagia. Las fases preparatoria y oral son voluntarias e involucran la masticación y la formación-transferencia del bolo a la orofaringe. La fase faríngea de deglución es refleja y regulada por los pares craneales IX y X. En la fase esofágica, también refleja, se produce el paso del bolo al esófago tras la relajación del esfínter esofágico superior (EES) y la protección de la vía aérea: el paladar blando se desplaza hacia atrás para el cierre de la nasofaringe, evitando la regurgitación nasal del alimento, y se produce el cierre glótico mediante el desplazamiento anterior del hioides, ascenso de la laringe, retracción de la epiglotis sobre el introito laríngeo, aducción de las cuerdas vocales y aproximación de los aritenoides. Durante la deglución, el centro de la deglución, ubicado en el tronco del encéfalo, inhibe el centro respiratorio produciendo un cese temporal de la respiración y desencadena el reflejo aductor laríngeo, responsable del cierre y protección refleja de la vía aérea. La deglución es un proceso fisiológico muy complejo en el que intervienen 26 pares de músculos, seis pares craneales (V, VII, IX, X, XI, XII), las seis primeras raíces cervicales, el tronco del encéfalo y funciones cognitivas

de la corteza temporo-parietal. Además, han de permanecer íntegras las estructuras anatómicas implicadas. Es, por tanto, sencillo entender la elevada incidencia de DOF en los niños con enfermedad neurológica con independencia de su etiología. El desarrollo de la deglución tiene lugar en una serie de fases bien conocidas que se inician en la época prenatal y finaliza en torno a los tres años de vida.

ETIOLOGÍA

La etiología de la DOF se puede dividir en varios grupos.

- **Daño cerebral congénito:** parálisis cerebral infantil, encefalopatía hipóxico-isquémicas, síndromes genéticos con afectación neurológica.
- **Enfermedades neurodegenerativas:** síndrome de Rett, enfermedades por depósito: mucopolisacaridosis (Hurler, Hunter, Sanfilippo, Morquio), esfingolipidosis (Niemann-Pick), glucogenosis (Pompe), lipofuscinosis, etc.; enfermedades neuromusculares: atrofia muscular espinal (AME), enfermedad de Duchenne, miopatías congénitas, miastenias, Steinert, etc.
- **Anomalías craneofaciales:** anquiloglosia, fisura palatina (completa o incompleta), labio leporino, hipoplasias mandibulares-micrognatia (Pierre Robin, Treacher Collins. Cornelia de Lange), microsomías hemifaciales, patología dental, epidermolisis bullosa, macroglosia, traumatismo, tumores cavidad oral, hipertrofia amigdalar.
- **Daño cerebral adquirido:** traumatismo craneoencefálico, patología vascular cerebral, tumores de cabeza y cuello, infecciones del SNC, enfermedades metabólicas con afectación neurológica.
- **Enfermedades cardiorrespiratorias:** anomalías anatómicas de vía aérea congénitas e iatrogénicas, parálisis de cuerda vocal, neumopatías crónicas, cardiopatías, traqueostomía.
- **Miopatías inflamatorias:** dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, etc.
- **Madurativo/funcional:** disfagia madurativa, disfagia asociada a la prematuridad, dispositivos externos de alimentación.

La **parálisis cerebral infantil** (PCI) supone el grupo etiológico más frecuente de la DOF en la edad pediátrica, con una incidencia de DOF que puede alcanzar el 90% de los pacientes, especialmente en las formas más graves (GMFS IV-V). Son encefalopatías estáticas, no progresivas y, por tanto, con un potencial de desarrollo neurológico variable según cada paciente. La epilepsia, frecuente comorbilidad en este grupo y principalmente las formas fármaco-resistentes, puede ser responsable de un deterioro neurológico progresivo y en particular de DOF, suponiendo en sí mismo un factor de riesgo.

Las **enfermedades neurodegenerativas** se caracterizan, a diferencia del grupo anterior, por un deterioro neurológico progresivo como parte de su historia natural, lo cual hace que la situación respecto a la deglución y la disfagia sea variable en el tiempo. En algunas patologías, el deterioro neurológico es rápido ya en el primer año de vida, y en otras se hace significativo en la segunda década. De las enfermedades por depósito, son las que cursan con afectación neurológica las que asocian DOF, y habitualmente en etapas precoces, aunque es variable según la patología. Las enfer-

medades neuromusculares se clasifican según afectan al asta anterior de la médula, a la unión neuromuscular, a la placa motora o al músculo, y es común a la mayoría de ellas que los pacientes afectos son sanos a nivel cognitivo, siendo la afectación prioritariamente motora, lo cual confiere un patrón característico y diferencial de su disfagia ("patrón neuromuscular"), con afectación principalmente en la eficacia de fase oral y faríngea más que en la seguridad de la deglución.

Las **anomalías craneofaciales** más frecuentes son las malformaciones congénitas, y entre ellas la anquiloglosia y la fisura labiopalatina. Habitualmente son aisladas y afectan principalmente a la eficacia de la deglución, pero si forman parte de un síndrome con afectación neurológica pueden suponer compromiso tanto en la eficacia como en la seguridad. Algunas de ellas, principalmente las hipoplasias mandibulares, asocian dificultad respiratoria al nacimiento. La evolución clínica es habitualmente favorable tras tratamiento quirúrgico (que no siempre es necesario), principalmente las aisladas y no sindrómicas.

En el **daño cerebral adquirido,** a diferencia del congénito, hasta el momento de la noxa se habían desarrollado los ítems propios de la deglución. La DOF y su evolución va a depender de la evolución neurológica global. La incidencia del traumatismo craneoencefálico (TCE) grave se ha ido reduciendo en las últimas décadas, siendo muy frecuente la DOF en fase aguda y subaguda, pero con progresiva mejoría, siendo habitual que a los tres meses del traumatismo se haya recuperado en su totalidad, siempre que exista una adecuada evolución neurológica. De forma similar sucede en la DOF en el contexto de la patología vascular cerebral. Los tumores intracraneales son los más frecuentes, y concretamente los de fosa posterior en el niño mayor de un año, y además son los que más incidencia de DOF tienen, sobre todo aquellos que implican al tronco del encéfalo. Los tumores cervicales pueden ser responsables de DOF por ocupación de espacio, por afectación de pares craneales bajos a nivel de los orificios por los que se hacen extracraneales (IX, X, XII) o por afectación del nervio laríngeo en los tumores de tiroides. La evolución va a depender del tipo de tumor, su ubicación, el tipo de tratamiento y la respuesta al mismo y las recaídas, lo cual los hace especialmente dinámicos respecto a otras etiologías de daño cerebral adquirido.

Enfermedades cardiorrespiratorias. Toda situación clínica que suponga un incremento de la frecuencia respiratoria, como anomalías de vía aérea, neumopatías agudas-crónicas y las cardiopatías, suponen un riesgo aumentado de DOF, principalmente en el neonato y lactante, por alteración del ritmo de respiración y deglución. En cuanto a las anomalías anatómicas de vía aérea destacan la laringomalacia, la traqueomalacia y las estenosis subglóticas. El cleft laríngeo supone un defecto anatómico en la membrana laringo-esofágica que no condiciona dificultad respiratoria, pero sí una DOF a líquidos persistente en el tiempo (no madurativa) y cuyo tratamiento es quirúrgico. La traqueostomía podría suponer un riesgo aumentado de DOF por los mecanismos fisiológicos que altera, pero no es del todo evidente tanto en la edad pediátrica como en el adulto. Todas las situaciones descritas tienen una incidencia aumentada de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) por el aumento de presión negativa intratorácica, que a su vez puede ser causa de empeoramiento y/o persistencia de la etiología primaria.

Las **miopatías inflamatorias** pueden asociar DOF al diagnóstico y en etapas precoces de la enfermedad y tienden a remitir una vez se controla la enfermedad con tratamiento médico. La más frecuente es la dermatomiositis juvenil. Como enfermedad muscular la afectación es predominantemente en la eficacia de la fase oral y faríngea de la deglución ("patrón neuromuscular"). Es frecuente la existencia de un ERGE en el paciente con esclerodermia.

En el grupo de las **funcionales/madurativas** se encuentra la disfagia de la prematuridad, asociada a la alteración del ciclo succión - respiración - deglución propia del prematuro y que tiende a mejorar con el paso de las semanas. La disfagia madurativa, no necesariamente relacionada con la prematuridad, es frecuente en el neonato y lactante, sin una prevalencia establecida, y se caracteriza por una disfagia a líquidos que mejora con el paso del tiempo (meses), habitualmente sin repercusión respiratoria (aunque no siempre) y que puede precisar 2-3 años para su resolución completa. Los pacientes portadores de dispositivos externos de alimentación (sonda nasogástrica, sonda de gastrostomía) de forma prolongada, sin ingesta oral asociada, pueden desarrollar un tipo de disfagia por hipersensibilidad/procesamiento sensorial, que precisa de un tratamiento rehabilitador previo a plantear el inicio de la ingesta por boca.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas dependerán de la causa subyacente. La tos con la ingesta es el síntoma más característico de la DOF; esta puede presentarse de forma clínica diversa, que puede subdividirse en aquellos síntomas y signos que son consecuencia de la afectación de la eficacia de las fases oral y faríngea, y los que lo son por compromiso en la seguridad. En relación a esta última hablamos de penetración cuando el alimento y/o saliva entra en vestíbulo laríngeo sin superar cuerdas vocales, y aspiración cuando sí lo hace.

Las aspiraciones en vía aérea no acompañadas de tos, por ausencia del reflejo tusígeno, se conocen como aspiraciones silentes y están habitualmente en relación con la severidad de la afectación neurológica (40% de niños con GMFS IV-V).

- Por compromiso en la eficacia de la deglución: degluciones fraccionadas/múltiples, tomas/comidas prolongadas, estornudos durante o tras las tomas, sensación de STOP referida a nivel cervical, incoordinación aparente entre la succión y la deglución, náuseas, sudoración, regurgitación nasal (emisión de alimentos por la nariz), residuos orales, pérdida progresiva de peso.
- Síntomas por compromiso en la seguridad: tos/atragantamiento, gorgoteo faríngeo (que implica la presencia de los residuos faríngeos), cambios en la coloración facial, lagrimeo o congestión ocular, incoordinación aparente entre succión y deglución, cambios en la tonalidad de la voz, náuseas, apneas, infecciones respiratorias de repetición.

La sintomatología referida puede variar según las distintas texturas que existen en la alimentación habitual y el volumen con que se ingieren.

EVALUACIÓN Y METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

La evaluación de la DOF está basada en métodos clínicos: historia clínica, exploración física y en particular oromotora, test de evaluación sistemática, y en exploraciones

complementarias cuando son precisas. El objetivo de la evaluación es identificar la existencia de una DOF, si esta afecta en eficacia, en seguridad o en ambas y si ese compromiso puede ser compensado mediante modificación de texturas y volúmenes, el control postural o la adaptación de los utensilios para la ingesta. Así pues, la evaluación completa es diagnóstica y al mismo tiempo terapéutica.

Historia clínica (Tabla I)

TABLA I. Historia clínica y exploración en la DOF pediátrica.

Historia clínica	
Antecedentes médicos	- Enfermedad de base. GMFS. Historia natural. Estática o progresiva - Epilepsia. Grado de control. Número de fármacos
Antecedentes quirúrgicos	- Abdominal. Traumatología/Ortopedia - Neurocirugía. Portador de VDVP
Patología bucodenatal	- Provoca dolor. En seguimiento odontológico - Higiene oral en caso de dispositivo externo de alimentación
Clínica respiratoria *síndrome aspirativo crónico*	- Bronquitis/neumonías de repetición - Tos crónica, fiebre intermitente, mucosidad persistente - Necesidad de antibióticos y/o broncodilatadores - Persistencia en época estival - Control Unidad de Neumología. Tratamiento médico de base - Sugiere síndrome aspirativo crónico (SAC)
Clínica digestiva *dismotilidad gastrointestinal*	- Reflujo gastroesofágico: náuseas, vómitos, regurgitaciones, irritabilidad con las tomas, tos nocturna sin mucosidad. Tratamiento médico - Estreñimiento. Tratamiento - Aerofagia. Tratamiento
Alimentación	- Tipo de dieta. FOIS - Dietas especiales. Alergias alimentarias. Dieta cetógena - Uso de espesante - Suplemento nutricional. Tipo. Volumen diario - Dispositivo externo de alimentación (DEA): sonda nasogástrica, sonda de gastrostomía, botón gástrico, gastroyeyunostomía - Alimentación oral exclusiva, exclusiva DEA, mixta boca-DEA - Pauta de administración. Tiempo de ingesta - Registro dietético (3 días) - Autonomía y actitud en relación con las tomas - Utensilios especiales para sólidos y líquidos
Clínica de disfagia	- Síntomas por texturas/consistencias: sólido, chafado, triturado, dobles texturas, líquido espeso y líquido claro - Compensación de los síntomas con consistencia y/o volumen - Diagnóstico previo y método de evaluación - Incluido el programa de rehabilitación
Sialorrea	- Sialorrea anterior. Severidad (escala Thomas-Stonell). Tratamiento - Síntomas sugestivos de sialorrea posterior (tos/atragantamiento súbito no relacionado con la ingesta ni con aparente reflujo)

…/…

TABLA I. *(Continuación)* Historia clínica y exploración en la DOF pediátrica.

Exploración	
Oromotora	- **Pares craneales** implicados en la deglución: V, VII, IX, X, XI, XII - **Anatomía-función:** labios, dientes, tipo de mordida, encías, frenillo lingual (escala anatómica de Coryllos y funcional de Hazelbaker y LATCH) y labial, paladar, lengua, úvula, amígdalas (escala de Brodsky y Friedman), permeabilidad de vía aérea (escala de Mallampati) - **Sensibilidad:** mejilla, mucosa yugal, labios, surcos, paladar - **Fuerza:** maxilar, mandibular, labial y lingual - **Reflejos:** velo del paladar, búsqueda, náusea, succión, protrusión lingual
Estado nutricional	- **Aspecto nutricional:** desnudo en lactante/ropa interior en niño - **Signos físicos de desnutrición:** piel, cabello, ojos, esmalte dental, labios, encías, uñas y otros - **Antropometría:** - **Peso** (masa corporal), **talla** (crecimiento longitudinal), **perímetro cefálico** (desarrollo del sistema nervioso), perímetro braquial (estado nutricional actual) - **Medidas segmentarias:** longitud brazo, longitud tibial, altura talón-rodilla Pliegues cutáneos (grasa subcutánea); bicipital, tricipital, supraescapular, suprailíaco - **Índices nutricionales:** I. de masa corporal (IMC) o de Quetelet, I. de Waterlow, I. de Shukla, I. de Kanawati y McLaren

El EAT-10 *(Eating Assesment Tool)* es un test de cribado para la DOF, que tiene una versión pediátrica *Pediatric EAT-10* todavía no validada en castellano. Evalúa el riesgo de DOF mediante un cuestionario con 10 preguntas sencillas que se evalúan por los padres y/o cuidadores mediante una escala de Likert, en la que "0" supone ausencia de problema y 4 problema severo. Una puntuación igual o superior a 3 implica riesgo de DOF.

Se ha de conocer la enfermedad de base, si la tiene, y la historia natural de la misma, si esta es estática o progresiva (neurodegenerativa), y a fase de tratamiento en la que se encuentra. El *Gross Motor Function Scale (GMFS)* es una escala motora que tiene una relación directa con la DOF, que va desde el 1: camina solo, mínimo seis metros, y se balancea bien, hasta el 5: incapacidad para la deambulación, precisa silla de ruedas y es incapaz de alimentarse por sí mismo, precisando de un dispositivo externo de alimentación. Los niños con GMFS de 4-5 tienen una incidencia de DOF que supera el 90%.

Se han de identificar las patologías asociadas que pueden interferir en la alimentación, especialmente la epilepsia, evaluar los trastornos de motilidad que habitualmente se asocian en el paciente neurológico con DOF, la existencia de datos clínicos que puedan sugerir un síndrome aspirativo crónico (SAC) secundario al compromiso en la seguridad de la deglución, las características de la alimentación del paciente en el momento de la evaluación, síntomas y signos clínicos sugestivos de DOF con cada

textura que constituye la alimentación del paciente, así como la presencia de sialorrea y su severidad.

La escala FOIS *(Functional Oral Intake Scale)* describe el tipo de dieta que realiza el paciente: 1) nada por vía oral; 2) dispositivo externo de alimentación (DEA) y mínima ingesta por vía oral; 3) dieta mixta mediante DEA y vía oral; 4) ingesta completa por boca con una única consistencia; 5) ingesta por vía oral completa con varias consistencias pero con medidas de adaptación; 6) igual a 5 pero sin medidas de adaptación pero con restricciones; y 7) dieta completa vía oral sin restricciones.

Exploración física

Diferenciamos una exploración oromotora sistemática (Tabla I), que evalúa la integridad y características anatómicas y funcionales de las estructuras implicadas en la deglución, y una exploración del estado nutricional. La evaluación del estado nutricional, que será tratada en el capítulo específico, es de gran importancia en la evaluación sistemática del paciente con DOF, pues evidencia un compromiso o integridad de la eficacia de la deglución.

Exploración de la ingesta

Existen diferentes test clínicos para evaluar la ingesta, ninguno validado en edad pediátrica. Precisan de un personal entrenado para su realización que conozca su metodología y particularidades, habitualmente en nuestro entorno la logopeda especialista en deglución. Considerar que los test clínicos no evalúan de forma completa las aspiraciones silentes (sin tos). Se realizarán en un entorno tranquilo, con el paciente correctamente posicionado e idealmente con monitorización pulsioximétrica (la desaturación superior a 5 puntos puede sugerir una aspiración).

- **Test volumen-viscosidad (MECV-V).** Test estándar de evaluación de la DOF en el adulto (sensibilidad del 85%). Se administra líquido, agua o zumo, espesado para obtener diferentes consistencias (néctar, líquido, miel, pudin) y a volúmenes crecientes (2,5, 5, 10, 20 ml). Se valoran signos y síntomas de DOF según consistencia y volumen explorado. La analogía con las texturas de la alimentación normal permite el diagnóstico y la adaptación de la dieta. La realización en el niño es complicada por la habitual falta de colaboración.
- **La observación sistemática de la ingesta.** Estándar de evaluación en el niño. Fundamento similar al MECV-V, en volúmenes y consistencias, pero con alimentos cotidianos e idealmente preparados y ofrecidos por la familia. Evalúa la eficacia y seguridad de la deglución, la actitud del niño frente a la comida, así como la técnica y utensilios habitualmente utilizados. Permite el diagnóstico de DOF, identificar situaciones de riesgo y las medidas de compensación.
- **Test del colorante azul o test de Evans.** Variante de la observación de la ingesta en el paciente traqueostomizado. La comida se tiñe de azul con colorante alimentario, color ausente en las secreciones respiratorias. La identificación, mediante aspiración por la traqueostomía durante o post-ingesta, de restos teñidos de azul, evidencian la aspiración en vía aérea. Tiene más valor predictivo positivo que negativo, pudiendo no detectar las de bajo volumen.

Exploraciones complementarias

Se realizarán cuando la exploración clínica no pueda realizarse, o resulte difícil o insuficiente para hacer una evaluación completa de la deglución y la adaptación de la dieta.

Son principalmente: la **videofluoroscopia** (VFS) y **videoendoscopia de la deglución** (VEES). Con particularidades e indicaciones específicas, ambas son compatibles, incluso complementarias. Su principal limitación práctica, que no teórica ni por edad ni por patología de base, es que no están disponibles en todos los centros, aunque ninguna de ellas precise de equipamiento no habitual en cualquier hospital (equipo de escopia y videolaringoscopio, respectivamente). Los objetivos, como los test clínicos, son la adaptación de la dieta del paciente afecto de DOF y la indicación, de forma objetiva, de la necesidad de un dispositivo externo de alimentación cuando resulta imposible compensar la disfagia.

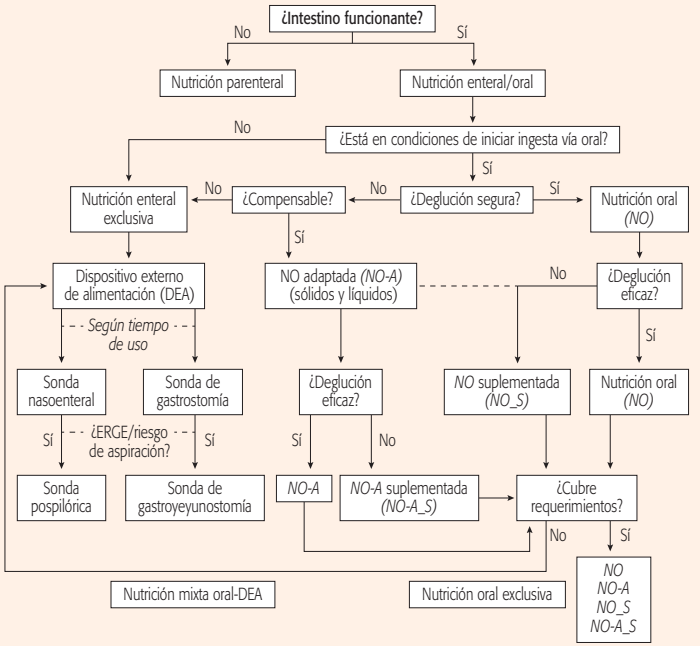
- La **videofluoroscopia (VFS):** es el *gold standard* en la evaluación DOF. Evalúa todas las fases de la deglución, tanto a nivel anatómico como funcional (sellos palatoglosos, palatofaríngeo, aislamiento laríngeo y apertura del esfínter esofágico superior). Fundamento similar el MECV-V, pero utilizando una base de contraste radiológico. Objetiva las aspiraciones, incluso las silentes (una de sus principales indicaciones), y valora la respuesta a maniobras específicas. Permite además la evaluación completa de la fase esofágica de la deglución cuando es preciso.
- **La videoendoscopia de la deglución (VEES):** buena correlación con la VFS. Explora la vía aérea superior mediante un videolaringoscopio: anatomía, función (movilidad de base de la lengua, epiglotis, cuerdas vocales, propiocepción laríngea) y la deglución. Fundamento similar al del MECV-V utilizando alimentos de uso cotidiano teñidos con un colorante (azul o verde) que permita identificar mejor el compromiso de la vía aérea. Evalúa directamente la vía aérea superior, la secreción basal de saliva y la sensibilidad laríngea, como factor de riesgo para la aspiración. No permite evaluar la fase esofágica de la deglución.
- **Manometría faringo-esofágica de alta resolución:** evalúa de forma objetiva el sello palato-faríngeo, la fuerza de contracción faríngea y la apertura del esfínter esofágico superior (EES). En determinadas situaciones complementa a las otras dos exploraciones.

Evaluada la deglución, se han de definir sus características y el grado de afectación o severidad. Para ello se usan diferentes escalas como el EDACS *(Eating and Drinking Ability Scale)* y la escasa de severidad de DOSS *(Dysphagia Outcome Severity Scale)*. El EDACS se distribuye del 1 al 7, donde 1: implica que la ingesta de líquido y sólido es segura y eficaz, y 7: DOF con compromiso en seguridad y no compensable que precisa de la colocación de un dispositivo externo de alimentación.

SOPORTE NUTRICIONAL DEL PACIENTE CON DOF (Fig. 1)

Los aspectos básicos a considerar en la planificación del soporte nutricional en un paciente con DOF.

- **Funcionalidad intestinal.** La evaluación de la ingesta por vía oral precisa la integridad anatómica y funcional del intestino que permita una nutrición enteral y que



NO: nutrición oral; NO-A: nutrición oral adaptada (sólidos/líquidos) = alimentación de textura modificada; NO_S: nutrición oral suplementada (nutrición clínica); NO-A_S: nutrición oral adaptada (textura modificada) y suplementada.

FIGURA 1. Soporte nutricional en la DOF pediátrica.

en esta no haya una enfermedad esófago-gástrica (estenosis, ERGE, gastroparesia, etc.) que condicione una alimentación pospilórica. Este aspecto adquiere especial relevancia en el paciente con daño cerebral adquirido y/o ingresado en una unidad de cuidados especiales, donde además se ha de considerar si el paciente está en **condiciones clínicas adecuadas** para iniciar una ingesta por vía oral: capacidad de sedestación/posicionamiento para la ingesta, respuesta a órdenes sencillas, exploración oromotora "favorable".

- La **evaluación de la seguridad** ha de ser previa a valorar la eficacia, pues es responsable, de estar comprometida, de las complicaciones agudas que puedan condicionar la ingesta oral o al menos incrementar las necesidades en caso de aspiración crónica. Podemos encontrar varias situaciones:
  - *Deglución no segura:* hemos de identificar, mediante la evaluación, si esta deglución no segura es o no **compensable,** concepto que implica la posibilidad de hacer una ingesta segura mediante la modificación de las texturas de la alimentación o el control del volumen. En el caso de que la deglución sea **no segura y no compensable,** deberemos limitar la ingesta oral y colocar un

dispositivo externo de alimentación (DEA). La elección del DEA dependerá del tiempo que estimemos que el paciente necesitará este soporte (según probable evolución clínica o si es candidato a rehabilitación oromotora), de forma que si es inferior a 6-8 semanas se deberá colocar o mantener una sonda nasogástrica o nasoentérica (esta última en caso de que exista riesgo de broncoaspiración), y si es superior plantearse la colocación de una sonda de gastrostomía o gastro-yeyunostomía (esta última en caso de que exista riesgo de broncoaspiración). De sospecharse la aspiración de saliva, habitual en pacientes con DOF severa y no compensable, se ha de considerar tratamiento antisialagogo (trihexifenidilo, escopolamina, glicopirrolato). Se debe evaluar de forma individualizada la conveniencia de mantener estímulo oral sensitivo y motor, no nutritivo, teniendo en cuenta que incrementará la producción salivar.

  - *Deglución no segura pero compensable:* podremos utilizar la vía oral, pero tras la modificación de texturas de líquidos y/o sólidos según la situación. Es lo que conocemos con el nombre de **"dieta oral adaptada o de textura modificada"** (NO-A).
  - *Deglución segura:* es posible mantener la alimentación oral completa (NO) normal para la edad o con mínimas medidas de adaptación. Es lo que conocemos como **"dieta básica tradicional".**

- **Evaluación de la eficacia.** Cuando la deglución es segura o no segura pero compensable, hemos de evaluar la eficacia de la deglución, es decir la capacidad de que la ingesta (NO/NO-adaptada) cumpla sus necesidades nutricionales.
  - *Deglución segura y eficaz:* mantenemos la dieta (NO/NO-A).
  - *Deglución segura y no eficaz:* valorar si modificando la textura, aunque no sea preciso por seguridad, puede mejorar la eficacia, y si no resulta suficiente se iniciará suplementación oral (NO-S/NO-A-S) mediante fórmulas de nutrición enteral (líquidas - en polvo - sólidas, completas - módulos), que serán tratadas en capítulo específico. Si a pesar de la cual no se alcanzan requerimientos, será precisa la colocación de un DEA, pudiendo recibir una dieta mixta, completando la ingesta oral con el aporte individualizado a través del DEA.
- **Cálculo de necesidades:** determinación del gasto energético basal (GEB) mediante las fórmulas de la OMS o *Schofield,* que supone el 60-70% del gasto energético total (GET). Al cual hay que correlacionar con el resto de factores que se han de considerar. Realizaremos los cálculos de líquidos y nutrientes que vamos a recomendar según el peso y la edad del paciente. Los líquidos serán mediante la fórmula de *Holliday-Segar* y los requerimientos de energía, macro y micronutrientes según la cantidad dietética recomendada (RDA) de la organización mundial para la salud (OMS). Este aspecto se tratará en un capítulo específico.

NO adaptada/dieta de textura modificada (NO-A)

El objetivo de esta dieta es, mediante la modificación de las características del alimento, tratar de compensar alteraciones en la eficacia y/o en la seguridad de la deglución.

En relación con los **líquidos,** las texturas, viscosidades y/o consistencias, términos que, aunque con matices en la práctica, se utilizan como sinónimo, clásicas y sus principales características son:

- **Néctar:** puede beberse sorbiendo con una cañita o en taza y al decantarlo cae formando un hilo fino. Viscosidad de 51-350 cp.
- **Miel:** no puede beberse sorbiendo con una cañita, se puede tomar en taza o tomar con cuchara; al decantarlo cae formando gotas gruesas y al cogerlo con una cuchara no mantiene su forma. Viscosidad de 351-1.750 cp.
- **Pudin:** no puede beberse, solo puede tomarse con cuchara; al decantar el líquido espesado, este cae en bloques, al cogerlo con una cuchara sí mantiene su forma. Viscosidad de > 1.750 cp.

La modificación de las texturas para los **líquidos** se realiza principalmente con el empleo de espesantes; solo los neutros financiados por el sistema sanitario público y las gelatinas, que no están financiadas:

- Espesantes: composición variable según el preparado. Clásicamente a base de almidón de maíz modificado y los de nueva generación a base de gomas. Existen algunos preparados mixtos a la dosis indicada para alcanzar la viscosidad deseada y variable según el líquido al que se añaden.
- Las gelatinas saborizadas: constituidas por hidratos de carbono en pequeña cantidad y sustancias gelificantes. Precisan de un tránsito oral rápido y una baja temperatura (directamente de la nevera) para evitar la pérdida de consistencia.

En relación con los **sólidos,** la Sociedad Británica de Dietistas y Nutricionistas definió en el año 2002 una nomenclatura para las diferentes dietas sólidas de acuerdo a sus características: puré, que no precisan masticación (dietas A y B según la consistencia), modificación mecánica (dieta C, similar a B pero más consistente, permitiendo el uso de moldes y tenedor), fácil masticación (dieta D, que puede chafarse, y dieta E, que puede trocearse con tenedor). Para la alimentación **triturada** es posible utilizar también la nomenclatura descrita para el líquido (miel y pudin).

En el año 2017, la *International Disphagia Diet Standarizatrion Iniciative* (IDDSI) elaboró un documento con el objetivo de unificar las nomenclaturas de la dieta para el paciente con DOF con independencia de la edad, y tanto para sólidos como para líquidos. Clasifica en ocho niveles continuos (0-7), en que los líquidos del 0-4 y los sólidos del 7-3.

- 0 = Fina: paciente que puede tomar cualquier líquido de manera segura.
- 1 = Ligeramente espesa.
- 2 = Poco espesa: fluye de una cuchara.
- 3 = Moderadamente espesa, si nos referimos a líquidos y licuada, si nos referimos a sólidos; pueden ser bebidas en taza y comer con cuchara.
- 4 = Extremadamente espesa, si nos referimos a líquidos y purés; si nos referimos a sólidos, se puede comer con cuchara o tenedor.
- 5 = Picada y húmeda: se puede comer con cuchara o tenedor y necesita mínima masticación.
- 6 = Suave y tamaño bocado: puede comerse con cuchara, tenedor o palillos.
- 7 = Normal: no adaptación de textura, se pueden mezclar texturas.

En cualquier caso, lo importante es unificar la nomenclatura del centro en que trabajemos y adecuar también la dieta en el paciente hospitalizado con DOF.

TRATAMIENTO REHABILITADOR

La *American Speech Lenguage Hearing Assosiation* reconoce desde 1930 la figura del logopeda en el ámbito de la evaluación, diagnóstico y tratamiento rehabilitador en los pacientes afectos de DOF.

El principio de la rehabilitación se basa en una de las teorías propuestas *Logeman,* en las que recoge cinco criterios básicos: encontrar la causa potencial, formular la hipótesis de trabajo que defina el trastorno, establecer un plan de trabajo provisional, elaborar una lista de posibles preguntas que pueden requerir un estudio más amplio, valorar la posibilidad de realizar estudios adicionales.

La rehabilitación logopédica debe asentar sus bases en el análisis clínico del paciente; para ello es importante conocer la historia natural de la enfermedad, el desarrollo de la deglución según la edad, la anatomo-funcionalidad de las estructuras del aparato estomatognántico y los cambios estructurales de las mismas, con el objetivo de lograr patrones de deglución funcionales que permitan al paciente un deglución segura y eficaz, de forma que participa en el soporte nutricional del niño con DOF.

El tratamiento rehabilitador en la DOF se distribuye en tres campos de actuación:

1. Procedimiento **adaptativo.** Conjunto de acciones con el objetivo de optimizar la situación basal de nuestro paciente y permitir el acceso del alimento de forma adecuada; desde los modelos de rehabilitación actuales se huye del concepto de normalización, centrándose en la funcionalidad.
   - **Entorno:** el lugar en que el niño come, que variará según esté o no escolarizado y su edad.
     - **Iluminación:** de especial importancia en el paciente con déficit visual. En los lactantes es importante evitar que el haz de luz se sitúe tras el cuidador y/o rehabilitador, ya que el reconocimiento de la figura y la relación con la voz es un aspecto básico en la transferencia.
     - **Temperatura:** se ha de generar un ambiente confortable, evitando una situación de frío o calor excesivo. Aspecto que adquiere especial relevancia en aquellos pacientes con alteraciones en la regulación de la temperatura, como es el caso de los neonatos prematuros.
     - **Sonido ambiental:** el sonido excesivo es uno de los principales desestabilizadores a nivel vestibular y adquiere especial relevancia en el neonato prematuro. El sonido en la unidad neonatal con una intensidad superior a los 35-60 dB (estándar de la Academia Americana de Pediatría) supone una contaminación sonora que puede desestabilizarlo a nivel sensorial auditivo y secundariamente de la ingesta oral.
     - **Alimentación-comunicación:** la alimentación es un acto social, favorecer la comunicación en paciente en que está limitada por su situación neurológica, por ejemplo, mediante la elaboración de plafones de comunicación, pueden evitar conductas disruptivas que generan frustración y rechazo.

- **Control postural** durante la ingesta: dependerá de la edad del paciente y su patrón neuromuscular. Adquieren en este sentido especial relevancia los terapeutas ocupacionales y fisioterapeutas, junto con el resto del equipo rehabilitador.
  - Neonato-lactante. Indicaciones generales. Evitar hiperextensión cervical, mantener la línea media, uso de soportes técnicos (cojines, mantas enrolladas, toallas, etc.) para favorecer el plano inclinado de 45º-90º según necesidades del paciente. Si es preciso realizar maniobra de Valsalva para posicionamiento lingual, trabajar en plano inclinado con los pies del bebé sobre en el abdomen del adulto.
  - Paciente pediátrico. Indicaciones generales. Uso de ayudas técnicas a nivel cervical, *headpod,* posicionadores cefálicos, cinchas para control del tronco, tacos para el posicionamiento pélvico, plataforma de soporte de piernas, mesas y sillas adaptadas.
- Adaptación del **material** para la ingesta. La adaptación de los utensilios permite adecuar el contenedor del alimento a las necesidades anatomo-funcionales del niño y facilita la modificación de patrones de deglución.
  - **Biberones:** según la base (estrecha en el déficit de propiocepción intraoral o ancha si dificultad en el sellado labial), la morfología de la tetina (anatómica si déficit de motilidad lingual, fisiológica si dificultad en el acanalamiento de la lengua, *special needs* en malformaciones craneofaciales, enfermedad cardiopulmonar y prenaturidad) y el flujo de salida (bajo, medio, alto y variable).
  - **Vasos:** vaso de lactancia en el prematuro o lactancia materna diferida, vaso de transición en el lactante a partir de seis meses, *flexi cup* y vaso de 360ª para el control de volumen, vaso con caña y vaso con pivote para la sorbición. El objetivo es evitar la hiperextensión cervical, favorecer la flexión anterior y controlar el volumen.
  - **Cucharas:** según el material; metal si hipotonía y ausencia de reflejo de mordida, plástico duro si hipertonía, silicona dura al inicio de la ingesta con cuchara y silicona blanda solamente en casos de lesiones en la cavidad oral; la pala: ancha, estrecha, en punta de flecha y redondeada (no recomendada); volúmenes: alto, medio y bajo; y alguna de ellas denominadas sensoriales (con vibración, con dibujo o relieve) cuando existen alteraciones del procesamiento sensorial.
- Adaptación de la **textura** del alimento: específicamente tratado en el punto *Soporte nutricional del paciente con DOF.*

2. Procedimiento **restitucional** sería el tratamiento rehabilitador propiamente dicho. Se subdivide en:
   - Procesamiento o integración sensorial: procedimientos que tienen como objetivo la integración y organización de todas las sensaciones que experimentamos de nuestro propio cuerpo, así como del exterior, como vehículo de desarrollo oral dirigido a la alimentación. Táctil (palmar/plantar), visual, vestibular, olfativo, gustativo.
   - Terapia miofuncional: el objetivo es, mediante la aplicación de diferentes técnicas aplicadas específicamente según el paciente, conseguir respuestas neuromusculares que permitan optimizar las funciones de la deglución.

- *IOPI:* en actividades linguales de fuerza y resistencia.
- *Electroestimulación transcutánea:* para la relajación, contracción y cambios en el tono muscular intra y extraoral.
- *Vital Stim:* contracción, relación y tono de la musculatura facial y perilaríngea.
- *Z-Vibe:* propiocepción (trabajo sensorial) y función muscular facial e intraoral.
- *ESMOS:* contra resistencia, rotación, tracción, elevación, descenso y lateralización de lengua, mejillas, labios, úvula y paladar blando.
- *Termoterapia:* aplicado a nivel oral e intraoral, mejorando la velocidad de respuesta.
- *Vendaje neuromuscular (Kinesiotaping):* para sialorrea de origen propioceptivo, optimizar cierre de labios, permeabilidad nasal, elevación de laringe (sensorial).

3. **Maniobras** a realizar durante la ingesta. Son un conjunto de actividades activas o pasivas, e individualizadas según el déficit del paciente, cuyo objetivo es generar funciones compensatorias de la deglución o facilitadoras de la misma. Se subdividen en estrategias posturales o maniobras indirectas y maniobras específicas o facilitadoras (Tabla II).

TABLA II. Estrategias posturales y maniobras específicas.

Estrategias posturales/maniobras indirectas

Nombre	Mecanismo/función
Flexión cervical anterior	Proteger la vía respiratoria. Sella la parte posterior de la lengua con el paladar y acerca la epiglotis a la laringe
Flexión cervical posterior	Facilita el drenaje gravitatorio faríngeo y mejora el tránsito oral. Efectiva si mal sello labial, alteración en la propulsión lingual o disfunción sello palato-faríngeo
Rotación y lateralización cervical	Hacia el lado paralizado. Dirige la comida al lado sano, reduce residuos faríngeos y favorece apertura EES
Deglución en decúbito lateral o supino	Protege de la aspiración del residuo hipofaríngeo evitando su aspiración posdeglutoria

Maniobras específicas/facilitadoras

Tipo	Mecanismo	Función/utilidad
Supraglótica	El paciente hace una apnea, deglute y a continuación tose	Mejorar cierre de CV y compensar retraso en activación del disparo deglutorio
Super-supraglótica	El paciente hace una apnea, deglute haciendo fuerza extra y luego tose	Suplaglótica + deglución forzada Misma utilidad que la supraglótica
Doble deglución	El paciente deglute nuevamente tras haber ingerido el bolo	Mejorar el vaciado de residuos orales tras la deglución
Mendelsohn	El paciente mantiene la laringe elevada unos segundos tras deglutir. Los dedos sobre el tiroides y presión discreta hacia arriba	Mejorar apertura del EES y la movilidad laríngea
Masako	El paciente traga, con o sin alimento, manteniendo la punta de la lengua entre los dientes	Mejorar contracción faríngea y el movimiento de la base de la lengua

CV: cuerdas vocales; EES: esfínter esofágico superior.

BIBLIOGRAFÍA

- Arvedson JC, Lefton-Greif MA. Instrumental assessment of pediatric dysphagia. Semin Speech Lang. 2017; 38(2): 135-46.
- Benfer KA, Weir KA, Bell KL, Ware RS, Davies PSW, Boyd RN. Oropharyngeal dysphagia and cerebral palsy. Pediatrics. 2017; 140(6): e20170731.
- Braegger C, Decsi T, Dias JA, Hartman C, Kolacek S, Koletzko B, et al. Practical approach to paediatric enteral nutrition: a comment by the ESPGHAN committee on nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 51(1): 110-22.
- Cichero JA, Lam P, Steele CM, Hanson B, Chen J, Dantas RO, et al. Development of international terminology and definitions for texture-modified foods and thickened fluids used in dysphagia management: The IDDSI Framework. Dysphagia. 2017; 32: 293-314.
  Artículo que describe con claridad el documento creado con el fin de unificar las diferentes nomenclaturas en relación con la dieta adaptada a sólidos y a líquidos, en el paciente con disfagia orofaríngea, en la edad pediátrica como en el adulto. Clasifica ocho niveles continuos (0-7), en que los líquidos van del 0-4 y los sólidos del 7-3. Su aplicación universal sería de gran utilidad tanto a nivel clínico como de investigación.
- Dodrill P, Gosa M. Pediatric dysphagia: physiology, assessment and management. Ann Nutr Metab. 2015; 66 (Suppl 5): 24-31.
- Durvasula VSPB, O'Neill AC, Richter GT. Oropharyngeal dysphagia in children. mechanism, source, and management. Otolaryngol Clin North Am. 2014; 47(5): 691-720.
- Heckathorn DE, Speyer R, Taylor J, Cordier R. Systematic review: non-instrumental swallowing and feeding assessments in pediatrics. Dysphagia. 2016; 31(1): 1-23.
- Lawlor CM, Choi S. Diagnosis and management of pediatric dysphagia: a review. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2020; 146(2): 183-91.
  Este artículo hace una revisión completa de la disfagia orofaríngea en la edad pediátrica, etiología, manifestaciones clínicas, evaluación y tratamiento, refiriendo un aumento de la incidencia a raíz del incremento de la supervivencia de grandes prematuros y las anomalías congénitas complejas, además de la importancia de su manejo integral por un equipo multidisciplinar.
- Rommel N, Hamdy S. Oropharyngeal dysphagia: manifestations and diagnosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016; 13(1): 49-59.
  Artículo que hace una excelente revisión en relación con las manifestaciones clínicas más frecuentes de la disfagia orofaríngea pediátrica, un algoritmo diagnóstico, además de la evaluación instrumental con videofluoroscopia, videoendoscopia de la deglución, manometría de alta resolución con impedanciometría. Hace hincapié en la adecuada evaluación clínica e instrumental como claves en la estrategia de tratamiento.
- Van den Engel-Hoek L, Harding C, van Gerven M, Cockerill H. Pediatric feeding and swallowing rehabilitation: An overview. J Pediatr Rehabil Med. 2017; 10(2): 95-105.

Hepatitis agudas (virales y tóxicas) 29

P. Codoñer Franch, L. de la Rubia Fernández

HEPATITIS VIRALES AGUDAS

La hepatitis vírica aguda es la causa más frecuente de enfermedad hepática en la infancia. Se trata de una inflamación del hígado a consecuencia de la infección por alguno de los virus productores de hepatitis, de duración inferior a los seis meses. Generalmente es autolimitada, aunque puede evolucionar a enfermedad hepática crónica según la etiología. En algunos casos se puede producir un fallo hepático.

La incidencia de las hepatitis agudas virales varía en función del área geográfica, nivel socioeconómico y medidas profilácticas adoptadas. La gravedad dependerá de varios factores como son: el estado inmunológico del niño, el estado nutricional, existencia de infecciones concomitantes o enfermedades de base.

La hepatitis vírica clásica está ocasionada por un grupo heterogéneo de virus denominados virus hepatotropos (virus con tropismo hepático) o **virus de hepatitis**. Se han descrito, entre otros, los virus de hepatitis A (VHA), B (VHB), C (VHC), E (VHE) y D (VHD o delta). Además, se han descrito otros virus como el virus de la hepatitis F (VHF), virus de la hepatitis G (VHG) y los virus transmitidos por transfusión (VTT), de menor importancia en las hepatitis agudas. Además, existe un pequeño porcentaje de hepatitis (5%) en las que no ha sido posible identificar el virus causante, denominándose hepatitis no A-G.

Existen **otros virus** con afectación predominantemente sistémica, pero con capacidad de inflamar el hígado de forma secundaria en el transcurso de la enfermedad, como son: virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV) y otros virus del grupo herpes y parvovirus. Presentan una repercusión escasa en pacientes inmunocompetentes.

En este capítulo trataremos las hepatitis virales agudas producidas por virus que originan enfermedad hepática demostrada, como son el VHA, VHB, VHC, VHE, VHD y VHG.

Epidemiología

Según los diferentes virus, hay diversas vías de transmisión. La vía de transmisión del VHA y VHE es la vía fecal-oral, generalmente por consumo de aguas contaminadas con restos fecales de personas infectadas, estando también descrita la vía sexual. La hepatitis por VHC se transmite principalmente por vía parenteral, aunque también puede transmitirse por vía sexual (inferior al 5%) o vertical durante el parto, sobre todo si existe una coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, también existe un porcentaje no desdeñable de casos en los que no se identifica una vía de transmisión definida. En la actualidad, los virus B y D se transmiten principalmente por vía sexual (por lo que existe mayor riesgo en la adolescencia), vía parenteral y transmisión vertical (produciéndose por contagio a partir de la madre con carga viral elevada al recién nacido durante el momento del parto).

Clínica

Las manifestaciones clínicas son muy variadas, aunque similares en todas las formas de hepatitis agudas. Desde cuadros subclínicos o asintomáticos hasta cuadros clásicos de hepatitis aguda o incluso formas fulminantes, con fallo hepático agudo, en las que la alteración del nivel de conciencia, la caída brusca de las cifras de transaminasas y la alteración en la hemostasia se consideran criterios de gravedad.

Las **formas clínicas** van a variar según la edad del niño: a menor edad son más llamativos los síntomas gastrointestinales, mientras que los signos más típicos como son la ictericia, coluria o acolia son más frecuentes en edades posteriores. Se han descrito diversas formas de presentación según la clínica acompañante:

- *Hepatitis abortivas o inaparentes:* son aquellas en que los pacientes están asintomáticos y la única forma de detección es mediante exámenes de laboratorio.
- *Hepatitis anictéricas:* son aquellas formas en la que existen síntomas generales, pero falta la ictericia. Esta forma de hepatitis es más frecuente en niños de uno a tres años.
- *Hepatitis colestásicas:* existe una ictericia importante, asociada a prurito de mayor o menor intensidad. Entre los datos de laboratorio destacan: fosfatasas alcalinas muy elevadas e hiperbilirrubinemia (con predominio de bilirrubina directa o conjugada) que provoca incluso una coloración verdínica del niño. Suelen ser hepatitis más prolongadas (duración mayor a un mes), pero sin embargo no implican peor pronóstico.
- *Hepatitis recurrentes o en dos tiempos:* son las hepatitis que transcurren en forma de dos brotes de duración variable. Tras desaparecer los síntomas y normalizarse las transaminasas y otros exámenes de laboratorio, tiene lugar una recurrencia de la enfermedad sin que exista ningún factor desencadenante conocido. La recaída se manifiesta por un nuevo aumento de las cifras de transaminasas, generalmente sin reaparición de la ictericia y sin síntomas relevantes. En la hepatitis A ocurre con una frecuencia que oscila entre el 6 y el 10% de los casos. Su reconocimiento es importante para mantener las medidas higiénicas que limitan la difusión de la infección, ya que se ha demostrado la reaparición de la excreción fecal de virus en las fases de recaída. La presencia de dos brotes separados por dos a cinco semanas de mejoría clínica y de laboratorio, obliga a descartar la coinfección por virus B y D.
- *Hepatitis prolongadas:* aquellas de duración mayor de dos meses sin exceder el año de evolución. No se acompaña de lesión crónica, aunque hay que descartar otra etiología o causa desencadenante.
- *Hepatitis fulminante aguda:* tiene lugar una insuficiencia hepática aguda en un porcentaje inferior al 1% de los casos, pero su gravedad es extrema. Existe un grave compromiso funcional hepático dado la necrosis masiva del parénquima asociado a encefalopatía en grado variable. Los hallazgos clínicos consisten en anorexia, ictericia progresiva e intensa, mal estado general, fiebre, náuseas, vómitos y dolor abdominal localizado fundamentalmente en hipocondrio derecho por hepatomegalia dolorosa.

En la clínica clásica de la hepatitis aguda se distinguen **tres periodos:**

- **Periodo preictérico** en el que pueden aparecer *síntomas generales* a modo de cuadro pseudogripal junto a un exantema de diversos tipos, siendo el más frecuente el morbiliforme (sobre todo en el caso de VHB), o *síntomas digestivos* con anorexia precoz, náuseas, vómitos, diarrea, epigastralgia o dolor en hipocondrio derecho junto a hepatomegalia dolorosa. Al final de este periodo se hace evidente la coluria por presencia de bilirrubina directa en la orina
- El siguiente periodo es el **periodo de estado o ictérico**, en el que van disminuyendo los síntomas previos, lo cual constituye un indicador de buena evolución. La ictericia, síntoma guía de hepatitis aguda, es de intensidad variable, siendo a veces imperceptible. En pacientes no complicados la ictericia suele durar de una a dos semanas, durante las cuales se acentúa la coluria y la hipocolia que puede incluso llegar a acolia. La hepatomegalia guarda paralelismo con la evolución de la enfermedad, pudiendo aparecer una discreta esplenomegalia. Pueden aparecer artralgias y lesiones dérmicas (por ejemplo, acrodermatitis pustulosa descrita por Gianotti y Crosti en el caso de infección por VHB).
- El **periodo posictérico** es el periodo de convalecencia. Tiene una duración variable, generalmente de dos a cuatro semanas, siendo más prolongado en niños mayores. En niños pequeños es, en ocasiones, prácticamente inexistente, ya que la recuperación es muy rápida. En este periodo desaparecen los síntomas previos, con una vuelta progresiva a la normalidad clínica.

Diagnóstico bioquímico

Las **transaminasas o aminotransferasas,** tanto la glutámico oxalacético transaminasa (GOT) o aspartato aminotransferasa (AST), pero sobre todo la glutámico pirúvico transminasa (GPT) o alanin aminotransferasa (ALT), son el mejor indicador de lesión hepática aguda, aunque sus niveles no se correlacionan con la gravedad. De hecho, niveles muy elevados pueden corresponder a hepatitis agudas autolimitadas y benignas. El cociente GOT/GPT es menor a la unidad, ya que la cifra de GPT suele estar más elevada. En las hepatitis agudas comienzan a elevarse a los 7-10 días desde el contagio y pueden alcanzar cifras de hasta 10-50 veces el valor normal, sobre todo en la infección por el VHA. Sin embargo, en la infección por VHC, las cifras de transaminasas alcanzan valores menores (200-600 UI/ml). Una vez se alcanza el periodo de convalecencia, las transaminasas disminuyen gradualmente en el plazo de semanas o meses.

La determinación sérica de **bilirrubina,** que va aumentando progresivamente durante 10-14 días, es otro dato bioquímico a tener en cuenta. Tanto la bilirrubina directa como la indirecta contribuyen a este aumento de bilirrubina total, aunque es el aumento de bilirrubina directa el más predominante. Una vez ha alcanzado su pico máximo, comienza a disminuir de forma progresiva durante semanas o meses (generalmente se normaliza en las primeras 2-8 semanas). Las **fosfatasas alcalinas** son generalmente normales, aunque niveles elevados se pueden encontrar en las formas colestásicas.

Otro dato de laboratorio de especial importancia es el **tiempo de protrombina**, ya que permite valorar la gravedad del daño hepático. Suele ser normal en las

hepatitis agudas virales no complicadas. Puede estar alargado en procesos graves. Una prolongación del tiempo de protrombina significa daño intenso del parénquima hepático y posible evolución a fallo hepático fulminante, sobre todo si no responde a la administración de vitamina K.

Asimismo, unos niveles de **glucosa** muy bajos son frecuentes en casos de necrosis masiva del hígado, aunque no es infrecuente niveles algo bajos de glucosa en hepatitis no complicadas dado la escasa ingesta de estos niños por la anorexia acompañante.

En las hepatitis agudas no se suele producir alteración en las cifras de **proteínas séricas**, siendo conveniente solicitarlas ante agudización de un proceso crónico.

Para el **diagnóstico etiológico** de las hepatitis virales, se utilizan tanto técnicas serológicas (que detectan la presencia de antígenos y anticuerpos) como técnicas moleculares que van a mostrar el genoma viral en los pacientes infectados. Se especifican posteriormente para cada virus cuando se describen estos.

Tratamiento

El tratamiento inicial de las hepatitis virales agudas es de carácter sintomático, conservador y de soporte, y dependerá del estado general del niño, al igual que la necesidad o no de hospitalización. Solo en el caso de hepatitis agudas por virus C postransfusional se ha demostrado útil la administración de interferón durante la fase aguda para conseguir disminuir la evolución a cronicidad.

El niño pequeño puede recuperar su actividad normal a las dos semanas, siendo el periodo de convalecencia más prolongado en los adolescentes. La higiene del paciente y el aislamiento de excretas son un pilar fundamental para evitar la transmisión. Además, se intentará identificar aquellos pacientes con riesgo de desarrollar una hepatitis fulminante.

No suele ser necesaria la hospitalización del niño salvo en caso de lactantes o preescolares pequeños, así como en los que se sospeche curso grave o fulminante.

Profilaxis

Dado que las hepatitis virales agudas carecen de tratamiento específico, es la profilaxis uno de los pilares fundamentales en el manejo de estas entidades, ya que ayuda a prevenir la transmisión, sobre todo en casos de VHA y VHE en los que el control de las excretas es fundamental. En las hepatitis de transmisión parenteral es recomendable el uso de métodos barrera durante la exposición a fluidos corporales potencialmente contaminantes (guantes, mascarillas o preservativos en caso de relaciones sexuales).

A continuación, se describen las características más importantes de los principales virus hepatotropos causantes de hepatitis aguda.

Virus hepatitis A

Es un virus ARN icosaedro sin envoltura, mide aproximadamente 28 nm de diámetro y contiene 7.500 nucleótidos. Pertenece a la familia *Picornaviridae* del género hepatovirus y se han descrito hasta seis genotipos, pero solo un serotipo. Las infec-

ciones por hepatitis A son la causa más común de hepatitis viral a nivel mundial. En los países en vías de desarrollo, con saneamiento e higiene deficientes, la mayoría de las infecciones ocurren entre niños pequeños y son asintomáticas. Casi el 100% de la población presenta anticuerpos frente a este virus en la primera década de la vida. Existen varios patrones epidemiológicos, desde los que suceden en países subdesarrollados de **endemicidad elevada** (exposición en la infancia), a los que tienen lugar en países más desarrollados con elevado nivel sociosanitario y **baja endemicidad** (en estos países el contagio de la hepatitis suele ocurrir en adultos que viajan a zonas endémicas sin la profilaxis adecuada). Este es el patrón actual de la población española. La tasa de prevalencia en España varía desde un 5% en niños hasta un 15% en adolescentes. Existe un tercer patrón, de **endemicidad intermedia,** que ocurre en aquellos países que han mejorado sus condiciones higiénico-sanitarias, siendo los adolescentes y adultos jóvenes los más susceptibles.

Este virus puede ser aislado en las heces del paciente durante la infección, siendo más difícil detectarlo en sangre dada su corta viremia. Su síntesis tiene lugar en el hepatocito de forma exclusiva.

La respuesta inmune humoral consiste en la aparición de anticuerpos IgM anti-VHA contra proteínas de la cápside viral durante la fase de incubación, persistiendo durante un periodo de tres a seis meses. Por tanto, la determinación de la IgM anti-VHA presenta valor diagnóstico. Los anticuerpos IgG anti-VHA aparecen en el periodo de convalecencia, se mantienen de forma indefinida, confiriendo frente al virus *inmunidad de por vida* ante nuevos contactos.

La mortalidad relacionada con el VHA es baja y suele ser debida a casos de hepatitis fulminantes. El riesgo de fallo hepático aumenta con la edad y con la presencia de hepatopatía de base. La infección por VHA no cursa nunca de forma crónica.

La vacunación a partir de virus inactivados y la gammaglobulina específica son muy eficaces en casos de exposición a contactos. La vacuna frente al VHA se administra en mayores de 12 meses (por presencia de anticuerpos maternos transmitidos que pueden interferir en la vacuna), en dos dosis separadas por 6 a 12 meses. Una dosis induce anticuerpos en el 95% de los individuos a las 2-4 semanas, confiriendo protección durante un año. Tras la segunda dosis el porcentaje de seroprotección es superior al 99%, confiriendo protección durante 10 a 20 años. En la población pediátrica estaría indicada en colectivos de riesgo como son aquellos con enfermedades hepáticas crónicas o candidatos a trasplante o en situación de riesgo de contagio, como por ejemplo niños viajeros a zonas endémicas. La profilaxis posexposición estaría indicada durante los primeros 14 días tras el contacto estrecho en domicilio o guarderías.

Virus hepatitis B

Es un virus ADN perteneciente a la familia *Hepadnaviridae* que presenta una estructura compleja de 42 nm: una **cubierta externa** (compuesta por proteínas, lípidos y carbohidratos) de 7 nm de tamaño y que corresponde al AgHBs o antígeno de superficie. La **nucleocápside** o estructura interna (*core*) de 28 nm de diámetro que contiene el ADN parcialmente bicatenario [una cadena larga (L-) con más de

3.000 nucleótidos, y una cadena corta (L+) de longitud variable] y dos enzimas, la ADN-polimerasa, responsable de la síntesis de ADN viral en las células infectadas, y una proteinkinasa encargada de la síntesis de la cadena larga. Contiene también una proteína, el antígeno core, que en el momento de la replicación se excreta a sangre y constituye el antígeno "e".

Gracias a los programas de vacunación, la prevalencia de infección por VHB está disminuyendo de forma global. Los casos registrados en pediatría suelen ser pacientes inmigrantes o adoptados que no han recibido pauta vacunal o no han recibido profilaxis durante el parto de madres infectadas. Otros grupos de pacientes serían los adolescentes o mayores de 12 años con prácticas sexuales de riesgo, drogadictos o afines a prácticas de riesgo como son los *piercing* y tatuajes, entre otros. El momento de la infección (relacionado con nivel socioeconómico de la población afecta) tiene importancia en la evolución de la enfermedad, ya que si el contagio ha tenido lugar durante la infancia (periodo neonatal o menores de cinco años) la cronificación de la enfermedad es elevada, alcanzando hasta un 90-95% de los casos, a diferencia de los adultos, que cronifica en un 5%. La mayoría de los niños son diagnosticados en fase replicativa con AgHBe positivo. Se han descrito hasta ocho genotipos distintos (A, B, C, D, E, F, G y H), con implicación clínica y de respuesta al tratamiento, siendo los más prevalentes en nuestro país el A2, D2 y D3.

El virus en sí no es citopático, sino que es la propia respuesta inmune la que destruye el hepatocito infectado. De la duración e intensidad de dicha respuesta inmune dependerán las manifestaciones clínicas y la gravedad. En pacientes inmunodeprimidos la infección pasará desapercibida, dado que no producirá clínica y tenderá a cronificarse.

La contagiosidad producida por este virus es elevada, dependiendo de la presencia del VHB en sangre. La vía de transmisión del virus varía según la prevalencia en el área. En regiones de **endemicidad elevada** (China, Indonesia, África subsahariana, sudeste de Asia, islas del Pacífico), la transmisión vertical es la principal forma de transmisión. En regiones de **endemicidad intermedia** (Europa del Este, Europa del Norte, Japón, Mediterráneo, Oriente Medio, América Central y América del Sur), la infección puede producirse en cualquier edad, generalmente tras exposición percutánea. Por último, en regiones de **baja prevalencia** (América del Norte, Australia, Nueva Zelanda, Europa del Oeste), la transmisión es principalmente horizontal, siendo la transmisión sexual la más frecuente, seguido de transmisión en adictos a drogas por vía parenteral y a partir de los accidentes laborales en personal sanitario.

Durante el curso agudo de la enfermedad se detecta el antígeno de superficie (AgHBs) al inicio del periodo de incubación (50-180 días), desapareciendo durante el periodo de estado o fase ictérica. Su persistencia en el tiempo se relaciona con la cronicidad de la infección. Dicho antígeno desencadena una respuesta inmune con formación de anticuerpos anti-HBs (IgG que aparece de forma tardía, a partir de los tres meses desde la infección). Su concentración es elevada y estable en el tiempo de forma indefinida cuando existe curación.

El anticuerpo que aparece de forma más precoz y que siempre implica contacto con el virus es el anticuerpo frente a la cápside viral o antígeno del core (IgM anti-HBc

primero e IgG anti-HBc después). De significado ambivalente puede estar presente tanto en los cuadros agudos como crónicos. El antígeno "e" (AgHBe) está relacionado con la replicación del virus y, por tanto, a mayores cifras mayor riesgo de contagio; cuando es negativo al mes del inicio de los síntomas se relaciona con la curación. El anticuerpo anti-HBe aparece a los 5-6 meses en aquellos sujetos que han curado la infección. La cronicidad es el mayor problema que plantea la infección por el VHB dado el elevado riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma. El ADN viral puede detectarse mediante técnicas de hibridación o amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y permite valorar el grado de replicación del virus.

El periodo de incubación alcanza desde un mes a seis meses. La mayoría de los pacientes menores de cinco años están asintomáticos o cursan de forma subclínica por la inmadurez de su sistema inmunitario. Por encima de esta edad, la incidencia de hepatitis clínica es mayor presentando síntomas poco específicos como dolor abdominal o pérdida de apetito. Puede tener, aunque no es frecuente, un curso fulminante con hepatitis ictérica secundaria a una destrucción masiva del hepatocito infectado por el virus.

La vacunación y la gammaglobulina específica son muy eficaces en casos de exposición a contactos, al igual que ocurre en la infección por VHA. La vacunación frente al VHB induce respuesta en un 98% de los casos, siendo necesario control posvacunación solo en los hijos de madres con VHB. Se consideran títulos protectores de anticuerpos aquellos que se sitúan por encima de 10 mUI/ml, aunque si descienden con el tiempo en un individuo que previamente había seroconvertido, la memoria inmunológica persiste, no siendo necesaria la revacunación. Una excepción serían los niños sometidos a diálisis, en lo que si que sería necesario iniciar de nuevo pauta vacunal. Se consideran factores relacionados con unos títulos de anticuerpos bajos: la administración antes de los seis meses de la última dosis, recibir la primera dosis al nacimiento y el no cumplimiento del número de dosis. Parece ser que se consigue mejor memoria a largo plazo aumentando el intervalo entre la segunda y tercera dosis, por lo que una posible pauta recomendada sería a los 2, 4 y 12 meses de edad, tal y como queda reflejado en las nuevas recomendaciones del CAV.

En hijos de madres portadoras de VHB con AgHBs positivo en el momento del parto sería necesaria la administración intramuscular (i.m.) de gammaglobulina específica (0,5 ml) en las primeras 24 horas tras el parto (a ser posible antes de las primeras 12 horas de vida) junto a una primera dosis de vacuna. La vacunación neonatal siempre se realizará con vacuna monocomponente. En la vacunación de estos lactantes se admiten pautas de cuatro dosis cuando reciban vacunación neonatal, por lo que las siguientes dosis serán administradas a los 2, 4 y 6 meses de edad. También se recomienda pauta 0, 2, 4 y 6 meses de vacuna frente a VHB en madres con serología desconocida y control subóptimo durante la gestación.

Existen circunstancias especiales, como es la punción accidental con objeto punzante contaminado con restos hemáticos, conocidos o no como contaminados por VHB, en niños no inmunes. Deberán ser tratados con una dosis de gammaglobulina intramuscular (0,06 ml/kg, máximo 5 ml) en las primeras 24 horas posexposición o en su defecto en los primeros siete días. Recibirán de forma simultánea una dosis de

vacuna que se repetirá al mes y a los seis meses salvo si el niño ya estaba vacunado; en este caso solo se administraría una dosis de recuerdo.

La lactancia materna no está contraindicada en hijos de madre con VHB y AgHBs positivo siempre y cuando se lleve a cabo la profilaxis adecuada.

Virus hepatitis E

Virus ARN con genoma de 7.500 nucleótidos y 27 nm de diámetro de tamaño. Se han descrito cuatro genotipos de diferente prevalencia geográfica. La hepatitis por VHE tiene baja prevalencia en la población pediátrica de nuestro medio (ocasiona infección aguda y autolimitada en adolescentes y niños mayores), aunque existen casos graves en mujeres embarazadas con una alta mortalidad por encefalopatía, hepatitis fulminante o coagulación vascular diseminada.

Al igual que el virus de la VHA, se transmite fundamentalmente vía fecal-oral. Puede surgir a modo de brotes en zonas endémicas o a modo de casos esporádicos en personas procedentes de países desarrollados que viajan a zonas con alta prevalencia como son el norte de África, América central y área del Caribe, Pacífico Sur o la India. El periodo de incubación es corto (seis semanas), no evoluciona a la cronicidad y la mayoría de las veces su presentación clínica es asintomática o subclínica. En pacientes inmunodeprimidos se han descrito casos aislados de cronificación con aparición incluso de cirrosis.

El diagnóstico se basa en la presencia de IgM-anti VHE y en la seroconversión de IgG-anti VHE.

Su profilaxis se basa en medidas higiénico-sanitarias. Cuando se viaja a zonas endémicas el agua de consumo debe ser la embotellada, no se han de tomar bebidas con hielo, frutas sin pelar o verduras crudas o cocinadas al vapor. Existe una vacuna frente al VHE, no comercializada en nuestro país.

HEPATITIS MEDICAMENTOSA Y TÓXICA

La afectación hepática por tóxicos o medicamentos (HTM) supone una de las principales causas dentro del diagnóstico diferencial a la hora de evaluar a un paciente con elevación de transaminasas o síndrome colestásico. Su incidencia real en la población general se desconoce ya que en muchos casos no presentan sintomatología y en consecuencia no son notificados. En un estudio poblacional reciente en pacientes mayores de 15 años de edad se establece una incidencia de 19,1 por 100.000 habitantes. A nivel pediátrico, cuantificar estos procesos es aún más complicado y difícil de extrapolar, ya que por un lado hay una menor administración de medicamentos y por otro lado el metabolismo de los fármacos en los niños difiere del de los adultos, especialmente en las fases 1 y 2 de la biotransformación. De hecho, en la base de datos de la OMS (VigiBase), los casos pediátricos suponen menos del 10% de todos los casos de HTM registrados.

A todo esto hay que añadir el incremento de la administración de productos de herboristería y, especialmente en adolescentes, los suplementos dietéticos que promueven el desarrollo muscular, lo que supone un 9% de los casos de HTM en Estados Unidos y entre un 19-63% en países asiáticos, donde culturalmente utilizan derivados de plantas en la medicina tradicional.

Patogenia

El concepto de HTM incluye cualquier grado de afectación hepática que vaya desde la simple elevación asintomática de transaminasas hasta el fallo hepático. Tanto los hepatocitos como otras series celulares del hígado (células ductales, células de Kuppfer, células sinusoidales) pueden verse afectadas. Y en ellas, el daño puede localizarse tanto en la membrana plasmática como en las de las organelas intracelulares o en los propios sistemas de transporte. En más del 50% de las notificaciones pediátricas de HTM idiosincrásicas existe disfunción mitocondrial. Por este motivo, pacientes con ciertos errores innatos del metabolismo o mutaciones enzimáticas tienen una mayor susceptibilidad a presentar HTM.

Desde un punto de vista conceptual, y aunque un mismo fármaco puede presentar uno u otro patrón, e incluso dentro de la evolución cambiar, se han establecido tres grandes categorías.

1. Hepatotoxicidad **intrínseca** del fármaco, conocida y relacionada con la dosis administrada y con un periodo de latencia corto (horas, días), siendo su exponente más conocido el paracetamol. De otro lado están aquellas reacciones impredecibles (**idiosincrásicas**) que no dependen de la dosis administrada y que se presentan con periodos de latencia muy variables (días, semanas). Son el resultado de interacciones complejas, de factores genéticos, adquiridos y de respuesta de adaptación inmune asociado al HLA, no claramente explicadas por las vías metabólicas habituales. Aunque son menos frecuentes, son las que se presentan en la mayor parte de los medicamentos.
2. Patrón bioquímico observado en el paciente. Se han establecido tres patrones: necrosis hepatocelular, colestásico o mixto. El cociente entre los valores de ALT y fosfatasa alcalina, si es superior a cinco es indicativo de daño hepatocelular, cuando es inferior a dos de patrón colestásico y los valores entre dos y cinco definirían el patrón mixto.
3. Por último, en función del mecanismo patogénico y con claras implicaciones terapéuticas, el daño puede clasificarse como inmune o no inmune. Cuando existe una base inmune se asocia fiebre, rash, eosinofilia, artralgias y puede detectarse la presencia de autoanticuerpos (64% en serie pediátrica). Existe generalmente un corto periodo de latencia y la sintomatología reaparece de manera precoz tras su reintroducción. Dentro de este grupo se encuentran medicamentos de uso común en pediatría como amoxicilina, diclofenaco, fenitoína, atomoxetina, azitromicina, lamotrigina y antidepresivos tricíclicos. En ocasiones puede resultar muy complicado diferenciar estos casos de la hepatitis autoinmune clásica; y siendo ambas candidatas a tratamiento inmunosupresor, el hecho de no presentar una reactivación tras la retirada de la medicación inmunosupresora descartaría la hepatitis autoinmune clásica. En contraposición, los que no presentan un mecanismo inmune suelen tener un periodo de latencia más largo y variable, carecen de manifestaciones sistémicas y, en los casos en que se reintroduzca el fármaco, la detección del daño suele ser más tardía.

Factores de riesgo

En el riesgo que tienen algunos fármacos para desarrollar hepatotoxicidad influyen diferentes factores van desde la edad, el sexo, factores genéticos, la existencia de patología hepática previa hasta las propias características farmacodinámicas del producto.

Se ha implicado a la edad como un factor de riesgo importante, afirmándose que a mayor edad, mayor riesgo. Pero si exceptuamos situaciones concretas como son la mayor susceptibilidad al ácido valproico y los salicilatos (síndrome de Reye) en la infancia y a la isoniacida en adultos, existen numerosos factores de confusión, como es la polimedicación en los ancianos, así como la mayor realización de analíticas sanguíneas por otros motivos en este grupo de edad, lo que aumenta la posibilidad de detección de alteraciones bioquímicas.

Aunque estudios iniciales indicaban que el sexo femenino estaría más expuesto a presentar hepatotoxicidad, estudios poblacionales recientes y más amplios no han encontrado tal relación, salvo con la administración de algunos fármacos concretos (metildopa, nitrofurantoína, fenitoína, eritromicina, isoniacida, minociclina) y con el hecho de un mayor riesgo de desarrollar fallo hepático.

Es conocida la influencia de los factores genéticos sobre el metabolismo de los fármacos, así como su implicación en los mecanismos de daño y reparación tisular. En este sentido se ha detectado una especial sensibilidad de tipo familiar a los efectos tóxicos de los metabolitos generados por algunos anticonvulsivantes. Además, también existe una mayor susceptibilidad de presentar hepatotoxicidad en personas que presentan ciertos haplotipos HLA de clase I y II cuando se les administra amoxicilina-clavulánico (fármaco mayormente implicado como responsable de hepatotoxicidad de mecanismo idiosincrático).

Por último, se ha postulado que la existencia de hepatopatía previa podría aumentar la toxicidad hepática de algunos fármacos debido a la disminución de su metabolismo y aclaramiento. Esto solo se ha confirmado en pacientes con hepatitis crónica B o C que reciben tratamiento con isoniacida o con algunos retrovirales. El consumo de alcohol en adultos carece de datos concluyentes como factor agravante, excepto para los casos de sobredosis de paracetamol, metotrexate y halotano. Semejante situación puede aplicarse al hígado graso no alcohólico, en la que existe mayor riesgo de HTM con el uso de metotrexate y tamoxifeno.

Etiología

Las publicaciones referidas a la edad pediátrica de HTM idiosincrática son muy escasas. De los datos que disponemos, los antibióticos son el principal grupo terapéutico (50% de casos), seguido de los fármacos para el sistema nervioso central (antiepilépticos, medicación para el TDAH, antidepresivos). Sin embargo, como fármaco aislado es la minociclina, empleada para el tratamiento del acné, el que acumula el 13% del total de casos. Como dato a añadir, la amoxicilina-clavulánico no se ha encontrado como causa importante en niños, a diferencia del basiliximiab, en el que los únicos casos de hepatotoxicidad se han registrado en población pediátrica.

Diagnóstico

Establecer un diagnóstico con seguridad es con frecuencia complicado. En muchas ocasiones el diagnóstico es de exclusión, por ello se deben descartar otras causas conocidas de afectación hepática. En la evaluación clínica de un paciente con elevación de transaminasas o colestasis no hay que olvidar una detallada anamnesis

que recoja la ingesta de medicación, administración de productos de herboristería o el consumo de suplementos dietéticos. Se puede encontrar información detallada y actualizada de la toxicidad hepática de los diferentes fármacos en la página web del NIDDK (www.livertox.nih.gov).

Muchas veces el diagnóstico se ve confirmado tras la normalización de la función hepática una vez retirado el agente tóxico. El tiempo medio de normalización en adultos es de 30 días cuando hay un patrón bioquímico de daño hepatocelular y de 38 días en los de patrón colestásico o mixto. En un único estudio en población pediátrica se ha establecido un tiempo medio de 44 días para la normalización de las cifras de bilirrubina y de 119 días para las de ALT.

El papel de la biopsia hepática es controvertido para establecer el diagnóstico por la ausencia de lesiones histológicas específicas. Por ello debe reservarse solo para casos muy seleccionados. El patrón histológico observado con más frecuencia es la fibrosis, pero en la pediátrica no se ha descrito hasta la actualidad la presencia de cirrosis. Se ha sugerido la necesidad de realizar una biopsia hepática en aquellos casos en los que no haya disminuido un 50% la cifra de transaminasas en 1-2 meses, o un 50% en las cifras de bilirrubina y fosfatasa alcalina en los seis meses siguientes a la retirada del agente tóxico. Otra excepción, y sobre todo por su implicación terapéutica, están aquellos casos de mecanismo inmune en los que exista dificultad para diferenciarlos claramente de una hepatitis autoinmune verdadera.

Tratamiento

El tratamiento de base supone la retirada del agente tóxico. Aunque en los casos con patrón colestásico la situación está clara, en los casos asintomáticos con patrón de necrosis hepatocelulares es muy difícil establecer a partir de qué incremento en la cifra de transaminasas se debe proceder a la retirada. Se ha sugerido que incrementos entre tres y cinco veces el valor de referencia de transaminasas obligarían a un seguimiento frecuente (semanal, quincenal, mensual) de la función hepática. Cifras por encima de 10 veces el valor de referencia, obligarían a su retirada inmediata.

En aquellos casos en que se disponga de antídoto específico, como la N-acetilcisteína para el paracetamol o la L-carnitina para el ácido valproico, se deberá administrar según pautas establecidas. En el resto, se debe realizar un seguimiento clínico y analítico estrecho dependiendo de la situación clínica de cada paciente. En general, se acepta que el uso de corticoides puede ser útil y en pauta corta (seis meses) en los pacientes con sospecha de mecanismo inmune. No se disponen de suficientes datos que avalen el uso del ácido ursodeoxicólico en los pacientes con patrón colestásico.

La reintroducción del fármaco sospechoso de haber causado la sintomatología debe ser evitada, salvo en aquellas situaciones clínicas que conlleven riesgo vital y en los que no dispongamos de terapias alternativas eficaces, ya que la hepatotoxicidad puede reaparecer de forma más rápida, más grave y con mayor posibilidad de evolucionar a un fallo hepático.

En la actualidad están en proceso de desarrollo y validación biomarcadores (especialmente para el paracetamol) que permitan la detección precoz de la HTM, así como su pronóstico.

RESUMEN

Las hepatitis virales agudas son consideradas infecciones autolimitadas producidas por un conjunto de virus con apetencia por el tejido hepático, denominados virus hepatotropos. Tienen diversas vías de transmisión, así como diferentes características epidemiológicas. La clínica es muy variable, dependiendo de la fase en la que nos encontremos, desde síntomas inespecíficos a síntomas digestivos o aparición de ictericia, que es considerada un signo guía. Aunque la mayoría de las hepatitis virales se resuelven espontáneamente, algunas tienden a cronificarse y, en muy pocos casos, se produce un fallo hepático con una evolución fulminante de la infección. El diagnóstico se establece fundamentalmente por la clínica y por las cifras de las enzimas hepáticas. El diagnóstico etiológico es importante para poder establecer un pronóstico acertado. La prevención es otro pilar fundamental del manejo de las hepatitis víricas y el tratamiento es fundamentalmente sintomático en la mayoría de las hepatitis virales agudas.

La afectación hepática por tóxicos o medicamentos supone una de las principales causas dentro del diagnóstico diferencial a la hora de evaluar a un paciente con elevación de transaminasas o síndrome colestásico. El tratamiento de base supone la retirada del agente tóxico. Muchas veces el diagnóstico se ve confirmado tras la normalización de la función hepática una vez retirado este.

BIBLIOGRAFÍA

Hepatitis virales agudas

– Ahmed A, Ali IA, Ghazal H, Fazili J, Nusrat S. Mystery of hepatitis e virus: recent advances in its diagnosis and management. Int J Hepatol. 2015; 2015: 872431.
Se discuten los avances recientes en el conocimiento del virus, epidemiología, diagnóstico, prevención y tratamiento.

– Aristegui Fernández J, Díez Domingo J, Marés Bermúdez J, Martinón Torres F. Vacunación frente a hepatitis B. Impacto de los programas de vacunación tras 20 años de su utilización en España. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015; 33(2): 113-8.

– Lemon SM, Ott JJ, Van Damme P, Shouval D. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. J Hepatol. 2018; 68(1): 167-84.
En esta revisión se resumen los avances recientes de la virología molecular del VHA, un miembro atípico de la familia Picornaviridae, la patogenia de la hepatitis A en humanos y aspectos de salud pública y prevención de la enfermedad.

– Marugán de Miguelsanz MJ, Torres Hinojal MC. Hepatitis aguda. Pediatr Integral. 2015; 19(3): 198-204.

– Nannini P, Sokal EM. Hepatitis B: changing epidemiology and interventions. Arch Dis Child. 2017; 102(7): 676-80.
Revisión de la epidemiología, estrategias de prevención y avances terapéuticos recientes, con especial mención a los genotipos.

Hepatitis medicamentosa y tóxica

– Amin MN, Harpavat S, Leung DH. Drug-induced liver injury in children. Curr Opin Pediatr. 2015; 27: 625-33.
Revisión reciente sobre la hepatotoxicidad en niños, recoge estudios pediátricos y realiza una comparativa con lo descrito en adultos.

- EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol. 2019; 70(6): 1222-61.
  Guía clínica práctica más reciente (en prensa) de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado.
- Molleston JP, Fontana RJ, López MJ, Kleiner DE, Gu J, Chalasani N. Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: Results from the DILIN prospective study. J Ped Gastroenterol Nutr. 2011; 53: 182-9.
  Publicación de referencia, realizado en población pediátrica. Incluye aspectos de etiología, clínica y evolución.
- Shi Q, Yang X, Greenshaw JJ, Salminen AT, Russotti GM, Salminen WF. Drug-Induced liver injury in children: Clinical observations, animal models, and regulatory status. Int J Toxicol. 2017; 36: 365-79.
  Única publicación que resume toda la información disponible en la literatura focalizada en la edad pediátrica.
- Zhu Y, Li Y, Wang J, Liu S, Wang L, Zhao Y, et al. Causes, features, and outcomes of drug-induced liver injury in 69 children from China. Gut Liver. 2015; 9: 525-33.
  Segundo estudio poblacional en edad pediátrica. Interesante por descripción minuciosa de la implicación de productos de herboristería implicados en hepatotoxicidad.

Hepatitis crónica por virus de hepatitis B 30

L. Hierro Llanillo

La infección por virus de hepatitis B (VHB) tiene una prevalencia mundial en adultos del 3,9% y en niños pequeños del 1,3%. Sin embargo, en niños de Europa Occidental y América el problema es en la actualidad muy infrecuente, tras décadas de vacunación rutinaria. El tratamiento de la infección crónica por VHB es eficaz en disminuir la replicación viral y el daño hepático, pero no hay tratamiento curativo. La indicación de tratamiento en los niños sigue sin ser nítida en el paciente habitual.

Las principales novedades son: 1) las pautas de prevención de infección perinatal, que incluyen el tratamiento durante la gestación de las mujeres con alta viremia, y 2) hay un campo importante de indicación de vigilancia en niños con marcadores de infección VHB pasada, y de terapia preventiva de reactivación en portadores de VHB en muchas situaciones de inmunodepresión y trasplantes.

VIRUS DE HEPATITIS B: ESTRUCTURA, VÍA DE INFECCIÓN Y MARCADORES DIAGNÓSTICOS

El VHB es un hepadnavirus constituido por el genoma DNA, y una enzima necesaria para la replicación (DNA polimerasa), contenidos en una cápside compuesta por proteína core y con una envoltura compuesta por proteínas virales de superficie y lípidos.

La transmisión sucede a partir de otro humano portador del virus, mediada por sangre o secreciones, que infectan a través de la lesión de mucosas o piel. La transmisión es fácil (más a partir de portadores del VHB con alta viremia) en convivencia familiar, por vía sexual, transfusional, materiales contaminados (objetos punzantes, inyectables, escarificaciones, cirugías) y madre-hijo, durante la gestación o en el parto.

EL VHB tiene tropismo por el hígado, utiliza el transportador NTCP (recaptador de ácidos biliares) para la entrada en hepatocitos. Dentro del citoplasma y del núcleo hepatocitario hay liberación de la envoltura y cápside, reconstrucción del DNA viral a DNA viral de doble cadena completa, síntesis de RNA pregenómico y RNA mensajeros de las proteínas constitutivas, retrotranscripción del RNA pregenómico a DNA-VHB, encapsidación de DNA-VHB, envoltura y salida del virión hacia la sangre y otros hepatocitos. Se producen proteínas virales en exceso (HBsAg y HBeAg) que también son eliminadas a sangre sin constituir viriones. En la sangre y secreciones del infectado hay virus (evidentes en laboratorio mediante la detección y cuantificación de DNA-VHB), HBsAg y HBeAg. Tras poco tiempo de infección se detecta anticuerpo anticápside o core (anti-HBc) en todos los infectados. Se detectará anticuerpo anti-HBeAg (anti-HBe) coincidiendo con un descenso de la replicación viral. La aparición de anticuerpo frente a HBsAg (anti-HBs) y la negativización de HBsAg en suero definen la curación de la infección.

TABLA I. Terminología y características de las fases de infección crónica por VHB.

Terminología	ALT	DNA-VHB	Antigua terminología
Infección crónica HBeAg positivo	Normal (< 40 UI/L)	Muy elevado > 10^7 IU/ml	Inmunotolerante
Hepatitis crónica HBeAg positivo	Elevada	Elevado 10^4-10^7 IU/ml	Fase inmunoactiva
Infección crónica HBeAg negativo	Normal (< 40 UI/L)	2.000 a 20.000 IU/ml	Portador inactivo
Hepatitis crónica HBeAg negativo	Elevada (intermitente o continuamente)	> 2.000 IU/ml	Hepatitis crónica HBeAg negativo

La infección aguda se define por la detección de HBsAg en suero, seguida por su negativización en un plazo inferior a seis meses. El sujeto tendrá en el seguimiento HBsAg negativo, anti-HBc positivo y anti-HBs positivo. Algunos casos solamente tienen anti-HBc positivo como marcador de una infección en el pasado.

La infección crónica se diagnostica si hay HBsAg positivo en suero persistente más de seis meses. La infección persiste a cronicidad en un 5% de adultos y niños mayores de cinco años. Sin embargo, los recién nacidos tienen tasas de cronicidad de hasta un 90%, y en los niños de uno a cinco años la cronicidad es de 35%.

FASES DE LA INFECCIÓN CRÓNICA

La infección crónica muestra cambios en el tiempo en el nivel de replicación viral (medido por cuantificación de DNA-VHB), la bioquímica hepática [valor de aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa (ALT)] y las lesiones histológicas. Estos cambios reflejan probablemente los cambios de respuesta inmunológica del sujeto frente al virus. El VHB no es citopático directo, la lesión es inmunomediada. La terminología adecuada para describir el estado de la infección, según EASL 2017, se detalla en la Tabla I. Se llama "infección" al estado de bioquímica normal (en sentido amplio, ALT < 40 UI/L), y "hepatitis" al estado con disfunción.

Los niños nacidos de madre con alta replicación viral (con HBeAg+) están expuestos intraútero a HBeAg (pasa la placenta). Cuando ocurre infección en el niño, la respuesta inmunológica es aparentemente de tolerancia y habitualmente mantienen un estado de "infección crónica con alta replicación" que dura décadas. Por el contrario, los raros casos de niños infectados con madres HBeAg negativo pueden tener hepatitis fulminante.

La evolución de la infección crónica es hacia la obtención de una infección crónica con baja replicación viral (definida como DNA-VHB < 20.000 UI/ml o < 10^5 copias/ml), es decir, la normalidad bioquímica con persistencia de bajo nivel replicativo del virus. A ello se llega obligadamente tras pasar por una fase de hepatitis crónica en la que existe daño del hígado inmunomediado. La repercusión final para el paciente depende del grado de inflamación y fibrosis que desarrolle en la fase de hepatitis crónica. La probabilidad de cirrosis no puede predecirse en el paciente individual,

aunque es lógico que esté relacionada con un periodo largo o intenso de inflamación/elevación de ALT.

Un aspecto importante es que no existe actualmente tratamiento curativo. La evolución a largo plazo de los individuos que llegan a la fase de infección crónica con baja replicación viral indica que esta fase puede después cambiar y aparecer de nuevo inflamación y replicación viral alta por virus con mutación en promotor del core y precore. Este tipo de "hepatitis crónica HBeAg negativa" es progresiva a cirrosis si no se administra tratamiento antiviral, y constituye la principal causa de cirrosis relacionada con el VHB.

Otro aspecto importante en el pronóstico es que existe en la infección o hepatitis crónica una integración de parte de DNA-VHB en el genoma del hepatocito, desde la primera fase, y ello puede dar lugar a hepatocarcinoma (con o sin cirrosis).

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO EN NIÑOS

En los niños el pronóstico depende de la epidemiología de la infección en cada sociedad. En el modelo epidemiológico de "área mediterránea", los niños solían ser detectados en la fase de hepatitis crónica con alta replicación, y el cambio a fase de baja replicación (definido por la seroconversión anti-HBe) ocurría en un 10-20% anual, de manera que al final de la edad pediátrica la probabilidad de haber finalizado la fase de alta replicación era del 85%. En ese modelo, en edad pediátrica, la prevalencia de cirrosis era de un 3% y de hepatocarcinoma un 1,5%. En España la vacunación casi erradicó la infección en niños nacidos en el país, y los casos observados desde el año 2000 corresponden a fallo vacunal y especialmente niños nacidos en otros países (en los que la epidemiología predominante es de transmisión vertical y predomina una evolución como la descrita en países asiáticos). Los países asiáticos tienen un predominio de infección VHB perinatal y describen un estado de infección con función hepática normal o casi normal, con una tasa del 2-3% de seroconversión anti-HBe anual, por lo que más de un 50% llegan a edad adulta en fase replicativa. El riesgo de cirrosis infantil es prácticamente nulo (< 1%), y el de hepatocarcinoma de un 0,5%.

La estimación en niños de la probabilidad de seroconversión espontánea a anti-HBe-positivo en los siguientes 12 meses está influida por el valor de ALT. Considerando valor superior normal (VN) de ALT de 40 UI/L, la probabilidad es del 7% (ALT 1-2 × VN), 12% (ALT 2-5 × VN) o 24% (ALT > 5 × VN).

En contraste con la benignidad del pronóstico en la edad infantil, a lo largo de la vida un 15-40% de casos infectados en la infancia pueden tener cirrosis o hepatocarcinoma.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO EN ADULTOS

Los datos de pronóstico en la evolución natural de adultos con infección/hepatitis crónica por VHB son los siguientes:

- Los portadores inactivos (infección crónica con baja replicación) asiáticos o caucásicos tienen un riesgo muy bajo de cirrosis (0,1 por 100 personas año).
- Con hepatitis crónica HBeAg+ muestran una tasa de cirrosis acumulada en cinco años del 8% (asiáticos) y 17% (europeos).

- En la hepatitis crónica HBeAg (-), la tasa de cirrosis acumulada en cinco años es del 13% (asiáticos) y el 38% (europeos).
- El riesgo acumulado en cinco años de padecer hepatocarcinoma en un paciente asiático es del 1% para portadores inactivos, 3% para pacientes con hepatitis crónica sin cirrosis y 17% para pacientes con cirrosis compensada. En Europa la incidencia acumulada de hepatocarcinoma en cinco años es del 0,1% en portadores inactivos, 1% en hepatitis crónica y 10% en cirrosis compensada.

Otros datos de pronóstico provienen de China. La seroconversión anti-HBe antes de la edad de 30 años tiene mejor pronóstico, con menos posibilidades de reactivación y hepatitis HBeAg negativo en comparación a los pacientes que seroconvierten a edades mayores de 40 años. El antecedente familiar de hepatocarcinoma aumenta al doble la probabilidad de esta complicación, y es más frecuente en genotipo viral C.

SEGUIMIENTO MÉDICO DE LOS NIÑOS

Tras la detección de un niño infectado debe ser investigado su entorno familiar para detectar otros portadores y para administrar vacuna a los familiares o cuidadores susceptibles. No debe limitarse la vida social o escolar. La vacunación universal protege a sus contactos de edad infantil o joven.

Los portadores de VHB deben recibir la vacuna de hepatitis A. El seguimiento consiste en exploración física, bioquímica hepática, hemograma y coagulación junto a serología y cuantificación de DNA-VHB a realizar cada tres meses en fase de alta replicación con disfunción hepática, y cada seis meses en fase de infección crónica con bioquímica hepática normal. La ecografía anual y determinación de alfa-fetoproteína cada seis meses están indicadas en la fase de baja replicación, y siempre que los datos físicos o analíticos sugieran hepatopatía avanzada.

Determinar el genotipo viral es interesante desde un punto de vista científico, y a veces pronóstico. Es adecuado determinar serología de VIH, virus de hepatitis C y virus de hepatitis delta.

La biopsia permite evaluar el estado del hígado, informa del momento puntual en que se realiza. En este momento se aconseja realizar biopsia para tomar la decisión de iniciar un tratamiento. La elastografía (FibroScan®) se artefacta por la inflamación si es marcada. En niños no hubo correlación entre elastografía e histología en la hepatitis B en un estudio grande de casos que luego fueron tratados con peginterferón o controles (Wirth S, 2018). En adultos consideran que puede evaluarse el estado de fibrosis mediante elastografía o pruebas séricas (FibroTest®, etc.). La biopsia informa de las lesiones inflamatorias o "grado" [en sus componentes de hepatitis periportal (piecemeal necrosis), necrosis lobulillar, puentes de necrosis, e inflamación portal] y la fibrosis o "estadio". La histología en niños durante la fase HBeAg con elevación de aminotransferasas muestra mínimas lesiones o hepatitis leve en un 40%, hepatitis moderada en un 45% y severa en un 10%. En fase de baja replicación hay hepatitis mínima o leve en el 80% de los casos.

Debido a la poca frecuencia actual de la infección crónica VHB y a las particularidades de la indicación de tratamiento, es recomendable que cualquier niño con elevación de ALT sea remitido a expertos.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VHB

Todos los niños

La Organización Mundial de la Salud indicó la administración de vacuna a todos los niños y todos los países desde 1990. La tasa de administración de vacuna frente a la hepatitis B (tres dosis) en Europa es del 84%, en Asia del 90% (OMS 2019).

En niños no nacidos de madre portadora la vacuna VHB ha cambiado recientemente en España a ser administrada junto con otras vacunas. La primera dosis es a los dos meses de edad (pauta 2, 4 y 11 meses). El motivo del cambio es que la tercera dosis se recibe a edad superior, con lo que se pretende mayor duración de la protección. El 98% de los niños tienen respuesta a la vacuna, generando anti-HBs como único marcador. El título protector es > 10 mUI/ml. La pérdida de anti-HBs con el tiempo es frecuente, pero no es necesario revacunar en población general.

Hijos de madre con infección VHB

En España es obligatorio realizar serología VHB a las gestantes. Los hijos de madre portadora de HBsAg deben recibir la primera vacuna frente a VHB neonatal (preferiblemente en las primeras 12 horas de vida) asociada a inmunoglobulina anti-HBs (0,5 ml IGHB). A continuación, deben recibir otras dos dosis de vacuna (pauta 0,1, 6 meses) o bien recibir vacuna a los 2, 4 y 11 meses (calendario vacunal de España).

La serología de estos niños detecta anticuerpos procedentes de la madre (transferidos por la placenta) y los aportados por la IGHB. Los controles aconsejados son, a los 6 meses y/o a los 12 meses, HBsAg y anti-HBs. Si el niño es HBsAg negativo y anti-HBs positivo no requiere más controles.

Con la pauta de prevención con vacuna + IGHB en hijos de madre portadora se obtiene protección cercana al 100% en los nacidos de madre con baja replicación.

En los nacidos de madre HBeAg-positiva o con viremia mayor de 10^6 UI/ml puede haber fracaso (especialmente si no se realiza bien la profilaxis), hay transmisión en un 5-30%. Por ello, desde 2009 (incorporado en Guías de Práctica Clínica desde 2017) se indica que tras la identificación de una gestante como portadora de HBsAg se realice una determinación de carga viral; si esta es > 10^6 UI/ml o tuvo un hijo anterior infectado está recomendado tratar a la madre con antiviral (tenofovir) desde la semana 24 de embarazo hasta 1-3 meses después del parto (puede lactar al niño). Con tratamiento de la madre, junto a la vacuna+ IGHB al neonato, la transmisión de VHB al hijo se reduce a 0-2%.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B

Objetivos y fármacos

El objetivo del tratamiento es reducir el riesgo de hepatopatía severa en el curso natural de la hepatitis crónica y mejorar funcionalmente a los pacientes ya afectos de hepatopatía grave. Las acciones beneficiosas de los fármacos consisten en:

- En pocos casos, la eliminación definitiva de la infección.
- Una aceleración del proceso de seroconversión anti-HBe respecto al natural, reduciendo así el tiempo de inflamación de la fase de hepatitis crónica HBeAg+.

TABLA II. Fármacos en el tratamiento de infección VHB.

Fármaco	Edad autorizada	Dosis	Comentarios
Peginterferón alfa-2a	≥ 2 años	180 µg/1,73 m^2 - 0,51-0,53 m^2: 45 µg; - 0,54-0,74 m^2: 65 µg; - 0,75-1,08 m^2: 90 µg; - 1,09-1,51 m^2: 135 µg; - > 1,51 m^2: 180 µg Subcutáneo cada 7 días	Contraindicado en cirrosis, gestación, enfermedad psiquiátrica y otras
Lamivudina	≥ 3 años	3 mg/kg (máximo 100 mg) una vez al día	- Fácil desarrollo de resistencia - Indicación solo en profilaxis postrasplante hepático con injerto anti-HBc+
Entecavir	≥ 2 años	0,015 mg/kg (máximo 0,5 mg) una vez al día	Contraindicado en gestación
Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	≥ 2 años	8 mg/kg (máximo 245 mg) una vez al día	- Disminuye la densidad mineral del hueso - Aprobado en gestantes
Tenofovir alafenamida (TAF)	≥ 12 años	25 mg una vez al día	- Indicado en insuficiencia renal o enfermedad renal - Ventaja frente a tenofovir: menos riesgo de toxicidad renal y ósea

- La normalización bioquímica y mejoría de la histología en hepatitis HBeAg positivo o HBeAg negativo, a través de la supresión farmacológica de la replicación del VHB. Los fármacos que pueden utilizarse son (Tabla II):
  - **Peginterferón alfa.** Es un fármaco inmunomodulador y antiviral. Tiene indicación en la hepatitis crónica HBeAg positivo con el objetivo de acelerar la seroconversión. Obtiene seroconversión anti-HBe en un 30% de casos (frente al 6-10% en grupo control) en un plazo de 18 meses desde que se inicia el tratamiento, y la oportunidad de eliminar la infección (aclaramiento de HBsAg en el 3-9% del total de tratados, comparado con el 0% en grupo control).
    Sus ventajas frente a otros tratamientos son la administración durante un tiempo prefijado (48 semanas) y la ausencia de resistencias virales.
    La desventaja es la administración parenteral (subcutánea, semanal), los efectos adversos severos (6%) y frecuentes efectos adversos no severos (fiebre, pérdida de peso, leucopenia, disminución del crecimiento). Hay un riesgo (bajo) de depresión y de inducción de enfermedad autoinmune (especialmente tiroidea).
    En adultos hay experiencia que permite la retirada precoz de peginterferón basada en el nivel de HBsAg a las 12 semanas (en genotipo viral A y D: no disminución de HBsAg respecto a basal; en genotipo B y C: HBsAg > 20.000) o a las 24 semanas (HBsAg > 20.000, para todos los genotipos del VHB).
    Está contraindicado usar peginterferón en niños menores de dos años y en cirrosis avanzada (porque el proceso de seroconversión que facilita el peginterferón es parecido al natural, con un aumento significativo de ALT).

– **Antiviral (entecavir o tenofovir).** Son análogos de nucleósido (entecavir) o nucleótido (tenofovir), que interrumpen la síntesis de DNA-VHB al incorporarse en la cadena de DNA-VHB en crecimiento. Su administración es oral, una vez al día, y no causan generalmente efectos adversos. Ambos son antivirales potentes, la aparición de mutantes virales resistentes es excepcional.
En pacientes con hepatitis HBeAg positivo, entecavir o tenofovir obtienen una tasa de seroconversión del 20% (comparado con el 10% en grupo control) tras 12 meses de tratamiento, después va sucediendo con una tasa menor (a los cinco años la tasa acumulada es del 50%). La ventaja es que en todos los tratados disminuye progresivamente el nivel de DNA-VHB y el valor de ALT, que se normaliza a partir del descenso de DNA-VHB a < 20.000 UI/ml. En un paciente habitual infantil HBeAg positivo con DNA-VHB basal > 10^7 UI/ml, el descenso gradual de DNA-VHB llega a DNA-VHB indetectable en el 70% a los 12 meses. Con frecuencia el proceso de seroconversión sucede sin elevación de ALT, y no hay obstáculo en el uso de antiviral en pacientes con cirrosis.
En pacientes con hepatitis crónica HBeAg negativa (experiencia en adultos), estos antivirales logran DNA-VHB indetectable rápidamente, alcanzando el 90% a los 12 meses, probablemente porque los niveles basales de DNA-VHB son inferiores. La cautela en la indicación de entecavir o tenofovir en los niños, cuyo pronóstico natural es generalmente bueno, deriva de la necesidad de buen cumplimiento en tiempos de administración que no pueden definirse antes y habitualmente serán prolongados. El tratamiento, una vez iniciado, solo puede ser retirado 12 meses después de lograr seroconversión anti-HBe. Hay reactivación de la enfermedad si se interrumpe el tratamiento en fase HBeAg, con posibilidad de una hepatitis grave. Tenofovir dispone de una formulación TAF (tenofovir alafenamida) que permite una exposición sistémica menor con menos toxicidad renal y ósea y con la misma eficacia que tenofovir-TDF (tenofovir disoproxilo fumarato). Está limitado actualmente TAF por el mayor coste. En insuficiencia renal permite tratar con la dosis habitual (25 mg diario) si el filtrado glomerular es > 15 ml/min.

No se recomienda la combinación de peginterferón y antiviral, ni de dos antivirales, por no aportar eficacia adicional en los estudios realizados.

A lo largo del tiempo se utilizaron otros antivirales que actualmente no deben ser usados, con la excepción de lamivudina, un fármaco que tiene el problema de falta de eficacia en la infección crónica tras menos de un año de tratamiento, por aparición de mutaciones virales resistentes. Lamivudina sigue usándose, pero exclusivamente en la prevención de reactivación de HBV en sujetos trasplantados con hígado de donante anti-HBc positivo, y previene eficazmente la aparición de infección VHB bajo inmunosupresión en ese contexto. En los niños se emplea debido a la facilidad de la presentación comercial en suspensión y menor coste que entecavir o tenofovir.

Indicación de tratamiento

- Indicaciones claras de tratamiento (con antiviral) son:
  – Cirrosis descompensada o compensada: con cualquier valor de ALT, con DNA-VHB detectable.

TABLA III. Fármacos con riesgo de reactivación de la infección por VHB.

Riesgo de reactivación de VHB	Fármacos
Alto	- Deplección de linfocitos B (rituximab, ofatumumab, alemtuzumab) - Inhibidores de TNF-alfa (infliximab, adalimumab) - Corticoide > 10 mg/día > 4 semanas
Moderado	- Quimioterapia sistémica - Corticoide dosis < 10 mg/día > 4 semanas - Ciclosporina - Tacrolimus - Etanercept - Vedolizumab - Ustekimumab - Abatacept - Imatinib - Bortezomid
Bajo	- Azatioprina - Metotrexato - 6-mercaptopurina

  - Hepatitis B aguda grave o fulminante.
  - Reactivación grave (ALT > 10 veces la normalidad, con DNA-VHB detectable).
  - Hepatitis crónica HBeAg negativo.
- Indicaciones claras de no administrar tratamiento son los niños con bioquímica hepática normal:
  - Fase de infección crónica HBeAg positivo.
  - Fase de infección crónica HBeAg negativo.
- El tratamiento puede considerarse (no es obligatorio), con la opción de uso de peginterferón o antiviral, en niños con hepatitis crónica HBeAg positivo, que reúnen todos los siguientes datos:
  - ALT mayor de 60 UI/L.
  - Periodo de observación de 6-12 meses sin que ocurra seroconversión.
  - Biopsia con actividad inflamatoria (en escala METAVIR, A2 o más) y/o fibrosis (F2 o más).

  La cifra muy alta de ALT puede indicar una seroconversión próxima. Si la elevación persiste con ALT > 10 × VN durante más de 3-4 meses estaría indicado tratar.
- El tratamiento (con antiviral) está indicado en sujetos HBsAg positivo para evitar reactivación (definida por reaparición de alta replicación o aumento de DNA-VHB × 10-200 veces el basal). La reactivación tiene un riesgo del 25-50% de desarrollar disfunción hepática severa.

  El riesgo de reactivación existe en muchas situaciones especiales en las que se administran fármacos (inmunosupresión, biológicos, quimioterapia) (Tabla III). Se indica antiviral desde el comienzo del fármaco asociado a riesgo alto o moderado de reactivación, y debe mantenerse hasta al menos 12 semanas después de fina-

lizarlo. Si se usan fármacos de riesgo bajo es opcional vigilar si existe reactivación (y tratar entonces) o administrar desde el principio un antiviral.

- Está indicado tratar con antiviral a pacientes con infección por VHB (HBsAg positivo) que además padecen infección por virus de hepatitis C mientras reciban tratamiento antiviral para hepatitis C. El antiviral frente al VHB se mantiene hasta 12 semanas después de finalizar el tratamiento del VHC.
- El tratamiento (con antiviral) está indicado de forma indefinida para prevenir hepatitis B en sujetos trasplantados de hígado con un donante anti-HBc positivo (infección pasada), aunque esté el paciente vacunado y tenga anti-HBs positivo.
- En los sujetos con infección VHB curada (HBsAg negativo anti-HBcore positivo) que son sometidos a fármacos inmunosupresores no se indica tratamiento preventivo, pero sí vigilancia serológica de una posible reactivación (reaparición de HBsAg positivo).

El tratamiento en los adultos

Las diferencias respecto a niños radican en el peor pronóstico de los adultos. En los pacientes adultos se indica generalmente tratar a los que padecen hepatitis crónica HBeAg positivo (con peginterferón o antiviral). Además, se indica tratamiento (con antiviral) en los adultos mayores de 30 años que siguen en fase de infección crónica HBeAg positivo.

En España, la mayoría de pacientes adultos que son tratados padecen hepatitis crónica HBeAg negativo. El tratamiento antiviral es muy eficaz en lograr la remisión. La indicación actual es el mantenimiento indefinido del tratamiento.

La mayoría de indicaciones especiales de tratamiento en niños (cirrosis, reactivación, hepatitis crónica HBeAg negativo, prevención de reactivación con fármacos) provienen de la experiencia en adultos, en la que está demostrada la mejoría de pronóstico que produce el tratamiento.

No hay tratamiento eficaz de la hepatitis crónica por VHB y virus delta (VHD). Los antivirales VHB no tienen efecto en el pronóstico de la infección B+delta, pero suelen aplicarse para obtener descenso de la replicación VHB.

RESUMEN

La prevalencia de hepatitis B en niños es baja en España, por efecto de la vacunación universal. La profilaxis de infección en los hijos de madre portadora incluye el tratamiento antiviral durante la gestación en madres con DNA-VHB alto, y la aplicación de inmunoglobulina anti-HBs y vacuna muy precoz (antes de 12 horas).

La infección crónica por el VHB es cambiante a lo largo del tiempo, con muchas diferencias entre individuos en la duración de las fases. Precisa control cada 3-6 meses, preferiblemente por expertos.

El tratamiento con peginterferón, tenofovir o entecavir es una opción en niños con hepatitis crónica con alta replicación viral. El tratamiento con antiviral en niños con situaciones especiales de riesgo consigue la remisión de la enfermedad y mejora el pronóstico.

Numerosos fármacos favorecen la reactivación del VHB, que puede acompañarse de hepatitis grave. Está recomendado el cribado de VHB con serología antes

de emplearlos, y administrar antiviral en los sujetos HBsAg positivo, como profilaxis de reactivación.

BIBLIOGRAFÍA

- Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, Fung S, Marcellin P, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2018; 68: 672-81.
- Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, Cadrobbi P, Crivellaro C, Noventa F, et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. Hepatology. 2006; 43: 556-62.
- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017; 67: 370-98.
  Artículo con análisis detallado de la hepatitis B en adultos, desde el punto de vista de expertos en Europa.
- Fattovich G, Borttoloti F, Francesco D. Natural history of chronic Hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. J Hepatol. 2008; 48: 335-52.
- Indolfi G, Abdel-Hady M, Bansal S, Debray D, Smets F, Czubkowski P, et al. Management of HBV infection and prevention of HBV reactivation in children with acquired immunodeficiencies or undergoing immune suppressive, cytotoxic or biological modifier therapies. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020; 70(4): 527-38.
- Jonas MM, Chang M, Sokal E, Schwarz KB, Kelly D, Kim KM, et al. Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B. Hepatology. 2016; 63: 377-87.
- Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P, et al. Randomized, placebo controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. Hepatology. 2012; 56: 2018-26.
- Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Hepatol. 2013; 59: 814-29.
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018; 67: 1560-99.
  Artículo detallado de los diferentes aspectos de pacientes (adultos) con hepatitis B y tratamiento recomendado en Estados Unidos.
- Wirth S, Zhang H, Hardikar W, Schwarz KB, Sokal E, Yang W, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) in children with chronic hepatitis B: The PEG-B-ACTIVE Study. Hepatology. 2018; 68: 1681-94.
  Describe un estudio usando pegIFN alfa-2a en niños HBeAg+ de 3 a 17 años. Excluyeron para tratar a pacientes con cirrosis (F4). Todos tenían una biopsia realizada en los 2 años anteriores. Trataron durante 48 semanas a 111 niños (10 de ellos con fibrosis F3) y 50 fueron controles. Antes de tratar había un 41% con ALT entre 1 y 2 × VN, 42% entre 2 y 5 × VN y el resto con valores superiores. El valor basal medio de DNA-VHB fue 10^8 UI/ml. El 55% eran de raza asiática. En 75 casos obtuvieron elastografía (fibroscan) y biopsia, no encontraron un valor de corte en elastografía que se correlacionara con fibrosis significativa. El valor de corte recomendado en adultos no fue válido.
  A la semana 24 después de finalizar el tratamiento se había producido seroconversión en el 25,7% de los tratados y 6% de los controles.

Hepatitis crónica C 31

P. Jara Vega

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C es aún una de las principales causas de enfermedad hepática crónica, cirrosis y hepatocarcinoma en adultos. La adquisición por vía parenteral explica la mayoría de esas infecciones. La incidencia disminuyó con el cribado de los donantes de sangre, obligatorio desde 1990. Desde 2014 está disponible el tratamiento curativo, utilizando combinaciones de fármacos de acción antiviral directa. En España el sistema de salud pública ha logrado el tratamiento y curación generalizada de los adultos infectados. En los niños la hepatitis C es una patología infrecuente originada por transmisión perinatal. En la actualidad son insuficientes las medidas para la detección sistemática de la infección en niños, para lo que es necesario implantar de forma rutinaria el cribado de madres en el embarazo. El tratamiento antiviral ha sido autorizado desde 2017 para adolescentes, y desde 2020 para niños.

VIRUS DE HEPATITIS C (VHC)

El VHC fue descubierto en 1989. Pertenece a la familia *flaviviridae*, género Hepacivirus; mide 50 nm y está compuesto por genoma RNA, cápside y envoltura.

El RNA genómico funciona como RNA mensajero; en el citoplasma hepatocitario es traducido a una poliproteína; esta se fragmenta por la acción conjunta de enzimas del virus y de la célula infectada, dando lugar a las proteínas de envoltura, core y enzimas virales. La hebra de RNA que constituye el genoma viral se replica con la polimerasa RNA-dependiente viral. El mecanismo de replicación permite la aparición de errores, lo que da lugar a millones de variantes del virus cada día, que pueden contribuir a eludir la respuesta inmunológica. El VHC desarrolla todo su ciclo replicativo en el citoplasma celular, sin pasar al núcleo. No tiene una acción citopática directa. El mecanismo de lesión hepática es inmunomediado.

Hay siete genotipos (1 a 7) que se diferencian entre sí en un 20-35% en la secuencia del genoma. Dentro de cada genotipo, una diferencia de secuencia > 15% establece subtipos. El genotipo principal a nivel mundial es el 1, con distribución diferente de sus subtipos (1a: Estados Unidos, 1b: Europa, China, Japón). Los genotipos 2, 3, 4, 5 y 6 tienen distribución geográfica particular (2: Japón, Corea, Taiwán; 3: Gran Bretaña, Rusia, Polonia, países nórdicos, India, Pakistán, Tailandia; 4: Egipto, Arabia, Siria; 5-6: Vietnam, Sudáfrica). En España hay un 40% g1b, 25% g1a, 20% g3 y 15% g4.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección está basado en la serología (anti-VHC) y la cuantificación de RNA-VHC por reacción en cadena de polimerasa (PCR) (Tabla I).

Aparece anti-VHC alrededor de la tercera semana después del inóculo, correspondiendo al comienzo de la bioquímica de hepatitis. La mayoría de los infectados no

TABLA I. Diagnóstico de hepatitis C.

Prueba	Significado
Anti-VHC+	- Indica exposición a VHC, sigue detectable indefinido tras la infección curada y en la infección crónica - Es transferido pasivamente de madre anti-VHC+ a hijo, y se detecta en niños hasta 3-18 meses de edad, sin indicar infección
RNA-VHC+	- Infección actual por VHC - Adultos: persistencia seis meses es el criterio de infección crónica - Niños: persistencia tres años desde inóculo (el parto si madre VHC) es el criterio de infección crónica
Cuantificación de carga viral (RNA-VHC)	- No guarda relación con severidad o progresión - Útil para evaluación pre e intratratamiento
Genotipo viral	- Útil para diseño de terapia

tienen manifestaciones clínicas. El anti-VHC persiste indefinidamente en los infectados, curados o crónicos.

La determinación de RNA-VHC por PCR permite conocer el estado de la infección (curada o actual). Tras el inóculo, el RNA-VHC se detecta en suero pocos días después. La evolución a negativización de VHC-RNA indica infección curada. La positividad de RNA-VHC indica infección activa.

En pacientes adultos se establece el diagnóstico de infección crónica al comprobar la persistencia de RNA-VHC positivo seis meses después de la primera detección. En los niños se considera infección crónica la positividad de RNA-VHC transcurridos tres años desde el momento presumible del inóculo. Los niños tienen generalmente un comienzo de infección conocido (perinatal) y la resolución espontánea puede suceder dentro de los primeros tres años.

PREVALENCIA Y TRANSMISIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

La prevalencia de anti-VHC en la poblacion general adulta es de 2,5% a nivel mundial (1,3% en America, 1,8% en Europa, 2,9% en África). El 70% son virémicos (infección crónica).

La transmisión natural (por convivencia, relación hetero u homosexual o madre-hijo) es poco eficaz. La expansión del VHC tuvo lugar especialmente en el siglo XX por vía parenteral (transfusiones, cirugías, medicación parenteral, uso de drogas ilegales, procedimientos dentales).

El cribado de donantes de sangre fue obligatorio en 1990. Existe un teórico "riesgo residual" derivado de donantes que se encuentran en una fase inicial de hepatitis C. El periodo ventana de posible infecciosidad no detectable es de siete días con PCR y de 66 días con serología. El riesgo residual es de 6,7 por millón de donaciones cribadas por serología y 0,7 por millón cribadas con PCR. En España el cribado de donantes incluye serología y PCR desde 2000.

La prevalencia de infección en niños es baja, con un máximo en Egipto (0,2% de niños anti-VHC en la población general). El principal (99%) modo de adquisición de

la infección infantil en países desarrollados es por transmisión madre-hijo, por lo que el cálculo de la prevalencia infantil se estima en un 5% de la prevalencia de anti-VHC en las mujeres jóvenes virémicas. En España, la prevalencia de anti-VHC+ en niños de la población general sería del 0,1%.

En países menos desarrollados continúa la observación de casos infantiles de adquisición presumible parenteral (transfusional, circuncisión, inyectables). En Estados Unidos se ha observado en los últimos años un crecimiento de casos de hepatitis C en adolescentes ligado a uso de opioides.

Transmisión madre-hijo del VHC

Gestantes con anti-VHC positivo

No es obligatorio determinar anti-VHC en gestantes en ningún país, pero actualmente se recomienda realizarlo rutinariamente (Asociación Americana de Estudio del Hígado, AASLD desde 2018), porque hay tratamiento eficaz y permite la identificación de niños con riesgo. Hay riesgo de infección del hijo si la mujer tiene RNA-VHC+ (60-64% de las anti-VHC+).

Definición de transmisión vertical

El anti-VHC materno es transferido pasivamente al niño y se detectará positivo. La eliminación debe tener lugar antes de los 18 meses si no se infectó.

La definición de transmisión madre-hijo es, en nacidos de madre anti-VHC+, la detección de RNA-VHC+ al menos dos veces (con más de dos meses de edad) y/o la detección de anti-VHC+ en un niño de 18 meses o más.

Recomendaciones de seguimiento de los niños en riesgo

En los nacidos de madre con hepatitis C con viremia se efectúa un primer análisis a los 2-4 meses de edad y una segunda prueba a los 18-24 meses. La negatividad de RNA-VHC en la primera prueba es altamente predictora de ausencia de transmisión. Con la determinación a los 18-24 meses es posible asegurar totalmente que no ha habido transmisión, en el caso de negatividad de los anticuerpos anti-VHC.

Momento y modo de la transmisión vertical

Se considera que el 75% de los niños infectados tienen el inóculo durante el parto, basado en que el virus se detecta a partir del mes de edad y que el riesgo de transmisión guarda relación con parto de duración mayor de cuatro horas, uso de monitor interno (OR 6,7) y ruptura de membrana más de seis horas (OR 9,3).

Un 25% de casos de infección pueden ocurrir intraútero, especialmente en madres VIH+ y en adictas a drogas es atribuido a un daño placentario.

Riesgo de transmisión del VHC de la madre al hijo

Numerosos trabajos demuestran que no hay riesgo de infección vertical en el niño nacido de madre anti-VHC+ pero RNA-VHC negativa (madre curada).

El riesgo de transmisión al hijo en los nacidos de madre RNA-VHC positiva no infectada por VIH, según un metaanálisis de publicaciones, es de 5,8% (CI 4,2-7,8%). Las madres con coinfección VIH tienen un mayor riesgo de transmisión del VHC, del 10,8% (CI: 7,6-15,2%).

Factores que favorecen la transmisión vertical

- **Nivel de viremia materno.** Algunos estudios correlacionan los niveles más altos de viremia en las gestantes con infección en el niño. Se consideran cifras altas > 10^6 copias/ml.
- **Procedimientos invasivos y tipo de parto.** No hay evidencia de que la realización de amniocentesis constituya un riesgo adicional de infección, pero es desaconsejada en etapas tardías del embarazo. Se considera que las diversas enfermedades obstétricas (amenaza de parto prematuro, dilatación prolongada, rotura de membranas > 6 horas, distocia) y la monitorización cruenta del parto aumentan la probabilidad de infección. La modalidad del parto, vaginal o cesárea, no modifica el riesgo. La cesárea se realiza por motivos obstétricos y no hay diferencias con el parto vaginal en la tasa de infección VHC del niño. No está recomendada una cesárea programada para evitar la transmisión de VHC al hijo.
- **Lactancia materna.** No hay diferente tasa de infección entre niños lactados al pecho o con fórmula. El VHC se detecta en el calostro y la leche, pero la lactancia materna no es fuente de infección para el niño, ni tampoco el contacto estrecho de la madre con el niño a lo largo de su vida.
- **Madres con infección VIH + VHC.** La transmisión es significativamente más alta. El tratamiento antirretroviral en la gestación disminuye el riesgo y lo equipara al de madres únicamente infectadas por VHC.
- **Genotipo de IL28B.** Cercano al gen de IL28B (codifica interferón lambda) hay un locus (rs12979860) cuyas variantes (polimorfismos CC, CT, TT) se relacionan con la evolución (curación o cronicidad). Un 37% de la población es rs12979860 CC. En genotipo viral 1, la tasa de curación fue del 14,7% en sujetos CC y 3,7% en no-CC. En genotipo 3 hay curación en un 43% de niños CC frente al 5% en CT/TT.

EVOLUCIÓN NATURAL DE LA HEPATITIS C EN NIÑOS

Definición de hepatitis C crónica en niños

En pacientes pediátricos el diagnóstico de hepatitis crónica C se realiza en los que persisten RNA-VHC+ más de tres años después del inóculo. En la evolución de los tres años siguientes al comienzo de la infección puede existir aclaramiento espontáneo de la infección. Rara vez hay eliminación pasados tres años.

En niños, la evolución a cronicidad sucede en un 76-80%. Los infectados por genotipo 3 tienen más probabilidad de resolución espontánea (27%) que los niños infectados por genotipo 1 (5%), en ambos influida favorablemente por el polimorfismo IL28B rs12979860 CC.

Disfunción hepática

La hepatitis C vertical ocasiona elevación de transaminasas en la mayoría de niños, con valores de alanina aminotransferasa (ALT) más altos en los primeros meses de vida, pero no causa síntomas.

En una serie de 70 casos de hepatitis vertical observada desde los primeros meses de vida en niños italianos y españoles, el 93% tuvieron elevada la cifra de ALT (entre 1,2 y 21 veces el valor superior de lo normal) durante el primer año de vida. En el 34% el valor alcanzó × 5 el valor normal. En la evolución crónica las cifras de ALT pueden ser normales o continuas o intermitentemente altas, pero en cifras poco llamativas (media ALT = 64 ± 42 U/L, en serie propia).

Carga viral en la infección crónica

La carga viral no tiene correlación con la cifra de ALT ni con la lesión histológica. El RNA-VHC es continuamente detectable. Los valores están comprendidos entre 10^3 y 10^7, mediana $6,2 \times 10^5$ copias/ml (serie propia).

Daño histológico en la infección crónica

Los parámetros bioquímicos no predicen los cambios histológicos. Hay un riesgo muy bajo de lesión avanzada antes de los 10 años de edad y la enfermedad cura con tratamiento, por lo que la realización de biopsia se restringe a pacientes con indicadores de alarma [alteración ecográfica, o presencia de trombopenia, o elevación de gamma glutamil-transferasa (GGT) asociada] y en aquellos en los que se observa una elastografía sugerente de fibrosis F2 o más. En adultos hay métodos no invasivos (especialmente elastografía –FibroScan®–) validados en hepatitis crónica C para distinguir los extremos: fibrosis leve y fibrosis avanzada; FibroScan® es de uso habitual en la valoración de adolescentes.

Existen diversos sistemas de gradación de las lesiones histológicas de inflamación y fibrosis (Knodell, Metavir, Ishak). Los estudios en niños sin otra enfermedad de base son semejantes entre series. Uno de los principales se realizó en 80 niños italianos y españoles. La inflamación portal se evidenció en el 90% y fue leve en el 89%. Hubo hepatitis periportal en el 45%, leve en el 83%. Los diagnósticos finales emitidos fueron de hígado normal o con lesiones mínimas no específicas en un 17,5%, hepatitis crónica con bajo grado de actividad en el 60% y con alto grado de actividad en el 21%. Los pacientes con hepatitis crónica de alto grado tenían significativamente una edad mayor (12 años) que los niños con hepatitis de bajo grado o lesiones mínimas (ocho años). En cuanto a la fibrosis, no se apreció en el 27,5%, era leve en el 55% y moderada en el 16,2%. Solo uno de los 80 niños (1,2%) mostró cirrosis.

Marcadores de autoinmunidad

La hepatitis C puede asociarse a fenómenos autoinmunes, posiblemente inducidos por semejanza entre antígenos propios y proteínas virales, o por infección de los linfocitos B. En niños el rasgo más peculiar es la presencia de anticuerpo antimicrosomal de hígado y riñón (anti-LKM1) en un 5-10% de casos. Los rasgos de la hepatitis C asociada a anti-LKM1 son distintos a los que padecen hepatitis autoinmune primaria,

siendo más sintomática y grave esta última. No obstante, se describe mayor gravedad histológica en niños con VHC y LKM1+ que en niños con hepatitis C sin autoanticuerpo.

La positividad a título bajo de anticuerpos antinucleares o antimúsculo liso es frecuente. La ausencia de hipergammaglobulinemia y la escasa inflamación histológica habituales permite descartar una hepatitis autoinmune.

Pronóstico de la hepatitis crónica C

La hepatitis C causa un número bajo de casos de enfermedad hepática severa a lo largo de los primeros 10 años. La tasa global en edad pediátrica es del 2% de casos con cirrosis. En Italia, de 332 niños de una cohorte, un 1,8% mostraron signos de hepatopatía avanzada sintomática. Dos de los seis niños afectos tenían menos de cinco años de edad. Otros autores han descrito cirrosis complicada con hepatocarcinoma en edad pediátrica. Por motivos ignorados, la lesión severa puede desarrollarse en casos aislados en tiempos muy cortos de infección.

El riesgo de enfermedad avanzada (o F3/4 en elastografía) es importante a lo largo de la vida. La infección sucedida en la infancia originó un 32% de casos con cirrosis en edad joven (media: 33 años) según un estudio realizado en Reino Unido *(HCV Research UK Database)*. Durante la edad infantil-adolescente en la serie propia de 150 casos de transmisión madre-hijo, seguidos durante una media de 13 años, se observaron casos de cirrosis a partir de los siete años de edad, alcanzando una probabilidad acumulada de F3/F4 del 15% a los 18 años.

RECOMENDACIONES DE ESTILO DE VIDA Y SEGUIMIENTO

La vida de relación, colegio y deporte de los niños con hepatitis C no debe limitarse. No hay transmisión apreciable en la vida familiar. Los adolescentes tienen que ser instruidos en evitar alcohol, marihuana, ingesta excesiva de colesterol y obesidad (factores implicados en peor evolución en adultos), y en la posibilidad de transmisión por relación sexual. No deben compartir útiles de afeitado, cepillo dental u otros instrumentos que potencialmente puedan contaminarse con sangre. Deben recibir vacuna de hepatitis A, por tener un curso más grave sobre hepatitis C.

Es recomendable un mínimo de dos evaluaciones anuales, con exploración y bioquímica hepática [alanino aminotransferasa (AST), ALT, GGT], coagulación y hemograma.

En los primeros cuatro años de vida es necesario determinar RNA-VHC para conocer si ha habido curación espontánea o cronicidad de la infección. Pasado ese tiempo, determinar RNA-VHC tiene utilidad científica pero no práctica, ya que no se relaciona con curso bioquímico o histológico. Es obligado obtener RNA-VHC antes de iniciar tratamiento y para monitorizarlo.

Al menos una vez se determinarán anti-LKM y gammaglobulinas. Los pacientes con anti-LKM+ deben ser vigilados más estrechamente, con biopsia hepática si es preciso para diferenciar de una hepatitis autoinmune superpuesta.

Todos los niños deben tener una serología para conocer su estado frente a VHB y VIH. Todos deben recibir vacuna de hepatitis B y hepatitis A.

La alteración de GGT, o elevación importante de AST/ALT (> 100-150 U/L), o disminución de plaquetas o la observación de hepatomegalia o esplenomegalia son in-

habituales. Cualquiera de esos hallazgos indica realizar ecografía. A continuación, deberá realizarse elastografía y biopsia hepática. Dada la baja frecuencia de lesiones graves en niños, los pacientes con signos de enfermedad inhabituales tienen que ser evaluados para descartar la superposición de otra causa (Wilson, hepatitis autoinmune, etc.).

Los pacientes con cirrosis tienen riesgo de hepatocarcinoma. Para la detección precoz se indica un seguimiento anual ecográfico y de alfafetoproteína.

TRATAMIENTO DE HEPATITIS CRÓNICA C

El objetivo del tratamiento es la curación definitiva de la infección VHC, preferiblemente antes de que el paciente haya desarrollado enfermedad avanzada. El concepto de la indicación de tratamiento es erradicar la infección, para eliminar su trascendencia social y evitar enfermedad hepática significativa.

Antes de tratar

Es obligado obtener datos para evaluar la severidad de la enfermedad y conocer si el paciente es portador de hepatitis B. Si el paciente tiene hepatitis B en cualquier fase es necesario tratar también con antiviral frente a virus de hepatitis B. Si el paciente tiene fibrosis avanzada debe ser tratado y seguido por especialistas en Hepatología.

Es necesario informar y educar para el cumplimiento perfecto de la terapia y establecer controles para monitorizar el cumplimiento y vigilar efectos adversos, aunque estos sean leves.

La dispensación del fármaco se realiza en la comunidad autónoma donde reside el paciente.

Combinación de antivirales

Los antivirales de acción directa se clasifican en tres grupos por el mecanismo de acción:

- Inhibidores de NS5B (RNA-polimerasa viral). Mimetizan al sustrato natural de polimerasa, es incorporado y causa la terminación de la cadena de RNA. Fármacos: se denominan con la terminación BUVIR (p. ej., sofosbuvir).
- Inhibidores de NS5A: NS5A es una proteína asociada a membrana, involucrada en el ciclo vital del virus. Fármacos: se denominan con la terminación ASVIR (p. ej., ledipasvir, daclatasvir, pibrentasvir).
- Inhibidores de proteasa NS3/4A: semejan al sustrato de esta proteasa, e impiden la fragmentación de la poliproteína. Fármacos: se denominan con la terminacion PREVIR (p. ej., glecaprevir).

Siempre deben ser usados en determinadas combinaciones para obtener eficacia e impedir el desarrollo de resistencias. Ha habido múltiples combinaciones de fármacos eficaces, pero algunos han dejado de fabricarse a favor de otros. Los precios son establecidos por convenios con autoridades sanitarias, y la disponibilidad de combinaciones en un centro puede depender de esos convenios. Además, las indicaciones preferidas se revisan por las sociedades científicas (AASLD, EASL), por lo que se recomienda siempre consultar las actualizaciones en sus páginas web. Hay recomendaciones diferentes de fármacos y duración de la terapia, según el genotipo, subtipo de genotipo 1,

TABLA II. Productos y dosis de combinaciones antivirales en niños.

Presentación comercial	Dosis adulto	Dosis > 12 años	Dosis niños 6-11 años	Dosis para 3-6 años
HARVONI comp. recubiertos (Sofosbuvir 400 mg/Ledipasvir 90 mg)	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg diario	Sofosbuvir 400 mg/ Ledipasvir 90 mg diario	Sofosbuvir 200/ Ledipasvir 45 diario	< 17 kg: Sofosbuvir 150/ Ledipasvir 33,7 diario
MAVYRET comp. (Glecaprevir 100/ Pibrentasvir 120 mg)	3 comp. diarios (GLE 300/ PIB 120)	3 comp. diarios (GLE 300/ PIB 120)	20-30 kg: GLE 140/ PIB 56 diario 30-45 kg: GLE 175/ PIB 70 diario	12-20 kg: GLE 100/ PIB 40 diario

y según el paciente sea o no cirrótico. Si coexiste insuficiencia renal o ingesta de otros fármacos (para VIH, HBV o trasplantes especialmente), hay páginas web para conocer la interacción y dosificación adecuada (http://www.hep-druginteractions.org). La toxicidad es baja para todos los fármacos. Son seguros con filtrado glomerular moderadamente alterado y con cirrosis compensada. Están contraindicados actualmente en gestantes, en espera de datos de seguridad.

Los efectos adversos referidos por los pacientes adultos son astenia, náusea, cefalea, insomnio en un 10-30%. Se han observado elevación de transaminasas y elevación de bilirrubina, en casos aislados. Excepcionalmente, los pacientes con cirrosis pueden presentar descompensación durante o después del tratamiento, aunque curen la infección; no está determinada la causa de ese síndrome. El riesgo de hepatocarcinoma persiste en pacientes cirróticos con infección curada.

Tratamiento en niños

En niños hay estudios de eficacia, seguridad y farmacocinética seguidos de aprobación de uso por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de las siguientes combinaciones:

- Sofosbuvir/ledipasvir para niños desde tres años de edad.
- Glecaprevir/pibrentasvir para niños a partir de 12 años de edad (en ensayo su uso en niños más pequeños, a las dosis expuestas en la Tabla II, cuyos resultados estarán disponibles en 2020).

La Tabla II resume los productos y dosis utilizados en niños según la edad. La disponibilidad de presentación pediátrica en sobres está pendiente en España. La Tabla III resume la indicación y duración según el genotipo viral, presencia o no de cirrosis en niños *naïve* y en niños con antecedente de tratamiento con peginterferón-ribavirina sin respuesta.

En los controles intratratamiento se observa en general la normalización bioquímica hepática y la rápida obtención de viremia indetectable. Ninguno de los estudios en niños ha detectado toxicidad severa, pero todos los estudios se han realizado sin un

TABLA III. Elección de tratamiento y duración.

Genotipo	Combinación antiviral	Duración (sin cirrosis)	Duración (con cirrosis)
Naïve			
1a	SOF/LED GLE/PIB	12 semanas 8 semanas	12 semanas 12 semanas
1b	SOF/LED GLE/PIB	12 semanas 8 semanas	12 semanas 12 semanas
2	GLE/PIB	8 semanas	12 semanas
3	GLE/PIB	8 semanas	12 semanas
4	SOF/LED GLE/PIB	12 semanas 8 semanas	12 semanas 12 semanas
5, 6	SOF/LED GLE/PIB	12 semanas 8 semanas	12 semanas 12 semanas
No respondedores a pegIFN-ribavirina			
Igual a *naïve* salvo:			
Genotipo 3	GLE/PIB	16 semanas	16 semanas
Genotipo 5 o 6	GLE/PIB	12 semanas	12 semanas

SOF: sofosbuvir; LED: ledipasvir; GLE: glecaprevir; PIB: pibrentasvir.

grupo control. Las incidencias durante el tratamiento pueden no estar relacionadas con los fármacos.

Definición de curación

La definición de respuesta (curación) es la obtención de viremia negativa a las 12 semanas tras finalizar el tratamiento. No obstante, se recomienda otro control un año después de finalizar el tratamiento para confirmar. Si el caso no presentaba hepatopatía significativa pretratamiento se indica alta. Es esperable el mantenimiento indefinido de anti-VHC positivo en los curados.

La respuesta a tratamiento es del 98-100%.

En adultos se ha comprobado que la eficacia en coinfección VIH y en trasplantados es semejante a los que no tienen esos factores.

La curación de la infección no proporciona inmunidad a reinfecciones por VHC.

RESUMEN

La hepatitis C afecta a un 5,8% (CI 4,2-7,8%) de niños nacidos de madres virémicas. El 80% desarrolla una infección crónica. La mayoría de los niños con infección crónica tiene escasas alteraciones en la bioquímica hepática, sin síntomas. Una hepatopatía severa puede desarrollarse a lo largo de la edad pediátrica, la tasa global es del 2%, pero el riesgo acumulado a los 18 años alcanza el 15%. El tratamiento con fármacos antivirales combinados tiene baja toxicidad y una eficacia cercana al 100%

en lograr la curacion de la infección. Es deseable la implantación de cribado rutinario en el embarazo para poder detectar a los niños afectos.

BIBLIOGRAFÍA

- Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12–17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. Hepatology. 2017; 66: 371-8.
  Estudio en 100 niños de edad 12-17 años con hepatitis C genotipo 1 o 4, utilizando sofosbuvir 400 mg/ledipasvir 90 mg diario. Obtuvieron curación el 98% (el 2% restante fueron niños perdidos en el seguimiento). Los efectos adversos más comunes fueron cefalea (27%), diarrea (14%) y astenia (13%). No hubo efectos adversos severos. La concentración de los fármacos (área bajo la curva de concentración-tiempo) estuvo en un rango de 50-200% de las que obtienen los adultos con la misma dosis.
- Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2014; 59: 765-73.
- Bortolotti F, Verucchi G, Gammà C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G; Italian Observatory for HCV Infection and Hepatitis C in Children. Observatory for HCV infection and Hepatitis C in Children. Long-term course of chronic hepatitis C in children: From viral clearance to end-stage liver disease. Gastroenterology. 2008; 134: 1900-7.
- Guido M, Rugge M, Jara P, Hierro L, Giacchino R, Larrauri J, et al. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. Gastroenterology. 1998; 115: 1525-9.
- Indolfi G, Mangone G, Calvo PL, Bartolini E, Regoli M, Serranti D, et al. Interleukin 28B rs12979860 single-nucleotide polymorphism predicts spontaneous clearance of hepatitis C virus in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 58: 666-8.
- Jara P, Resti M, Hierro L, Giacchino R, Barbera C, Zancan L, et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. Clin Infect Dis. 2003; 36: 275-80.
- Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, Lin CW, Bessho K, Feiterna-Sperling C, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in adolescents with chronic hepatitis C virus: part 1 of the DORA study. Hepatology. 2020; 71(2): 456-62.
  Estudio realizado en 47 adolescentes utilizando la combinación de glecaprevir/pibrentasvir, que es útil en cualquier genotipo viral ("pan-genotípica"). La dosis fue igual a la usada en adultos y el estudio de farmacocinética comprobó adecuación de esa dosis. El 100% de los tratados tuvieron curación.
- Murray KF, Balistreri WF, Bansal S, Whitworth S, Evans HM, Gonzalez-Peralta RP, et al. Safety and efficacy of ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C in children ages 6-11. Hepatology. 2018; 68: 2158-66.
- Resti M, Jara P, Hierro L, Azzari C, Giacchino R, Zuin G, et al. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection J Med Virol. 2003; 70: 373-7.
- Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF, Honegger JR, Hardikar W, Hague R, et al. Ledipasvir-sofosbuvir for 12 weeks in children 3 to <6 years old with chronic hepatitis C. Hepatology. 2020; 71(2): 422-30.

Hepatopatías autoinmunes 32

C. Molera Busoms, J.V. Arcos Machancoses

INTRODUCCIÓN

Las hepatopatías autoinmunes representan un grupo de enfermedades de base inflamatoria con carácter progresivo que engloban un amplio espectro clínico, el cual varía desde una hipertransaminasemia aguda o crónica aislada hasta un fallo hepático agudo. Tienen un curso crónico con fluctuaciones y se caracteriza principalmente por varios aspectos analíticos, especialmente la presencia de autoanticuerpos y niveles elevados de inmunoglobulina G (IgG), e histológicos. Actualmente, se describen tres entidades: hepatitis autoinmune (HAI), colangitis esclerosante autoinmune (CEA) y hepatitis autoinmune *de novo* postrasplante hepático. La HAI, a su vez, se divide en dos grupos: tipo 1 [seropositiva para antimúsculo liso (anti-Sm) y/o anticuerpo antinuclear (ANA)] y tipo 2 [seropositiva para anticuerpo antimicrosomal de hígado y riñón (LKM) y/o anticuerpo anticitosol hepático tipo 1 (LC-1)]. La primera representaría 2/3 partes de los casos de HAI. La evolución natural de la enfermedad, si no se trata, es la progresión a cirrosis hepática, pero con un tratamiento inmunosupresor adecuado la respuesta es favorable en la mayoría de pacientes. A pesar de eso, hay que mencionar que la HAI tiene un carácter más agresivo en la infancia que en la edad adulta.

La HAI puede presentarse a cualquier edad y grupo étnico, pero predomina en el sexo femenino. Para la tipo 1, la ratio femenino-masculino es 4:1, pero para la 2 es de 10:1. Su incidencia podría variar de 0,7-2/100.000 habitantes/año, mientras que su prevalencia de 4-25/100.000.

La CEA, además de compartir serología (ANA y anti-Sm) e histología con la HAI, tiene la peculiaridad que asocia daño de los ductos biliares. Además, con mayor frecuencia presenta anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos con patrón periférico (pANCA). Para su diagnóstico se requiere una colangio-resonancia magnética o una colangiografía, aunque si se afecta la vía biliar de pequeño calibre puede pasar desapercibida. La respuesta al tratamiento no es tan favorable como en la HAI, de hecho se ha publicado que hasta un 50% presentará progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento. Se asocia con mayor frecuencia a enfermedad inflamatoria intestinal.

ETIOPATOGENIA

El mecanismo por el que se induce el daño hepático ha sido una incógnita durante décadas. La hipótesis principal sugiere que la enfermedad se iniciaría tras un desencadenante ambiental, en un paciente genéticamente predispuesto, provocando una respuesta inmunitaria disregulada. A nivel molecular, podrían estar implicados autoantígenos, el complejo mayor de histocompatiblidad y los receptores α/β de las células T. El reclutamiento masivo de células activas proinflamatorias, en su mayoría linfocitos T CD4 helper, seguidos por CD8, células *natural killer,* macrófagos, linfocitos B y células plasmáticas, reconocen un autoantígeno, induciendo posteriormente el efecto citotóxico.

El péptido del autoantígeno es abrazado por una molécula HLA clase II y presentado por una célula presentadora de antígeno a un CD4 T helper naïve (Th0). Este Th0 se activa e inicia una cascada de reacciones inmunes determinada principalmente por las citoquinas interleuquina 2 (IL-2) e interferón γ, las cuales provocarán el daño celular. Otras citoquinas implicadas en la citolisis de los hepatocitos son la IL-1, el factor de necrosis tumoral α, la IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, IL-22 y el ligando de quimoquina CCL-20.

Se ha demostrado que existe un defecto en la inmunorregulación que afecta a las células T reguladoras, particularmente en el debut y durante los brotes de la enfermedad. En estudios recientes, sobre todo en HAI tipo 2, se ha demostrado que el citocromo CYP2D6 es el principal autoantígeno. Este aspecto ha facilitado la caracterización de las células T (CD4 y CD8) dirigidas a este citocromo. Los CD4 de los pacientes con HLA *DRB*0701* reconocen siete regiones del CYP2D6 y los CD8 reconocen cinco regiones. Niveles elevados de CD4 y CD8 productores de IFN γ se asocian a daño hepatocitario, hecho que sugiere un ataque inmunológico celular combinado.

Predisposición genética

Se ha descrito una asociación muy sólida con el antígeno leucocitario humano HLA *DRB1:* en el norte de Europa, la HAI tipo 1 se asocia al HLA *DRB1*03,* mientras que el HLA *DRB1*04* no predispone a esta enfermedad en la edad pediátrica, pero sí en la adulta. La HAI tipo 2 se asocia al *DRB1*07.* Se sugiere que los pacientes con HAI tipo 1 y 2 tienen diferente base genética.

La HAI tipo 2 puede formar parte de un desorden autosómico recesivo monogénico llamado síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 (poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis crónica y distrofia ectodérmica).

CLÍNICA

El espectro de presentaciones clínicas de la HAI abarca una constelación variable de síntomas, tanto agudos como crónicos. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes están asintomáticos y se diagnostican de forma incidental al detectarse hipertransaminasemia u otros marcadores de citolisis o función hepática alterados. Únicamente en un 10-15% de los casos únicamente se aprecia aumento de las transaminasas y hepatomegalia. Por otro lado, un 30 a un 40% de los casos, particularmente niños, adolescentes y adultos jóvenes, se presentan con síntomas y signos que simulan los de cualquier hepatitis aguda, fundamentalmente astenia y anorexia. En casos con más compromiso clínico puede haber pérdida de peso, fiebre de origen desconocido y, en mujeres adolescentes y prepúberes, amenorrea o retraso de la menarquia, además de hirsutismo o empeoramiento del acné. Los datos más característicos de HAI, en contraste con las hepatitis víricas, son el predominio femenino, una hipertransaminasemia con una relación aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) aumentada y la hipergammaglobulinemia. Una ictericia o coluria persistente en el contexto de una hepatitis aguda también obliga a descartar HAI. El debut como insuficiencia hepática aguda es más frecuente en la forma juvenil de la HAI que en adultos. Ocurre en el 10% de los pacientes, especialmente en menores de dos años y en las HAI tipo 2. Los antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes o la

asociación en el mismo paciente de tiroiditis autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, celiaquía, vitíligo, déficit selectivo de IgA (40% de las HAI tipo 2) o diabetes mellitus tipo 1, debe hacer sospechar HAI. Hasta un 40% de los niños con HAI pueden tener enfermedad autoinmune extrahepática, sobre todo en las formas con títulos elevados de anti-LKM1.

Exploración clínica

Los datos de la exploración clínica reflejan la duración y gravedad de la enfermedad. Es totalmente normal en un 25% de los pacientes. En el resto, la hepatomegalia es el hallazgo más constante, mientras que la esplenomegalia puede indicar la existencia de cirrosis, aunque también puede ser debida por el mismo síndrome inflamatorio. En las HAI de desarrollo más agudo, y cuando existe un componente crónico de colestasis, se encuentra ictericia. Solo si hay degeneración cirrótica pueden ser evidentes los estigmas hepáticos y la ascitis.

DIAGNÓSTICO

Bioquímica

El hallazgo más frecuente en la HAI es la elevación de AST y ALT. La elevación de gamma glutamil-transferasa (GGT), bilirrubina y fosfatasa alcalina (FA) suele ser más discreta que en otras causas de hepatopatía. En caso de que los marcadores de colestasis estén muy elevados, obliga a considerar la posibilidad de un síndrome de solapamiento o CEA. Es característica la elevación de las seroproteínas, particularmente las gammaglobulinas (a expensas de IgG), si bien es cierto que cerca de una quinta parte de los pacientes pediátricos se presentan sin hipergammaglobulinemia.

Las serologías de virus hepatotropos, así como las concentraciones de cobre, ceruloplasmina y α_1-antitripsina deben ser normales.

Otras alteraciones analíticas, como los defectos de la hemostasia (ascenso del INR o descenso del factor V de la coagulación, por ejemplo) o la hipoalbuminemia, orientan a insuficiencia hepatocelular, que se puede encontrar en el caso del fallo hepático agudo o en grados avanzados de cirrosis.

Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos más típicos son los ANA, antimúsculo liso (anti-Sm), anti-LKM1 y anti-LC1. Se deben solicitar siempre ante la sospecha de una enfermedad hepática autoinmune. La presencia de anticuerpos antimitocondriales no descarta completamente la HAI, pero es más específica de la cirrosis biliar primaria. El hallazgo aislado de un resultado positivo para estos autoanticuerpos no permite el diagnóstico de HAI, porque también se ha descrito su elevación en otras enfermedades con base autoinmune o autoinflamatoria. Ninguno de ellos es patognomónico de la HAI.

Autoanticuerpos convencionales

Los ANA típicamente coexisten con los anti-Sm y pueden ser el marcador exclusivo de autoinmunidad en un 25% de HAI pediátricas. Son poco específicos de HAI porque

también se elevan en otras hepatopatías, como la cirrosis biliar primaria, y en entidades sistémicas de base autoinmune.

Un 30% de niños presentan anti-Sm, la mitad como único marcador serológico y la otra mitad junto con ANA. Se dirigen frente a componentes del músculo liso y, en el riñón de modelo murino, son detectables por inmunofluorescencia en las paredes arteriolares (V), el glomérulo (G) y los túbulos de la nefrona (T). El patrón V es inespecífico, pero el VG y VGT son muy sugestivos de enfermedad autoinmune hepática.

La presencia de anti-LKM1 y/o de anti-LC1 definen la HAI tipo 2. Se pueden encontrar de forma conjunta (32% de los pacientes), aunque los anti-LC1 son el único marcador en un 10-15% de los casos. Los anti-LKM1 muestran reactividad frente al túbulo proximal de la nefrona y frente a dianas moleculares del citosol del hepatocito. También se pueden encontrar en la infección crónica por VHC. La presencia de alguno de los dos indica peor pronóstico porque aumentan el riesgo de autoinmunidad extrahepática, de más citolisis hepática y de progresión más rápida hacia la cirrosis.

Otros autoanticuerpos

Los anticuerpos anti-SLA/LP (frente a antígeno soluble hepático/antígeno hepato-pancreático) son infrecuentes, pero altamente específicos de HAI. También suelen encontrarse en formas más graves de la enfermedad. Al igual que los pANCA, que también apoyan el diagnóstico de HAI, pueden ser útiles para reclasificar a pacientes diagnosticados inicialmente como hepatitis criptogénica. Además, en algunos pacientes pueden encontrarse anti-ASGPR (en la mayoría de los casos coexistiendo con anticuerpos convencionales), que se dirigen a antígenos específicos hepáticos y su presencia se correlaciona con la actividad histológica.

Anatomía patológica

La hepatitis de interfase es el hallazgo histológico típico de la hepatitis autoinmune, si bien no es exclusivo de la misma. Consiste en una infiltración densa de la placa limitante compuesta de linfocitos y, característicamente, células plasmáticas (aunque pueden encontrarse en número variable) que invade eventualmente el parénquima adyacente. En las formas de presentación aguda y durante los brotes de la enfermedad se puede encontrar una hepatitis panlobular con necrosis en puente, mientras que en el fallo hepático agudo el daño histológico predominante asienta sobre el área centrolobulillar, habitualmente con necrosis masiva y colapso multilobular. Otros datos de la anatomía patológica sugestivos de HAI son la emperiopolesis, la acumulación de gotitas hialinas en las células de Kupffer y la formación de hepatocitos en roseta, que se encuentran en pocos casos, pero aportan más evidencia a favor del diagnóstico que, incluso, la hepatitis de interfase. Si el daño en los conductillos biliares es llamativo e importante, cabría descartar que no se trate de una CEA.

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la enfermedad hepática autoinmune se basa en la combinación de una serie de datos de naturaleza clínica, bioquímica, inmunológica, histológica y de imagen, así como la exclusión de hepatopatías prevalentes con las que comparte carac-

terísticas serológicas y de anatomía patológica. De hecho, la biopsia hepática es necesaria para confirmar el diagnóstico y también para evaluar la gravedad del daño tisular. Se ha propuesto una serie de criterios diagnósticos de la HAI para asegurar la reproducibilidad en investigación clínica. Sin embargo, no tienen en cuenta que los casos pediátricos tienden a exhibir títulos más bajos de anticuerpos, no es infrecuente que se presenten sin hipergammaglobulinemia, conviene descartar siempre el solapamiento con colangitis esclerosante mediante pruebas de imagen de la vía biliar y el diagnóstico diferencial debe de hacerse con un grupo de enfermedades distinto al de los adultos. Por ello, la ESPGHAN ha publicado recientemente un sistema diagnóstico por puntos adaptado a la enfermedad hepática autoinmune de la infancia (Tabla I). La principal limitación de los criterios diagnósticos es la dificultad para clasificar correctamente las HAI seronegativas. Además, al igual que las HAI tipo 1 y 2, un 20% pueden no tener elevación de IgG, lo que dificultaría más todavía alcanzar la puntuación de HAI probable. En estos casos, la respuesta favorable al tratamiento confirmaría el diagnóstico. Se ha descrito que es frecuente que cursen con anemia aplásica, trombocitopenia periférica y/o neutropenia. Conviene sospecharla en niños con hepatitis de origen incierto, con estos datos en el análisis de sangre y una vez descartadas otras etiologías (fundamentalmente la enfermedad de Wilson).

Diagnóstico diferencial

En los casos de enfermedad hepática autoinmune con presentación aguda o como fallo hepático agudo, hay que descartar la hepatitis por virus A, que también puede cursar con elevación de gammaglobulinas y presencia de ANA y/o anti-Sm (si bien se encuentra a títulos más bajos y sin especificidad antiactina). La hepatitis crónica por virus B o C debe excluirse siempre, aunque suelen ser niños asintomáticos, con datos bioquímicos poco llamativos y, habitualmente, sin autoanticuerpos o con títulos bajos. La coexistencia de disfunción hepática y anemia hemolítica puede indicar una enfermedad de Wilson, en cuyo caso se recomienda medir los niveles séricos de ceruloplasmina, determinar la concentración de cobre intrahepático y solicitar genética específica si procede. De todos modos, la HAI puede asociarse también a anemia hemolítica, en cuyo caso será Coombs positiva. Asimismo, en todo paciente con hipertransaminasemia se aconseja solicitar también niveles de α_1-antitripsina y fenotipo para descartar esta entidad. El diagnóstico diferencial con la colangitis esclerosante o con un síndrome de solapamiento puede ser particularmente difícil si no se dispone de una colangiografía (por endoscopia o por colangiorresonancia magnética). De hecho, los criterios diagnósticos clásicos no permiten diferenciar entre una HAI pura y un síndrome de solapamiento. Por este motivo, los nuevos criterios diagnósticos abogan por la obligatoriedad de practicar una colangiografía a todo paciente con sospecha de hepatopatía autoinmune. Finalmente, siempre debe descartarse mediante una buena anamnesis la exposición a tóxicos o fármacos con potencial de lesión hepatocelular.

TRATAMIENTO

Una de las características principales de la HAI es que la gran mayoría de los casos responde satisfactoriamente a la terapia inmunosupresora. Tanto es así que muchos autores consideran que, si no hay respuesta al tratamiento, el primer paso

TABLA I. Propuesta de criterios diagnósticos para la enfermedad hepática autoinmune pediátrica.

Parámetro	Punto de corte	Puntos	
		Hepatitis autoinmune	Colangitis esclerosante autoinmune
ANA y/o anti-SM[1,2]	≥ 1:20 ≥ 1:80	+1 +2	+1 +2
Anti-LKM1[1,2]	≥ 1:10 ≥ 1:80	+1 +2	+1 +1
Anti-LC1[1]	Positivo	+2	+1
Anti-SLA[1]	Positivo	+2	+2
pANCA atípicos	Positivo	+1	+2
IgG	> LSN > 1,2 × LSN	+1 +2	+1 +2
Histopatología hepática[3]	Compatible con HAI Típica de HAI	+1 +2	+1 +2
Ausencia de hepatitis vírica (VHA, VHB, VHE, VEB), EHNA, enfermedad de Wilson y hepatitis tóxica	Sí	+2	+2
Autoinmunidad extrahepática	Sí	+1	+1
Antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes	Sí	+1	+1
Colangiografía	Normal Anormal	+2 -2	-2 +2

LSN: límite superior de la normalidad; HAI: hepatitis autoinmune; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHE: virus de la hepatitis E; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica.
[1]La suma de puntos por la presencia de los autoanticuerpos señalados no puede superar el máximo de 2. [2]Autoanticuerpos medidos por inmunofluorescencia indirecta sobre sustrato de modelo murino (riñón, hígado y estómago). [3]La característica histológica típica de la HAI es la presencia simultánea de los tres rasgos siguientes: hepatitis de interfase, infiltración linfocítica o linfoplasmocitaria en tractos portales con extensión hacia el lóbulo y formaciones de hepatocitos en roseta. Por su parte, una hepatitis crónica con infiltración linfocítica en ausencia de los tres rasgos considerados típicos representa una anatomía patológica compatible.
Traducido y modificado de: Mieli-Vergani G, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 66: 345-60.

Significado de la puntuación total

Hepatitis autoinmune		*Colangitis esclerosante autoinmune*	
≥ 8	*Enfermedad definitiva*	*≥ 8*	*Enfermedad definitiva*
≥ 7	*Enfermedad probable*	*≥ 7*	*Enfermedad probable*

sería considerar un diagnóstico alternativo. Es importante diferenciar entre dos situaciones: inducción a la remisión y tratamiento del brote. La primera se define como la normalización de transaminasas y de los niveles de IgG y títulos indetectables o muy bajos de autoanticuerpos (ANA y anti-Sm < 1:20; anti-LKM y anti-LC1 < 1:10)

al menos durante seis meses. La tasa de remisión en edad pediátrica es buena, con normalización de las transaminasas a los 6-9 meses en el 60-90% de los casos, pero hasta un 20% requerirán terapias de segunda línea para alcanzar este objetivo. El brote se refleja con un aumento de transaminasas, después de alcanzar la remisión, y ocurre hasta en el 40% de los casos.

Para la inducción a la remisión el tratamiento consiste en la combinación de prednisolona o prednisona (dosis: 2 mg/kg/día, máximo 60 mg/día) con azatioprina (dosis: 2-2,5 mg/kg/día). Con el descenso de las transaminasas, se irá reduciendo progresivamente la dosis de corticoide durante un periodo de unas 6-8 semanas hasta una dosis de mantenimiento de 2,5-5 mg/día (0,1-0,2 mg/kg/día). Lo más habitual es iniciar la azatioprina a las pocas semanas de haber iniciado los corticoides (dosis inicial: 0,5 mg/kg/día con aumento gradual), dado que permite diferenciar entre la posible hepatotoxicidad de la azatioprina y la ausencia de respuesta a los esteroides, aunque hay diferentes pautas de actuación publicadas según cada centro. Previamente al inicio del tratamiento, se recomienda evaluar el estado vacunal del paciente, realizar una prueba de tuberculina y medir los niveles de la tiopurin-metiltransferasa (TPMT) para prevenir la toxicidad de la azatioprina (un 0,3% de la población tiene actividad baja de la enzima).

Para el manejo de las recaídas, se aumentará de forma transitoria la dosis de prednisolona o prednisona (1 mg/kg/día), con posterior disminución progresiva tras evidenciar mejoría del perfil hepático, hasta llegar a la dosis de mantenimiento.

Se han propuesto tratamientos de segunda línea, tanto para los fallos de inducción a la remisión como para los casos con recaídas frecuentes. A pesar de ello, se aconseja prudencia a la hora de recomendar estos fármacos, dada la escasa bibliografía que existe en edad pediátrica. Según un metaanálisis publicado en 2017, el cual incluía 15 estudios con 76 pacientes pediátricos, en el orden de preferencia de estos fármacos estaría el micofenolato mofetil (MMF) en primer lugar, seguido de los inhibidores calcineurínicos, el rituximab y los antifactor de necrosis tumoral-α (anti-TNF-α).

- **Micofenolato mofetil:** es un antagonista de la síntesis de purinas. Su principio activo es el *ácido micofenólico.* Es el fármaco de elección para la inducción a la remisión en casos refractarios o en casos de intolerancia a la azatioprina, por su eficacia y perfil de seguridad. Su dosis es: 20-40 mg/kg/día o 600 mg/kg/m^2/12 horas (dosis máxima 2 g/día). El metaanálisis concluye que el MMF es la segunda opción más efectiva, por detrás de la ciclosporina A, pero con un perfil de seguridad mucho más favorable que esta.
- **Ciclosporina A:** es un inhibidor calcineurínico con una potente acción inmunosupresora. Ha demostrado ser efectivo, pero dados sus efectos secundarios, mayoritariamente estéticos, no sería el de elección para la segunda línea terapéutica.
- **Tacrolimus:** es un fármaco con acción inmunosupresora más potente que los ciclosporina A. Existe poca experiencia en adultos y las publicaciones pediátricas se basan en casos aislados.
- **Rituximab:** es un anticuerpo monoclonal antilinfocito B. Su uso en niños con HAI es anecdótico.
- **Infliximab:** es un potente inmunomodulador anti-TNF-α, muy efectivo para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Su eficacia en la hepatopatía

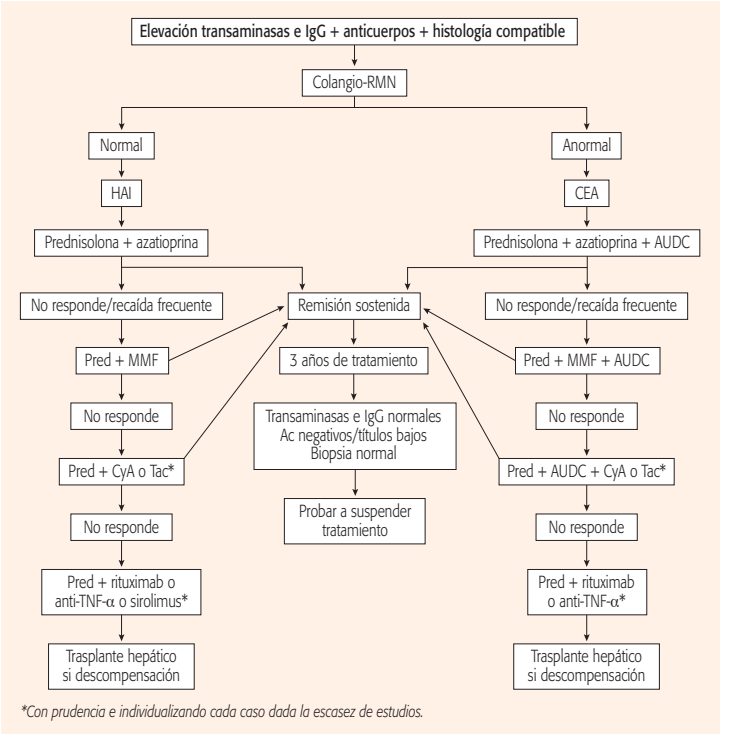


FIGURA 1. Algoritmo terapéutico para la enfermedad hepática autoinmune pediátrica. *(Modificado de: Mieli-Vergani G, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 66: 345-60).*

autoinmune todavía tiene que demostrarse. Se han reportado casos, tanto en adultos como en niños, con respuestas favorables aunque, contradictoriamente, también existen publicaciones sobre su potencial hepatotoxicidad o su inducción a la hepatopatía autoinmune.

- **Budesonida:** es un corticoide con un perfil de efectos secundarios bajo, dado su rápido clearance y su falta de acción glucocorticoidea. No estaría indicado en pacientes con cirrosis. Existen extensos ensayos clínicos en adultos comparando su eficacia con la prednisona (ambas en biterapia con azatioprina), con resultados que sugieren mayor efectividad de la budesonida y con menos efectos secundarios. Los escasos estudios realizados en pediatría no son tan esperanzadores, dado que no han podido demostrar mejor tasa de remisión ni mayor perfil de seguridad que el tratamiento estándar.

La Figura 1 incluye una propuesta de algoritmo terapéutico para las hepatopatías autoinmunes.

El trasplante hepático se reserva solo para casos refractarios. Cabe destacar que la hepatitis autoinmune *de novo* postrasplante hepático se da con más frecuencia en niños

(20%) que en adultos y tiene un carácter más agresivo. Su diagnóstico y tratamiento no difiere de la HAI convencional, aunque su gravedad y el índice de complicaciones son claramente superiores.

SÍNDROME DE SOLAPAMIENTO

En ocasiones, los niños con criterios de HAI presentan una enfermedad de la vía biliar análoga a la que se describe en la colangitis esclerosante primaria. Al síndrome de solapamiento entre estas dos entidades se le denomina CEA. Efectivamente, los criterios clásicos que se emplean en adultos no permiten diferenciar entre HAI y CEA porque suelen clasificar como HAI estas dos condiciones. Cuando se han practicado colangiografías de forma sistemática a niños con criterios de HAI, se ha observado que la CEA puede llegar a ser tan prevalente como la HAI de tipo 1.

La presencia de ictericia no es un síntoma que permita diferenciar estas dos entidades, aunque el prurito es más característico de la CEA. Además, los datos bioquímicos tampoco suelen ser relevantes para diferenciar la CEA de la HAI pura. De hecho, es posible que en fases iniciales ni tan siquiera existan marcadores de colestasis elevados, aunque ya haya afectación colangiográfica o histológica. A diferencia de la HAI, la CEA afecta por igual a varones y a mujeres y su asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal es superior (45% de los pacientes pediátricos con CEA frente al 20% de las HAI). En la CEA suele ser casi constante la presencia de ANA y/o anti-Sm, y también hipergammaglobulinemia a concentraciones llamativamente elevadas. Los pANCA atípicos están presentes en el 75% de las CEA, mientras que solo se encuentran en el 45% de las HAI tipo 1 y el 10% de las HAI tipo 2. Todos estos elementos están contemplados en la nueva propuesta de criterios de la ESPGHAN para la enfermedad hepática autoinmune, que obliga a practicar una prueba de imagen de la vía biliar para identificar las CEA. La presencia de estrecheces y dilataciones en la vía biliar intrahepática es el dato típico, y su hallazgo es relevante a efectos pronósticos y de manejo. En la CEA, el tratamiento con inmunosupresores e inmunomoduladores reduce o hace desaparecer la inflamación del parénquima hepático, con la consiguiente normalización de los parámetros bioquímicos y de la serología, que habitualmente se mantienen a medio-largo plazo (89% de inducciones exitosas a la remisión bioquímica y tasa de recaída durante el mantenimiento del 45 frente al 42% de las HAI tipo 1 y el 46% de las HAI tipo 2). Sin embargo, la afectación de los canalículos y conductos biliares progresa a pesar de los fármacos en un 50% de los pacientes, especialmente en aquellos con una enfermedad inflamatoria intestinal mal controlada.

Se recomienda que los pacientes con CEA reciban, además del tratamiento estándar de la HAI, ácido ursodesoxicólico (UDCA) a dosis de 15 mg/kg/día (dosis superiores pueden tener un efecto perjudicial a largo plazo). A pesar de ello, existen estudios contradictorios sobre la eficacia real del UDCA en esta enfermedad. Tanto es así que hay autores que sugieren pararlo a los tres meses de su inicio si no se ha visto respuesta. En la colangitis esclerosante primaria, la vancomicina ha demostrado ser eficaz en los adultos, con resultados también favorables en los escasos artículos pediátricos. Quedaría por demostrar si su uso puede extrapolarse a la CEA.

Respecto a la enfermedad inflamatoria intestinal asociada a la CEA, se ha propuesto que en realidad se trata de una entidad diferente a la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn clásicas, en la que predomina una colitis derecha con preservación rectal (*rectal sparing*) y afectación yeyunoileal en la cápsula endoscópica. Debido a la alta probabilidad de la asociación, y a las implicaciones pronósticas y de tratamiento, es conveniente realizar una colonoscopia al diagnóstico de la CEA incluso en pacientes sin clínica digestiva. De la misma manera, debe pensarse en el estudio de la CEA en aquellos niños diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal y que presenten una disfunción hepática, aun en ausencia de síntomas.

PRONÓSTICO

Con el tratamiento convencional, en la mayoría de las hepatopatías autoinmunes se consigue frenar la inflamación del parénquima hepático y normalizar los parámetros bioquímicos de citolisis (97% de las HAI tipo 1, 87% de las HAI tipo 2 y 89% de las CEA). Aun así, poco más del 40% de los niños con estas condiciones acaban presentando algún brote durante el seguimiento, especialmente por mala adherencia al tratamiento de mantenimiento, a la que son especialmente susceptibles los adolescentes.

En las formas juveniles de las hepatopatías autoinmunes, a diferencia del manejo en población adulta, muy raramente se consigue interrumpir el tratamiento. Se contemplan una serie de requisitos muy estrictos para intentarlo, que pasan por, como mínimo, haber estado bajo control médico durante tres años, el último de los cuales debe de haber cursado enteramente con transaminasas e IgG dentro de rango normal y títulos de autoanticuerpos negativos, o como mucho ANA y/o anti-Sm 1:20 (todo ello con comprobaciones analíticas cada tres meses). Además, se requiere una biopsia hepática sin actividad histológica, dado que la existencia de cambios inflamatorios residuales a pesar de la normalidad analítica predice con fiabilidad la aparición de un brote si se interrumpe la medicación. Incluso bajo estas circunstancias, solo en el 20% de las HAI tipo 1 no es necesario reintroducir fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores. No obstante, se trata del perfil de hepatopatía autoinmune con mejor pronóstico en este sentido, porque la HAI tipo 2 tiende a recurrir siempre si se interrumpe la medicación y la CEA hace lo propio en el 95% de los casos.

Un 6-14% de las HAI acaban necesitando trasplante hepático en algún momento de su evolución, la mayoría indicado por fallo hepático agudo y/o refractariedad al tratamiento médico, mientras que esta proporción se eleva al 27% en el caso de las CEA. A pesar de ello, tanto la HAI como la CEA pueden aparecer *de novo* sobre tejido hepático trasplantado. La tasa de recurrencia postrasplante en las HAI es baja, del 0-20%. Sin embargo, en el caso de las CEA, especialmente aquellas asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal con mal control, puede llegar a ser del 71%.

RESUMEN

La incidencia de las hepatopatías autoinmunes está aumentando en los últimos años. Son un grupo de enfermedades inflamatorias hepáticas producidas por factores inmunogenéticos y ambientales. Suelen tener un curso crónico, pudiendo asociar brotes de actividad inflamatoria que generan daño hepatocitario, y se caracterizan por tener un

curso más agresivo durante la infancia que en la edad adulta. En la edad pediátrica, las más frecuentes son la hepatitis autoinmune (HAI), la colangitis esclerosante autoinmune (CEA) y la HAI *de novo* postrasplante hepático. La HAI se clasifica en dos tipos según los anticuerpos que presente: tipo 1 (anti-Sm y/o ANA) y tipo 2 (anti-LKM y/o anti-LC-1). La CEA tiene similitudes serológicas e histológicas con la HAI, pero añade daño en la vía biliar. El diagnóstico se basa en la combinación de aspectos clínicos, analíticos, serológicos, radiológicos e histológicos. Los niños suelen presentar peculiaridades que dificultan la aplicabilidad de los *scores* validados en adultos, motivo por el cual se han propuesto nuevos *scores* para este grupo de edad. Dada la mayor presencia de síndrome de solapamiento se aconseja realizar colangiografía a todos los pacientes. Un tratamiento inmunosupresor precoz y apropiado, formado por la combinación entre corticoides y azatioprina, suele llevar a la remisión a la mayoría de las HAI, si bien es verdad que en el caso de la CEA hasta un 50% puede progresar a hepatopatía terminal. Existen pocas publicaciones respecto a las terapias de segunda línea en los casos refractarios, siendo el micofenolato mofetil el que se consideraría en primer lugar. Se puede plantear parar el tratamiento en casos seleccionados, nunca antes de los 2-3 años de haberlo iniciado y siempre que hayan mantenido niveles normales de transaminasas y de IgG, y unos anticuerpos negativos o débilmente positivos durante al menos un año.

BIBLIOGRAFÍA

- Deneau M, Book LS, Guthery SL, Jensen MK. Outcome after discontinuation of immunosuppression in children with autoimmune hepatitis: a population-based study. J Pediatr. 2014; 164: 714-9.
- Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. Hepatology. 2001; 33: 544-53.
- Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Update on autoimmune hepatitis. J Clin Transl Hepatol. 2015; 3: 42-52.
- Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 66(2): 345-60.
  Documento de posicionamiento más reciente del grupo de expertos del comité de Hepatología de la ESPGHAN. Hace un amplio repaso a este grupo de enfermedades, aportando recomendaciones útiles sobre el manejo diagnóstico-terapéutico de estos pacientes y describiendo características típicas que permiten mejorar su entendimiento.
- Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH? Semin Liver Dis. 2009; 29(3): 297-306.
  Interesante artículo que se centra en describir las amplias diferencias que existen entre la hepatitis autoinmune que debutan en edad pediátrica y en el adulto.
- Trivedi PJ, Hubscher SG, Heneghans M, Gleeson D, Hirschfield GM. Grand round: Autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2019; 70: 773-84.
- Zizzo AN, Valentino PL, Shah PS, Kamath BM. Second-line agents in pediatric patients with autoimmune hepatitis: a systematic review and meta-analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 65: 6-15.

Enfermedad hepática aloinmune gestacional 33

J. Quintero Bernabeu, R. Simó Jordá

FISIOPATOLOGÍA

La enfermedad hepática aloinmune gestacional (GALD, de las siglas en inglés *Gestational Alloinmune Liver Disease*), previamente conocida como hemocromatosis neonatal (HN), es la causa más frecuente de fallo hepático agudo en el periodo neonatal, con una incidencia aproximada de 1/3.000 recién nacidos vivos. Se caracteriza por un daño hepático grave, acompañado de un depósito de hierro, tanto en el hígado como en otros tejidos, preservando el sistema retículo-endotelial.

Hasta hace poco se desconocía su fisiopatología, aunque se remarcaban sus similitudes histológicas con la hemocromatosis hereditaria del adulto, de la cual adoptaba el nombre. Se presentaba en forma de fallo hepático de inicio a las pocas horas de vida, teniendo una elevada tasa de recurrencia en embarazos sucesivos. El diagnóstico se establecía mayoritariamente *post mortem*, motivo por el que no se planteaba aplicar un posible tratamiento efectivo. Sin embargo, el patrón inusual de recurrencia en embarazos posteriores no podía justificarse por mecanismos de herencia genética y llevó a los investigadores a buscar otros mecanismos etiológicos.

La hipótesis sobre la fisiopatología de la entidad ha sufrido múltiples modificaciones en los últimos años, postulándose recientemente un posible origen aloinmune que podría explicar hasta el 95% de los casos de GALD.

Esta nueva hipótesis aloinmune ha abierto un abanico de posibilidades en relación al diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, así como en la prevención de la recurrencia en embarazos sucesivos, cambiando el pronóstico de dicha entidad.

El principio de aloinmunidad gestacional implica la exposición de una mujer a un antígeno fetal que no reconoce como propio, lo que resulta en la sensibilización y la producción de inmunoglobulinas específicas de la clase IgG. Los anticuerpos maternos de la clase IgG (y solo IgG) se transportan activamente a través de la placenta hacia el feto desde aproximadamente la semana 12 de gestación, cuando FcRn (la chaperona IgG) se expresa por primera vez.

A pesar de que se desconoce el antígeno exacto sobre el cual se produce la lesión aloinmune en la GALD, la evidencia sugiere que este se expresa temprano en el desarrollo embriológico por hepatocitos inmaduros o "nacientes", poco después de su diferenciación desde hepatoblastos bipotentes. Posiblemente este antígeno dejaría de expresarse en los hepatocitos maduros (ya sea porque desaparece o porque está altamente "secuestrado" en el interior de los hepatocitos).

En cualquier caso, la falta de exposición del antígeno al sistema inmune materno haría perder la tolerancia al mismo, induciendo la aparición de aloanticuerpos. Solamente las madres que hayan perdido la tolerancia a estos antígenos desarrollarán la enfermedad. Esto puede explicar por qué pocas mujeres se ven afectadas, a pesar de que probablemente todas estén expuestas.

Normalmente, las células bipotentes se diferencian en hepatocitos maduros que proporcionan retroalimentación negativa para las señales de proliferación celular. En la GALD que se expresa fenotípicamente como una HN (HN-GALD), los aloanticuerpos producirían una grave lesión de los hepatocitos inmaduros que no llegarían a diferenciarse. El resultado final sería una reducción de la cantidad de células hepáticas maduras y a su vez una pérdida de las señales de inhibición de proliferación celular. Esto provocaría un aumento compensatorio en las vías de desarrollo biliar caracterizadas por tubulogénesis parenquimatosa y fibrosis hepática.

Para entender la expresión fenotípica de la GALD como HN hay que entender la función de dos proteínas, la ferroportina y la hepcidina. La ferroportina se encarga del flujo transplacentario de hierro, siendo la hepcidina una proteína de síntesis hepática que ejerce un efecto regulador negativo sobre la ferroportina. Por tanto, un insulto hepático en el periodo fetal produciría una alteración en la síntesis de hepcidina, ocasionando secundariamente un defecto en la inhibición de la ferroportina y en consecuencia un posterior acúmulo de hierro y al fenotipo HN.

Así, actualmente se entiende que la enfermedad es una entidad aloinmune, por lo que se le ha cambiado el nombre a enfermedad hepática aloinmune gestacional, siendo la hemocromatosis neonatal un fenotipo de dicha enfermedad y no una enfermedad *per se.*

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Podemos encontrar dos presentaciones clínicas diferentes:

1. **Prenatal o durante la gestación:** retraso de crecimiento intrauterino, edema placentario, oligohidramnios, hidrops fetal, hepatomegalia, ascitis, prematuridad e incluso muerte fetal a partir del segundo trimestre de gestación son las formas de presentación clínica más frecuentes prenatales.
2. **Posnatal o en el recién nacido:** ante un recién nacido con insuficiencia hepática aguda deberemos actuar con precisión y establecer un diagnóstico diferencial rápido. El cuadro clínico característico será un recién nacido con insuficiencia hepática, hipoglucemia en grado variable y coagulopatía grave. Puede acompañar ictericia colestática con hepatomegalia y en casos graves fallo multiorgánico.

   Estos síntomas son compartidos por otras entidades (Tabla I) que deberán ser investigadas y con las que deberemos plantearnos el diagnóstico diferencial con la GALD, ya que esta es la forma de presentación posnatal clásica en las primeras horas de vida (Tabla I).

   En algunas series publicadas la forma de presentación es mucho más variable, y aunque todos los casos publicados comparten los síntomas guía arriba mencionados, muchos de ellos presentan además una clínica inicial más inespecífica, como insuficiencia pancreática, ictericia, colestasis, *shock* refractario o insuficiencia renal. En ocasiones se puede observar la presencia de ductus arterioso persistente, aunque el motivo de tal asociación no está bien definido.

   A nivel de laboratorio hallaremos datos propios de fallo hepático: prolongación de los tiempos de hemostasia, fibrinógeno disminuido, hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia (> 30 mg/dl) asociados a datos de alteración del metabolismo del hierro: ferritina elevada (800-10.000 ng/ml) y saturación de transferrina > 95%.

TABLA I. Etiología y frecuencia fallo hepático RN (0-90 días).

	Porcentaje
Metabólicas: - Galactosemia - Mitocondriales - Tirosinemia - Niemann-Pick tipo C - Trastorno ciclo urea	19%
Hepatitis fetal aloinmunitaria	14%
Virales: - Herpes simple - Enterovirus - CMV	16%
Otras	13%
Indeterminada	10%
Total	**100%**

Tomado de: Costaguta A, Álvarez F. Arch Argent Pediatr. 2012; 110(3): 237-43.

TABLA II. Principales datos que hacen sospechar la enfermedad en el recién nacido.

- Tiempo de protrombina prolongado
- Hipoglucemia
- Hiperbilirrubinemia (a predominio de la conjugada)
- Alfa-fetoproteína muy elevada (> 80.000 ng/ml)*
- Ferritina sérica elevada (> 800 ng/ml)*
- Aminotransferasas normales o poco elevadas*
- Hipersaturación de la transferrina (> 70%)*
- Antecedentes obstétricos (abortos recurrentes, oligohidramnios)*
- Antecedentes de hermanos fallecidos en periodo neonatal con signos de hepatopatía*

**Muy fuerte asociación con el diagnóstico.*
Tomado de: Costaguta A, Álvarez F. Arch Argent Pediatr. 2012; 110(3): 237-43.

La hiperbilirrubinemia es producida por alteración en la conjugación y excreción de bilirrubina y al aumento de hemólisis intravascular.

Las cifras de aminotransferasas se encuentran a menudo poco elevadas (en algunas series incluso normales o bajas), probablemente por disminución de tejido hepatocitario. La mayoría de los pacientes presentan una alfa-fetoproteína elevada (> 100.000), trombopenia moderada-grave (< 50.000), hipoglucemia (por depósitos bajos de glucógeno) y anemia secundaria a eritropopyesis hepática limitada, defectos adquiridos de la membrana del eritrocito, hipotransferrinemia y bajo nivel de eritropoyetina (Tabla II).

Marcadores de disfunción renal, así como asociados a complicaciones infecciosas, pueden ser hallazgos comunes.

La ecografía abdominal no siempre muestra cambios específicos en primeras horas o días, siendo la RMN específica para la detección de depósito de hierro en hígado y páncreas (Tabla II).

DIAGNÓSTICO

LA HN-GALD debe sospecharse en todos los casos de óbito fetal de causa desconocida y de fallo hepático agudo neonatal. A pesar de que en algunas ocasiones su diagnóstico de certeza es dificultoso, es importante llegar a él con el objetivo de iniciar un tratamiento efectivo lo antes posible. En los casos de óbito fetal de causa desconocida, es igualmente muy importante descartar HN-GALD para poder prevenir la recurrencia familiar.

Actualmente está bien aceptado que la GALD es la causa principal de la HN y que HN es el fenotipo principal de lesión hepática fetal debido a GALD. Por este motivo, el diagnóstico de GALD se debe basar en la presencia de siderosis extrahepática. El hierro extrahepático se puede poner de manifiesto mediante pruebas histológicas y radiológicas.

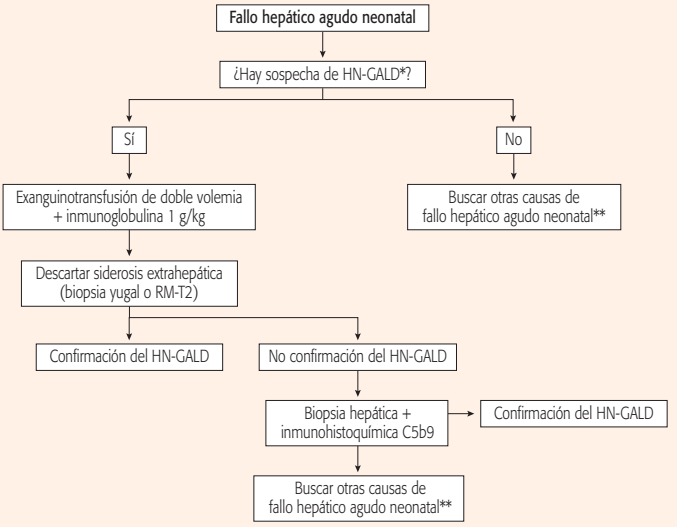
Histología

- **Biopsia hepática:** la presencia de siderosis hepática es inespecífica y puede observarse en muchas hepatopatías neonatales. Además, el hígado de un neonato sano contiene suficiente hierro como para poder ser teñido y observarse mediante técnicas específicas (Perl's o *Prussian Blue*). A pesar de ello, su distribución es muy diferente a ojos de un anatomopatólogo experto. Mientras en la HN se distribuye en gránulos gruesos, en pacientes sanos su distribución es mucho más difuminada. Por otro lado, la ausencia de hierro hepático tampoco excluye completamente la enfermedad.

  En aquellos pacientes con HN-GALD a los que se realiza la biopsia hepática, se puede observar una fibrosis hepática grave/cirrosis, así como una práctica ausencia de hepatocitos viables. Los hepatocitos residuales suelen presentar transformación gigantocelular o pseudoacinar con tapones de bilis.

  Debido a la inespecificidad de los hallazgos histológicos en la biopsia hepática, no se recomienda su realización rutinaria para el diagnóstico de la HN-GALD.

  En un porcentaje pequeño de casos, el fenotipo de HN no es debido a una causa aloinmune. En aquellos casos en que se sospeche dicha situación, o cuando la siderosis extrahepática no haya podido ser evidenciada y se siga teniendo una alta sospecha clínica/analítica de HN-GALD, la biopsia hepática podría estar indicada. En este caso, la hematoxilina-eosina y las tinciones de Perl's o *Prussian Blue* tendrían una utilidad relativa. El principal interés de la biopsia hepática sería determinar mediante técnicas de inmunohistoquímica la presencia del complejo C5b-9. La positividad del complejo C5b-9 en el hígado indica la activación de la fase terminal de la cascada del complemento en la membrana del hepatocito, que suele presentarse con una expresividad muy superior a la observada en otras enfermedades hepáticas neonatales, apoyando el diagnóstico de GALD.



**Sospecha de HN-GALD: coagulopatía grave, transaminasas normales o poco elevadas, ferritina > 500 ng/ml y saturación de transferrina > 90-95%.*
***Las causas más frecuentes de fallo hepático agudo neonatal: virus, galactosemia, tirosinemia, enfermedades mitocondriales, síndrome hemofagocítico e hipoxia-isquemia.*

FIGURA 1. Esquema diagnóstico-terapéutico de la HN-GALD.

- **Biopsia de mucosa yugal:** la determinación de siderosis extrahepática puede ser realizada mediante biopsia de mucosa yugal. Dicha muestra debe contener glándulas salivales y se deben realizar tinciones Perl's o *Prussian Blue* para demostrar la presencia de hierro. Cualquier determinación de hierro en las glándulas salivales es patológica.

Pruebas de imagen

- **Ecografía prenatal:** en las ecografías prenatales se pueden encontrar alteraciones a partir de la semana 18, cuando el paso de anticuerpos transplacentarios empieza a ser más marcado. Como manifestación inespecífica de la HN-GALD, los fetos pueden presentar un retraso de crecimiento uterino, siendo más frecuente la presencia de parto prematuro. Estos hechos ponen de manifiesto la importante afectación del feto durante su desarrollo debido a la HN-GALD. Otros signos objetivables en las ecografías prenatales típicos de la HN-GALD son la presencia de hidrops fetal, hepatomegalia o ascitis.
- **Resonancia magnética:** aparte de la biopsia de mucosa yugal, otra manera para demostrar la siderosis extrahepática en neonatos es mediante el uso de resonancia magnética. Las imágenes obtenidas en T2 pueden ayudar a demostrar la acumulación de hierro hepático y extrahepático (principalmente en páncreas, corazón y glándulas suprarrenales). En T2, los órganos con siderosis tienen menor intensidad

de señal que el bazo (tejido de referencia). La resonancia magnética fetal también puede ser útil para documentar la sobrecarga hepática de hierro prenatalmente.

- **Ecografía abdominal:** la ecografía abdominal suele ser inespecífica. Es frecuente encontrar una importante hepato-esplenomegalia con ascitis grave. Como ya se ha comentado, a pesar de que no se ha encontrado relación fisiopatológica, la gran mayoría de pacientes con HN-GALD presentan un ductus venoso permeable.

TRATAMIENTO

Tradicionalmente el tratamiento de la HN-GALD se basaba en un cocktail antioxidante que intentaba disminuir la lesión oxidativa producida por el acúmulo de hierro intra y extrahepático. Desafortunadamente, el éxito del tratamiento era muy pobre (aproximadamente un 20%), requiriendo trasplante hepático en las primeras semanas de vida en la mayoría de casos para sobrevivir.

El descubrimiento de la teoría aloinmune como base fisiopatológica de la HN-GALD abrió la posibilidad de tratar a los pacientes con exanguinotransfusión y gammaglobulinas.

Por un lado, la exanguinotransfusión de dos volemias permite la eliminación de los aloanticuerpos maternos que puedan estar circulantes en la sangre del paciente y que son los causantes de la alteración en la producción de la hepcidina. Por otro lado, la administración de inmunoglobulinas inespecíficas a 1 g/kg bloquea la acción de los anticuerpos e interfiere la activación de la cascada del complemento. Utilizando este enfoque terapéutico, se han descrito tasas de éxito superiores al 75% sin necesidad de trasplante hepático. A pesar de ello, todos los estudios que se han realizado son series de casos con tratamientos no homogéneos. En algunos de los casos los pacientes no recibían exanguinotransfusión, en otros esta no era de doble volumen y en ocasiones se combinaba con el cocktail antioxidante. El hecho de que algunos pacientes demostraran buena evolución únicamente con inmunoglobulinas y sin necesidad de exanguinotransfusión ha hecho que haya autores que sugieran su exclusión del tratamiento.

Debido a la gravedad de los pacientes, el hecho de no tener otro tratamiento efectivo como comparador y a la relativa baja frecuencia de la enfermedad neonatal, parece poco factible proponer la realización de ensayos clínicos randomizados para comprobar la eficacia del tratamiento y/o los mejores esquemas terapéuticos.

Hay que tener en cuenta que la HN-GALD es una enfermedad que, a pesar de que puede dar la cara como un fallo hepático neonatal, la lesión ya se ha establecido durante semanas o meses en el periodo de desarrollo fetal. Estos pacientes suelen presentar fibrosis/cirrosis en el momento del diagnóstico, con una lesión hepatocelular muy grave. Hay que entender, por tanto, que el uso de exanguinotransfusión e inmunoglobulinas no tendrá un efecto inmediato. Este tratamiento sirve para evitar la perpetuación de la lesión, pero el hígado necesita de un tiempo necesario para regenerarse. De manera que no podemos esperar una mejora inmediata una vez iniciado el tratamiento, sino que esta se producirá como mínimo una semana después de su inicio. También es por este motivo que la terapia debe indicarse en el momento en que la HN-GALD sea sospechada, ya que, si se permite que la lesión se establezca, es posible que su magnitud sea tal que el hígado no tenga capacidad de recuperarse posteriormente.

A pesar de que no hay estudios suficientes que den soporte a esta actuación, en el caso de no presentar mejora clínica/analítica a las dos semanas de la primera infusión, hay autores que sugieren la realización de una segunda exanguinotransfusión y/o la reinfusión de inmunoglobulinas a 1 g/kg.

Teniendo en cuenta la situación clínica de los pacientes y la relativa dificultad que entraña el diagnóstico de la enfermedad (especialmente si la biopsia de mucosa es negativa o no se obtiene muestra de glándulas salivales), nuestra recomendación sería realizar la exanguinotransfusión de doble volemia y posteriormente la infusión de 1 g/kg de inmunoglobulinas inespecíficas en el momento que exista sospecha de la enfermedad (aun sin tener confirmación de ella).

PREVENCIÓN

Como ya se ha descrito anteriormente, la GALD se ha descrito recientemente dentro de la familia de trastornos aloinmunes maternofetales. Estos trastornos se caracterizan por una lesión de los tejidos fetales mediada por anticuerpos IgG específicos que pasan desde la madre al feto. Estos aloanticuerpos se generan por una sensibilización del sistema inmunitario materno a algún antígeno fetal no reconocido como propio por la madre. En el caso de la GALD, los aloanticuerpos aparentemente se dirigen contra el hígado fetal. A pesar de que el antígeno específico del hígado fetal aún no ha sido identificado, parece expresarse específicamente en los hepatocitos en desarrollo.

De acuerdo con un mecanismo aloinmune gestacional, la GALD presenta una elevada tasa de recurrencia en embarazos posteriores (estimada entre el 67 y el 92%). En otras enfermedades gestacionales de origen aloinmune se ha demostrado que la terapia prenatal con inmunoglobulina inespecífica intravenosa mejora su pronóstico. Bajo estas premisas, se inició el tratamiento con inmunoglobulinas inespecíficas semanales a aquellas gestantes cuyos anteriores descendientes hubieran sido diagnosticados de GALD. Inicialmente se indicó la infusión semanal a partir de la semana 18 de embarazo, ya que se consideró que el paso transplacentario de aloanticuerpos era significativamente mayor a partir de ese momento. Los resultados iniciales fueron muy esperanzadores, presentando una supervivencia sin necesidad de tratamiento posnatal superior al 90%. De todas maneras, se objetivó que las muertes fetales se presentaban o en las primeras semanas de tratamiento o en las semanas previas a él, por lo que se justificó el inicio de la terapia preventiva de manera más precoz (en la semana 14 de embarazo).

En la actualidad se recomienda el uso de 1 g/kg de peso de la madre cada dos semanas desde la semana 14 a la 18. Posteriormente, 1 g/kg de peso semanalmente hasta como mínimo una semana antes del parto. No se recomienda aumentar la dosis con el aumento progresivo del peso de la madre durante el embarazo y mantener una dosis total máxima de 60 gramos semanales, con el objetivo de minimizar los posibles efectos secundarios.

Con este esquema terapéutico se ha podido demostrar no solo una disminución significativa de la recurrencia de GALD en los recién nacidos, sino también una reducción aparente en la tasa de muerte fetal.

RESUMEN

La enfermedad hepática aloinmune gestacional (GALD, de las siglas en inglés *Gestational Alloinmune Liver Disease*) es la causa más frecuente de fallo hepático agudo en el periodo neonatal y una de las causas más frecuentes de óbito fetal. Fenotípicamente la GALD suele presentarse como una hemocromatosis neonatal, con insuficiencia hepática aguda grave, acompañada de un depósito de hierro en el hígado y en tejido extrahepático, preservando el sistema retículo-endotelial. Actualmente se acepta la teoría aloinmune como la base etiológica de la entidad. En ella habría un paso transplacentario de aloanticuerpos de la madre dirigidos a un antígeno del hígado fetal. El resultado final sería una reducción de la cantidad de células hepáticas maduras, que provocaría un aumento compensatorio en las vías de desarrollo biliar caracterizadas por tubulogénesis parenquimatosa y fibrosis hepática. El diagnóstico se basará en la objetivación de hierro en el tejido extrahepático. Se puede realizar mediante biopsia de mucosa yugal e identificación del hierro en glándulas salivales menores (tinción de Perl's o *Prussian blue*) o con una resonancia magnética, que en T2 pondrá de manifiesto la siderosis extrahepática (principalmente en páncreas, corazón y glándulas suprarrenales). El tratamiento se basará en la exanguinotransfusión de dos volemias y la infusión de inmunoglobulinas inespecíficas intravenosas a 1 g/kg de peso. Este tratamiento se debería instaurar en cuanto se tenga la sospecha diagnóstica (aunque no esté confirmada) y se debe esperar como mínimo una o dos semanas para poder ver respuesta terapéutica. De acuerdo al mecanismo aloinmune gestacional, la GALD presenta una elevada tasa de recurrencia en embarazos posteriores (estimada entre el 67 y el 92%). La infusión semanal a partir de la semana 18 de embarazo de inmunoglobulinas para bloquear el paso transplacentario de aloanticuerpos ha disminuido significativamente la recurrencia de la enfermedad en embarazos sucesivos.

BIBLIOGRAFÍA

- Debray F-G, de Halleux V, Guidi O, Detrembleur N, Gaillez S, Rausin L, et al. Neonatal liver cirrhosis without iron overload caused by gestational alloimmune liver disease. Pediatrics. 2012; 129(4): e1076-9.
- Dubruc E, Nadaud B, Ruchelli E, Heissat S, Baruteau J, Broué P, et al. Relevance of C5b9 immunostaining in the diagnosis of neonatal hemochromatosis. Pediatr Res. 2017; 81(5): 712-21.
- Fischer HS, Staufner C, Sallmon H, Henning S, Bührer C. Early Exchange Transfusion to Treat Neonates with Gestational Alloimmune Liver Disease - An 11-Year Cohort Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020; 70(4): 444-9.
- Heissat S, Collardeau-Frachon S, Baruteau J, Dubruc E, Bouvier R, Fabre M, et al. Neonatal hemochromatosis: diagnostic work-up based on a series of 56 cases of fetal death and neonatal liver failure. J Pediatr Gener. 2015; 166(1): 66-73.
- Ibrahim SH, Jonas MM, Taylor SA, Gutiérrez Sánchez LH, Wolf JL, Sundaram SS. Liver diseases in the perinatal period: interactions between mother and infant. Hepatology. 2020; 71(4): 1474-85.
  Artículo de revisión en el que se describen de manera clara los mecanismos fisiopatológicos por los que se desarrolla la enfermedad aloinmune gestacional.

- Rand EB, Karpen SJ, Kelly S, Mack CL, Malatack JJ, Sokol RJ, et al. Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. J Pediatr. 2009; 155(4): 566-71.
  Es el primer artículo que sugiere el uso de exanguinotransfusión e inmunoglobulinas como tratamiento de la enfermedad hepática aloinmune gestacional. En este trabajo se trataron 16 pacientes (13 con combinación de exanguinotransfusión e inmunoglobulinas y 3 solamente con inmunoglobulinas), de los cuales 12 sobrevivieron libres de trasplante hepático.
- Taylor SA, Kelly S, Alonso EM, Whitington PF. The effects of gestational alloimmune liver disease on fetal and infant morbidity and mortality. J Pediatr. 2018; 196: 123-8.e1.
- Lopriore E, Mearin ML, Oepkes D, Devlieger R, Whitington PF. Neonatal hemochromatosis: management, outcome, and prevention. Prenat Diagn. 2013; 33(13): 1221-5.
- Whitington PF. Gestational alloimmune liver disease and neonatal hemochromatosis. Semin Liver Dis. 2012; 32(4): 325-32.
- Whitington PF, Kelly S. Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. Pediatrics. 2008; 121: e1615-21.
  Es el primer artículo que sugiere el uso de inmunoglobulinas intravenosas en gestantes como tratamiento preventivo de la recurrencia de la hemocromatosis neonatal. En el artículo se tratan 48 mujeres (53 embarazos) a partir de la semana 18 con 1 g/kg de inmunoglobulinas inespecíficas. Las 53 gestaciones en riesgo resultaron en tres exitus y 52 bebés que nacieron asintomáticos. Los autores concluyen que la incidencia de hemocromatosis neonatal en embarazos de riesgo puede reducirse significativamente con el uso de inmunoglobulinas intravenosas durante la gestación.

Enfermedad de Wilson 34

A. de la Vega Bueno, J. Carnicer de la Pardina

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson (EW) es consecuencia de un trastorno del metabolismo del cobre y su depósito en el hígado, cerebro, riñón y otros órganos, en los que produce un efecto tóxico y una alteración de intensidad variable. Su herencia es autosómica recesiva y su prevalencia se estima aproximadamente en 1 por cada 30.000-50.000 habitantes, según las regiones. La incidencia de portadores heterocigotos es de aproximadamente 1 por cada 90 individuos.

La primera descripción data de 1912, ampliándose el conocimiento sobre esta enfermedad en los años siguientes, siendo en 1990 cuando se localiza el gen que se relaciona con la enfermedad en la región q del cromosoma 13 y posteriormente es identificado, designándole como *ATP7B*. Este gen codifica un transportador que se expresa fundamentalmente en los hepatocitos y cuya función principal es la de transporte transmembrana del cobre y su excreción hacia el canalículo biliar. Su ausencia produce el acúmulo de cobre en el hígado y el consiguiente daño celular. La proteína ATP7B también interviene en la incorporación del cobre a la ceruloplasmina para su secreción a la sangre y, por tanto, también estará disminuida, produciéndose aún mayor acúmulo del cobre hepatocitario. Algunas veces el cobre puede pasar al torrente sanguíneo y depositarse en otros órganos, sobre todo cerebro, riñón, hematíes y córnea.

FISIOPATOLOGÍA

El cobre es un nutriente esencial de la dieta; este metal facilita y permite la transferencia de electrones en muchas reacciones como la respiración mitocondrial, síntesis de melanina, metabolismo de la dopamina y del hierro, formación de tejido conectivo y otras. Esta facilidad para intervenir en reacciones de oxidación hace que en determinadas circunstancias puede producir daño celular.

El cobre de la dieta se absorbe en estómago y duodeno y es rápidamente transportado por la circulación venosa portal al hígado, que es el principal órgano que interviene en su homeostasis. La excreción biliar es el mecanismo de eliminación del cobre, y esta se incrementa si hay depósitos aumentados en los hepatocitos. Otra forma de regulación es disminuir la absorción intestinal, pero no es suficiente si falla la excreción biliar.

La absorción intestinal del cobre alimentario se realiza con la entrada en el enterocito (transportador CTR1) y paso a la sangre mediante el transportador ATP7A. Es absorbido un 10-50% del cobre alimentario, en sangre circula unido a albúmina y aminoácidos. En todas las células del organismo, con excepción del hígado, la eliminación del cobre en exceso tiene lugar por transportadores ATP7A hacia la circulación. En el hígado el sistema es diferente; la entrada mediante CTR1 es seguida de una vehiculación del cobre mediante chaperonas hacia las enzimas que lo precisan. Un transportador, ATP7B, está localizado en la red tras-Golgi y su función es transpor-

tar cobre a través de esa membrana subcelular desde el citoplasma al interior de las cisternas. Ese cobre es cedido a apoceruloplasmina y esta será secretada como holoceruloplasmina (contiene 6 moléculas de cobre) a la circulación sanguínea. La ceruloplasmina tiene una función esencial en el metabolismo del hierro y contiene el 95% del cobre del plasma. El cobre del citoplasma hepatocitario no utilizado queda fijado por metalotioneína y glutatión para evitar su acción oxidante. El cobre excesivo es eliminado por excrección biliar, en su mayor parte contenido en endosomas que se vierten al polo canalicular. La proteína ATP7B es esencial para el transporte del cobre excesivo al interior de los endosomas. Otra proteína (murr1) es necesaria para el movimiento de vesículas y excreción en la membrana canalicular.

La enfermedad de Wilson es causada por mutación en el cromosoma 13, en los dos alelos del gen *ATP7B*, que determina alteraciones en la función doble de la proteína ATP7B (cesión de cobre a la ceruloplasmina y eliminación biliar del exceso de cobre). Las mutaciones en el gen *ATP7B* pueden truncar la síntesis de la proteína, o alterar sitios clave para su función, su configuración terciaria o su localización dentro del hepatocito. Hasta la fecha se han descrito más de 500 mutaciones de diversos tipos (deleciones, inserciones, *missense, nonsense, splice site*). También se han identificado en la región 5′ no codificante. Hay una elevada tasa de individuos en los que no se identifican alteraciones en los 21 exones, y por eso se sospecha que otras mutaciones hasta ahora no identificadas se localicen en regiones reguladoras del gen.

El fracaso de función de ATP7B determina dos consecuencias, la principal es la retención de cobre en exceso dentro del hepatocito. Se origina un daño oxidativo en las organelas subcelulares, más precoz en las mitocondrias, que sufren trastornos en la cadena respiratoria y en la fosforilación oxidativa por el exceso de radicales libres; además, la síntesis de ceruloplasmina completa está disminuida y la proteína defectuosa en cobre (apoceruloplasmina) se detecta de forma incompleta por las técnicas habituales y tiene una vida media acortada, por lo que el nivel sérico es bajo. Los mecanismos para compensar el exceso de cobre son el descenso de su absorción intestinal y el aumento de fijación del metal en el citoplasma de manera no tóxica, incrementando la tasa de saturación en cobre de la metalotioneína.

El daño causado por el cobre en el hepatocito permite la salida de cobre a la circulación y aumenta en el suero la fracción de cobre libre y la llegada de cobre a otros tejidos, que son dañados. El tejido cerebral, y dentro de él los núcleos de la base, lenticular y putamen, son los más sensibles a la toxicidad oxidativa del cobre. El depósito de cobre en la membrana de Descemet corneal origina una imagen peculiar, el anillo de Kayser-Fleischer, normalmente visible solo mediante exploración con lámpara de hendidura y en los pacientes que ya tienen lesiones en los núcleos de la base. Además, el cobre libre sérico elevado origina manifestaciones de daño en las células tubulares renales, articulaciones y membrana del hematíe.

No se conocen bien los factores que influyen en la edad y síntomas de presentación de los enfermos. Pueden en parte depender de la cantidad de cobre en la dieta o radicar en diferencias genéticas en la capacidad para inducir metalotioneína o enzimas protectores de oxidación. La enfermedad tiene penetrancia casi completa, los individuos con dos mutaciones del gen *ATP7B* tienen casi un 100% de riesgo de desarrollar enfermedad.

CLÍNICA

La edad de presentación suele ser en niños mayores de tres a cinco años o adultos jóvenes, aunque se puede observar elevación de aminotransferasas en niños menores de cinco años de edad. En 2017, se ha publicado por un grupo alemán y polaco una serie de 143 niños estudiados entre los años 1996-2015, de los que ocho pacientes se diagnostican antes de los cinco años (el menor con dos años), en estos niños de corta edad el diagnóstico puede ser más complicado y requerir diversas pruebas e incluso cuantificación de cobre en tejido hepático.

La expresión clínica varía desde afectación hepática aislada (forma de presentación habitual en niños) con disfunción asintomática, hepatitis crónica, cirrosis (compensada o descompensada) y menos frecuentemente insuficiencia hepática aguda grave.

En niños mayores, adolescentes y adultos predomina la afectación neurológica (sobre la disfunción hepática), con síntomas extrapiramidales o cerebelosos que afectan sobre todo a la escritura, habla, temblor, distonía, rigidez ("Parkinson juvenil"), ataxia y manifestaciones psiquiátricas (depresión, alucinaciones, trastornos del comportamiento, etc.). En esta forma de presentación suele acompañarse de depósito de cobre en la membrana corneal de Descemet: anillo de Kayser-Fleischer, visible con lámpara de hendidura por oftalmólogos experimentados. Aunque es típico, no es específico de esta patología y puede presentarse en otras, como en enfermedades crónicas colestáticas. Los enfermos con EW pueden presentar otras manifestaciones como la afectación renal derivada del depósito de cobre en el túbulo con aminoaciduria, hipouricemia, hipofosforemia y fosfaturia. A veces presentan nefrolitiasis.

Otro dato ocasional son las alteraciones esqueléticas en forma de osteoporosis y artritis, pancreatitis, cardiomiopatía y, sobre todo, por depósito de cobre en los hematíes con anemia hemolítica aguda o crónica, Coombs negativa, que puede preceder a la clínica hepática y muy frecuentemente acompaña a la presentación como insuficiencia hepática grave.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Test bioquímicos hepáticos

Aminotransferasas

Habitualmente están elevadas de forma moderada y no siempre expresan la gravedad de la afectación hepática. Generalmente están invertidas, siendo más elevada la apartato aminotransferasa (AST) que la alanina aminotransferasa (ALT) (más de cuatro veces), como expresión de un daño profundo mitocondrial.

Fosfatasa alcalina

Puede estar normal o descendida. La relación entre la cifra de fosfatasa alcalina y la bilirrubina tiene valor pronóstico en las formas fulminantes, siendo peor si esta relación es inferior a dos. Esto tiene valor en pacientes adultos, no así en niños, en los que el valor se artefacta por el crecimiento.

Ácido úrico y fósforo

Suelen estar disminuidos, tanto en la presentación hepática como en la neurológica, como expresión de la disfunción tubular renal.

Zinc sérico

En septiembre de 2018 se publica por el Grupo del *King's College* un estudio de pacientes con enfermedad de Wilson en los que se realiza cuantificación de zinc sérico; muestra valores disminuidos en pacientes con clínica de fallo hepático agudo, frente a las formas de presentación menos graves y al fallo hepático agudo de causa indeterminada. Se sugiere utilizar este parámetro en el *screening* diagnóstico de esta enfermedad.

Ceruloplasmina

Es un reactante de fase aguda de síntesis hepática, secretada a la circulación desde los hepatocitos. Es un transportador de cobre (seis átomos de cobre por molécula): holoceruloplasmina. También puede cuantificarse la forma no unida a cobre: apoceruloplasmina. En individuos sanos transporta el 90% del cobre circulante. En la mayoría de los laboratorios se considera normal una cifra de ceruloplasmina superior a 20 mg/dl.

Los niveles pueden medirse enzimáticamente por actividad oxidativa cobre-dependiente, por métodos de radioinmunoensayo o inmunodifusión, o los más avanzados mediante anticuerpos monoclonales que diferencian las dos formas de ceruloplasmina (apo y holoceruloplasmina), que son las técnicas más exactas, pero más complejas de realizar, haciendo falta mayor experiencia en su aplicación clínica.

Los niveles de ceruloplasmina son fisiológicamente bajos en los primeros seis meses de vida; posteriormente se elevan hasta normalizarse al final del primer año. En la EW es típico encontrar niveles bajos de ceruloplasmina, aunque también puede verse en pacientes con pérdida renal o entérica de proteínas, fase final de otras hepatopatías, hipo y aceruloplasminemia ("falsos positivos").

Las cifras de ceruloplasmina pueden ser normales ("falsos negativos") en pacientes con EW durante estados inflamatorios o infecciosos intercurrentes (como reactante de fase aguda), si ingieren anovulatorios o si existe colestasis. Aproximadamente entre un 5 y un 10% de los pacientes con EW presentan cifras normales. Los heterocigotos suelen presentar cifras ligeramente inferiores al rango de normalidad.

Cobre sérico total

Es usualmente bajo en estos enfermos (< 60 µg/dl), pero en pacientes con insuficiencia hepática aguda puede estar elevado por liberación desde los hepatocitos necrosados. Incluso en fallo hepático agudo de otra causa y colestasis crónicas, el cobre total puede presentar valores por encima de la normalidad.

Cobre libre en suero

El cobre en plasma está en forma libre y su determinación no es posible, habitualmente se realiza una estimación en función de la fórmula: cobre libre = cobre total sérico – (ceruloplasmina × 3). Generalmente está elevado (> 20 µg/dl) en EW (valores normales < 15 µg/dl).

Excreción urinaria de cobre

El aumento de la excreción urinaria de cobre en un periodo de 24 horas es uno de los datos fundamentales, tanto para el diagnóstico como para el control del tratamiento. Una determinación urinaria de cobre de 100 µg/día en pacientes con disfunción hepática aportará una elevada sospecha diagnóstica.

En pacientes pediátricos, cifras superiores a 40 µg/día se consideran patológicas. En algunos enfermos puede no detectarse cobre en orina basal o eliminar una pequeña cantidad; en estos, puede resultar de gran ayuda el "test de sobrecarga con penicilamina" con administración oral de dos dosis de penicilamina (250-500 mg/dosis) en las 24 horas previas a la recogida de orina; si la excreción de cobre, tras esta sobrecarga, se eleva de forma significativa (5-15 veces la cifra basal) la prueba es positiva y será probable que el paciente presente EW. Esta prueba, según el Grupo del *King´s College*, es eficaz en niños sintomáticos, pero parece tener una escasa sensibilidad en pacientes presintomáticos y, por tanto, no debe ser recomendada para detección en estudio familiar de EW.

Concentración de cobre en tejido hepático

La cuantificación de cobre en tejido hepático se realiza mediante biopsia hepática con tejido en fresco desecada, de al menos 1 cm de longitud, siendo patológico si es superior a 250 µg/g por cualquiera de las técnicas de medición (espectrometría de masas, absorción atómica, etc.), confirmando EW. En la actualidad, se discuten como patológicas cifras superiores a 200 µg/g de tejido seco. En casos de cirrosis avanzada y según la zona de extracción de la muestra, las cifras de cobre en tejido hepático pueden ser inferiores, ya que en los nódulos de regeneración el contenido de cobre puede ser prácticamente nulo ("falsos negativos"). Niveles elevados de cobre hepático se pueden encontrar en enfermedades hepáticas colestásicas como cirrosis biliar primaria, obstrucción biliar extrahepática, cirrosis criptogenética y hepatitis ("falsos positivos"). Los heterocigotos pueden presentar cifras entre 50-250 µg/g de tejido seco.

Cuando el diagnóstico está claro con la clínica y las pruebas analíticas previas, la cuantificación no es imprescindible y la biopsia solo nos aportará información sobre el grado de lesión hepática, que puede variar desde esteatosis macro o microvacuolar, hepatitis crónica, fibrosis o cirrosis micro o macronodular.

La tinción específica de cobre (rodamina) es positiva en escaso número de pacientes con EW (menos del 10%) y no sustituye a la determinación cuantitativa.

La determinación de cobre en tejido no siempre es posible, sobre todo en casos de insuficiencia hepática o cirrosis descompensada, por la dificultad técnica que conlleva la realización de una biopsia hepática en estos pacientes con graves alteraciones de la coagulación.

Estudios genéticos

La utilidad de los análisis de las mutaciones del gen *ATP7B*, del que se han descrito más de 500, queda limitada a las situaciones que obliguen a distinguir entre heterocigotos frente a pacientes presintomáticos, sobre todo en edades tempranas de la vida. Si conocemos la mutación que presenta el enfermo, podemos buscar entre

sus familiares dicha mutación, de tal modo que si se presenta en ambos alelos será un enfermo, pero en fase presintomática, si presenta la mutación en un único alelo, será heterocigoto para EW.

La mutación más frecuente en Europa Central y del Este es His106Glu (H1069Q), que está presente entre el 50 y el 80% de los pacientes. En nuestro país la mutación Met645Arg se demuestra en cerca de la mitad de los enfermos. En la isla de Gran Canaria la mutación más frecuente es la L708P. Un análisis de mutaciones negativo (aproximadamente en un 17% de casos) no excluye la EW. No se ha podido demostrar correlación entre la mutación y la forma de presentación clínica.

Otros exámenes

- En pacientes con clínica neurológica es de gran ayuda la resonancia magnética, que mostrará las lesiones fundamentalmente en ganglios basales.
- El anillo de Kayser-Fleischer (coloración pigmentada de la membrana de Descemet corneal), visible con lámpara de hendidura, se encuentra en más del 90% de los pacientes con clínica neurológica, no así en pacientes con afectación exclusivamente hepática, cuya presencia es menos probable, siendo excepcional su hallazgo en niños menores de siete años de edad. Este anillo no es patognomónico de EW.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En el paciente pediátrico con disfunción hepática, a veces, ante el único hallazgo de una hiperbilirrubinemia indirecta (como expresión de una hemolisis subclínica), habrá que sospechar la existencia de una EW (realizar el diagnóstico diferencial con el síndrome de Gilbert); las alteraciones típicas son: disminución de la cifra de ceruloplasmina en sangre (puede ser normal hasta en un tercio de enfermos), generalmente con excreción urinaria de cobre (espontánea o tras sobrecarga), y en menos del 50% anillo de Kayser-Fleischer.

En el paciente de más edad y con predominio de síntomas neurológicos, la sospecha será ante dicho cuadro extrapiramidal acompañado de disfunción hepática, que muchas veces es asintomática. Las pruebas serán similares y el porcentaje de pacientes con anillo de Kayser-Fleischer se eleva al 90%. En ambos tipos de pacientes sintomáticos el diagnóstico no plantea problemas y la cuantificación de cobre en tejido no es imprescindible.

Pero esto no siempre es así, y en algunos enfermos con alto índice de sospecha clínica no se demuestra descenso de ceruloplasmina, disminución del cobre en sangre, ni excreción de cobre urinario; en estos casos resulta obligada la demostración de una elevación de cobre en tejido hepático.

Tampoco resulta sencillo el diagnóstico cuando se realiza el estudio de pacientes asintomáticos o familiares de enfermos, en los que las pruebas diagnósticas no siempre están alteradas en el momento del examen y puede resultar complejo diferenciar entre homocigoto presintomático y heterocigoto. En esta situación es útil el diagnóstico genético y la cuantificación de cobre en tejido.

En la Figura 1 se expone el esquema diagnóstico de la enfermedad.

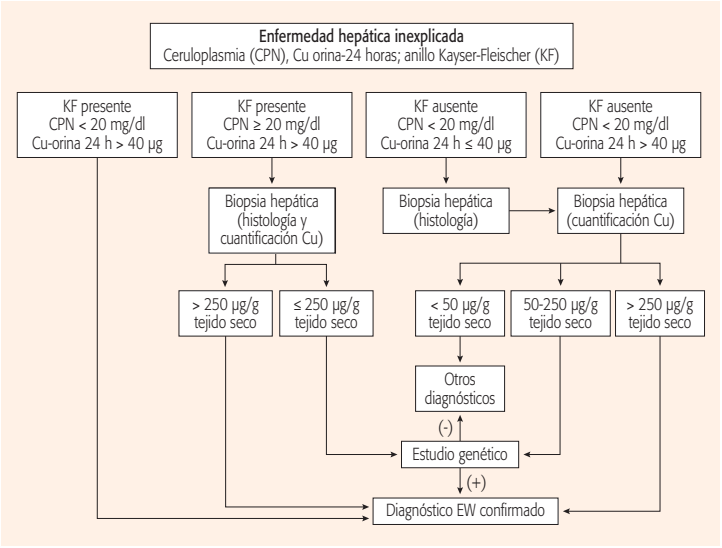


FIGURA 1. Esquema diagnóstico para la EW. *[Traducido de: Roberts EA, Schilsky ML, American Assotiation for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: on update. Hepatology. 2008; 47: 2089-111].*

En abril de 2003 se publicó un estudio desarrollado por los grupos europeos y americanos estableciendo una serie de parámetros diagnósticos, clínicos y analíticos a los que se asigna una puntuación de 0 a 4 puntos. Si el resultado obtenido es superior a 4 puntos el diagnóstico es altamente probable; si es menor y la sospecha clínica es elevada pueden ser necesarias otras pruebas para descartar la EW (Tabla I). En una revisión de 2010 sobre 40 niños italianos con EW se confirma su eficacia diagnóstica. Sin embargo, su utilidad es más baja en niños menores de cinco años de edad, aconsejándose completar el diagnóstico con estudio genético, incluso con secuenciación total del DNA si fuera necesario.

TRATAMIENTO

Dieta

Es recomendable evitar, sobre todo al inicio del tratamiento, los alimentos con alto contenido en cobre: chocolate, nueces y otros frutos secos, setas, moluscos, mariscos, vísceras y brócoli. No sirve como tratamiento único, sino que debe ir siempre acompañada de tratamiento médico.

Tratamiento farmacológico

Los primeros tratamientos de la EW datan de aproximadamente 50 años, cuando se comienzan a utilizar quelantes intravenosos (BAL); unos años después se inicia el

TABLA I. Diagnóstico y clasificación fenotípica de la enfermedad de Wilson. Un sistema de evaluación para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson.

Síntomas	Escala
Anillo de Kayser-Fleischer (examen con lámpara de hendidura)	
Presente	2
Ausente	0
Neuropsiquiátricos sugerentes de EW (o imagen típica cerebral en resonancia)	
Presente	2
Ausente	0
Anemia hemolítica con Coombs negativo (cobre sérico más alto)	
Presente	1
Ausente	0
Exámenes de laboratorio	
Cobre urinario (en ausencia de hepatitis aguda)	
Normal	0
1-2 × VN	1
> 2 × VN	2
> 5 × VN (tras sobrecarga de penicilamina)	2
Tinción con rodamina positiva (solo si no se puede cuantificar el cobre)	
Ausente	0
Presente	1
Ceruloplasmina sérica (VN > 20 mg/dl)	
Normal	0
10 a 20 mg/dl	1
< 10 mg/dl	2
Análisis de mutaciones	
Mutación en ambos cromosomas	4
Mutación en un cromosoma	1
No detección de mutaciones	0

Puntuación total:
- 4 o más: altamente sugerente de enfermedad de Wilson.
- 2 a 3: diagnóstico probable (se requieren más estudios).
- 0 a 1: diagnóstico de Wilson improbable.
Tomado de: Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver Int. 2003; 23: 139-42.

uso de quelantes orales que producen una eliminación urinaria del cobre. El primero y principal es la D-penicilamina (Tabla II).

D-penicilamina

Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y su excreción es en el 80% renal, con una vida media de 1,7 a 7 horas. La dosis en niños es de 20 mg/kg/día, comenzando a la mitad de la dosis. La dosis máxima es de 1 g al día. Su administración se divide en 2-3 dosis y la absorción mejora si se administra separada de las comidas y de otras medicaciones. Además de formar complejos con el cobre que facilita su eliminación urinaria, induce la síntesis de metalotioneína, con lo que disminuye la toxicidad hepática.

TABLA II. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Wilson.

Droga	Mecanismo de acción	Efectos secundarios	Observaciones
D-penicilamina	Quelante. Induce cupruria	Precoces: fiebre, exantema, linfadenopatías, neutropenia Tardíos: renales, cutáneos, hematológicos, oculares, etc.	Reducir dosis tras cirugía y embarazo
Trientine	Quelante. Induce cupruria	Gastritis. Anemia aplásica (rara)	Reducir dosis tras cirugía y embarazo
Sales de zinc	Bloquea absorción intestinal de cobre	Gastritis y pancreatitis química	No reducir dosis en cirugía ni embarazo
Tetratiomolibdato	Quelante. Induce pérdida intestinal y urinaria de cobre	Anemia y neutropenia	Experimental en EE.UU. y Canadá

Tras el inicio del tratamiento se observa una mejoría de la alteración hepática entre el segundo y sexto mes y normalización en torno al año. La monitorización y eficacia del tratamiento se realiza cuantificando la excreción urinaria de cobre, la determinación de cobre libre (< 15 µg/dl) y, por supuesto, la mejoría clínica y analítica.

Los síntomas neurológicos pueden empeorar hasta en la mitad de los pacientes al inicio del tratamiento. Tiene numerosos efectos secundarios, que en el 20 al 30% son graves y obligan a suspender el tratamiento. Las reacciones de hipersensibilidad tempranas (primeras semanas desde el inicio) son sobre todo dermatológicas, con erupciones cutáneas, así como linfoadenopatías y neutropenia. Las reacciones tardías incluyen nefrotoxicidad (proteinuria, hematuria), alteraciones dermatológicas (*lupus-like*, pénfigo, liquen), toxicidad medular, incluso aplasia, miastenia, colitis. Todas ellas son indicación para cambiar la pauta de tratamiento (trientine o sales de zinc), lo que permite que en la mayoría de los casos desaparezcan dichas complicaciones.

En una revisión multicéntrica europea Eurowilson publicada en 2013 sobre 380 pacientes, durante 13,5 años, se demuestra la necesidad de frecuentes cambios en la medicación por efectos adversos, y esto es más frecuente en los tratados con penicilamina.

Trientine

Introducido en el año 1989 como quelante de cobre, es un tratamiento alternativo a la D-penicilamina. Tiene una absorción intestinal peor que la anterior y también promueve la excreción urinaria de cobre. No está claro si la eficacia es mayor o no, pero sí se ha comprobado que tiene menos efectos secundarios (anemia, erupción cutánea...) y que el empeoramiento de los síntomas neurológicos es menor con esta medicación. La dosis es de 20 mg/kg/día repartido en dos o tres dosis y mejora la absorción administrándose separado de las comidas. Debe indicarse en los casos de intolerancia a la D-penicilamina. Su inconveniente es que no es estable a altas temperaturas durante mucho tiempo, su precio es más elevado y no está comercializado

en España. Existen escasas publicaciones pediátricas y, sobre todo, escaso número de enfermos; pero en una revisión del Grupo del *King´s College* sobre 16 niños parece ser igualmente eficaz que la penicilamina y con menores efectos secundarios.

En el año 2015 se han publicado los resultados de un estudio prospectivo (entre 3-12 meses) de un grupo de Surrey (UK) en ocho pacientes, administrando una dosis única de trientine (15 mg/kg) que parece demostrar igual eficacia y mayor adherencia al tratamiento (defectos: escaso número de enfermos y corto periodo de seguimiento).

Sales de zinc

En 1970, Hoogenraad y cols. describen el zinc, a altas dosis, como una terapia efectiva para la EW. Las sales de zinc tienen menor acción quelante del cobre y su mecanismo de acción se expresa induciendo la síntesis de metalotioneína del enterocito e interfiriendo en su absorción intestinal. La metalotioneína liga al cobre presente en el enterocito e impide su paso a la circulación portal. La dosis de zinc elemental en niños hasta 50 kilos es de 50 a 75 mg al día dividido en tres dosis; a partir de este peso y en adultos la dosis es de 150 mg repartido igualmente en tres dosis.

Tiene pocos efectos secundarios, salvo irritación gástrica y a veces pancreatitis química asintomática. Reduce la quimiotaxis leucocitaria. No empeora el cuadro neurológico al inicio del tratamiento. Su indicación es generalmente como tratamiento de mantenimiento o se puede utilizar como primera línea de tratamiento en pacientes presintomáticos. Se ha publicado el tratamiento combinado de quelantes con sales de zinc (separando su administración en el tiempo), pero aún no hay estudios concluyentes para demostrar la mejoría en los resultados sobre las terapéuticas convencionales. Las formas con mejor tolerancia digestiva son el acetato y el gluconato, frente al sulfato de zinc. Una revisión reciente de 17 pacientes holandeses, con una edad media de diagnóstico de 18 años y un largo seguimiento (14 años de media), presenta sus resultados en tratamiento con zinc en monoterapia (7 enfermos con presentación hepática, 5 neurológica y 5 con ambas). Sus resultados muestran que, si bien en los pacientes con clínica neurológica es eficaz y evita la progresión, en algunos de los que presentaban hepatopatía moderada hubo empeoramiento (dos necesitaron trasplante) y en dos enfermos con clínica exclusivamente neurológica al inicio, se produjo alteración en la función hepática. Recientemente, la doctora Roberts de Canadá refiere un grupo de enfermos que considera "pacientes no respondedores", incluso, pacientes con hepatotoxicidad secundaria al tratamiento con zinc y sobre la que se establecen diferentes teorías, entre otras el estrés oxidativo y la de un defecto mitocondrial del paciente que predispone a apoptosis por la elevada concentración de zinc.

Un estudio multicéntrico internacional publicado en 2010 en *Gastroenterology* sobre 288 pacientes que recibieron monoterapia con sales de zinc, presentaban disfunción en un 16% de casos frente al 1,2% de los que recibían penicilamina, siendo esta diferencia significativa ($p < 0,001$).

Tetratiomolibdato

Es un agente quelante aún no comercializado, cuyo uso actualmente está restringido al tratamiento de pacientes con síntomas neurológicos graves y bajo ensayo clínico.

Nuevas expectativas de terapia

Estudios experimentales en ratas con déficit de ATP7B con amitriptilina parecen reducir la apoptosis celular y los datos de fallo hepático.

Las chaperonas farmacológicas, como el fenilbutirato y la curcumina, mejoran la función de la proteína ATP7B residual.

En el año 2016 se publica por un grupo de investigadores de Navarra, en cooperación con otros grupos extranjeros, la utilización de un vector viral (VTX801) en ratones con enfermedad de Wilson, para introducir en las células dañadas la versión correcta del gen afecto y corregir la afectación originada por esta enfermedad; los resultados suponen un gran avance experimental y la posibilidad de su utilización en un futuro en terapia en humanos.

Situaciones especiales

El tratamiento en esta enfermedad debe iniciarse precozmente y nunca debe ser suspendido, porque puede provocar una descompensación hepática grave e incluso fallecimiento en los años siguientes. En determinadas situaciones, como ante un embarazo, la actitud puede plantear dudas, pero, aunque hay casos publicados de embarazos durante el tratamiento con quelantes a dosis plena que han concluido sin complicaciones y con niños sanos, estos fármacos son potencialmente teratógenos y pueden complicar este periodo. Se han descrito abortos, preeclampsia, desprendimiento placentario y otras. También los niños pueden presentar alteraciones, sobre todo endocrinológicas como hipotiroidismos y a veces cardiopatías. Parece razonable, si la paciente está estable, cambiar el tratamiento a sales de zinc, que no presentan efectos teratógenos, o disminuir, en lo posible, la dosis del quelante durante la gestación. No está indicada la lactancia materna en estas pacientes.

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO

EASL Clinical Practice guidelines: Wilson disease *(European Association for the Study of the liver) (Journal of Hepatology 2012):*

1. El tratamiento inicial en un paciente sintomático debe realizarse con un agente quelante (penicilamina o trientine), solo o asociado a sales de zinc.
2. El tratamiento de mantenimiento puede realizarse con fármaco quelante, si la tolerancia es buena, o con sales de zinc.
3. Las sales de zinc como primera línea de tratamiento pueden ser utilizadas en pacientes presintomáticos o en pacientes con clínica neurológica severa.
4. En las formas con hepatopatía avanzada y descompensada, solo el 50% responden al tratamiento médico, y en el resto es necesario el trasplante ortotópico de hígado.
5. Cuando la EW se presenta como un fallo hepático agudo grave, es importante establecer unos parámetros que nos indiquen la posibilidad de respuesta a tratamiento médico. En este sentido, se han descrito por Nazer (1986) una serie de parámetros para evaluar la gravedad en el momento del diagnóstico: la cifra de bilirrubina, la AST y la prolongación del tiempo de protrombina. Se les asigna una puntuación de 0 a 4 y según el resultado de esta se establece un pronóstico evolutivo. Si la suma de estos valores es superior a 6-7 puntos y, sobre todo,

TABLA III. Nuevo índice de Wilson para predicción de mortalidad *(King's College)*.

Puntuación	Bilirrubina (µmol/L)	INR	AST (IU/L)	Leucocitos	Albúmina (g/L)
0	0-100	0-1,29	0-100	0-6,7	> 45
1	101-150	1,3-1,6	101-150	6,8-8,3	34-44
2	151-200	1,7-1,9	151-300	8,4-10,3	25-33
3	201-300	2,0-2,4	301-400	10,4-15,3	21-24
4	> 300	> 2,5	> 401	> 15,4	< 20

**Si la puntuación es igual o mayor de 11: elevado riesgo de mortalidad sin trasplante.*

cercana a 12 puntos, dicho pronóstico se ensombrece, siendo fatal si no se realiza un trasplante hepático. En el año 2005 se ha publicado por el grupo del *King's College*, tras revisar los anteriores, un nuevo índice valorando cinco factores: AST, bilirrubina, INR, albúmina y recuento de leucocitos. Se les asigna una puntuación de 0 a 4, y si el resultado es de 11 o superior, la posibilidad de recuperación con tratamiento médico es escasa, siendo necesario incluir al paciente en lista de espera para trasplante hepático, obteniendo elevada especificidad (97%) y algo menor sensibilidad (93%) (Tabla III). En una publicación del año 2011 por el Grupo de Pittsburg sobre seis niños con EW grave, obtienen resultados algo distintos, y mientras un paciente con una puntuación al ingreso de 13 se recupera sin trasplante, otro con 10 puntos debe ser trasplantado, y un tercero al que corresponden 10 puntos al ingreso evoluciona con una hepatopatía crónica grave y permanece en lista de espera de trasplante.

La presentación como insuficiencia hepática grave suele ocurrir en pacientes jóvenes y excepcionalmente puede presentarse en adultos de mayor edad como consecuencia de la suspensión del tratamiento médico. Casi el 90% de pacientes con esta presentación clínica deben ser sometidos a trasplante hepático urgente y los resultados son similares a otras indicaciones por insuficiencia hepática aguda.

No existe experiencia en cuanto a la eficacia del trasplante hepático cuando predominan los síntomas neurológicos o estos son la única manifestación de la enfermedad; existen escasas publicaciones sobre la mejoría del cuadro neurológico tras el trasplante realizado como consecuencia de una enfermedad hepática grave, pero también se han descrito casos de empeoramiento de la enfermedad neurológica basal en dichos pacientes trasplantados por la hepatopatía.

En un estudio multicéntrico se planteó la posibilidad de realizar el trasplante hepático como tratamiento de los pacientes con síntomas neurológicos graves y escasas expectativas vitales, pero los autores recomiendan ensayos prospectivos que evidencien buenos resultados antes de realizar este tipo de tratamiento, y no se acepta actualmente el trasplante hepático como alternativa terapéutica en las formas con alteración neurológica importante.

6. Los heterocigotos no precisan tratamiento, ya que no desarrollan la enfermedad.

CONTROLES DE TRATAMIENTO

Inicialmente se recomiendan revisiones frecuentes hasta llegar a la dosis completa y para vigilar la presencia de efectos secundarios precoces que obliguen a la modificación de dicho tratamiento. En estas revisiones se realizará un examen físico y analítica completa de sangre con hemograma, coagulación, función hepática y sedimento urinario (informan sobre respuesta y posibles efectos secundarios), cuantificación de cobre en orina y cobre libre en sangre que nos orientarán sobre el cumplimiento del tratamiento. Posteriormente se irán espaciando las revisiones hasta un mínimo de dos veces al año. Si aparecen efectos secundarios tardíos es obligado plantearse una terapia alternativa.

PRONÓSTICO

En las formas de presentación con afectación hepática leve o moderada que responden al tratamiento medicamentoso el pronóstico vital es excelente siempre que este se mantenga indefinidamente y la función hepática se normaliza en el primer o segundo año de tratamiento. Una revisión del año 2010 sobre 117 pacientes checos, seguidos durante una media de 38 años y con presentación hepática en 51, neurológica en 55 y presintomática en 11, concluye que en los pacientes con respuesta satisfactoria al tratamiento (en el 81% penicilamina) y cumplimiento correcto su supervivencia es similar a la de la población general checa.

En las formas de insuficiencia hepática grave y cirrosis hepática descompensada que precisan trasplante hepático el pronóstico es similar al resto de patologías que requieren trasplante (supone, según las series, entre el 1 y el 5% de las indicaciones). Los pacientes no precisan tratamiento específico posterior dado que el trasplante corrige el defecto.

RESUMEN

La EW es una enfermedad autosómica recesiva cuyo defecto se debe a una mutación en el gen *ATP7B* localizado en el brazo largo del cromosoma 13. Esta mutación induce una alteración que favorece el acúmulo anómalo de cobre en hígado, cerebro, riñón y otros órganos, produciendo un efecto tóxico y alteraciones en grado variable.

La edad de presentación suele ser en niños mayores de tres o cinco años o adultos jóvenes; la clínica puede ir desde una afectación hepática aislada en forma de disfunción asintomática, hepatitis crónica o cirrosis y, con menos frecuencia, insuficiencia hepática grave. En niños mayores y adultos, además de la afectación hepática, que puede pasar inadvertida, se encuentra afectación neurológica de grado variable.

Las pruebas diagnósticas consisten en análisis bioquímicos de función hepática, ceruloplasmina, cobre sérico total, excreción urinaria de cobre; si estas no determinan el diagnóstico, puede ser necesario medir la concentración de cobre en tejido hepático. La presencia de anillo de Kayser-Fleischer será más frecuente en niños mayores y adultos. Se debe realizar el estudio genético, cuando sea posible, para una mayor certeza diagnóstica. Confirmado el diagnóstico, es necesario hacer estudio familiar para descartar pacientes asintomáticos.

El tratamiento farmacológico se basa en agentes quelantes como la D-penicilamina o el trientine y otros que impiden la absorción intestinal como el zinc. El trasplante

hepático se recomienda en los casos asociados a insuficiencia hepática grave y a cirrosis descompensada que no responden al tratamiento médico.

Los portadores heterocigotos no precisan tratamiento, ya que no desarrollan la enfermedad.

En febrero de 2018 la ESPGHAN publica un artículo de posicionamiento en cuanto a criterios diagnósticos y detección temprana de la enfermedad de Wilson. También describe sus recomendaciones terapéuticas dependiendo de la edad y severidad del daño hepático.

BIBLIOGRAFÍA

- Ala A, Aliu E, Schilsky M. Prospective pilot study of a single daily dosage of trientine for the treatment of Wilson disease. Dig Dis Sci. 2015; 60: 1433-9.
- Bruha R, Marecek Z, Pospisilova L, Nevsimaliva S, Vitek L, Martasek P, et al. Long-term follow-up of Wilson disease: natural history, treatment, mutations análisis and phenotypic correlation. Liver Int. 2011; 31: 83-91.
- Dhawan A, Taylor R, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis K, Mieli-Vergani G. Wilson's Disease in children: 37-year experience and revised King's Store for liver transplantation. Liver Transpl. 2005; 11: 441-4.
  Estudio clásico, mencionado en todas las revisiones y trabajos sobre la enfermedad de Wilson, en el que plantea la realización de una serie de parámetros sencillos al ingreso del paciente con enfermedad de Wilson grave, que permiten establecer el pronóstico vital y valorar adecuadamente la necesidad de realizar o no trasplante hepático en función de las posibilidades de supervivencia. Los parámetros que valora este estudio son: la cifra de bilirrubina sérica total, la AST y la prolongación del tiempo de protrombina (basado en el anterior score de Nazer de 1986).
- Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb Y, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver Int. 2003; 23: 139-42.
  Resultados de un estudio multicéntrico europeo y americano, en el que se plantea un score para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson.
- Fischer R, Soltys K, Squires R, Jaffe R, Mazariegos G, Shneider BL. Prognostic scoring Indices in Wilson disease: A case series and cautionary tale. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011; 52: 466-9.
- Murillo O, Luqui DM, Gazquez C, Martínez-Espartera D, Navarro-Blasco I, Monreal JJ, et al. Long-term metabolic correction of Wilson's Disease in a murine model by gene therapy. J Hepatol. 2016; 64(2): 419-26.
  Trabajo de investigación pionero en tratamiento en ratones con enfermedad de Wilson utilizando un vector viral adeno-asociado para corregir el defecto genético (CIMA). Han continuado publicando sus avances hasta 2019 y supone una importante vía para su implementación futura en humanos.
- Peña Quintana L, García-Luzardo MR, García-Villarreal, Arias-Santos MD, Garay-Sánchez P, Santana A, et al. Manifestations and evolution of Wilson disease in paediatric patients carrying the very rare ATP7B mutation L708P. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54: 48-54.
- Sintusek P, Kyrana E, Dhawan A. Value of serum zinc in diagnosing and assessing severity of liver disease in children with Wilson disease. JPGN. 2018; 67: 377-82.
- Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Ántiga L, Tanner S, et al. Wilson's disease in children: A position paper by the Hepatology Committee of European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. JPGN. 2018; 66: 334-44.
- Wiernicka A, Dadalski M, Janczyk W, Kaminska D, Naorniakowska A, Husing-Kabar A et al. Early onset of Wilson disease: diagnostic challenges. JPGN. 2017; 65: 555-60.

Déficit de α_1-antitripsina 35

M. Legarda Tamara, E.M. Balmaseda Serrano

INTRODUCCIÓN

El déficit de α_1-antitripsina es una entidad autosómica codominante presente en aproximadamente 1:2.000 a 1:5.000 individuos en su forma homocigota (PiZZ) y los alelos PiZ y PiS son las variantes patológicas más frecuentes. La mayoría de pacientes afectos son portadores del alelo Z, sobre todo en su forma homocigota (PiZZ). La prevalencia varía significativamente según la localización geográfica, siendo mayor en los países nórdicos y en caucásicos. La α_1-antitripsina es una glucoproteína cuya función fundamental es inhibir las proteasas neutrofílicas, especialmente la elastasa leucocitaria. Es sintetizada en el hígado principalmente y sus niveles plasmáticos se elevan de tres a cinco veces en situaciones de inflamación o daño tisular, comportándose como un reactante de fase aguda.

Los pacientes con déficit de α_1-antitripsina pueden tener afectación hepática y pulmonar. En el caso de la afectación hepática, esta se produce cuando la sustitución de un aminoácido resulta en una proteína anormal que no puede ser secretada al plasma, siendo retenida en el retículo endoplásmico del hepatocito y causando la lesión hepática. El grado de afectación hepática es muy variable, estando influenciado por factores genéticos y ambientales. El daño pulmonar (enfisema) es consecuencia de la destrucción alveolar producida por la actividad proteolítica de la elastasa de los neutrófilos sobre el tejido conectivo, no inhibida por la presencia insuficiente de α_1-antitripsina en suero y líquido pulmonar.

La enfermedad hepática y pulmonar son independientes y tienen mecanismos patogénicos diferentes. El daño hepático se produce solo en aquellas mutaciones con polimerización anormal y acúmulo intrahepatocitario. Por otra parte, como la aparición de enfisema se relaciona con la disminución de la actividad antiproteolítica, aparecerá solo en las variantes deficientes y nulas.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que solo alrededor del 10-15% de los individuos con deficiencia de α_1-antitripsina y fenotipo PiZZ desarrollará enfermedad hepática significativa en la infancia. Sin embargo, es importante saber que esta deficiencia constituye la causa genética más frecuente de enfermedad hepática en la infancia y es indicación de trasplante hepático en niños.

VARIANTES Y FENOTIPOS DE α_1-ANTITRIPSINA

La α_1-antitripsina es un inhibidor de proteasas (Pi, *protease inhibitor*) cuya producción está controlada por el gen *SERPINA 1* situado en el cromosoma 14. Se han identificado más de 100 variantes de esta proteína, aunque la mayoría no produce afectación hepática. Se heredan de forma codominante, ya que en heterocigotos se produce la expresión de ambos alelos. Las variantes fenotípicas se nombran en función de su movilidad electroforética, siendo las más importantes las que se describen a continuación (Tabla I):

- La **variante PiM.** Es la variante fenotípica normal y más prevalente y asocia concentraciones séricas y actividad funcional normales.

- Las **variantes deficientes PiZ y PiS.** Estas variantes se asocian a niveles bajos de α_1-antitripsina. El alelo Z se encuentra con más frecuencia en poblaciones del norte de Europa y se asocia a enfermedad hepática y pulmonar. La variante PiS es más frecuente en el sur de Europa y se asocia a niveles bajos de α_1-antitripsina. No produce acúmulo intrahepatocitario significativo y, por tanto, no se asocia a enfermedad hepática.
- **Variantes nulas o PiNull.** Se producen por errores en la transcripción o traslación con interrupción de la síntesis proteica y cursan con niveles indetectables de α_1-antitripsina en suero. Estas variantes no se asocian a enfermedad hepática, pero sí pulmonar.
- Algunas mutaciones muy raras (**M_{malton} y M_{duarte}**) producen proteínas anormales con fenotipo M en la electroforesis, pero con niveles muy bajos de α_1-antitripsina en sangre y acúmulo intrahepatocitario. El diagnóstico en estos pacientes, que pueden presentar daño hepático y pulmonar, puede confirmarse mediante el estudio genético.

Fenotipos

- El **fenotipo MM** se corresponde con la normalidad.
- El **fenotipo ZZ (homocigoto)** es el responsable del 95% de los casos de enfermedad hepática y pulmonar.
- El **fenotipo SS** no se asocia con enfermedad hepática y tiene bajo riego de enfermedad pulmonar.
- El **fenotipo MZ** parece asociarse con un aumento del riesgo de enfermedad hepática en la edad adulta, sobre todo si se asocia síndrome metabólico, obesidad o abuso del consumo de alcohol. El riesgo de afectación pulmonar es bajo.
- El **fenotipo SZ** asocia riesgo leve de enfisema y de enfermedad hepática en la edad adulta.
- El **fenotipo MS** no se asocia a enfermedad hepática y parece tener bajo riesgo de enfermedad pulmonar.

TABLA I. Fenotipos de α_1-antitripsina, concentraciones séricas y manifestaciones clínicas asociadas.

Fenotipo (Pi)	Nivel plasmático según test estándar comercial (mg/dl)	Manifestaciones clínicas
MM	150-350	Ninguna (fenotipo normal)
MZ	90-120	Posible afectación hepática en la edad adulta. Bajo riesgo de enfermedad pulmonar
MS	120-280	No se asocia a enfermedad hepática y parece tener bajo riesgo de enfermedad pulmonar
SS	100-140	No afectación hepática y bajo riesgo de enfermedad pulmonar
SZ	75-120	Riesgo leve de enfisema y de afectación hepática en la edad adulta
ZZ	20-45	Riesgo de afectación hepática (10-15%) y pulmonar (80-100%)
Null	0	Alto riesgo de enfisema. No afectación hepática

CLÍNICA

Enfermedad hepática (Tabla II)

La enfermedad hepática es la forma de presentación predominante en la edad pediátrica, mientras que la afectación pulmonar se presenta en la edad adulta.

La enfermedad hepática se produce fundamentalmente en homocigotos PiZZ, aunque también se ha descrito en adultos heterocigotos portadores de un alelo Z (PiSZ, PiMZ), sobre todo si asocian otros factores de riesgo de hepatopatía y en portadores de las variantes M_{malton} y M_{duarte}.

La enfermedad hepática se puede manifestar como:

- **Colestasis del lactante o síndrome de hepatitis neonatal.** Esta es la forma de presentación más frecuente de los pacientes con déficit de α_1-antitripsina que desarrollan enfermedad hepática. Supone alrededor del 10 al 15% de las causas de colestasis y hepatitis en el periodo neonatal. Una característica de estos pacientes es que pueden presentar bajo peso al nacer. Esto puede hacer sospechar este diagnóstico frente a otras causas de hiperbilirrubinemia conjugada con hipocolia y acolia, como la atresia de vías biliares, aunque estas dos entidades pueden ser difíciles de diferenciar. En la analítica se aprecia una elevación leve o moderada de las transaminasas, fosfatasa alcalina y gamma-glutamil-transferasa (GGT) e hipercolesterolemia, y puede haber coagulopatía por déficit de vitamina K. Suele haber hepatomegalia. El curso de la enfermedad hepática del lactante es muy variable. Lo más frecuente es que la ictericia desaparezca en dos a cuatro semanas y evolucione hacia la resolución, pero un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar una hepatopatía crónica e incluso cirrosis e hipertensión portal. El déficit de α_1-antitripsina es una entidad con una gran heterogeneidad clínica, haciendo difícil la predicción de la evolución clínica aun en pacientes con el mismo fenotipo. Sin embargo, parece que la duración de la ictericia más allá de

TABLA II. Presentación clínica.

Neonato y lactante	- Ictericia colestásica - Hepatitis neonatal - Enfermedad hemorrágica tardía
Niños y adultos	- Hepatomegalia asintomática - Elevación de transaminasas - Hepatopatía crónica - Cirrosis e hipertensión portal
Adultos	- Asma grave - Enfisema < 45 años en fumadores - Enfisema a cualquier edad en no fumadores - Enfisema con afectación predominante en bases pulmonares - Paniculitis necrotizante - Granulomatosis de Wegener (ANCA+) - Glomerulonefritis - Carcinoma hepatocelular

los primeros seis meses de vida, así como la presencia de fibrosis y proliferación ductal marcada en la biopsia hepática y los niveles altos de GGT al diagnóstico, se asocian a peor pronóstico.

Se estima que de los niños con déficit de α_1-antitripsina y fenotipo PiZZ que presentan afectación hepática, aproximadamente un 16% evolucionará hacia la insuficiencia hepática terminal, precisando un trasplante hepático en la infancia (generalmente antes de los cinco años), y alrededor del 15% requerirá un trasplante hepático en la edad adulta.

- **Enfermedad hemorrágica tardía del lactante.** Esta forma de presentación se da más frecuentemente en niños alimentados con lactancia materna exclusiva y que no recibieron profilaxis con vitamina K o la recibieron por vía oral. En estos casos la primera manifestación puede ser una hemorragia gastrointestinal, umbilical y/o púrpura equimótica. La coagulopatía mejora rápidamente tras la administración de vitamina K parenteral. Los siguientes hermanos de un caso de déficit de α_1-antitripsina deben recibir siempre profilaxis neonatal con vitamina K intramuscular.
- **Disfunción hepática leve en el niño.** Esta es una forma de presentación muy frecuente en niños en edad preescolar y más mayores, que generalmente están asintomáticos.
- **Fallo hepático e hipertensión portal.** La enfermedad hepática asociada a déficit de α_1-antitripsina también puede detectarse por primera vez en la infancia y en la edad adulta por distensión abdominal, hepatoesplenomegalia y/o ascitis o hemorragia digestiva alta por varices esofágicas.
- **Hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular del adulto.** El déficit de α_1-antitripsina debe ser también considerado en el diagnóstico diferencial del adulto con este tipo de afectación hepática.
- **Susceptibilidad a desarrollar daño hepático por otras causas.** Se cree que el déficit de α_1-antitripsina aumenta el riesgo de desarrollar hepatopatía secundaria a otros factores, como el consumo de alcohol y la obesidad.

Enfermedad pulmonar

La prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva en sujetos con deficiencia grave de α_1-antitripsina (PiZZ) se ha estimado en el 75 al 85%, apareciendo en la edad adulta, generalmente a partir de los 30 años de edad. Los niños con fenotipo ZZ no desarrollan sintomatología clínica de enfisema ni presentan alteraciones significativas de la función pulmonar, aunque aquellos que tienen asma pueden tener un mayor riesgo de desarrollar hiperreactividad bronquial y tener una función pulmonar más reducida. El hallazgo de un déficit de α_1-antitripsina en un niño con patología pulmonar crónica no indica que esta sea la causa subyacente, pero puede presentar un factor de exacerbación de la enfermedad de base. Los niños con fenotipo ZZ deben ser referidos al neumólogo de adultos a los 18 años de edad, aunque no hayan presentado ningún síntoma respiratorio.

Se ha sugerido un umbral sérico mínimo de 57 mg/dl (11 µmol/L) por debajo del cual no hay suficiente α_1-antitripsina para proteger el pulmón. Los no fumadores pueden no desarrollar enfisema o alteraciones en la función pulmonar hasta los 60

o 70 años de edad. El tabaquismo acelera la aparición de enfisema, aumentando su gravedad, y por esto es muy importante advertir a estos pacientes de los efectos de la exposición activa o pasiva al humo del tabaco.

Otras manifestaciones

Otras manifestaciones descritas infrecuentemente en el adulto son la paniculitis necrotizante, las granulomatosis de Wegener [vasculitis con anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA+)] y la nefropatía.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (Tabla III)

Fracción de α_1-globulina

Dado que la α_1-antitripsina constituye el 90% de la fracción α_1-globulina circulante, se puede sospechar la deficiencia cuando existen niveles muy bajos de dicha fracción en el proteinograma obtenido en pacientes con enfermedad hepática.

Cuantificación de α_1-antitripsina

Se utiliza como método de despistaje. Puede realizarse mediante diversas técnicas, siendo la más usada en la actualidad la nefelometría. Otras técnicas como la inmuno-

TABLA III. Diagnóstico de la deficiencia de α_1-antitripsina.

Método	Observaciones	Limitaciones
Disminución de la fracción α_1-globulina en proteinograma	La α_1-antitripsina constituye el 90% de la fracción α_1-globulina	
Niveles séricos de α_1-antitripsina	Valores normales: 150-350 mg/dl (p5 y p95 a los 6 meses de edad) Fenotipo ZZ: niveles séricos generalmente < 57 mg/dl	- Diferencia de niveles entre distintas técnicas - Inflamación hepática o infección puede elevar los niveles - Niveles más bajos en lactantes pequeños - Requiere siempre fenotipo/genotipo
Fenotipo Pi (proteasa inhibidor)	Mediante electroforesis en gel de acrilamida/bisacrilamida	- La infección por CMV puede crear una banda Z espúrea - En niños con enfermedad hepática el fenotipo ZZ puede aparecer falsamente como SZ
Genotipo	Mediante PCR Diagnóstico específico de variantes fenotípicas específicas	
Histología e inmunohistoquímica hepática	Gránulos PAS+, diastasa resistentes en el hepatocito	- Solo obvios a partir de los 3 meses de edad - Sensibilidad y especificidad para el fenotipo ZZ < 100%

difusión radial, electroinmunodifusión y ELISA están en desuso. Los valores normales dependen de cada laboratorio y de la técnica utilizada, aunque generalmente se sitúan entre 150-350 mg/dl (p5 y p95 a los seis meses de edad). En el fenotipo ZZ los niveles séricos son generalmente menores a 57 mg/dl (< 11 µmol/L). La cuantificación de la α_1-antitripsina proporciona solo un diagnóstico de sospecha por los siguientes motivos: 1) algunos de los estándares comerciales sobreestiman las concentraciones hasta en un 30-40%; 2) los niveles pueden estar más bajos en lactantes pequeños o en situaciones de insuficiencia hepática por otra causa o enteropatía pierdeproteínas; y 3) los niveles pueden elevarse en situaciones de inflamación hepática, infección o enfermedades inflamatorias incluso hasta niveles normales en individuos ZZ. Es útil como test complementario para comparar el resultado del fenotipo con la concentración sérica (Tabla I). Ello permite estimar el riesgo de enfermedad pulmonar y clarificar la presencia de alelos inusuales M-*like* (M_{malton} y M_{duarte}, entre otros) cuyos productos proteicos expresan fenotipo M, pero en los que los niveles séricos de α_1-antitripsina son desproporcionadamente bajos.

Determinación de fenotipo sérico de la α_1-antitripsina

Constituye el *gold standard* de los test sanguíneos en la identificación de las variantes de α_1-antitripsina, aunque desde la disponibilidad del genotipo es cada vez menos usado. Sigue siendo útil en la identificación de variantes raras. Se realiza mediante separación electroforética de las proteínas, de acuerdo con su punto isoeléctrico, en un gel de acrilamida/bisacrilamida y en un gradiente de pH de 4,2-4,5. La designación de las proteínas de α_1-antitripsina depende de la rapidez de migración: M migra en el medio, S migra lento *(slow)* manteniéndose cerca del cátodo, F migra rápido *(fast)* al ánodo, Z migra más lenta que S. La interpretación del fenotipo es complicada ya que pueden aparecer múltiples bandas menores de cada alelo, ausencia de proteína en variantes nulas y alelos M-*likes.* Si solo se encuentra la banda de la proteína Z en el gel, se infiere que el paciente presenta dos copias del alelo mutante Z del gen de la α_1-antitripsina. Un individuo heterocigoto presenta una combinación de la banda de la proteína M y la mutante Z. La infección por citomegalovirus puede crear una banda Z espúrea. En niños con enfermedad hepática, el fenotipo ZZ puede aparecer falsamente como SZ; en estos casos es útil la determinación del fenotipo a los padres o la realización de genotipo, lo que permite la diferenciación.

Determinación de genotipo de α_1-antitripsina

El diagnóstico molecular es posible mediante test comerciales basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del ADN y en polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), pudiendo realizar la determinación en una muestra de sangre (gota de sangre seca o sangre completa).

Están disponibles los primeros para los alelos más comunes (M, S y Z), aunque cada laboratorio tiene un panel diferente. Esta técnica nos permite establecer un diagnóstico definitivo de variaciones fenotípicas específicas.

La secuenciación completa del gen *SERPINA1* quedará relegada a aquellos casos en los que no se haya identificado ninguno de los alelos más comunes, que ocurre

principalmente ante alelos nulos o variantes raras. Es especialmente útil en aquellas situaciones en que se sospecha la presencia de alelos inusuales, al no existir relación entre el fenotipo/genotipo y la concentración de α_1-antitripsina. Es clave en la identificación de nuevas mutaciones.

Biopsia hepática

La biopsia hepática no es imprescindible para establecer el diagnóstico, sin embargo proporciona información acerca de la gravedad del daño hepático. El hallazgo histológico característico de la deficiencia de α_1-antitripsina PiZZ es la presencia de glóbulos en los hepatocitos: eosinofílicos en la tinción de hematoxilina-eosina y PAS positivos (PAS+), diastasa resistentes en las tinciones específicas. Son más frecuentes en los hepatocitos periportales, pudiendo también estar presentes en las células de Kupffer y ductales. Por inmunofluorescencia e inmunohistoquímica se puede comprobar que dichos glóbulos corresponden a α_1-antitripsina almacenada. En la microscopía electrónica se ven depósitos amorfos de glicoproteína en el retículo endoplásmico rugoso. Los glóbulos PAS+ pueden ser difíciles de detectar en las biopsias realizadas en lactantes menores de tres meses, no estando presentes en todos los hepatocitos. Pueden estar presentes, aunque de manera menos abundante, en los individuos heterocigotos MZ y SZ y en los homocigotos MM con hepatopatía crónica de otro origen (alcohólica o vírica) cuando la actividad biosintética de α_1-antitripsina es superior a la capacidad secretora del hepatocito. También están presentes en las variantes infrecuentes M-*like* (M_{malton} y M_{duarte}). En conclusión, las inclusiones PAS+ diastasa resistentes no muestran una sensibilidad ni especificidad del 100% como marcadores del alelo Z, y no pueden reemplazar a la determinación del fenotipo/genotipo. Cuando se encuentran en la biopsia hepática deben alertar a la presencia de una variación genética del alelo Pi, sospechando en primer lugar el alelo PiZ, y si este es excluido, variantes infrecuentes M-*like*, PiS o PiM, en este orden. La cantidad o el tamaño de las inclusiones hepáticas no se correlacionan con la gravedad de la hepatopatía.

En los lactantes con hepatitis neonatal, los hallazgos anatomopatológicos incluyen colestasis intrahepática, varios grados de daño hepatocelular y fibrosis moderada con inflamación portal. Es frecuente la presencia de células gigantes multinucleadas. Las biopsias iniciales pueden mostrar ocasionalmente proliferación ductular marcada con tapones biliares sugerentes de atresia biliar. Puede existir también evidencia de destrucción de epitelio ductal con escasez de ductos biliares. Los hallazgos histológicos en la hepatopatía crónica incluyen grados variables de necrosis hepatocelular, infiltración inflamatoria, fibrosis periportal y cirrosis.

TRATAMIENTO

Enfermedad hepática

El manejo de los individuos con hepatopatía por deficiencia de α_1-antitripsina debe incluir la monitorización periódica (cada 6-12 meses) clínica y de la función hepática (perfil hepático y ecografía hepática). Se recomienda la vacunación frente a los virus A y B de la hepatitis. Debe realizarse el tratamiento médico y nutricional de

la colestasis, así como la monitorización y prevención de las complicaciones como sangrado, ascitis, prurito, malnutrición, deficiencia de vitaminas liposolubles, infección y retraso del crecimiento. La mayoría de los niños con síntomas hepáticos precoces se recuperan espontáneamente y no desarrollan insuficiencia hepática. Algunos pacientes con daño hepático en grado significativo e incluso con cirrosis pueden permanecer estables por muchos años. La enfermedad hepática progresiva con fallo hepático es subsidiaria de trasplante, con las mismas indicaciones que para otras enfermedades hepáticas. Tras el trasplante, el fenotipo de α_1-antitripsina que se expresa es el del donante y el receptor no presenta mayor riesgo de enfisema.

No existe un tratamiento específico para la enfermedad hepática. Debido a que la hepatopatía no está producida por una falta de protección antielastasa, la infusión de α_1-antitripsina exógena no mejora la enfermedad.

Enfermedad pulmonar

El principio más importante del manejo de la afectación pulmonar asociada a deficiencia de α_1-antitripsina es desaconsejar el consumo de tabaco, puesto que acelera la progresión de la enfermedad destructiva pulmonar, reduciendo la mediana de supervivencia en 20 años en las personas deficientes. También se debe desaconsejar el tabaquismo pasivo y la exposición a tóxicos pulmonares ambientales.

En adultos, una vez que se ha establecido la enfermedad pulmonar, el tratamiento de reemplazo de α_1-antitripsina extraída de donantes y purificada (terapia aumentativa), administrada por vía intravenosa, puede enlentecer la progresión del daño alveolar. En los registros realizados tanto en Europa como en Estados Unidos se ha observado que la eficacia de este tratamiento es mayor en sujetos con obstrucción establecida del flujo en la vía aérea (FEV_1 entre el 35 y 65% del previsto), no recomendándose en individuos con afectación grave o leve. La administración semanal de 60 mg/kg aumenta los niveles de α_1-antitripsina y mejora la capacidad antielastasa en los lavados broncoalveolares de los individuos deficientes, ejerciendo un efecto protector a largo plazo. Aunque existen estudios que avalan la eficacia de la infusión mensual de 250 mg/kg, aún no está aprobada por la *Food and Drug Administration.* La terapia aumentativa no está indicada en pediatría, porque el niño con déficit de α_1-antitripsina raramente va a desarrollar una enfermedad pulmonar significativa en la infancia y no está demostrado un efecto preventivo.

Se conoce que la α_1-antitripsina es inhibida por la oxidación, por lo que la administración de vitamina E a dosis que cubran las necesidades diarias puede ayudar a proteger del daño pulmonar.

En adultos con insuficiencia pulmonar se ha realizado el trasplante pulmonar con buenos resultados.

Opciones terapéuticas futuras

Actualmente se está investigando la eficacia de la α_1-antitripsina recombinante intravenosa, encontrando resultados prometedores, que abarataría costes y sin los riesgos de la utilización de hemoderivados, siendo el principal inconveniente su corta vida media (minutos).

Recientes estudios que evalúan la administración en aerosol, tanto de la α_1-antitripsina recombinante como purificada, demuestran una normalización en la actividad antielastasa, con menos dosis y más seguridad que el uso intravenoso, aunque aún no se han publicado ensayos clínicos a largo plazo.

El objetivo terapéutico más lógico sería encontrar una vía de liberar la α_1-antitripsina del retículo endoplásmico del hepatocito, donde causa daño hepático, al plasma, donde podría ejercer su actividad antiproteasa y evitar el enfisema. En ese sentido se han usado moléculas que actúan como chaperones, tales como el fenilbutirato sódico, que ha mostrado buenos resultados en modelos animales, aunque no ha conseguido elevación de niveles de α_1-antitripsina en humanos.

En los últimos 15 años se han realizado estudios *in vivo* en los que se ha conseguido transferir el gen normal de α_1-antitripsina al epitelio respiratorio de pacientes deficientes, produciendo concentraciones terapéuticas locales de α_1-antitripsina, pero con una expresión génica limitada.

La eficacia del trasplante de hepatocitos en esta entidad se encuentra en investigación, sin haberse demostrado aún beneficios clínicos evidentes.

ESTUDIO FAMILIAR Y DIAGNÓSTICO PRENATAL

Se debe realizar un estudio mediante determinación de fenotipo o genotipo en los familiares de primer grado de individuos con deficiencia de α_1-antitripsina PiZZ. Ello permite ofrecerles educación sanitaria para evitar el daño pulmonar y descartar la afectación hepática.

El diagnóstico prenatal puede realizarse mediante estudio de la mutación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en ADN fetal obtenido de biopsia corial o amniocitos. Sin embargo, no está claro qué consecuencias se derivan del mismo, ni qué consejo o recomendaciones ofrecer a los padres. Los estudios avalan que el 85% de los homocigotos con deficiencia PiZZ no presentarán enfermedad hepática significativa al menos hasta los 20 años, y los no fumadores pueden no desarrollar enfisema o no presentar síntomas hasta los 60 o 70 años de edad.

CRIBADO NEONATAL

Los beneficios potenciales del cribado neonatal de la deficiencia homocigota de α_1-antitripsina (PiZZ) son controvertidos, aunque la experiencia en Suecia sugiere que permite reducir el tabaquismo y, por tanto, la enfermedad pulmonar en la edad adulta. Sin embargo, determinados aspectos como los referentes al empleo, acceso a sistema sanitario y consecuencias psicosociales en pacientes asintomáticos han limitado su aceptación en muchos países. No se recomienda en el momento actual despistaje neonatal universal.

RESUMEN

El déficit de α_1-antitripsina es una entidad relativamente frecuente y probablemente infradiagnosticada. El alelo más frecuentemente asociado a enfermedad hepática y pulmonar es el PiZ. La enfermedad se presenta a nivel hepático en la infancia, aunque es más frecuente en adultos, y la enfermedad pulmonar se

presenta solo en adultos como enfisema, siendo más frecuente y precoz en fumadores, por lo que es fundamental informar a estos pacientes sobre los efectos de su exposición al humo del tabaco. La afectación hepática puede manifestarse como colestasis neonatal o enfermedad hemorrágica aguda del lactante, hepatitis crónica y cirrosis e hipertensión portal en el niño o adulto. También se asocia a carcinoma hepatocelular en el adulto y probablemente aumenta la susceptibilidad a desarrollar hepatopatía secundaria a otras causas, como el consumo de alcohol o la obesidad. La mayoría de niños con fenotipo PiZZ se encuentran asintomáticos, pero un 10-15% desarrolla enfermedad hepática y, de estos, una parte requerirá un trasplante hepático en la edad pediátrica.

Se puede sospechar esta entidad por la disminución de niveles de α_1-antitripsina en suero, confirmándose con la identificación de los alelos patológicos mediante PCR o con la identificación de los fenotipos mediante electroforesis. El tratamiento de la enfermedad hepática es fundamentalmente de soporte, estando indicado el trasplante hepático en los casos de insuficiencia hepática terminal. Los adultos con enfisema pueden beneficiarse de la administración de α_1-antitripsina intravenosa y del trasplante pulmonar en casos de insuficiencia pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

- American Thoracic Society/European Respiratory Society statement. Standards for the diagnosis and management of individuals with α_1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168: 818-900.
  Guía de diagnóstico y tratamiento de los individuos con deficiencia de α_1-antitripsina elaborada conjuntamente por la American Thoracic Society y la European Respiratory Society. Basándose en las publicaciones más relevantes elaboran recomendaciones de diagnóstico y manejo para esta enfermedad en cuanto a su reconocimiento clínico, indicaciones de estudio genético, enfermedad pulmonar, enfermedad hepática y terapias disponibles.
- Bals R. α_1-antitrypsin deficiency. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010; 24: 629-33.
- Carrell RW, Lomas DA. α_1-antitrypsin deficiency- a model for conformational diseases. N Engl J Med. 2002; 364: 45-53.
- Chu AS, Chopra KB, Perlmutter DH. Is severe progressive liver disease caused by α-1-antitrypsin deficiency more common in children or adults? Liver Transpl. 2016; 22: 886-94.
- Clark VC. Liver Transplantation in α-1-antitrypsin deficiency. Clin Liver Dis. 2017; 21: 355-65.
- Fairbanks KD, Tavill AS. Liver disease in α_1-antitrypsin deficiency: A review. Am J Gastroenterol. 2008; 103: 2136-41.
- Patel D, Teckman JH. α-1-antitrypsin deficiency liver disease. Clin Liver Dis. 2018; 22: 643-55.
- Primhak RA, Tanner MS. α_1-Antitrypsin deficiency. Arch Dis Child. 2001; 85: 2-5.
- Piitulainen E, Carlson J, Ohlsson K, Sveger T. α_1-antitrypsin deficiency in 26-year-old subjects. Chest. 2005; 128: 2076-81.
- Sveger T. The natural history of liver disease in α_1-antitrypsin deficient children. Acta Paediatr Scand. 1988; 77: 847-51.
- Sveger T, Eriksson S. The liver in adolescents with α_1-antitrypsin deficiency. Hepatology. 1995; 22: 514-7.
  Estas tres últimas referencias recogen el estudio prospectivo de incidencia de enfermedad hepática en la deficiencia de α_1-antitripsina realizado por Sveger en Suecia. Se estudian 200.000

recién nacidos (entre 1972 a 1974), identificando 127 con fenotipo PiZZ, cohorte que es seguida hasta los 26 años de edad. Catorce (11%) desarrollan colestasis del lactante y otros ocho más hepatoesplenomegalia o alteraciones leves de las pruebas de función hepática (17% del total presentan algún tipo de enfermedad hepática de lactantes). A los 26 años de edad solo el 9% de la cohorte de 127 niños con deficiencia PiZZ presentaba alguna evidencia de disfunción hepática.

– Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α_1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 185: 246.

– Teckman JH. α_1-Antitrypsin deficiency in childhood. Semin Liver Dis. 2007; 27: 274-81.
Revisión de la deficiencia de α_1-antitripsina en niños, con especial atención a la epidemiología, genética, clínica y métodos diagnósticos. Revisa los datos disponibles sobre el pronóstico de enfermedad hepática, tanto en los niños que presentaron colestasis neonatal como en los que no lo presentan. Actualiza los conocimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad hepática y sobre dicha base apunta las nuevas estrategias de tratamiento, dirigidas primordialmente a evitar el acúmulo de α_1-antitripsina en el retículo endoplásmico.

– Teckman JH. Emerging concepts and human trials in α-1-antitrypsin deficiency liver disease. Semin Liver Dis. 2017; 37: 152-7.

– Townsend SA, Edgar RG, Ellis PR, Kantas D, Newsome PN, Turner AM. Systematic review: the natural history of α-1-antitrypsin deficiency, and associated liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2018; 47: 877-85.

Hígado graso en la infancia 36

R. González de Caldas Marchal

DEFINICIÓN Y PREVALENCIA

El término hígado graso es una forma común de referirse a la esteatosis hepática, este es un término histológico usado para describir la presencia de infiltrados grasos en parénquima hepático. Sin embargo, la esteatosis o hígado graso no es sino una entidad más dentro de las que componen la definida como enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Histopatológicamente pueden diferenciarse varias entidades como el hígado graso no alcohólico, o simple esteatosis, que se define con la presencia de esteatosis 5% de los hepatocitos sin evidencia de daño hepatocelular. Otra forma es la esteatohepatitis no alcohólica, que se define de nuevo con la presencia de esteatosis en al menos el 5% de los hepatocitos con signos de daño hepatocelular, como balonización hepatocitaria, por ejemplo. Esta última situación puede llevar al desarrollo de fibrosis, cirrosis o incluso fallo hepático (Tabla I).

La EHGNA en la infancia puede asociar una mayor influencia genética que lleve a una mayor sensibilidad de los factores ambientales asociados a esta entidad. De hecho, adultos afectos de EHGNA de inicio en la infancia presentan más riesgo de complicaciones precoces y más severas. Al poder estar relacionado con un trastorno metabólico/genético hereditario subyacente se recomienda un enfoque diagnóstico más detallado. El hígado graso se asocia sobre todo a obesidad; el aumento de la incidencia de esta patología en la población infantil ha ido acompañada de un incremento en sus comorbilidades, entre las que se incluyen la EHGNA.

Determinar la verdadera prevalencia de la EHGNA en la población infantil es complicado, ya que la prueba de referencia es la biopsia hepática y no es factible en estudios epidemiológicos amplios. Esto hace que la mayoría de los estudios utilicen marcadores indirectos, como la cifra de transaminasas en combinación con la ecografía abdominal. Los datos existentes de prevalencia pueden variar desde

TABLA I. EHGNA y términos relacionados.

EHGNA	Espectro de enfermedad hepÁtica grasa sin evidencia de consumo alcohólico que incluye desde la simple esteatosis, la estatohepatitis y la cirrosis asociada a esteatohepatitis
Esteatosis no alcohólica (ENA) (hígado graso no alcohólico)	≥ 5% de esteatosis sin evidencia de daño hepatocelular. Riesgo de progresión a cirrosis o fallo hepático mínimo
Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)	≥ 5% de esteatosis con inflamación y daño hepatocelular (balonización) con o sin fibrosis. Puede progresar a cirrosis, fallo hepático y más raramente a cáncer
Cirrosis asocida a EHNA	Cirrosis con evidencia previa o actual de esteatosis o esteatohepatitis

un 3 hasta un 10% la población pediátrica. Desde un punto de vista puramente anatomopatológico, una revisión de la histología hepática en autopsias de 742 niños de edades entre los dos y los nueve años estimó una prevalencia del 9,6%. Un metaanálisis más reciente estimó una prevalencia del 7,6% en niños en población general y de hasta un 34,2% en cohortes de pacientes pediátricos atendidos en clínicas de obesidad. Esta situación, unida al auge de la obesidad en la población infantil, permite afirmar que la EHGNA es la alteración hepática más frecuente en la edad pediátrica. Sin embargo, esta asociación con la obesidad no explica la variabilidad en la severidad y la evolución de la enfermedad, lo que sugiere que se trata de una entidad de fisiopatología multifactorial.

FACTORES DE RIESGO

Obesidad y síndrome metabólico

La obesidad central o troncular, que está correlacionada con la grasa visceral, es la que está relacionada de forma más estrecha con esta entidad. Dentro de los parámetros antropométricos, la circunferencia de la cintura es un parámetro útil para identificar adiposidad o grasa troncular, su relación con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico es más estrecha que la que presenta el índice de masa corporal. La hiperinsulinemia secundaria a esta resistencia a la insulina probablemente supone el primer paso en la patogénesis de esta enfermedad. La presencia de otros elementos relacionados con el síndrome metabólico, como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y dislipemia, se correlacionan también con la severidad de la enfermedad y la presencia de fibrosis.

Sexo, edad y factores raciales

La prevalencia parece que se incrementa con la edad, siendo frecuente en mayores de 9-10 años y extremadamente raro en menores de tres años. El sexo masculino presenta más riesgo que el femenino en la mayoría de los trabajos. La raza hispana presenta una mayor prevalencia frente a la menor que tienen los niños de raza negra, a pesar de tener una mayor prevalencia de resistencia a la insulina.

Factores genéticos

Se han identificado varios polimorfismos genéticos relacionados con la sensibilidad a la insulina, el metabolismo lipídico y mecanismos inflamatorios y fibrogénicos que parece pueden influir en el fenotipo de esta enfermedad.

El determinante genético más importante es el polimorfismo rs738409 del gen de la fosfolipasa 3 tipo patatina (*PNPLA3*), que codifica una proteína variante, la I148M. Esta confiere mayor susceptibilidad para el desarrollo de EHGNA y es un factor de riesgo para el desarrollo de un patrón más severo de enfermedad hepática en niños. Otros polimorfismos en genes asociados al estrés oxidativo (superóxido dismutasa 2), a la vía de señalización de la insulina (receptor 1 de la insulina) y a la fibrogenésis (factor 6 tipo Kruppel), o de la interleuquina 6 (174G/C), también se asociaron a una mayor predisposición de desarrollar EHGNA.

TABLA II. Causas de enfermedad grasa hepática en el niño.

Sistémicas	Genético-metabólicas	Otros trastornos hereditarios	Hepatotoxicidad por drogas
- Malnutrición grave aguda - Nutrición parenteral prolongada - Obesidad/síndrome metabólico - Síndrome de ovario poliquístico - Síndrome de apnea obstructiva del sueño - Pérdida rápida de peso - Anorexia nerviosa - Caquecsia - Enfermedad inflamatoria intestinal - Enfermedad celíaca - Hepatitis C - Síndrome nefrótico - Diabetes mellitus 1 - Enfermedad tiroidea - Trastornos hipotálamo-hipofisiarios - Síndrome de asa ciega (sobrecrecimiento bacteriano)	- Fibrosis quística - Síndrome de Shwachman - Enfermedad de Wilson - Deficiencia de α_1-antitripsina - Galactosemia - Fructosinemia - Enfermedades de depósito de ésteres de colesterol - Glucogenosis I y VI - Defectos de la oxidación de los ácidos grasos - Defectos de la β-oxidación de los ácidos grasos - Lipomatosis de Madelung - Lipodistrofias - Síndrome de Dorfman-Chanarin - Abeta o hipobetalipoproteinemia - Porfiria cutánea tarda - Homocistinuria - Hiperlipoproteinemias familiares - Tirosinemia tipo I - Defectos de la síntesis de ácidos biliares - Síndrome de Turner - Hemocromatosis - Acidosis orgánicas	- Síndrome de Alström - Síndrome de Bardet-Biedl - Síndrome de Padrer-Willi - Síndrome de Cohen - Enfermedad de Weber-Christian	- Alcohol - Cocaína - Nifedipino - Diltiazem - Estrógenos - Corticosteroides - Amiodarona - Coralgil - Tamoxifeno - Metrotexato - Valproato - L-asparaginasa - Zidovudina - Pesticidas

Factores ambientales

Existen numerosos factores nutricionales que están relacionados con el desarrollo y pronóstico de esta enfermedad. La baja ingesta de vitamina E, los niveles plasmáticos bajos de vitamina D y el exceso de fructosa en la dieta parecen factores dietéticos más prevalentes en pacientes afectos de EHGNA. Por el contrario, el consumo de ácidos grasos omega 3 tipo DHA y la lactancia materna parecen ser factores protectores.

Otros factores como la presencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño están asociados a la resistencia a la insulina en la EHGNA. El bajo peso al nacimiento, junto con una recuperación o *catch-up* a edades tempranas, se asocian a obesidad temprana y por tanto a EHGNA.

No está del todo claro el papel de la microbiota intestinal en la inducción de la inflamación hepática. Parece que los niveles de endotoxina podrían desempeñar un papel en la progresión de EHGNA a esteatohepatitis no alcohólica.

PATOGENIA

La teoría de "los dos pasos" propuesta en 1998 por Day y cols. propone que, en individuos con o sin predisposición genética, el *primer paso* consistiría en un aumento de la movilización de ácidos grasos libres (AGL) al hígado que ocasionaría un cúmulo de triglicéridos. Esta movilización estaría relacionada con la resistencia a la insulina, la obesidad y/o el síndrome metabólico. Está demostrado y aceptado que la resistencia a la insulina juega un papel fundamental en la patogénesis del EHGNA a través de la lipólisis periférica y lipogénesis *de novo*. La primera aumentaría la afluencia de AGL al hígado, ocasionando la producción de intermediarios lipotóxicos. Por otra parte, la ingesta de carbohidratos, considerablemente aumentada en los obesos, también aumentaría la síntesis *de novo* de AGL a partir de la acetil-coenzimaA.

El *segundo paso*, una vez incrementado el aporte de AGL al hígado, consistiría en la amplificación del daño por estrés oxidativo, endotoxinas y apoptosis hepatocelular. El acúmulo hepatocelular de lípidos, junto a la producción de especies reactivas de oxígeno, peroxidación lipídica y citocinas proinflamatorias, dañarían el ADN, causando disfunción mitocondrial, determinante de la inflamación hepatocelular.

El estrés oxidativo intracelular, sea por producción excesiva de especies reactivas de oxígeno o por disminución de las defensas antioxidantes, es responsable del daño celular y perpetúa la resistencia hepática a la insulina.

El antioxidante intracelular más abundante es el glutatión (GSH) y su agotamiento al intentar paliar este proceso oxidativo contribuye al daño hepatocelular y desarrollo de fibrosis. El aporte de glutatión exógeno no es eficaz al no ser capaz de penetrar directamente en las células. No obstante, existen fármacos con capacidad para incrementar la producción de GSH intracelular y, secundariamente, disminuir las especies reactivas de oxígeno intermedias.

Por otra parte, la presencia de alteraciones de la flora y permeabilidad intestinal incrementan la producción de endotoxinas, sobre todo liposacáridos, y su paso al hígado a través de la vena porta, donde activarían los receptores Toll-like favoreciendo la progresión del EHGNA.

Otro hallazgo reciente e interesante es el papel de las células hepáticas progenitoras, que son células quiescentes localizadas en los canales de Hering. En los niños con EHGNA este compartimento está expandido y está implicado en el proceso de fibrogénesis cuando se desarrolla la esteatohepatitis no alcohólica. Estas células expresan determinadas sustancias (GLP-1, adiponectina, resistina, entre otras) que se podrían modular para controlar la inflamación y la fibrosis, evitando la progresión de la enfermedad.

Recientemente, Fang y cols. han desarrollado un modelo multifactorial donde la conjunción de factores genéticos y ambientales actúan conjuntamente junto con cambios en la comunicación, y la relación intertisular entre distintos órganos como el páncreas, tejido adiposo, hígado e intestino colaboran para el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, se sigue considerando como el "primer paso" la resistencia a la insulina y depósito de grasa.

TABLA III. Parámetros de laboratorio en niños con sospecha de EHGNA.

Parámetros de función hepática y síndrome metabólico
- Analítica básica: hemograma, AST, ALT, GGT, bilirrubina, estudio de coagulación, glucosa en ayunas, urea, iones, insulina
- Perfil lipídico y apolipoproteínas
- Hemoglobina glicosidada y test de intolerancia oral a la glucosa (según resultados)
- Perfil tiroideo
- Índice HOMA-IR y marcadores de resistencia a la insulina (si disponible)
Parámetros para estudio de patología hepática
- Lactato, piruvato, ácido úrico, hierro y ferritina
- Cobre sérico, ceruloplasmina y excreción de cobre en orina de 24 horas
- Test del sudor
- IgA total y anticuerpos antitransglutaminasa IgA e IgG
- α_1-antitripsina
- IG total y autoanticuerpos: ANA, anti-LKM y antimúsculo liso
Parámetros de estudio metabólico
- Aminoácidos y ácidos orgánicos en plasma y orina
- Ácidos grasos y acilcarnitinas en plasma
- Metabolitos urinario corticoideos

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS

Clínica y exploración física

La mayoría de los pacientes presentan síntomas vagos como fatiga, malestar y dolor abdominal, sobre todo en el cuadrante superior derecho. En la exploración puede detectarse hepatomegalia; la presencia de esplenomegalia añadida puede indicar un estadio más avanzado de enfermedad hepática. La acantosis nigricans es un marcador de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina y aumenta las posibilidades de encontrar en estos pacientes la EHGNA. Sin embargo, el rasgo clínico más importante en la exploración es la presencia de sobrepeso y la adiposidad central o visceral, y esta es la razón por la que se debe medir la circunferencia de la cintura.

Parámetros de laboratorio (Tabla III)

La ALT sérica es un parámetro accesible y barato útil en el *screening* inicial de la EHGNA. La sensibilidad de este marcador, sin embargo, es baja debido a las cifras normales que presentan muchos de estos pacientes. Hay que destacar que los límites de corte de la mayoría de los laboratorios para este marcador parecen que estén demasiado altos para la adecuada detección de patología hepática crónica en el paciente pediátrico. En este sentido, el estudio SAFETY muestra que el percentil 95 para los niveles de ALT en pacientes sanos libres de enfermedad hepática fue de 25,8 U/L en niños y 22,1 U/L en niñas, y deberían tenerse en cuenta si se valora a un paciente pediátrico con sospecha de enfermedad hepática crónica. Si bien hay que señalar que el grado de elevación de la ALT no se correlaciona con la severidad o incluso presencia

de EHGNA, los niveles altos de GGT sí son un factor de riesgo para la presencia de fibrosis avanzada en la EHGNA.

La hiperinsulinemia es un marcador sensible pero poco específico en la EHGNA, pero puede que sí sea un predictor de progresión a fibrosis. La intolerancia oral a la glucosa también parece estar asociada a esta entidad. La hipertrigliceridemia se encuentra con frecuencia en sujetos obesos afectos de EHGNA, y parece que en estos pacientes las cifras de ALT son mayores. De la misma forma, un perfil lipídico de características aterogénicas (baja HDL con LDL elevada) se correlaciona con la severidad del daño hepático. Los niveles altos de ácido úrico se detectan en la mayoría de los pacientes con síndrome metabólico, y parece que puede ser un marcador de un alto consumo de fructosa que se correlaciona a su vez con cambios fibróticos. Además, en niños parece que están relacionados con el consumo excesivo de fructosa en la dieta, que como sabemos está relacionado con la presencia de esta entidad.

Los títulos de IgA sérica están elevados en casi el 25% de los pacientes afectos de EHGNA, aunque todavía no se tiene claro su valor. También se pueden encontrar títulos altos de algunos autoanticuerpos, como el antimúsculo liso y los ANA, lo que obliga a un despistaje de hepatopatía autoinmune.

Técnicas de imagen

Las últimas recomendaciones americanas desestiman la ecografía como herramienta de *screening* o cuantificación de la EHGNA. Esta técnica detecta aumento de la ecogenicidad, del parénquima hepático comparándolo con el del riñón subyacente y del bazo. Existe una clasificación en grados que va del 0 al 3 según la intensidad de la ecogenicidad comparado además con los bordes de los vasos intrahepáticos. Cuando se compara con la biopsia hepática presenta una sensibilidad del 60 al 96% y especificidad del 84-100%; esto está relacionado con el porcentaje de esteatosis, de manera que cuando es mayor del 20-30% mejora el rendimiento de la prueba, siendo menor cuando es inferior a estas cifras. Los resultados son comparables en estudios de series de pacientes pediátricos. La principal limitación de esta técnica es que la valoración de los hallazgos es siempre subjetiva, sujeta a variabilidad interobservador, que no permite diferenciar la EHGNA de otras entidades y que no es útil en la detección de fibrosis. Se debe valorar su uso para descartar otras causas de enfermedad hepática, como masas hepáticas, hipertensión portal, enfermedades relacionadas con el sistema biliar, etc. No obstante, sigue siendo frecuente su uso dada su accesibilidad e inocuidad.

La tomografía axial computarizada (TAC) es mucho más específica en la cuantificación de la esteatosis y en comparación con la biopsia hepática presenta sensibilidad y especificidad del 82 y del 100%, respectivamente. Su limitación clara es la exposición a radiaciones ionizantes, que hace que no se use de rutina en niños.

La resonancia magnética presenta en adultos sensibilidad y especificidad cuando se compara con la biopsia del 100 y del 90,4%, respectivamente. Presenta como ventajas frente a la ecografía el no estar sujeta a la variabilidad interobservador y que detecta infiltraciones grasas leves que la ecografía pasa por alto; podría ser más útil en la monitorización de niños al ser más objetiva y permitir incluso detectar la

regresión de la infiltración grasa. Por otro lado, el desarrollo de la espectroscopia por resonancia magnética H1, que permite detectar el grado del contenido de triglicéridos en el parénquima hepático, hace que sea el método más preciso para detectar infiltraciones grasas por debajo del 10%. A pesar de las características de estas técnicas que la hacen un poco menos accesible, la mejora en los equipos y en la experiencia de uso está haciendo que se esté usando con más frecuencia en la evaluación de estos pacientes.

El fibroscan, o elastografía transicional, es un nuevo método que permite evaluar la rigidez hepática, y por tanto de la fibrosis, por medio de la transmisión de una onda de ultrasonido. Es rápida, no invasiva e indolora, pero tiene el inconveniente de que precisa unos tamaños de sonda específicos según el diámetro torácico y los espacios intercostales y puede que en pacientes muy pequeños no pueda utilizarse. Es una técnica muy reciente, que no está disponible en todos los centros y que todavía hay cierta falta de parámetros de referencia para población pediátrica.

Biopsia hepática

La biopsia hepática es la técnica de referencia, ya que permite la distinción entre EHGNA y la esteatohepatitis no alcohólica además de la exclusión de otras etiologías. Hay que valorarla en los casos en que hay posibilidad de varios diagnósticos y cuando existe riesgo de desarrollar esteatohepatitis y/o desarrollo de fibrosis. Pueden ser marcadores de riesgo cifras de ALT mayores de 80 UI/L, esplenomegalia o relación AST/ALT > 1. La presencia de panhipopituitarismo y diabetes mellitus tipo 2 se consideran factores de riesgo con mayor relación. Hay que tener en cuenta que la biopsia solo evalúa un pequeño porcentaje del parénquima, por lo que el error en la toma de muestra se presenta como la principal limitación de esta técnica, obviando, claro está, que se trata de una técnica invasiva con riesgos de efectos secundarios graves y comorbilidades nada desdeñables. Todo esto hace que esta técnica no esté dentro de las pruebas de *screening*, siendo el momento de su indicación un tema en debate y no exista en el momento actual consenso o evidencias para establecer guías de práctica clínica, por tanto su indicación se basa en opiniones de expertos, aceptándose en el momento actual los criterios establecidos por Roberts en 2007 en su publicación del *Journal Hepatology*. Estos incluyen la edad menor de 10 años, historia familiar de EHGNA severa, presencia de hepatoesplenomegalia en la exploración física y alteración de los valores de laboratorio: hipertransaminasemia, hiperinsulinismo severo, presencia de autoanticuerpos y sospecha de otras enfermedades metabólicas como la enfermedad de Wilson.

Marcadores pronósticos no invasivos de la severidad y la presencia de fibrosis en la EHGNA

Fundamentalmente se trata de marcadores séricos de inflamación hepática, de estrés oxidativo y de fibrosis hepática. Dentro de los marcadores inflamatorios, los niveles séricos bajos de adiponectina, los niveles séricos altos de leptina que, junto con la elevación del TNF-alfa, se correlaciona con la presencia de esteatohepatitis no alcohólica. Otros parámetros marcadores de inflamación que pueden estar presentes

en estos pacientes son la proteína C reactiva (PCR), a pesar de su falta de especificidad, y la ferritina, que actúa como proteína inflamatoria más allá de su papel en el metabolismo férrico.

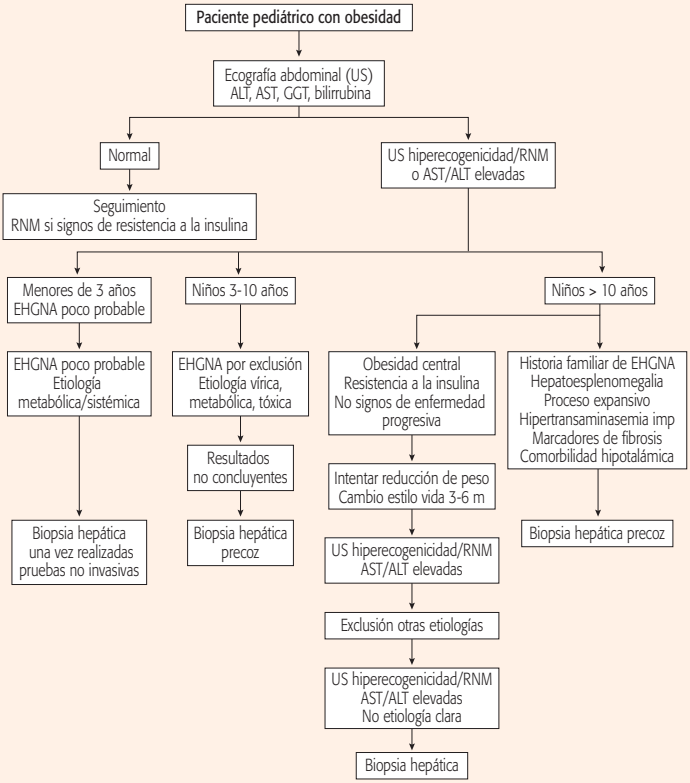
La presencia de peroxidación de los lípidos hepáticos puede detectarse mediante la valoración de parámetros como el malondialdehido hepático o los niveles de 4-hidroxinonenal. También se ha comprobado que los niveles elevados de citoqueratina 18 se relacionan no solo con la presencia de EHGNA en pacientes obesos y no obesos, sino que además pueden ser útiles para detectar la esteatohepatitis no alcohólica y el mayor grado de fibrosis.

De especial importancia son los parámetros serológicos relacionados con la presencia de fibrosis hepática dentro de la evaluación y el seguimiento de los pacientes afectos de EHGNA. El FibroTest es la herramienta más ampliamente validada en adultos como marcador de fibrosis, e incluye: bilirrubina sérica, GGT, α_2-macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, corregidos para la edad y el sexo. En el campo pediátrico existe un índice (índice de fibrosis en la EHGNA pediátrica de su traducción del inglés) que se calcula en base a la edad, la circunferencia de la cintura y niveles de triglicéridos, pero necesita ser validado de forma más amplia. Por último, el panel europeo de fibrosis hepática (EFP de sus siglas en inglés), que incluye las cifras de ácido hialurónico (AH), propeptidos terminales del colágeno III e inhibidores tisulares de la metaloproteasa I, se ha propuesto como el método de *screening* de fibrosis progresiva con una buena capacidad predictiva. Hay ya algunos estudios que muestran su utilidad en niños afectos de EHGNA, sobre todo cuando se combina con el índice de fibrosis en la EHGNA pediátrica, mejorando los resultados de sensibilidad y especificidad.

Diagnóstico diferencial

La presencia de unas cifras altas de transaminasas en un paciente obeso no es diagnóstica de EHGNA. Hay que tener en cuenta que, en el paciente pediátrico, sobre todo, existen otras patologías hepáticas o situaciones clínicas que pueden asociarse a infiltración grasa del hígado y que tienen un tratamiento específico; es por tanto importante descartarlas en el proceso diagnóstico de la EHGNA con o sin esteatohepatitis no alcohólica (Tabla II). Entre las más importantes y frecuentes encontramos la hepatopatía asociada a enfermedad celíaca, la enfermedad de Wilson y la hepatitis autoinmune. La presencia de hepatomegalia con o sin esplenomegalia son sugestivas de enfermedad hepática avanzada. El diagnóstico diferencial debería basarse en primer lugar en las características clínicas, luego las pruebas no invasivas y finalmente la biopsia hepática según la situación del proceso diagnóstico.

Es importante tener presente la edad de presentación en este diagnóstico diferencial, ya que en lactantes y niños menores de tres años la EHGNA es extremadamente rara, mientras otras causas genéticas, metabólicas o sistémicas son más probables y deben considerarse en primer lugar. En niños mayores de 10 años que presenten además manifestaciones de síndrome metabólico, la EHGNA es mucho más probable; aun así, en estos pacientes la enfermedad de Wilson, la hepatopatía autoinmune y el déficit de α_1-antitripsina deben descartarse siempre (Fig. 1).



RNM: resonancia nuclear magnética; EHGNA: enfermedad hepática grasa no alcohólica.

FIGURA 1.

TRATAMIENTO

El tratamiento habitual en la EHGNA es la pérdida de peso, con modificación de la composición corporal mediante el ejercicio y los cambios dietéticos. A estas dos líneas de actuación se han añadido recientemente complementos nutricionales y/o fármacos que han demostrado cierta capacidad para mejorar los resultados obtenidos, fundamentalmente con efecto antioxidante, pero siempre asociados a la dieta y el ejercicio.

Ejercicio físico

La pérdida de peso aumenta la sensibilidad hepática a la insulina, disminuye la generación de especies reactivas de oxígeno y la inflamación del tejido adiposo. Además, potencia la sensibilidad extrahepática de la insulina a través de la utilización periférica de glucosa. Una reducción del 3-5% del peso corporal disminuye la esteatosis

hepática, siendo necesaria una pérdida ponderal igual o mayor al 10% para reducir la inflamación y evitar la progresión a esteatohepatitis.

Por otro lado, el ejercicio físico ha demostrado evitar la progresión de la EHGNA, de manera independiente a la pérdida de peso, mediante la reducción del aporte de ácidos grasos al hígado, la disminución del estrés oxidativo y de la inflamación, el aumento de la sensibilidad a la insulina y la disminución de la grasa abdominal. Por tanto, es importante evitar en estos pacientes el sedentarismo y programar una actividad física progresiva y en la que deben estar implicados padres, cuidadores y profesores para que el incremento en la actividad física sea duradero y eficaz.

Dieta

La segunda medida es la modificación de la dieta y el ajuste de calorías consumidas. En la modificación de la dieta el aspecto más importante es la reducción del contenido de grasa de la dieta y el aumento del aporte proteico. Así, la *American Association for the Study of Liver Diseases* adopta las medidas dietéticas recomendadas por la *American Heart Association*, que consisten en el aporte diario de grasas inferior al 35% del total de las calorías consumidas, limitando el consumo de grasas saturadas a menos del 7% del total de calorías. Estas recomendaciones pueden ponerse en marcha al aumentar el consumo de lácteos bajos en grasa, disminuir el consumo de carnes con grasa visible y piel y embutidos grasos, así como grasas trans. Además, es importante la reducción del contenido de fructosa de la dieta, pues se ha comprobado un mayor consumo de fructosa en estos pacientes, lo que se ha relacionado con el desarrollo de obesidad, dislipemia, resistencia a la insulina, inflamación y fibrosis hepáticas, favoreciendo la instauración y progresión de la EHGNA. El aumento del aporte proteico combinado con el ejercicio físico ha demostrado que mejoran la pérdida de peso. En relación a la reducción de las calorías consumidas, es importante adaptarla a las necesidades nutricionales en función de edad, sexo, actividad física y peso ideal. No son efectivas dietas muy restrictivas o desequilibradas que causan rechazo en los pacientes y dificultan su seguimiento.

Complementos nutricionales

El ácido docosaexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA) son ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) esenciales presentes en el pescado azul y algunos vegetales. El DHA ha mostrado ejercer un efecto antiinflamatorio al actuar sobre el GPR120, receptor expresado en algunas células hepáticas, que es la vía de actuación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y otras citocinas proinflamatorias. El suplemento en ácidos grasos omega-3 ha demostrado mejorar la evolución de la EHGNA en adultos, sin que se haya aún establecido con claridad la dosis óptima.

Un ensayo clínico realizado en 60 niños con EHGNA analizó los efectos de suplementos de DHA (250 y 500 mg/día) frente a placebo, basándose en valores analíticos y ecografía durante 24 meses. Observaron una mejoría significativa en los pacientes tratados con DHA, independientemente de la dosis administrada. Recientemente, otro ensayo clínico en 76 niños con EHGNA suplementados con DHA y EPA demostró un descenso en los niveles de AST y GGT y un incremento de adipo-

nectina en el grupo tratado, frente a los que recibieron placebo. La adiponectina es una proteína derivada de los adipocitos con capacidad para aumentar la sensibilidad a la insulina y con efectos antiinflamatorios. No se han comunicado efectos adversos a las dosis administradas.

Los probióticos han demostrado disminuir la inflamación intestinal, además de inhibir la adhesión bacteriana a la mucosa y reforzar la barrera epitelial, reduciendo de este modo la translocación de la flora intestinal. Modulan la expresión de receptores nucleares, disminuyendo la resistencia a la insulina y previniendo el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica. Los prebióticos como la lactulosa estimulan el crecimiento y la actividad metabólica de la flora intestinal. Además, han demostrado en animales disminuir la inflamación intestinal y hepática, mejorando el control glucémico y disminuyendo el acúmulo de triglicéridos y colesterol en el hígado.

Recientemente, un ensayo clínico estudió los efectos de una mezcla de ocho especies de probióticos frente a placebo en niños obesos diagnosticados mediante biopsia hepática de EHGNA con esteatosis moderada o severa. En el grupo que recibió probióticos la esteatosis moderada descendió del 55% inicial al 9% al final del estudio. Además, ninguno presentó esteatosis severa al finalizar el seguimiento, frente al 44% que la presentaba al inicio del estudio. Estos hallazgos no se observaron en el grupo placebo.

Antioxidantes

La vitamina E mejora la esteatosis e inflamación hepáticas en adultos no diabéticos con EHGNA. De esta forma constituye la primera línea de tratamiento farmacológico en adultos con esteatohepatits sin diabetes ni cirrosis asociada.

El ensayo clínico TONIC (2011) comparó los efectos de la vitamina E frente a metformina y placebo durante cinco años en niños con EHGNA sin diabetes ni cirrosis asociada. Entre los pacientes tratados con vitamina E se observó un aumento significativo en la resolución de la esteatohepatitis no alcohólica de los pacientes con afectación más grave, además de reducción de la balonización hepatocelular y del índice de actividad de la EHGNA, sin objetivarse mejoría en cuanto a la esteatosis, la inflamación ni la fibrosis hepáticas. No se han constatado efectos adversos hasta la fecha en niños. Se han establecido dosis alrededor de las 800 UI/día, aunque hay que valorar posibles efectos adversos a largo plazo.

Otro antioxidante que está siendo estudiado en el tratamiento de la EHGNA es el bitartrato de cisteamina, que actúa disminuyendo la formación de especies reactivas de oxígeno, aumentando la producción de glutatión y regulando la producción de adiponectina. La investigación en población pediátrica parece revelar una disminución en los niveles de ALT y AST y un aumento de la adiponectina en los niños con EHGNA tratados.

Sensibilizadores de la insulina

La metformina es el único fármaco de este grupo estudiado en niños. Sus efectos sobre la EHGNA en adultos parecen derivar fundamentalmente de la pérdida ponderal que producen, sin que exista evidencia suficiente para recomendarla en este grupo de

tratamiento por su escasa repercusión en los parámetros histológicos y analíticos. No se considera una opción viable en el tratamiento de la EHGNA en niños, ya que no ha demostrado cambios histológicos significativos en la población pediátrica y suele producir efectos adversos como náuseas, vómitos y diarrea.

Las tiazolindionas han demostrado mejorar tanto los niveles de transaminasas como la histología hepática en adultos. Sin embargo, no han sido aún estudiadas en niños debido a sus efectos adversos, que pueden incluir cardiotoxicidad, retención de líquidos y osteoporosis.

Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica se postula como alternativa en adolescentes con obesidad severa complicada en los que las medidas de tratamiento convencionales no hayan sido eficaces. Ha demostrado en pacientes adultos obesos, junto con la pérdida de peso, reducir la resistencia a la insulina y mejorar la dislipemia. Además, provoca un aumento en los niveles de adiponectina y un descenso de IL-18, PCR y TNFα, lo que disminuiría la inflamación hepática. Se ha observado que produce una mejoría de la histología hepática en adultos, aunque no se dispone de estudios en la población pediátrica.

En 2009 el *International Pediatric Endosurgery Group* publicó una guía con las indicaciones de cirugía bariátrica en adolescentes. Sin embargo, no se dispone de guías terapéuticas consensuadas y no se ha establecido claramente si la EHGNA o la esteatohepatitis no alcohólica deben ser un criterio mayor o menor para indicar la intervención. No obstante, se recomienda considerar la cirugía bariátrica en adolescentes con obesidad severa con esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis significativa cuando han fallado otros tratamientos.

RESUMEN

La EHGNA en la edad pediátrica es la patología hepática más frecuente, cuya evolución a esteatohepatitis y fibrosis está mediada por una serie de factores genéticos y ambientales. Requiere la consideración de una serie de características demográficas, antropométricas, clínicas y de test de laboratorio que nos lleva a sospecharla y deben permitir el despistaje de otras patologías potencialmente tratables. Esto hace que en muchos casos sea un diagnóstico de exclusión, ya que la simple presencia de hipertransaminasemia en el paciente pediátrico obeso no justificaría el diagnóstico de la EHGNA. En el proceso diagnóstico los factores de riesgo y los parámetros de laboratorio constituyen los pilares de *screening* diagnóstico y seguimiento, constituyendo la biopsia hepática el método de confirmación diagnóstica de la entidad. Todavía se desconoce mucho de la patogenia y evolución de la enfermedad, lo que hace difícil su tratamiento, siendo de momento las intervenciones a nivel de hábitos de vida y dieta las más utilizadas y que de momento han demostrado eficacia. Algunos parámetros de la dieta, como aumentar el consumo de proteínas, bajar la de grasas saturadas e hidratos de carbono simples junto con aumento de sustancias con efecto antioxidante como los ácidos grasos omega 3 DHA y EPA y la vitamina E, sobre todo esta última, pueden tener un papel en el tratamiento de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015; 10(10): e0140908.
- Buss C, Valle-Tovo C, Miozzo S, Alves de Mattos A. Probiotics and synbiotics may improve liver aminotransferases levels in non-alcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol. 2014; 13(5): 482-8.
- Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit model". World J Gastroenterol. 2018; 24(27): 2974-83.
- Janczyk W, Lebensztejn D, Wierzbicka-Rucińska A, Mazur A, Neuhoff-Murawska J, Matusik P, et al. Omega-3 fatty acids therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. J Pediatr. 2015; 166(6): 1358-63.e1-3.
  En este trabajo realizado sobre 76 niños con EHGNA y obesidad demuestran que el tratamiento durante 6 meses con DHA y EPA disminuye los niveles de AST y GGT con incremento de los niveles de adiponectina. Sin embargo, no afecta al perfil lipídico ni a las alteraciones ecográficas hepáticas.
- Jeznach-Steinhagen A, Ostrowska J, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Boniecka I, Shahnazaryan U, Kuryłowicz A. Dietary and pharmacological treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Medicina. 2019; 55: 166.
- Lavine J, Schwimmer J, Van Natta M, Molleston J, Murray K, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin e or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: The TONIC Randomized Controlled Trial. JAMA. 2011; 305(16): 1659-68.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatol. 2018; 67(1): 328-57.
  Guía de práctica clínica de la AASLD, hace una descripción de la situación actual del EHGNA, patogenia, diagnóstico y posibilidades de tratamiento, analiza la entidad en población adulta y pediátrica.
- Nobili V, Vajro P, Dezsofi A, Fischler B, Hadzic N, Jahnel J, et al. Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; 60(4): 550-61.
- Vajro P, Lenta S, Socha P, Dahawan A, McKierman P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54(5): 700-13.
- Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 64(2): 319-34.
  Última guía de práctica clínica en pediatría publicada por la NASPGHAN. Aquí destaca la importancia del screening en población de riesgo, recomendando más el uso de las cifras de transaminasas y desestima el uso de la ecografía abdominal dentro de las pruebas de imagen.

37 Alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono. Glucogenosis, galactosemia, fructosemia

M.M. De Los Santos Mercedes, F. Sánchez-Valverde Visus

Los hidratos de carbono proporcionan más de la mitad de los requerimientos energéticos del organismo. Están compuestos por monosacáridos (glucosa, galactosa y fructosa), disacáridos (lactosa, sacarosa, maltosa y trehalosa) y almidones: oligosacáridos y polisacáridos (carbohidratos de depósito en forma de cadenas pequeñas y largas lineales de azúcares). La glucosa es el combustible para la producción de energía y un requerimiento esencial para el sistema nervioso central. El glucógeno es la forma de almacenar la glucosa posterior a la ingesta, para utilizarla en los periodos de ayunos. La alteración en el metabolismo de algunos carbohidratos producirá diferentes entidades que describiremos más adelante.

GLUCOGENOSIS

El glucógeno es un polímero ramificado de glucosa que se almacena predominantemente en el hígado y músculo para ser utilizado. La síntesis de glucógeno es un proceso para el requerimiento energético. El glucógeno está compuesto por residuos de glucosa unidos por enlaces α 1-4, interrumpidos por ramificaciones de α 1-6. La macromolécula final está compuesta por 30.000 unidades de glucosa.

La glucogenosis o enfermedad por acúmulo de glucógeno *(Glycogen Storage Disease, GSD)* representan un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas hereditarias, la mayoría autosómica recesiva con características bioquímicas comunes, alteración del depósito de glucógeno en los tejidos afectos, en los que puede estar aumentado o tener una estructura anómala. Mientras que los defectos en la oxidación de la glucosa son producidos por los defectos de la glicolisis, debido a una deficiencia genética de la actividad de algunas de las enzimas relacionada con la síntesis, la degradación o la regulación del glucógeno (Fig. 1).

Desde el punto de vista fisiológico, el glucógeno que se almacena sirve para los procesos de requerimiento energético. Al ingerir carbohidratos se acumulan y se liberan en las situaciones de necesidades aumentadas o baja disponibilidad en la dieta. En el músculo, el glucógeno se utiliza en forma de combustible glucolítico de la propia célula y se acopla a las necesidades de su función contráctil. En el hígado es muy diferente, la glucosa producida en la glucogenolisis y liberada al líquido extracelular para mantener la glucemia principalmente durante el ayuno temprano, y así utilizarla por todos los tejidos. Las manifestaciones clínicas se deben a la dificultad que existe en estos tejidos para movilizar sus depósitos de glucógeno. Si el hígado está afectado existe hepatomegalia, hipoglucemia en periodo de ayuno y fallo de crecimiento. Cuando ocurre en el músculo aparece debilidad muscular, fatiga precoz con el ejercicio y, en algunas formas, dolor y contracturas musculares cuando el ejercicio es rápido e intenso. Existen otras manifestaciones en la glucogenosis que no están relacionadas con un defecto en la degradación

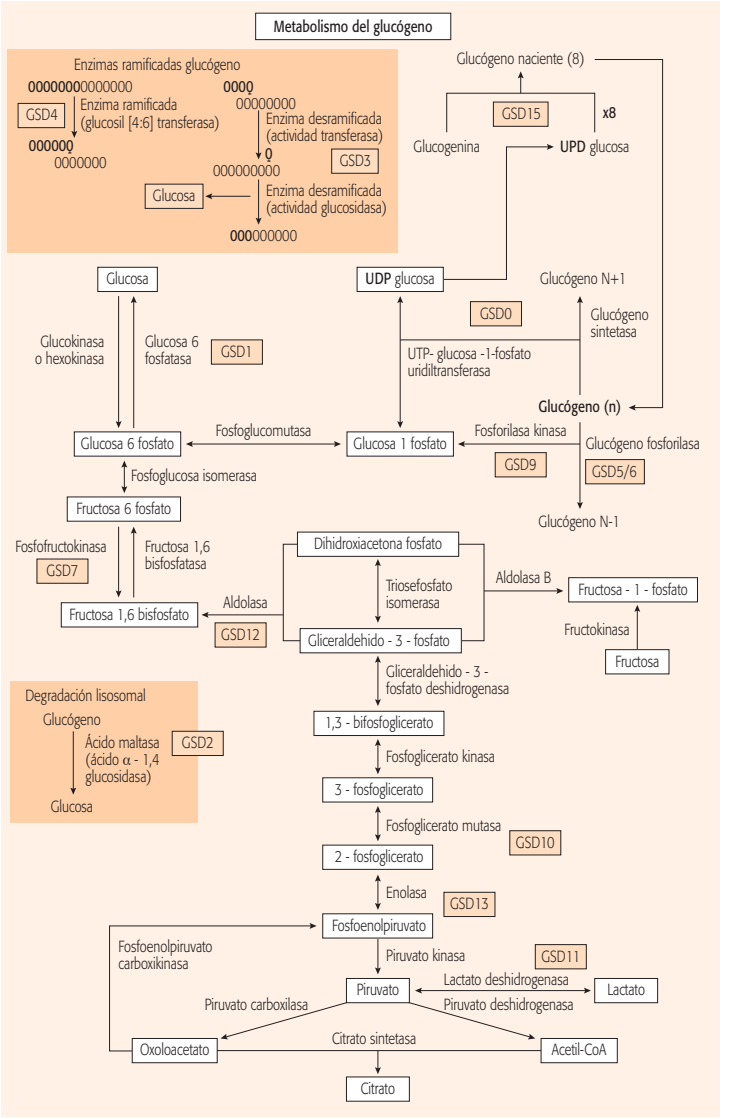


FIGURA 1. Metabolismo de glucógeno. *[Adaptada de: Kanungo S, Wells K, Tribett T, El-Gharbawy A. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. Ann Transl Med. 2018; 6(24): 474].*

fosforolítica del glucógeno, como en la deficiencia de α-glucosidasa ácida y en la deficiencia de la enzima ramificante. Hay más de 15 formas clínicas que se clasifican en forma numérica en el orden cronológico en que fueron descritas las alteraciones enzimáticas,

debido a que hígado y músculo son los dos tejidos donde el contenido en glucógeno es mayor, se agrupan para su estudio en función del órgano más afectado, es decir formas hepáticas, musculares y las formas generalizadas que afectan a otros órganos. La incidencia de glucogenosis se estima en 1 por cada 20.000-25.000 recién nacidos vivos. Los tipos I, III y VI constituyen el 80% de las glucogenosis hepáticas; la II, V y VII son las musculares más frecuentes, aunque probablemente estén infradiagnosticadas. Las de debut en la infancia son: I, II, III, IX y en adolescentes y adultos: la tipo V.

Glucogenosis hepáticas (Tabla I)

Glucogenosis tipo 0a: es una enfermedad autosómica recesiva causada por la mutación GYS2 localizada en 12p12.2. La consecuencia de esta mutación es una deficiencia de la enzima glucógeno sintetasa hepática con la incapacidad de incorporar glucosa-UDP en la cadena de glucógeno y alargarla dentro del hígado, con falta de almacenamiento de glucógeno hepático.

Clínica: los síntomas se presentan en la infancia tardía con retraso del crecimiento, baja talla y osteopenia, sin hepatomegalia. Presentan hipoglucemia cetósica sintomática en ayuno, convulsiones por hipoglucemia o como hallazgo incidental con hiperglucemia posprandial con glucosuria e hiperlactacidemia. Se confirma con genética o biopsia hepática para actividad enzimática. *Tratamiento:* consiste en evitar ayuno, comidas frecuentes, dieta hiperproteica, maicena en el día o la noche. El pronóstico es bueno.

Glucogenosis tipo I: ocurre por la deficiencia en la glucogenolisis y gluconeogenesis, siendo la más grave de las glucogenosis hepáticas, con una frecuencia de 1/100.000, y existen dos tipos: Ia y Ib. La tipo Ia representa el 80%. El adenoma hepatocelular se suele presentar en la mayoría de los casos, en estos pacientes, a lo largo de la evolución.

Glucogenosis Ia o enfermedad de Von Gierke: causada por el déficit en la actividad glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) que tiene como consecuencia la alteración de la homeostasis de glucosa e hipoglucemia. La G6Pasa-α es necesaria para convertir la fructosa y galactosa en glucosa, y se expresa en el hígado, riñón e intestino.

Clínica: los síntomas pueden aparecer desde el nacimiento, hipoglucemia y hepatomegalia. En la infancia aparece retraso de crecimiento, distensión abdominal, taquipnea e irritabilidad, en ocasiones acidosis severa. Presentan cara de muñeca, hepatomegalia masiva (por depósito de glucógeno e infiltración grasa) con aumento renal y esplenomegalia no constante. En la analítica podemos observar hipoglucemia, acidosis láctica, hiperlipidemia, hiperuricemia y niveles poco elevados de aminotransferasa. Posteriormente aparecen osteopenia y en la pubertad ovarios poliquísticos, alteración pancreática secundaria a hiperlipidemia, proteinuria, amiloidosis, síndrome de Fanconi-like, y alteración de la función plaquetaria con tendencia al sangrado. La cirrosis es infrecuente. *Diagnóstico:* 86 mutaciones descritas en heterocigosis y homocigosis de G6PC localizada en el cromosoma 17q21.31. *Tratamiento:* evitar hipoglucemia y sus consecuencias metabólicas mediante dieta fraccionada rica en hidratos de carbono de liberación lenta vía oral. En la noche, polímeros de glucosa por sonda nasogástrica. El almidón de maíz por su liberación y absorción lenta es eficaz para disminuir la frecuencia de las tomas.

TABLA I. Glucogenosis (GSD) con afectación hepática e hipoglucemia.

Nombre Fenotipo	Defecto enzima	Genes Cromosoma	Manifestación clínica	Laboratorio
0a (240600)	Síntesis glucógeno hepático	*GYS2* 12p12.1	Convulsiones por hipoglucemia	Hipoglucemia cetósica, hiperglucemia posprandial, hipercetosis, hiperlactatemia posprandial
IA/Von Gierke/hepatorrenal (232200)	Glucosa 6 fosfato	*G6PC* 17q21.31	Hepatomegalia, talla baja, cara de muñeca	Hipoglucemia, acidosis láctica, aumento de enzimas hepáticas, disfunción renal, hiperuricemia, hipertrigliceridemia, osteoporosis, carcinoma hepatocelular, anemia
IB/defecto del transporte G6P (232220)	Glucosa 6 fosfato translocasa	*SLC37A4* 11q.23.3	Igual a IA, infecciones bacterianas recurrentes, enfermedad inflamatoria intestinal, úlceras orales e intestinales, talla baja, cara de muñeca, xantomas	Neutropenia, anemia, hipoglucemia, acidosis láctica, hiperlipidemia
III/Cori Forbes	Desramificada glucógeno (amilo-1,6 glucosidasa)	*AGL* *1p21.2*	Hepatomegalia, talla baja, cardiomiopatía, fallo de medro, cara de muñeca, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía	Hipoglucemia, cetosis, cardiomiopatía hipertrófica, hiperlipidemia, aumento de enzimas hepáticas
IV/Anderson/ amilopectinosis/ neuromuscular/ poliglucosano (232500)	Ramificada [amilo (1,4 a 1,6) transglucosidasa]	*GBE1* 3p12.2	Hepato/esplenomegalia, cirrosis hepática, fallo de medro, secuencia deformación acinesia fetal (FADS), vejiga neurógena, miopatía, hipotonía, leucodistrofia	Aumento de enzimas hepáticas
VI/Hers (232700)	Fosforilasa hepática	*PYGL* 14q22.1	Hepatomegalia, talla baja. Retardo crecimiento, fatiga, hipotonía muscular, retraso motor	Hipoglucemia cetósica, osteoporosis

.../...

TABLA I. *(Continuación)* Glucogenosis (GSD) con afectación hepática e hipoglucemia.

Nombre Fenotipo	Defecto enzima	Genes Cromosoma	Manifestación clínica	Laboratorio
IXa/formerly/GSD8 (306000)	Fosforilasa quinasa hepática subunidad alfa-2	*PHKA2* Xp22.13	Hepatomegalia, miopatía, retardo crecimiento, retraso desarrollo motor	Hipoglucemia. Hiperlipidemia, aumento de enzimas hepáticas, cetosis en ayuno
IXb (261750)	Fosforilasa quinasa hepática y muscular subunidad beta	*PHKB* 16p12.1	Talla baja, hepatomegalia, diarrea, debilidad muscular, hipotonía	Hipoglucemia, aumento de enzimas hepáticas
IXc (613027)	Fosforilasa quinasa hepática subunidad gamma	*PHKG2* 16p11.2	Retardo de crecimiento, hepatomegalia, hipotonía, retraso cognitivo	Hipoglucemia, aumento de enzimas hepáticas
Fanconi Bickel (227810)	Defecto del transporte de glucosa	*GLUT2/ SLC2A2* 3q26.2	Hepatomegalia, talla baja	Hipoglucemia, enfermedad tubular renal

Modificado de: Pascal Laforèt DA, Weinstein G, Smit PA. Enfermedades por almacenamiento de glucogéno y trastornos relacionados. En: Saudubray JM, et al. Inborn Metabolic Diseases, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer- Verlag; 2016. p. 117-39.
Kanungo S, Wells K, Tribett T, El-Gharbawy A. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. Ann Transl Med. 2018; 6(24): 47.

Glucogenosis Ib: causada por el déficit de glucosa 6-fosfato translocasa que transporta la enzima a la membrana microsomal.

Clínica: infección bacteriana recurrente, neutropenia con funcionamiento anómalo de los neutrofilos, enfermedad inflamatoria intestinal, hipotiroidismo e hipotiroidismo autoinmune, además de lo que presentan en la glucogenosis tipo Ia. *Diagnóstico:* 82 mutaciones descritas, con defecto en el gen *SLC37A4*, cromosoma 11q23. *Tratamiento:* igual a glucogenosis tipo Ia, factores estimulantes de colonias para corregir la neutropenia y prevenir las infecciones bacterianas. El trasplante hepático corrige la homeostasis de la glucosa, pero su efecto en la neutropenia y en la enfermedad intestinal no está claro.

Glucogenosis tipo III o enfermedad de Cori o Forbes: causada por deficiencia de la enzima desramificante (amilo-1,6-glucosidasa), presenta afectación hepática y muscular. Incidencia: 1/100.000.

Clínica: en el primer año de vida presentan retraso del crecimiento, retraso motor y distensión abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia, hipoglucemia en ayuno, aunque puede ser más prolongado que en la tipo I, cetosis en ayunas, aumento moderado del lactato posprandial, hiperlipemia, aumento de las transaminasas. En la adolescencia mejora el tamaño y función hepática, para luego progresar a cirrosis y fallo hepático. En la forma muscular, miocardiopatía hipertrófica y elevación creatinquinasa. *Diagnóstico:* 58 mutaciones reportadas en el gen *AGL*, cromosoma 1p21.2 y en biopsia. *Tratamiento:* comidas frecuentes, alto contenido en proteína. Glycosade en la noche ayuda al crecimiento durante la adolescencia. La dieta cetógena modificada de Atkins ayuda en la miopatía.

Glucogenosis tipo IV o enfermedad de Andersen: causada por la deficiencia de la enzima ramificante, que produce un glucógeno anormal poco soluble con menos puntos de ramificación (poliglucosán o amilopectina) que conduce a dañar el tejido.

Clínica: fallo de medro, hepatoesplenomegalia, puede existir o no la progresión hepática a cirrosis. Además, puede ocurrir muerte fetal o perinatal por hidrops; en la forma juvenil, miopatías o cardiomiopatía. *Diagnóstico:* defecto en el gen *GBE1* cromosoma 3p12.2 autosómica recesiva. *Tratamiento:* trasplante hepático si cirrosis o fallo hepático.

Glucogenosis tipo VI o enfermedad de Hers: causada por el déficit de glucógeno fosforilasa hepática.

Clínica: retraso de crecimiento, hepatomegalia, hipoglucemia cetósica posterior ayuno nocturno o leve en ayuno prolongado. *Diagnóstico:* defecto autosómico recesivo del gen *PYGL* cromosoma 14q22.1. *Tratamiento:* maicena.

Glucogenosis IX: causada por el déficit de glucógeno-fosforilasa quinasa, que es un complejo multienzimático que consta de cuatro homotetrámeros cada uno con subunidades α, β, γ y δ. La subunidad γ es catalítica y las otras reguladoras. Es la forma más frecuente de glucogenosis.

Clínica: hepatomegalia, retraso crecimiento y motor, hiperlipidemia, aumento de enzimas hepáticas, hipercetosis en ayuno que se resuelve en la pubertad. *Diagnóstico:* existen varias formas descritas, la ligada al cromosoma X (IXa) más frecuente, producida por la mutación en el gen *PHKA2* cromosoma Xp22.13; autosómica recesiva hepática y muscular (IXb), autosómica recesiva hepática (IXc) y las limitadas al músculo o al corazón. *Tratamiento:* prevenir hipoglucemia, dieta hiperproteica y carbohidratos complejos. El pronóstico es bueno.

Síndrome de Fanconi Bickel: causado por la deficiencia en *Soluto Carrier Family 2 protein* (GLUT2).

Clínica: hepatomegalia, talla baja, hipoglucemia, enfermedad tubular renal. *Diagnóstico:* mutación en el gen *SLC2A2*.

Glucogenosis musculares (Tabla II)

Son defectos enzimáticos que producen fatiga por agotamiento del glucógeno hepático y muscular durante el ejercicio.

Glucogenosis 0b: causada por deficiencia de glucógeno sintetasa, puede afectar las mitocondrias musculares, con disminución del glucógeno.

Clínica: fatiga muscular, intolerancia al ejercicio, síncope de esfuerzo recurrente, miocardiopatía hipertrófica y muerte súbita cardiaca sin miocardiopatía. *Diagnóstico:* mutación en el gen *GYS1* cromosoma 19q13.33. *Tratamiento:* dieta hiperproteica y carbohidratos complejos.

Tipo V o enfermedad de McArdle: causada por el déficit de actividad de la miofosforilasa, es la más común de las glucogenosis musculares. Caracterizada por intolerancia al ejercicio y dolor muscular.

Clínica: hay dos formas de esfuerzo que pueden desencadenar los síntomas, ejercicio breve e intenso y ejercicio dinámico sostenido. A veces hay pacientes que pueden continuar con el ejercicio tras un periodo de descanso, que se debe a la utilización de ácidos grasos para la obtención de energía (fenómeno del segundo impulso). La mayor complicación es la mioglobinuria, con fallo renal. Presenta aumento de creatinquinasa. *Diagnóstico:* genético por una mutación en PYGM, cromosoma 11q13.1. *Tratamiento:* sacarosa oral 30 minutos antes del ejercicio. Se aconseja realizar ejercicio de manera regular con intensidad moderada para mejorar la capacidad.

Tipo VII o enfermedad de Tauri: causada por un déficit de la subunidad de la fosfofructoquinasa, que es un factor limitante para la glucogenólisis y glucólisis.

Clínica: la intolerancia al ejercicio es la forma clásica, a veces con rabdomiólisis, dolor y calambres musculares. Las manifestaciones clínicas son similares a las de la enfermedad de McArdle, pero los síntomas aparecen antes y suelen ser más graves, no existiendo el fenómeno del segundo impulso. Hay tres subtipos: infantil, inicio tardío y hemolítica. *Diagnóstico:* gen *PFKM* localizado en el cromosoma 12q13.3. *Tratamiento:* aumentar proteína durante el ejercicio, evitar ejercicio intenso.

Tipo X o deficiencia PGAMM: causada por la deficiencia de la actividad de fosfoglicerato mutasa necesaria para convertir a 3-fosfoglicerato en 2-fosfoglicerato durante la glicolisis.

Clínica: calambres musculares, rabdomiolisis. *Diagnóstico:* aumento de creatinquinasa, mioglobinuria, mutación en el gen *PGAMM* cromosoma 7p13. *Tratamiento:* hidratación, suspender ejercicio.

Tipo XI o deficiencia LDHA: causada por deficiencia enzima lactato deshidrogenasa necesaria para convertir lactato a piruvato en la glicolisis muscular.

Clínica: fatiga, calambre por ejercicio, rabdomiolisis, rigidez de músculo uterino en el embarazo, psoriasis. *Diagnóstico:* aumento creatinquinasa; se confirma con análisis molecular del gen *LDHA*. *Tratamiento:* inespecífico.

TABLA II. Presentación con intolerancia al ejercicio debido a miopatía esquelética.

Nombre Fenotipo	Defecto enzima	Genes Cromosoma	Manifestación clínica	Laboratorio
0b (611556)	Síntesis glucógeno muscular	*GYS1* 19q13.33	Fatiga muscular, miocardiopatía hipertrófica, riesgo de muerte súbita en la niñez	
V/McArdle (232600)	Miofosforilasa	*PYGM* 11q13.1	Debilidad muscular, calambres por ejercicio, rabdiomiolisis, fenómeno "segundo aliento"	Mioglobinuria
VII/Tauri (232800)	Fosfofructoquinasa	*PFKM* 12q13.11	Debilidad muscular, calambres por ejercicio, miopatía de esfuerzo	Anemia hemolítica; hiperuricemia/gota
IXd (300559)	Fosforilasa quinasa subunidad alfa	*PHKA1* Xq13.1	Debilidad muscular, dolor y rigidez por ejercicio, atrofia muscular, edad comienzo variable, adultos	
X/deficiencia PGAMM (261670)	Fosfoglicerato mutasa	*PGAM2* 7p13	Dolor y calambre por ejercicio, intolerancia al ejercicio, rabdomiolisis, arterioesclerosis coronaria comienzo en niñez y adolescencia	Mioglobinuria, hiperuricemia/gota
XI/deficiencia LDHA (612933)	Lactato deshidrogenasa	*LDHA* 11p15.1	Dolor y calambre por ejercicio, rabdomiolisis, rigidez de músculo uterino en el embarazo, psoriasis, comienzo en infancia	Mioglobinuria
XII/deficiencia de aldolasa	Fructosa-1,6- bifosfato aldolasa A en células roja	*ALDO A* 16p11.2	Talla baja, miopatía, retraso mental, retraso puberal, dismorfia facial, hepatoesplenomegalia; rabdomiolisis con enfermedad febril	Anemia hemolítica
XIII/deficiencia enolasa 3 (612932)	β-enolasa	*ENO3* 17p13.2	Intolerancia al ejercicio, mialgia, rabdomiolisis	
XIV/deficiencia PGM1 (614921)	Fosfoglucomutasa	*PGM1* 1p31.3	Intolerancia al ejercicio, talla baja, úvula bífida, secuencia de Pierre Robin, hepatitis crónica/hepatopatía, cardiomiopatía dilatada, debilidad muscular, rabdomiolisis	Hipogonadismo hipogonadotrópico, hipoglucemia intermitente

Modificado de: Pascal Laforêt DA, Weinstein G, Smit PA. Enfermedades por almacenamiento de glucogéno y trastornos relacionados. In: Saudubray JM, et al. Inborn Metabolic Diseases. 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer- Verlag; 2016. p. 117-39.
Kanungo S, Wells K, Tribett T, El-Gharbawy A. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. Ann Transl Med. 2018; 6(24): 474.

Tipo XII o deficiencia ALDOA: causada por una alteración en la actividad de fructosa-1-6-bifosfato aldolasa A para convertir fructosa-1-6-bifosfato a gliceraldehido 3-fosfato y fosfato dihidroxiacetona en la glicolisis.

Clínica: rabdomiolisis talla baja, miopatía, retraso mental, retraso puberal, dismorfia facial, hepatoesplenomegalia. *Diagnóstico:* anemia hemolítica, mioglobinuria, mutación en el gen *ALDOA* cromosoma 16p11.2. *Tratamiento:* manejo de complicaciones.

Tipo XIII o deficiencia de enolasa beta: causado por el daño en la actividad de la enolasa beta, que sirve para convertir 2-fosfoglicerato y fosfoenolpiruvato.

Clínica: mialgia, intolerancia al ejercicio y rabdomiolisis. *Diagnóstico:* aumento de creatinquinasa, mutación en gen *ENO3* cromosoma 17q13.2. *Tratamiento:* inespecífico.

Tipo XIV o deficiencia PGMI1: causada por la deficiencia de fosfoglucomutasa-1 o desorden congénito de la glicosilación tipo 1t.

Clínica: miopatía leve, talla baja, úvula bífida, secuencia de Pierre-Robin. *Diagnóstico:* mutación gen *PGM1* cromosoma 1p31.3. *Tratamiento:* D-galactosa 1,5 g/kg/día.

Glucogenosis cardiaca (Tabla III)

Tipo II o enfermedad de Pompe: causada por la deficiencia de la maltasa ácida por una alteración del ácido lisosomal-α-glucosidasa (GAA) que produce acúmulo del glucógeno lisosomal en el músculo esquelético, respiratorio y cardiaco. A menudo se considera enfermedad lisosomal.

Clínica: la forma infantil es la más grave, con hipotonía severa, macroglosia, debilidad muscular, cardiomiopatía hipertrófica, arritmias de Wolf-Parkinson, hepatomegalia y, en pacientes no tratados, insuficiencia cardiaca; forma juvenil y adulta: afectación muscular que impide la deambulación y la función respiratoria adecuada. *Diagnóstico:* aumento de creatinquinasa y aminotransferasa, alteración electrocardiograma, mutación del gen *GAA*, cromosoma 17q25.2, autosómico recesivo y se han descrito más de 18 mutaciones. Su incidencia aproximada se estima en 1/40.000 recién nacidos vivos. *Tratamiento:* enzimático sustitutivo (α glucosidasa recombinante) capaz de mejorar la función del músculo cardiaco y esquelético, por lo que se debe empezar de forma temprana para mejorar el pronóstico.

Tipo IIb o enfermedad de Danon: causada por la deficiencia de la proteína-2 lisosomal asociado a membrana (LAMP-2), ocasionando funciones autolíticas lisosomales.

Clínica: cardiomiopatía, miopatía esquelética, retraso mental, lesiones oculares. *Diagnóstico:* ligada al cromosoma X, en la biopsia muscular existe una mutación en el gen *LAMP2* cromosoma xq24. *Tratamiento:* inespecífico.

Glucogenosis por poliglucosano: causada por la acumulación de poliglucosano en corazón y músculo. Hay dos formas de presentación debida a las mutaciones en: RBCK1 con debilidad muscular, cardiomiopatía progresiva llegando al trasplante cardiaco, fallo de medro, episodios recurrentes de sepsis y autoinflamación. La mutación GYG1 no desarrolla cardiomiopatía; ambas descritas recientemente.

Diagnóstico: mutación en el gen *RBCK1* y en *GYG1* variante c.14313G>C.

Deficiencia de AMPK: causada por la deficiencia de la enzima AMP-proteín-quinasa activada (AMPK).

TABLA III. Afectación cardiaca y enfermedad con neurodegeneración.

Nombre Fenotipo	Defecto enzima	Genes Cromosoma	Manifestación clínica
Afectación cardiaca			
II/Pompe	Maltasa ácida α-1-4 glucosidasa	*GAA* 17q25.3	Cardiomiopatía, hipotonía muscular, macroglosia, fallo respiratorio por debilidad muscular, distrofia cintura escapular en adultos
IIb/Danon (300257)	Deficiencia proteína-2 lisosomal asociado a membrana (LAMP-2)	*LAMP2* Xq24	Cardiomiopatía, miopatía esquelética, síndrome WPW, discapacidad intelectual, hepatomegalia, retinopatía, arritmia
III/Forbes/Cori IIIa/IIIb	Enzima desramificada	*AGL* 1p21.2	Hepatomegalia, fallo de medro, talla baja, miopatía, cardiomiopatía hipertrófica, cara de muñeca
Deficiencia AMPK	AMP-proteína quinasa activada (AMPK)	*PRKAG2* 7q36	Cardiomiopatía, síndrome Wolf-Parkinson-White
Enfermedad con neurodegeneración			
Enfermedad Lafora/GSD cerebral (254780)	Laforina/complejo malina (neurona), E3 ligasa	*EPM2A* 6q24.3 *NHLRC1/EPM2B* 6p22.3	Epilepsia miodónica, demencia, pérdida visual, alucinaciones
GSD con poliglucosano	Acumulación poliglucosano	*GYG1/RBCK1* c.14313G>C	Debilidad muscular progresiva, cardiomiopatía progresiva

Modificado de: Pascal Laforèt DA, Weinstein G, Smit PA. Enfermedades por almacenamiento de glucogéno y trastornos relacionados. In: Saudubray JM, et al. Inborn Metabolic Diseases, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016. p. 117-39.
Kanungo S, Wells K, Tribett T, El-Gharbawy A. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. Ann Transl Med. 2018; 6(24): 474.

Clínica: cardiomiopatía hipertrófica con síndrome de Wolff-Parkinson-White. *Diagnóstico:* electrocardiograma, ecocardiograma y la mutación en el gen *PRKAG2* subunidad γ de AMPK cromosoma 7q36. *Tratamiento:* marcapasos e incluso trasplante cardiaco.

Glucogenosis cerebral

Enfermedad de Lafora: se presenta en la adolescencia en forma de epilepsia mioclónica progresiva o convulsiones focales con síntomas visuales, demencia, pérdida visual, apraxia y afasia, conduciendo a estado vegetativo y muerte en los primeros 10 años de enfermedad.

Diagnóstico: biopsia muscular para la mutación en el gen *EPM2A* cromosoma 6q24.3/gen *EPM2B* cromosoma 6p22.3, ambas presentan epilepsia progresiva mioclónica 2a/2b. La 2a presente en el 50% de los pacientes.

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LA GALACTOSA

La galactosa es un azúcar simple o monosacárido que contiene seis átomos de carbono y forma una parte importante en la dieta desde el nacimiento. Los lácteos son la fuente exógena más importante para el humano, aunque pueden estar en otros alimentos, existiendo una producción endógena significativa. La lactosa a través de la lactasa (β-galactosidasa) intestinal se hidroliza en glucosa y galactosa. En el intestino, la galactosa se absorbe por un transporte activo Na-dependiente común para glucosa. Ya en la circulación se transforma en glucosa en el hígado principalmente, y también en el cerebro y hematíes, donde poseen las enzimas necesarias para su utilización. La galactosa ingerida en el 80% se utiliza como fuente de energía en la vía de la glucólisis y un 20% restante para síntesis de glicoproteínas y glicolípidos que resultan importantes en la acción de muchas hormonas, proteínas y estabilidad de las membranas celulares.

La galactosemia es un error congénito del metabolismo de la galactosa de herencia autosómica recesiva que ocurre por la incapacidad del organismo de metabolizar correctamente la galactosa en glucosa, debida a la falta de actividad de cualquiera de las enzimas implicadas en su metabolismo, produciendo su acumulación; si no se trata de forma precoz puede producir retraso del crecimiento, lesiones hepáticas, insuficiencia renal, afectación del sistema nervioso central y cataratas. Descrita por primera vez en 1917, no se encontró el defecto específico hasta los años 50. Incidencia: 1/40.000-60.000 recién nacidos vivos.

Fisiopatología: la conversión de galactosa en glucosa tiene lugar en la vía Leloir. La α-D-galactosa se fosforiliza mediante la enzima galactoquinasa (GALK) a galactosa-1-fosfato, por la acción de la enzima galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa (GALT), y utilizando como sustrato la UDP-glucosa, se transforma en glucosa-1-fosfato y UDP-galactosa, que a su vez mediante la acción de la enzima UDP-galactosa 4-epimerasa (GALE) mantiene el equilibrio con la UDP-glucosa. Por cada molécula de galactosa que entra en esta vía metabólica se produce una molécula de glucosa-1-P (Fig. 2).

Existen diferentes tipos de galactosemias. Se clasifican tal y como se muestra a continuación.

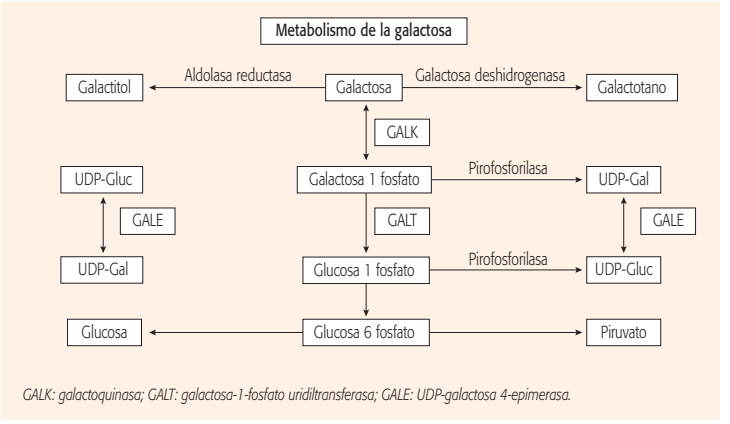


FIGURA 2. Metabolismo de la galactosa. *(Adaptado de: Cocho de Juan JA, García Jiménez I, Vitoria Miñana I, Benítez Brito N, Ruiz Pons M. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo de la galactosa. En: Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores innatos del metabolismo, 2ª ed. Madrid: Ergon; 2018. p. 111-23).*

Deficiencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT). OMIM: 230400; EC2.7.7.12

Es la forma más común y grave del metabolismo de la galactosa, también conocida como galactosemia clásica, donde la galactosa-1-fosfato no se puede convertir en glucosa-1-fosfato, produciendo acumulación de galactosa y galactosa-1-fosfato en los tejidos (células renales, hepáticas y cerebrales), con el aumento secundario de galactitol y otros metabolitos, debido a una actividad enzimática escasa o nula. En ocasiones el déficit enzimático no es completo, con actividad residual, por lo que se producen las formas más leves, como en la variante Duarte. El mecanismo por el que se produce el daño metabólico en la deficiencia de GALT es por la alteración en la glicosilación de las glicoproteínas antes de la restricción de la galactosa en la dieta. La catarata ocurre por acumulación del galactitol en el lente ocular, pero los metabolitos que producen alteraciones hepáticas, renales y cerebrales son desconocidos; se postulan algunas hipótesis, como el edema tóxico debido al aumento del galactitol cerebral y los posibles cambios en el estatus energético cerebral.

Clínica: en algunos casos puede haber inicio intrauterino de cataratas o afectación hepática. En general, el neonato nace normal, pero tras unos días de alimentación con lactancia materna o fórmula con lactosa se presenta un cuadro de "intoxicación" rápidamente progresivo. Los síntomas pueden ser: rechazo del alimento, vómitos, pérdida de peso y alteración neurológica, acompañado de daño hepatocelular, tubulopatía renal, cataratas y déficit inmunitario. En el periodo neonatal es frecuente la aparición de sepsis por *E. coli* debida a una inhibición de la actividad bactericida de los leucocitos. La afectación hepática es característica precoz y grave, con colestasis, fibrosis y cirrosis progresiva, con la presencia de ictericia, ascitis y discrasia sanguínea generalizada. Desde el punto de vista analítico tendremos hiperbilirrubinemia directa, hipoalbuminemia, aumento

de transaminasas y gamma-glutamil-transferasa (GGT), ácidos biliares aumentados, alteración en perfil de aminoácidos, especialmente fenilalanina, tirosina y metionina, alteración del complejo protombina e hipoglucemia. A nivel renal lo característico es la tubulopatía proximal, con acidosis hipoclorémica, aminoaciduria, albuminuria, glucosuria y galactosuria. La catarata nuclear es la afectación del cristalino, que se debe valorar en lámpara de hendidura como "en gota de aceite". En algunos casos se describe fontanela abombada por hipertensión intracraneal (*pseudotumor cerebri*).

Diagnóstico: se realiza por aumento de la galactosa en plasma y de la galactosa 1-fosfato eritrocitaria, niveles elevados de galactiol en plasma y orina, galactosuria. Enfermedad de herencia autosómica recesiva con riesgo de recurrencia de 1:4, la alteración en el gen *GALT* localizado en el cromosoma 9p13. Existen más de 335 mutaciones y polimorfismo, la Q188R (c.563a>G) es la más frecuente al norte de Europa. La mutación S135L (c.404C>T) común en africanos asociadas a formas leves. Otras variantes comúnmente patogénicas: c.855G>T (p.K285N), c.626A>G (p.Y209C), c.413C>T (p.T138M), c.584T>C (p.L195P) y IVS2-2A>G. La galactosemia variante Duarte (D2) es el alelo más conocido, puede ocurrir en el 11% de la población europea; esto incluye un N314D (c.940A>G) con un polimorfismo en cis, con tres cambios intrónico y una pequeña delección del gen (c.-119_-116del). El polimorfismo trans con una mutación GALT clásica Q188R (D/G) con 25% de actividad residual, se considera benigna.

Screening neonatal: está implementado para diagnosticar a los pacientes en los primeros días de vida y poder iniciar el tratamiento para intentar mejorar el pronóstico. Se realiza de manera universal para galactosemia clásica (déficit de GALT) en Estados Unidos y en algunos países de la Unión Europea. En algunos países se realiza también para los niveles de galactosa, por lo que se pueden diagnosticar los déficits de GALK y GALE. Pueden existir falsos negativos cuando solamente se miden los niveles de galactosa en paciente con nutrición parenteral y dieta libre de lactosa. En los pacientes que ya han sido transfundidos antes de tomar la muestra se debe realizar estudio genético. Casos de falsos positivos en deficiencia de citrina, enfermedad de Fanconi-Bickel, enfermedad hepática, por la labilidad de la enzima a las altas temperaturas o cuando la sangre se introduce en ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

Evolución: los pacientes pueden presentar una serie de complicaciones que son debidas al déficit de GALT, que impide una adecuada oxidación de la galactosa, acumulándose en plasma para convertirse en galactitol y galactonato. El galactitol no se metaboliza y es el que produce los efectos tóxicos más importantes en el organismo. A nivel de sistema nervioso: anomalías de la producción de mielina en cerebro y cerebelo, temblores cerebelosos y movimientos extrapiramidales en casos graves. Ansiedad y depresión que dificultan la integración y comunicación social. Disminución del coeficiente intelectual, que puede llegar a 80-85 en la adolescencia. La alteración del lenguaje más frecuente es la dispraxia verbal, que afecta el lenguaje expresivo, enlentecimiento en la velocidad del procesamiento, dificultad de la escritura, lectura y matemáticas. Dificultades en la motricidad fina, temblor, ataxia y dismetría. Alteración ovárica en la mayoría de los pacientes del sexo femenino, con disfunciones gonadales prematuras sin existir una patogenia clara, en el que existe un hipogonadismo hipergonadotrófico con niveles de hormona antimulleriana disminuida, presentando retraso de

la pubertad, en la menarquia o amenorrea secundaria, y oligomenorrea. Disminución severa de la reserva ovárica. En los varones el desarrollo puberal es casi normal, con ligera disminución de los niveles de testosterona y azoospermia, con alta incidencia de criptorquidia. Disminución de la densidad mineral ósea presente de forma común y temprana, de etiología multifactorial, como déficit en la ingesta de calcio, déficit de galactosilación en la matriz colágena del hueso y la insuficiencia ovárica. Retraso del crecimiento de origen multifactorial por ingesta dietética insuficiente, alteraciones neuroendocrinas y déficit de síntesis en factores de crecimiento hepático.

Tratamiento: se debe iniciar restricción de la galactosa en la dieta (fórmula de soja, fórmula hidrolizada de caseína y elemental) de por vida, pero están permitidos fuentes no lácteas de galactosa, como quesos maduros con contenido de galactosa < 25 mg/100 g y caseinatos. Están permitidos todos tipos de frutas, vegetales, legumbres y productos fermentados a base de soja. Debemos realizar controles de calcio y vitamina D cada año y suplementar en caso necesario. Los controles clínicos y analíticos se deben realizar el primer año cada tres meses, el segundo año cada seis meses, luego control anual. Control oftalmológico al año, a los cinco años y en la adolescencia, que puede variar según la afectación oftalmológica del paciente. Control neurológico: a los 2-3 años se debe valorar desarrollo motor, pronunciación y lenguaje; posteriormente, a los 4-5 años valorar en colegio con logopeda y terapeuta ocupacional. A partir de los ocho años, valoración cognitiva cada dos años. Cada año, evaluación de las complicaciones neurológicas según la situación de cada paciente. Estudio de salud ósea anual, densitometría realizar entre los 8-10 años posteriormente cada cinco años o según resultados. En las niñas, a los 12 años seguimiento por endocrinología, no es necesario en la variante Duarte ni en los niños.

El pronóstico es diferente si se diagnostica por cribado neonatal, y si se inicia el tratamiento temprano disminuyen las complicaciones. Sin tratamiento pueden fallecer a las pocas semanas de vida por una infección bacteriana, fallo hepático o renal; en el tratamiento tardío puede persistir el daño hepático y el retraso madurativo.

Deficiencia de galactoquinasa (GALK). OMIM: 230200; EC2.7.1.6

Es la primera enzima en la vía patogénica de Leloir, donde la galactosa no puede ser fosforilada a galactosa-1-fosfato, con acumulación de galactitol en los tejidos, metabolizándose por otras vías. Es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, por la deficiencia en el gen *GALK1* cromosoma 17q24 con 8 exones y GALK2 cromosoma 15. La incidencia estimada es inferior a 1/150.000.

Clínica: cataratas bilaterales y precoces, en algunos casos pseudotumor cerebral y déficit intelectual. *Diagnóstico:* niveles de galactosa elevados en sangre, galactosuria, galactitol en sangre y orina, con disminución de la actividad de galactoquinasa en hematíes o fibroblastos y por las mutaciones específicas. *Tratamiento:* restricción de la ingesta de galactosa de forma similar a como se hace en la galactosemia clásica.

Déficit de uridil difosfo (UDP) galactosa-4-epimerasa (GALE). OMIM: 230350; EC:5.1.3.2

También conocida como déficit de epimerasa, es la tercera enzima de la vía patogénica Leloir, donde existe una deficiencia en la reacción reversible que transforma

UDP-galactosa en UDP-glucosa y viceversa. Es una enfermedad autosómica recesiva debida a la mutación en el gen *GALE* localizado en el cromosoma 1 (1p36) con 11 exones. La mutación en homocigosis c.280G>A (V94M) es la que encontramos en pacientes con fenotipos severos. Existen varias formas de presentación: benigna o periférica, donde la deficiencia de GALE está en los leucocitos y eritrocitos, con ingesta dietética normal. Forma generalizada o severa donde existe una deficiencia severa de GALE produciendo una enfermedad potencialmente mortal.

Clínica: síntomas parecidos a la galactosemia clásica sin disfunción ovárica acompañados de hipotonía, sordera, dismorfia craneofacial, hiperlaxitud ligamentosa y contracturas articulares en las manos. *Diagnóstico:* aumento de galactosa, del galactitol, de la galactosa 1-fosfato y UDP-galactosa, cuantificación de GALE y estudio genético. *Tratamiento:* la forma generalizada debería ser tratada como la galactosemia clásica con restricción de galactosa en la dieta, pero menos estricta para la síntesis de galactoproteínas y galactolípidos.

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA

La fructosa o levulosa es una cetohexosa, es decir, que contiene seis átomos de carbono y un grupo cetona. Es el principal agente edulcorante en la dieta, se encuentra en el componente disacárido sacarosa (fructosa y glucosa), en las frutas, miel y algunos vegetales. El sorbitol se convierte en fructosa a través de sorbitol deshidrogenasa a nivel hepático. También contienen fructosa los fructoligosacáridos, la rafinosa, la estaquiosa y otros con escaso valor nutricional. La fructosa se metaboliza principalmente en el hígado, en la corteza renal y en la mucosa del intestino delgado, cuya vía patogénica está compuesta por fructoquinasa, aldolasa B y trioquinasa. La aldolasa B también está involucrada en la vía glucolítica y en la gluconeogénica. La fructosuria es el aumento de la fructosa en plasma; existen tres errores congénitos del metabolismo de la fructosa, que son: fructosuria esencial, intolerancia hereditaria a la fructosa y fructosa 1-6-bisfosfatasa (FBPasa).

Fructosuria benigna o esencial. OMIM: 229800

Esta enfermedad está ocasionada por un déficit de fructoquinasa hepática, también llamada ketohexokinase. Es la primera enzima en la vía metabólica de la fructosa. Actúa en la conversión de fructosa a fructosa-1-fosfato, por lo que se acumula en sangre y se elimina por la orina. Una parte de la fructosa ingerida se puede metabolizar por otras vías menores. Es una enfermedad autosómica recesiva, localizada en el cromosoma 2p 23, 2-23,3. Además de dos alternativas en *splincing* de KHK en sus isoformas ketohexokinase A y C con mutaciones en el gen *p.G40R* y *p.A43T*. La frecuencia es de 1/130.000, aunque puede ser superior, ya que muchos casos no son reportados. *Diagnóstico:* fructosuria. No necesitan tratamiento dietético. Pronóstico excelente.

Intolerancia hereditaria a la fructosa. OMIM: 229600

Es una enfermedad autosómica recesiva producida por la deficiencia en la actividad de la enzima fructosa 1-fosfato aldolasa B, que cataliza el paso a dihidroxiacetona fosfato

y gliceraldehido, produciendo la acumulación de fructosa 1-fosfato con atrapamiento de fosfato. Es la segunda enzima de la vía patogénica de la fructosa, que produce la inhibición de la producción de glucosa por bloqueo de la glucogenolisis (glucógeno fosforilasa A) con disminución de la glucosa en plasma y sobreutilización con disminución de la regeneración de ATP, incrementando el ácido úrico, libera magnesio y produce disturbio en las síntesis de proteínas estructural, siendo responsable del fallo hepático y renal. También la acumulación de fructosa 1-fosfato produce déficit de glicosilación de proteínas. Hay tres genes que codifican la aldolasa: la isoenzima A y la C están en músculo y cerebro, respectivamente, la B es la mayor fructoaldolasa presente en hígado, corteza renal e intestino delgado. Existen más de 60 mutaciones de aldolasa B (ALDOB); las más frecuentes en Europa son p.A150P, p.A175D y p.N335K. Prevalencia: 1/18.000-1/29.600.

Clínica: aparece posterior a la ingesta de fructosa, sacarosa o sorbitol, con náuseas, vómitos, palidez, sudoración, dolor abdominal, letargia y convulsiones, además de alteraciones metabólicas como son: hipoglucemia, academia láctica, hipofosfatemia, hiperuricemia, hipermagnasemia e hiperalaninemia. Su debut suele ocurrir con la introducción de la alimentación complementaria (fructosa o sacarosa). Si no se trata puede conducir a fallo hepático (similar al de la galactosemia) e insuficiencia renal con disfunción del túbulo proximal.

Diagnóstico: sospecha clínica, en el laboratorio elevación de la transaminasas y bilirrubina, acidosis metabólica, hipofosfatemia, proteinuria, glucosuria, hiperaminoaciduria, hiperfosfaturia, hiperuricemia. El diagnóstico se confirma con genética y biopsia hepática para actividad enzimática. El test de tolerancia a la fructosa puede ser peligroso, por lo que se desaconseja.

Tratamiento: restricción de fructosa, sacarosa y sorbitol de la dieta es lo fundamental para el tratamiento. Además, se deben evitar medicamentos y fórmulas con fructosa o sacarosa. A través de la cocción de las verduras se pierde parte de la fructosa. Puede utilizar jarabe de glucosa, sacarina o aspartamo como edulcorantes, vigilar alimentos manufacturados y golosinas. Se aconseja suplementos de vitamina C y algunas hidrosolubres por la restricción de la dieta. Siempre deberá mantener dieta ya que pequeñas cantidades de fructosa pueden ocasionar vómitos y dolor abdominal.

Controles periódicos de función hepática y renal, del crecimiento y cumplimiento de la dieta. El pronóstico es bueno, con tratamiento remite la afectación orgánica, pero puede ser grave si no se diagnostica, conduciendo a la muerte por fracaso hepático. Las complicaciones como hepatomegalia con esteatosis y vacuolización de lípidos son las más frecuentes, y la disfunción tubular proximal se presenta a pesar de dieta restringida. Hay algunos pacientes que se diagnostican en edad preescolar por hepatomegalia y retraso del crecimiento.

Fructosemia: déficit de fructosa 1-6 bifosfatasa (MIM 229700)

Es un enzima importante en la gluconeogénesis a partir de otros precursores. La incidencia estimada es de 1/350.000 y puede amenazar la vida del paciente. Más de la mitad de los casos debutan en los primeros días de vida, con escasas reservas de glucógeno.

Clínica: hiperventilación por acidosis láctica e hipoglucemia, posteriormente disnea, taquicardia, hipotonía, hepatomegalia, irritabilidad, somnolencia y coma. Laboratorio: hipoglucemia, elevación del lactato (15-25 mM) con pH bajo e incremento de la ratio lactato/piruvato > 40, hiperalaninemia, hipertrigliceridemia, hipercetonemia, aumento de ácido úrico y ácidos grasos libres, cetonuria, aumento de lactato y alanina en orina. *Diagnóstico:* análisis molecular DNA y actividad enzimática en biopsia hepática. *Tratamiento:* administración de glucosa a dosis adecuadas (oral o intravenosa); en fase aguda, dosis alta de glucosa 20% en bolus más perfusión de 10-12 mg/kg/min en recién nacidos, corregir la acidosis con bicarbonato. *Tratamiento de mantenimiento:* evitar el ayuno en cuadros febriles, carbohidratos de absorción lenta. En niños pequeños, restricción de fructosa, sacarosa y sorbitol, grasa 20-25% y proteínas 10%. El pronóstico es bueno.

RESUMEN

Glucogenosis: pertenece a un grupo heterogéneo de errores congénitos innatos del metabolismo de los carbohidratos, debida a un defecto por acúmulo de glucógeno en los tejidos afectos, teniendo forma anómala o excesiva cantidad. Dependiendo del sitio del defecto enzimático puede haber expresión en hígado, riñón, músculo esquelético y corazón. Pueden presentar hipoglucemia, hepatomegalia, rabdomiolisis, intolerancia al ejercicio. Las enfermedades por almacenamiento de glucógeno se producen por mutaciones genéticas que afectan a las diversas enzimas implicadas en el metabolismo del glucógeno. El tratamiento dietético para evitar las hipoglucemias.

Alteraciones en el metabolismo de la galactosa: existen tres enzimas que participan en el metabolismo y presentan condiciones clínicas diferentes. Galactosemia clásica es una enfermedad grave de inicio neonatal que sin tratamiento podría ser mortal; se produce por el déficit de galactosa 1-fosfato uridil transfersas (GALT). La deficiencia de UDP galactosa 4-epimerasa (GALE) tiene varios espectros clínicos desde asintomáticos a formas sistémicas con clínica igual a galactosemia clásica. Por último, la deficiencia de galactoquinasa (GALK), cuya manifestación es la catarata y en algún paciente pseudotumor cerebral. El tratamiento consiste en retirada de la galactosa de la dieta, aunque se mantiene una producción endógena de galactosa que produce niveles elevados de los metabolitos.

Alteraciones en el metabolismo de la fructosa: son errores innatos del metabolismo de la fructosa, cuya sintomatología aparece con la ingesta de fructosa, sucrosa y/o sorbitol. Existe una forma benigna la cual se detecta por el hallazgo de cuerpos reductores en la orina, que es la fructosuria benigna producida por la deficiencia de fructoquinasa. En la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) debida al déficit de fructosa 1-fosfato aldolasa (aldolasa B) los síntomas suelen aparecer posterior a la primera ingesta de frutas y verduras, con clínica grave que si no se trata conlleva a fallo hepático y renal. El tratamiento consiste en la retirada de la dieta de fructosa y todos los productos que la contengan.

BIBLIOGRAFÍA

– Baker P, Ayres L, Gaughan S, Weisfeld-Adams J. Hereditary fructose intolerance. Gene Rev. 2015. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/

- Berry GT, Walter J, Fridovich-Kell J. Disorders of galactose metabolism. In: Saudubray JM, Baugmgartner MR, Walter J (eds.). Inborn metabolic siseases, diagnosis and treatment, 6th ed. Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2016. p. 141-7.
- Ellingwood SS, Cheng A. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. J Endocrinol. 2018; 238(3): R131-41.
  Este artículo hace una revisión básica sobre el metabolismo del glucógeno y los aspectos clínicos de la glucogenosis en el que depende de la enzima involucrada para producir el desorden metabólico, las manifestaciones clínicas y, por último, un breve resumen del metabolismo del glucógeno relacionado con el mantenimiento de su estructura, que actualmente recibe más atención.
- Kanungo S, Wells K, Tribett T, El-Gharbawy A. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. Ann Transl Med. 2018; 6(24): 474.
  Este artículo trata sobre las enfermedades en el metabolismo del glucógeno, los datos clínicos, epidemiológicos, las alteraciones metabólicas encontradas en cada tipo de enfermedad, tratamiento actual y las futuras directrices. El diagnóstico debemos sospecharlo en paciente con clínica sugestiva para realizar pruebas dirigidas y completar con el estudio genético y realizar un manejo dietético para prevenir las complicaciones. Con el screening neonatal cambiará la historia natural de algunas de estas enfermedades.
- Kishnani PS, Sun B, Koeberl DD. Gene therapy for glycogen storage diseases. Hum Mol Genet. 2019; 28(1): R31-41.
- Moreno Villares JM, Díaz Fernández MC, Morales Conejo M. Protocolos diagnósticos y tratamiento de enfermedades metabólicas hereditarias. Glucogenosis. En: Gil Ortega D (ed.). Protocolos diagnósticos y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo, 2ª ed. Madrid: Ergon; 2018. p. 155-66.
- Pasquiali M, Yu C, Coffee B. Laboratory diagnosis of galactosemia: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2018; 20(1): 3-11.
- Rubio-Gozalbo ME, Haskovic M, Bosch AM, Burnyte B, Coelho AI, Cassiman D, et al.; Grupo de trabajo de la GalNet Registry. The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet Registry. Orphanet J Rare Dis. 2019; 14: 86.
- Steinmann B, Santer R. Disorders of fructose metabolism. En: Saudubray JM, Baugmgartner MR, Walter J (eds.). Inborn Metabolic Diseases, diagnosis and treatment, 6th ed. Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2016. p. 163-8.
- Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M, et al.; Galactosemia Network (GalNet). International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. J Inherit Metab Dis. 2017; 40: 171-6.
  El grupo de trabajo de galactosemia (GalNet) ofrece directrices basadas en la evidencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento clínico, bioquímico y de las complicaciones de la galactosemia, porque puede variar en todo el mundo y así poder unificar criterios estos pacientes.

38 Alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos: tirosinemia, alteraciones del ciclo de la urea

D. Gil Ortega, V. Cabello Ruiz

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA TIROSINA

La tirosina (Tyr) es un aminoácido semiesencial implicado en la síntesis de tiroxina, catecolaminas, dopamina y melanina. Se obtiene de la hidrólisis de las proteínas endógenas o de la dieta y de la hidrofilación de la fenilalanina (Phe). La alteración de su metabolismo origina diversos cuadros clínicos.

Tirosinemia tipo I (MIM 276700, HT1, tirosinemia hepatorrenal)

La deficiencia de fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH) provoca el acúmulo de los productos anteriores al bloqueo: ácidos maleilacetoacético y fumarilacetoacetato (citotóxicos, responsables de apoptosis de hepatocitos y de células epiteliales del túbulo renal, carcinógenos hepáticos y causantes de inestabilidad cromosómica) y su derivación a succinilacetona (SA), responsables del daño hepático y renal. La SA inhibe la enzima δ-aminolevulínico deshidratasa (δ-ALAD), produciéndose el acúmulo del ácido δ-aminolevulínico (D-ALA), relacionado con las manifestaciones neuromusculares agudas (crisis porfiria-like) que presentan algunos de estos pacientes. Su incidencia aproximada es de 1:100.000, aunque es más común en algunas regiones (Quebec, Canadá).

Clínica

- Hepática: la crisis hepática aguda suele ser la forma de presentación más habitual, normalmente desencadenada por una infección intercurrente. Existe una afectación de la función de síntesis. La α-fetoproteína (AFP) suele estar elevada tanto en las crisis como entre ellas. La afectación crónica se caracteriza por cirrosis y un riesgo muy elevado de carcinoma hepatocelular (CHC). La aparición de CHC es más frecuente en la segunda década de la vida, siendo la principal causa de mortalidad de la enfermedad tratada. Es frecuente la aparición de nódulos regenerativos en pacientes no tratados, que son difíciles de diferenciar por imagen del CHC. En caso de aumento de AFP en ausencia de crisis hepática se debe sospechar un CHC.
- Renal: todos los pacientes suelen presentar un grado variable de afectación renal. La tubulopatía tipo Fanconi es la manifestación más frecuente, cursando con hiperfosfaturia y raquitismo hipofosfatémico vitamina D resistente, y en ocasiones acidosis tubular proximal e hiperaminoaciduria generalizada. Es frecuente la nefromegalia y en ocasiones nefrocalcinosis moderada, secundaria a hipercalciuria.
- Neurológicas: episodios agudos de neuropatía periférica (irritabilidad, dolor extremidades inferiores, hiperextensión extrema de tronco y cuello similar al opistótonos), de entre uno y siete días de duración. Puede acompañarse de signos autonómicos y parálisis muscular.
- Otras: hipertrofia islotes pancreáticos con hipoglucemias secundarias (generalmente asintomáticas). Casos de miocardiopatía hipertrófica.

TABLA I. Diagnóstico diferencial de la tirosinemia tipo I.

- **Insuficiencia hepática grave:** hepatitis infecciosa. Hepatitis tóxica. Hemocromatosis neonatal
- **Otros errores congénitos del metabolismo (ECM):** otros ECM de la tirosina (tirosinemia tipo II, III, alcaptonuria, hawkinsinuria), galactosemia, glucogenosis tipo I, enfermedad de Wilson, defectos de la β-oxidación, intolerancia hereditaria a la fructosa
- **Otras tirosinemias secundarias:** acidosis láctica, tirosinemia transitoria del RN, escorbuto. Hipertiroidismo. Elevación posprandial

Formas de presentación

El debut puede acontecer a cualquier edad (aguda, subaguda, crónica), aunque clásicamente se describen dos formas:

- Forma aguda (francocanadiense): de presentación en los primeros meses de vida. Insuficiencia hepática y renal de instauración rápida y severa con fallecimiento en la infancia.
- Forma crónica (forma escandinava): mayor actividad residual de la FAH y un cuadro de instauración más silente, con disfunción renal, hepatomegalia, nódulos hepáticos y cirrosis de instauración progresiva.

La clínica más frecuente en España es fallo hepático (55,8%), hepatomegalia asintomática (44,1%) y disfunción tubular renal (29,4%).

Los pacientes diagnosticados mediante cribado pueden presentar de forma precoz alteración hepática o coagulopatía, aunque con frecuencia estarán asintomáticos durante décadas.

Diagnóstico

El test más útil será la succinilacetona en plasma o en orina. Sus niveles aumentados son patognomónicos. En orina se han descrito falsos negativos.

Se confirma mediante estudio genético: detección de mutaciones en el gen de la FAH (unas 90 descritas), siendo la más frecuente en nuestra área mediterránea la IVS6-1 (G>T) (67% de los casos diagnosticados en España). Sustituye al estudio enzimático en la mayoría de países. El diagnóstico prenatal es posible, una vez conocida la mutación, o por determinación de actividad enzimática de FAH en vellosidad corial o SA en líquido amniótico.

Otros exámenes que pueden ser útiles:

- Analítica básica: hipertransaminasemia leve o moderada, contrastando con una coagulación muy alterada y gran aumento de la α-fetoproteína (valores normales < 1.000 ng/ml en menores de tres meses, < 12 ng/ml después). Puede haber hiperamoniemia moderada, tendencia a hipoglucemia, hipofosfofatemia, hiperfosfaturia, glucosuria y acidosis metabólica.
- Estudios metabólicos: los niveles elevados de Tyr, a veces no muy marcados (> 200-1.300 µmol/L), metionina (en ocasiones niveles mayores que la Tyr) y Phe son inespecíficos (véase diagnóstico diferencial). Niveles elevados de δ-aminolevulínico 4-hidroxifenilpirúvico, 4-hidroxifenilacetato y 4-hidroxifenilactato en orina.

TABLA II. Objetivos del tratamiento de la tirosinemia tipo I.

- Aminoácidos en plasma:
  - Tirosina ideal entre 200-400 µmol/L (< 500)
  - Fenilalanina ideal 30-70 µmol/L (< 120)
- SA en sangre (seca o plasma) < 0,1 µmol/L. SA en orina < 1 mmol/mol creatinina
- NTBC: 15-40 µmol/L
- Disminución de δ-ALA en orina
- Normalización AFP
- Desarrollo pondoestatural/neurológico
- Función hepática normalizada
- Función renal normalizada
- Ausencia de afectación oftalmológica
- No progresión a hepatocarcinoma

- Ecografía abdominal: hepatomegalia, nefromegalia (puede hasta tres veces el tamaño normal), a veces nódulos hepáticos que podrían regresar con tratamiento, y nefrocalcinosis.
- Determinaciones de actividad de δ-ALAD eritrocitaria o sangre total heparinizada (nunca en tubo EDTA-K3) disminuida (< 10% del valor control).

El cribado neonatal supone una mejora en el pronóstico. El basado en determinación de Tyr (MS/MS) es poco sensible y específico, por lo que se recomienda la confirmación con determinación de SA en sangre.

Tratamiento

Se basa en la combinación de una dieta restrictiva en Tyr y Phe, junto con un bloqueante enzimático:

- NTBC (nitisinona): bloquea la formación de metabolitos tóxicos, pero aumenta los niveles de tiroxina, por lo que debe mantenerse el tratamiento dietético. Dosis inicial de 1 mg/kg/día vía oral en una o dos dosis (2 mg/kg/día en fallo hepático agudo), ajustando la dosis en función de la respuesta clínica y los niveles de SA y Tyr (entre 0,5-1,5 mg/kg/día). La respuesta clínico-analítica es habitualmente rápida. La coagulopatía usualmente mejora en las primeras 48 horas y casi todos los pacientes responden en una semana tras el tratamiento. En la monitorización posterior debe dejar de excretar SA y mejorar la función hepática, renal y tubular. La AFP suele descender más lentamente, aunque debe normalizarse. Los efectos secundarios son poco frecuentes: trombocitopenia y/o neutropenia transitoria, hipertransaminasemia, lesiones corneales (en relación con niveles aumentados de Tyr).
- Tratamiento dietético: evitar el catabolismo, asegurar un adecuado desarrollo y mantener los niveles plasmáticos de Tyr entre 200-400 µmol/L (VN 120) y de Phe entre 30-70 µmol/L, para evitar las alteraciones cognitivas y visuales. Precisa de restricción de proteínas en la dieta a 0,5-1 g/kg/día, cubriendo las necesidades Phe y Tyr diarias (400-500 mg/día hasta los 2 años y 900 mg/día de 2 a 10 años). Se podrá ajustar la proteína natural en función de los niveles de tirosina

plasmáticos, y completar con preparados de aminoácidos exentos de fenilalanina y tirosina. Puede ser necesaria la suplementación con Phe (si Phe < 35 µmol/L), sobre todo durante el primer año.

- El trasplante hepático se reserva a pacientes con hepatocarcinoma o fracaso en el tratamiento con NTBC. Permite normalizar la dieta, pero puede ser necesario tratamiento con NTBC a dosis bajas (< 0,2 mg/kg) si se sigue detectando SA en orina.

Seguimiento y pronóstico

Con dieta y NTBC no suelen presentarse descompensaciones severas, salvo en casos de incumplimiento terapéutico o dietético prolongado. Se recomienda monitorizar los niveles de SA, de NTBC, Tyr y Phe, AFP y ecografía abdominal seriada para descartar CHC, cuya aparición es probable que también se prevenga con el NTBC. En casos de nódulos preexistentes, se recomienda imagen mediante RM. El seguimiento debe hacerse en una unidad especializada. Actualmente, en casos de inicio de tratamiento precoz, estos pacientes presentan un muy buen pronóstico, con una buena calidad de vida.

Tirosinemia tipo II o síndrome de Richner-Hanhart o "tirosinemia oculocutánea" (MIM 276600)

Autosómica recesiva. El déficit enzimático, tirosina aminotransferasa hepática (TAT), provoca un aumento de la Tyr en plasma (1.000-2.500 µmol/L), orina y LCR, junto con sus derivados ácidos fenólicos urinarios (para –OH-fenilpirúvico, p-OH-láctico y p-OH acético), pero con ausencia de succinilacetona, por lo que la función hepática y renal está conservada. La clínica puede aparecer a cualquier edad y consiste en queratoconjuntivitis crónica (erosiones corneales pseudoherpetiformes bilaterales inicialmente manifestadas como fotofobia, lagrimeo o conjuntivitis refractaria) e hiperqueratosis palmoplantar (también en rodillas, antebrazos, caderas e incluso en la lengua), con lesiones típicamente dolorosas, en ocasiones invalidantes. Son frecuentes los síntomas neurológicos (60%): hiperactividad, retraso en el lenguaje y retraso mental muy variable, desde discreto hasta graves alteraciones de la conducta y del lenguaje, incluso microcefalia y automutilación. El diagnóstico genético permite identificar las mutaciones del gen TAT y ofrecer consejo genético.

El tratamiento dietético es altamente eficaz (regresión total o parcial de las lesiones, alivia el dolor y frena la pérdida visual y cognitiva), y algo menos estricto que en la tipo I, limitándose el aporte de Phe y Tyr para mantener niveles de Tyr entre 100-200 µmol/L. No se administra NTBC.

Alteraciones de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (4-HPD)

Los distintos tipos de mutaciones en la 4-HPD originan:

- *Tirosinemia tipo III (OMIM 276710, autosómica recesiva).* Muy pocos casos descritos y con síntomas neurológicos muy variados (retraso del desarrollo, convulsiones, ataxia intermitente y autolesiones). En el perfil bioquímico destaca el llamativo aumento de los paraderivados en la orina en relación con un moderado

aumento de la Tyr en sangre. Tampoco hay SA. El diagnóstico de certeza se basa en la determinación enzimática en hígado o riñón (en desuso) o en el estudio mutacional del gen HPD. La dieta baja en tirosina y fenilalanina en combinación con vitamina C origina disminución de los niveles de tirosina, no habiendo demostrado, sin embargo, mejoría de las alteraciones neurológicas.

- *Hawkinsinuria (MIM 276710, autosómica recesiva).* El 4OH-fenilpirúvico acumulado origina grandes cantidades de hawkinsina. Consiste en desmedro, acidosis metabólica (por 5-oxoprolinuria), con olor especial de orina a agua de piscina, sin retraso mental. El cuadro aparece tras el aumento de la carga proteica en la dieta (destete típicamente) y cursa de forma asintomática a partir de la primera infancia, aunque persiste la hawkinsinuria. El aumento de la tirosina es leve, el diagnóstico se basa en la detección de hawkinsina en orina en un lactante con desmedro, acidosis metabólica y leve aumento de la tirosina. La enfermedad mejora con restricción, no muy acentuada, de fenilalanina y tirosina, recomendándose vitamina C (1 g/día) para que desaparezcan las manifestaciones clínicas. Posiblemente después del primer año no necesite el tratamiento.

Alcaptonuria (MIM 203500, ocronosis), por déficit de homogentisato 1,2-dioxigenasa (HGO)

Muy infrecuente. Se deposita un pigmento negro (el alcaptón) en el tejido conjuntivo que da lugar a orinas negras (que se aclaran con el reposo de la orina), pigmentación del tejido conectivo, artropatía incapacitante y dolorosa y valvulopatía aórtica y mitral con calcificaciones. El diagnóstico se realiza mediante la identificación de homogentisato en orina. El tratamiento no es muy eficaz, y combina la dieta baja en tirosina y fenilalanina con vitamina C a grandes dosis (1 g/día), y sobre todo el tratamiento con NTBC, a dosis menores que en la tirosinemia, que reduce la producción de homogentisato.

Tirosinemia neonatal transitoria

Su causa es multifactorial: inmadurez de la 4-HPD y la TAT, aumento de proteínas en la dieta y deficiencia de ácido ascórbico (Vit C). Más frecuente en pequeños para su edad gestacional, su frecuencia ha disminuido (0,2-10%) con el aumento de la lactancia materna y el uso de fórmulas comerciales más bajas en proteínas. Suele ser asintomático o con síntomas inespecíficos: letargia, inapetencia, dificultad para la deglución, ictericia prolongada, escasa ganancia ponderal. El diagnóstico se realiza en ocasiones en el cribado neonatal por aumento de fenilalanina, pero con una relación Tyr/Phe muy elevada. También aparecen en orina el ácido 4-hidroxifenilpirúvico y sus derivados. Sin embargo, se resuelve espontáneamente a partir de las primeras semanas de vida. Se recomienda la restricción de proteínas –2 g/kg/día– y la administración de vitamina C a dosis de 200-400 mg/día oral.

TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA (TCU)

El ciclo de la urea tiene la finalidad de eliminar el exceso de nitrógeno mediante formación de urea, por la incapacidad del ser humano para almacenarlo y su potencial

toxicidad. La síntesis de urea o ciclo de la urea (CU) completo tiene lugar solo en el hígado y, en menor proporción, en la mucosa intestinal, y comprende un sistema cíclico de seis reacciones enzimáticas. Mediante el CU se realiza además la biosíntesis y degradación de la arginina. Dado que el CU completo tiene lugar en el hígado, en sentido amplio, los TCU pueden ser considerados enfermedades hepáticas, aunque su manifestación clínica principal es extrahepática (hiperamoniemia aguda, crónica o intermitente). Los TCU son:

- Déficit de N-acetil-glutamato sintasa (NAGS; OMIM 237310).
- Déficit de carbamilfosfato sintetasa 1 (CPS1; OMIM 237300).
- Déficit de arnicina transcarbamilasa (OTC; OMIM 311250).
- Déficit de argininsuccínico sintetasa (ASS; OMIM 215700), citrulinemia clásica o tipo 1.
- Déficit de argininsuccinato liasa (ASL; OMIM 207900) o acidemia arginosuccínica.
- Déficit de arginasa (ARG; OMIM 207800).

Además, podemos incluir en las TCU las deficiencias de tres transportadores de membrana:

- Síndrome de hiperornitinemia-hiperamoniemia-homocitrulinemia o síndrome HHH (OMIM 238970) por déficit en el transportador mitocondrial de ornitina/citrulina ORNT1.
- Lisinuria con intolerancia a proteínas (OMIM 222700) (por alteración del transporte de aminoácidos dibásicos).
- Deficiencia de citrina o citrulinemia tipo 2 (OMIM 605814) (déficit del transportador hepático mitocondrial de aspartamo-glutamato).

Los TCU son frecuentes como grupo (1/25.000 recién nacidos) y probablemente infradiagnosticados. Se heredan con carácter autosómico recesivo, salvo la deficiencia de OTC (la más frecuente), que tiene una herencia ligada al cromosoma X, teniendo las mujeres un fenotipo muy variable, desde permanecer asintomáticas hasta formas severas como las del varón.

Clínica de los TCU

- *Formas graves de debut neonatal.* Típicamente se presentan tras un periodo libre de síntomas que suele oscilar entre 24 y 72 horas, debutando casi siempre en la primera semana de vida con succión débil, rechazo de las tomas, somnolencia o letargia, hiperventilación (característica la alcalosis respiratoria), hipotermia y coma.
- *Formas infantiles tardías.* De espectro clínico muy variable, que incluye formas con crisis intermitentes de vómitos cíclicos, migrañas, ataxia, convulsiones, hipertransaminasemia o síndrome de Reye, y otras de curso más crónico con fallo de medro y encefalopatía crónica progresiva. Cuando la clínica es aguda y aparece tras un episodio febril o un desencadenante brusco, puede confundirse con encefalopatía tóxica o infecciosa de otra etiología.
- *Formas tardías juveniles o del adulto.* Pueden presentarse como síndromes psiquiátricos, incluyendo brotes psicóticos o alteraciones del comportamiento, anorexia, hiperactividad, alteración del estado de ánimo, agresividad, migraña crónica o aversión a proteínas.

TABLA III. Características diferenciales de los TCU.

Enfermedad	Perfil de aminoácidos	Características clínicas
Deficiencia de NAGS	↑Gln ↑Ala	Muy rara Tratamiento con ácido carglúmino. No necesita dieta
Deficiencia de CPS	↑Gln ↑Ala ↓Cit ↓Arg Orótico normal	La forma más severa Habitualmente neonatal y severa Podría responder a ácido carglúmico
Deficiencia de OTC	↑Gln ↑Ala ↓Cit ↓Arg ↑↑ Orótico	Ligada a X Hiperamoniemia grave y precoz en varones Mujeres ocasionalmente afectas (15%)
Deficiencia de ASS (citrulinemia tipo 1)	↑↑Cit ↓Arg ↑Orótico	Puede cursar con hiperamoniemia severa. La respuesta al tratamiento puede ser mejor que otros TCU
Deficiencia de ASL (aciduria arginosuccínica)	↑Cit ↓Arg ↑Arginosuccínico ↑Orótico	Frecuentemente debuta como hiperamoniemia precoz en el RN. Característica la afectación crónica hepática (fibrosis de etiología no aclarada), tricorexis nodosa (déficit de Arg)
Déficit de ARG (arginemia)	↑Arginina ↑Orótico	No suele cursar con hiperamoniemia aguda. Espasticidad progresiva, ataxia, coreoatetosis y alteración en crecimiento

Diagnóstico de los TCU

- Hiperamoniemia niveles de amonio ≥ 50 µmol/L (90 µg/dl) en sangre. En periodo neonatal > 110 µmol/L (190 µg/dl). En el caso de TCU suelen ser > 200 µmol/L en neonatos, y en el niño mayor superiores a 150 µmol/L. Una mala técnica de la muestra produce falsas elevaciones del amonio. La muestra debe ser extraída de una vena o arteria, sin compresión, manteniéndola en hielo hasta analizarla antes de una hora.
- Aminograma: su determinación nos ayuda en el diagnóstico diferencial y en la monitorización del tratamiento. En la citrulinemia, aciduria arginosuccínica y la deficiencia de arginasa, el perfil de aminoácidos es generalmente diagnóstico (Tabla III). Los niveles de Gln se elevan en todos los TCU, son menos fluctuantes que el amonio y juegan un papel central en la neurotoxicidad de la hiperamoniemia. Niveles de Gln > 700 µmol/L en plasma indican sobrecarga de nitrógeno. Los aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina y valina) pueden estar disminuidos de forma primaria o secundaria al empleo de quelantes, por lo que su déficit debe ser monitorizado. El déficit de arginina es común a todos los defectos enzimáticos, excepto en el déficit de arginasa. La citrulina se encuentra elevada en los trastornos enzimáticos distales o citoplasmáticos (deficiencia de ASS y ASL), y baja en los proximales o mitocondriales (CPS y OTC). La aciduria orótica sugiere de una deficiencia de OTC.
- La confirmación diagnóstica se realiza midiendo la actividad enzimática en tejidos (Tabla I) o mediante estudios genéticos.

- El cribado neonatal de las ECU no se realiza de forma general. Sin embargo, la realización del cribado mediante espectrometría de masas en tándem permite detectar aquellas ECU donde la citrulina está elevada (ASS, ASL y ARG).

Tratamiento de los TCU

Tratamiento urgente de la hiperamoniemia en TCU

El inicio precoz es crucial para el pronóstico. Cifras de > 1.000 µmol/L mantenidas más de 12 horas, coma mantenido más de tres días o presión intracraneal elevada se han asociado a un pronóstico fatal o secuelas graves e irreversibles. Ante una hiperamoniemia se recomienda realización de aminoácidos en plasma, acilcarnitinas, ácidos orgánicos y orótico en orina para su estudio etiológico, sin retrasar por ello el inicio del tratamiento. El traslado a un centro especializado debe hacerse lo antes posible.

Hay guías de manejo detalladas específicas. El tratamiento se basa en:

- Fármacos quelantes del amonio (benzoato sódico, fenilacetato de sodio, fenilbutirato sódico o glicerol fenilbutirato).
- Optimización de la función residual del ciclo de la urea (arginina, citrulina, ácido carglúmico) y de otras vías de detoxificación (biotina, vitamina B_{12}, carnitina).
- Dieta: retirar el aporte de proteínas durante 48 h para reducir el aporte de nitrógeno exógeno e inhibir el catabolismo para reducir la producción endógena de amonio (perfusión intravenosa de glucosa, elevado aporte calórico, insulina). Puede ser necesaria la nutrición parenteral o enteral por sonda nasogástrica o nasoyeyunal.
- Medidas de detoxificación extrarrenal (diálisis). Se inician cuando no hay respuesta o el amonio es más de > 400 µmol/L en el niño y 200 µmol/L en el adulto. La hemodiafiltración es probablemente la más eficaz, aunque debe utilizarse la más accesible en cada centro. La diálisis peritoneal no se considera eficaz.

Se deben evitar fármacos como valproico, salicilatos o esteroides. La hipotermia se ha empleado como medida de protección cerebral en neonatos, con buenos resultados, aunque puede interferir en otras medidas (depuración exógena, alimentación enteral, etc.).

Tratamiento nutricional

Se precisa de una restricción proteica que debe individualizarse en función de la tolerancia individual, comenzando con 0,5-0,7 g de proteínas totales/kg/día y se aumenta según tolerancia hasta alcanzar, si es posible, los niveles seguros para cada grupo de edad (OMS 2007). En lactantes menores de seis meses suele ser necesario y tolerado un mayor aporte, de entre 0,8-1,5 g/kg/día, pero la tolerancia y los requerimientos descienden a partir de esta edad. La retirada de proteínas durante las crisis no debe superar las 48-72 horas, para evitar el catabolismo proteico endógeno con hiperamoniemia paradójica. Se recomienda evitar el ayuno prolongado, y prevenir las descompensaciones en caso de situaciones de estrés metabólico o cirugía mediante protocolos específicos. Existen productos dietéticos específicos para ECU en forma de mezclas específicas de aminoácidos esenciales, algunos ricos en aminoácidos de

cadena ramificada para compensar el déficit secundario a algunos quelantes de amonio. Precisa seguimiento en centro especializado.

En el déficit de NAGS no se precisa de dieta. En la citrulinemia tipo 2, o déficit de citrina, además de la arginina se recomienda una dieta sin lactosa y galactosa, rica en proteínas y baja en hidratos de carbono, suplementada con ácidos grasos de cadena media y vitaminas liposolubles.

Tratamiento farmacológico de mantenimiento

La arginina (Arg) se administra de forma crónica (100-200 mg/kg/día) por ser semiesencial en todos los TCU, salvo en el déficit de ARG. En déficit de ASL las dosis de Arg recomendadas son superiores (200-400 mg/kg/día). En su lugar puede administrarse citrulina (Cit 100-200 mg/kg/día, máximo 6 g/día) en el déficit de CPS1, OTC y HHH.

Los quelantes de amonio suelen mantenerse de forma crónica, vía oral.

Trasplante hepático (TH) en TCU

Se ha realizado TH en todos los TCU salvo en NAGS, permitiendo la curación y la liberación de la dieta sin precisar quelantes de amonio, con una supervivencia global similar a otras indicaciones del TH (95% tras un año y 90% tras cinco años), por lo que el TH supone una alternativa favorable respecto al tratamiento médico convencional en los TCU severos. Se recomienda hacerlo en situación de estabilidad clínica, recomendándose realizar en los casos de debut neonatal entre los 3 y 12 meses de vida y a partir de los 5 kg para un mejor resultado. La indicación del TH debe ser cuidadosamente analizada en cada paciente y situación.

FÁRMACOS PARA LA HIPERAMONIEMIA

- N-carbamilglutamato (ácido carglúmico): análogo del N-acetil-glutamato (NAG), activador natural de la CPS1. No es útil en los defectos primarios de CU, salvo en el déficit de NAGS (y probablemente en algunos pacientes con déficit de CPS1), que es extremadamente raro. Sin embargo, es el tratamiento de elección en las hiperamoniemias secundarias donde NAGS está secundariamente inhibida (acidemias orgánicas, etc.). Dosis: iniciar con la dosis de 100 mg/kg, oral o sonda, y después 100-250 mg/kg/día, repartidos en 2-4 dosis. Comprobar respuesta valorando amonio en plasma dos horas después de la primera dosis.
- Fenilbutirato: se convierte a nivel intestinal en fenilacetato, que transforma la glutamina en fenilacetilglutamina, producto no tóxico, eliminándose por orina. Es más eficaz y más seguro que el benzoato sódico cristalizado. Se utiliza como mantenimiento en la mayoría de los pacientes con TCU. Dosis: < 20 kg: 250-500 mg/kg/día repartido en cuatro dosis; > 20 kg: 13 g/m^2/día, dosis máxima 20 g/día. El fenilbutirato de glicerol es una nueva presentación, que mejora el control y la estabilidad de los pacientes a largo plazo, por sus mejores propiedades farmacocinéticas, pero no debe ser usado durante la descompensación aguda.
- Benzoato/fenilacetato intravenoso: existe como mezcla intravenosa para el manejo de las crisis agudas. Dosis: < 20 kg: 250-500 mg/kg (2,5-5 ml/kg), > 20 kg: 5,5 g/m^2 (55 ml/m^2). Dosis máxima, 12 g. Diluir en glucosado al 10% y pasar en 24 horas.

- Arginina: existe en fórmula magistral al 10% para uso i.v. y como L-arginina en polvo en sobres o viales para uso oral. No debe usarse en el déficit de ARG. Dosis: en descompensaciones (i.v.), 250-400 mg/kg (2-4 ml/kg). Dosis máxima, 12 g. Dosis de mantenimiento (oral), 100-200 mg/kg/día.

Las dosis de arginina, N-acetil glutamato, fenilbutirato y benzoato deben aumentarse un 20% en caso de medidas de depuración extrarrenal.

RESUMEN

La tirosinemia puede ser inespecífica, especialmente en época neonatal o en caso de hepatopatía.

La tirosinemia tipo I es el cuadro potencialmente más grave, y produce afectación hepática, renal y neurológica, que pueden instaurarse de forma grave y precoz, o a veces insidiosa y evolutiva. La succinilacetona en orina es, en general, un buen marcador de tirosinemia tipo I, aunque existen formas no excretoras. Es necesario un tratamiento eficaz y precoz para lograr un buen pronóstico en la tirosinemia tipo I, por lo que el proceso del diagnóstico diferencial debe ser rápidamente iniciado. El tratamiento precoz con NTBC combinado con la dieta restringida en Phe y Tyr mejora de forma evidente el pronóstico de la enfermedad, siendo necesaria una estrecha monitorización posterior.

Los trastornos del ciclo de la urea constituyen un grupo de enfermedades cuya consecuencia fundamental es la hiperamoniemia, que puede ser rápidamente letal o con un alto riesgo de secuelas neurológicas. Los síntomas y signos clínicos son inespecíficos, aunque la mayoría son neurológicos. El tratamiento debe iniciarse de forma precoz, promoviendo el anabolismo y restaurando el desequilibrio de aminoácidos. Los quelantes de amonio eliminan el exceso de nitrógeno por vías alternativas. Se recomienda aumentar la sospecha clínica de los TCU o de una hiperamoniemia aguda, considerándola en paralelo a otras condiciones más frecuentes, como la sepsis.

BIBLIOGRAFÍA

– Ah Mew N, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea cycle disorders overview. 2003. [Updated 2017]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Pagon RA, Wallace SE (eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2020. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/
Excelente revisión disponible online incluyendo diagnóstico diferencial, consejo genético y manejo clínico.

– Couce ML, Aldámiz-Echevarría L, Baldellou A, Blasco J, Bueno MA, et al. Recomendaciones y manejo de la tirosinemia hereditaria tipo I o tirosinemia hepatorrenal. An Pediatr (Barc). 2010; 73: 279.e1-4.
Excelente revisión de reciente publicación que aglutina la experiencia y acuerdo de los principales centros españoles en el tratamiento de la tirosinemia.

– De Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. Orphanet J Rare Dis. 2013; 8: 8.
Excelente y actualizada revisión europea sobre el manejo de la HT1.

– Del Toro Riera M, Couce Pico ML, Aldámiz-Echevarría L, Arranz JA, Pérez-Cerdá C, Sánchez-Valverde F. Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de tirosinemia tipo I. En: Gil Ortega

D (ed.). Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo, 2ª ed. Madrid: Ergon; 2018.
Protocolo de la AECOM para el manejo práctico de la tirosinemia tipo I.

– Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. J Inherit Metab Dis. 2019; 42(6): 1192-230.
Guía Europea basada en la evidencia sobre el manejo de los TCU.

– Sniderman King L, Trahms C, Scott CR. Tyrosinemia Type I. 2006. [Updated 2017]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Pagon RA, Wallace SE (eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2020.
Excelente actualización y revisión científica disponible online (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/pdf/Bookshelf_NBK1515.pdf) no solo de aspectos genéticos, sino de manejo práctico.

– Pintos Morell G, Castiñeiras Ramos D, Puig R, Campos P, Martín Hernández E. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea. En: Gil Ortega D (ed.). Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo, 2ª ed. Madrid: Ergon; 2018.
Protocolo AECOM de los ECU. Incluye tratamiento agudo, tablas, algoritmos y dosis de medicamentos y recomendaciones prácticas para el seguimiento crónico y nutricional de los pacientes.

Alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Lipoidosis. Déficit de LAL

C. Camarena Grande, G. Muñoz Bartolo

INTRODUCCIÓN

Los lisosomas son organelas intracelulares presentes en las células nucleadas, que contienen gran número de enzimas encargadas de la degradación de macromoléculas. Los trastornos lisosomales son debidos a defectos en esas enzimas, lo que genera acumulación progresiva anómala de sustratos no degradados en el interior del lisosoma. La mayoría de estas enfermedades tienen herencia autosómica recesiva. El espectro clínico es amplio y el momento de presentación varía desde el periodo fetal o neonatal hasta la edad adulta, habitualmente los síntomas iniciales se manifiestan en los primeros meses de vida. Los hallazgos clínicos que orientan al diagnóstico son la hepatoesplenomegalia, el retraso neurológico, los rasgos faciales toscos y la displasia esquelética. En este capítulo solo abordaremos las enfermedades de Gaucher, Niemann-Pick A y B (pertenecientes al grupo de las esfingolipidosis) y las enfermedades Niemann-Pick C y defecto de lipasa ácida (pertenecientes a los trastornos lisosomales por depósito de lípidos).

ENFERMEDAD DE GAUCHER (EG)

La enfermedad de Gaucher (EG) es el trastorno lisosomal más frecuente, de herencia autosómica recesiva. Es debida a mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa (gen *GBA1*), cromosoma 1q21. El déficit de la enzima β-glucosidasa ácida (o β-glucocerebrosidasa) origina acúmulo de glucosilceramida o glucocerebrósido en los lisosomas de los macrófagos de diferentes órganos. En casos muy infrecuentes, la EG puede ser debida a mutaciones en el gen de la saposina (gen *PSAP*) que codifica la proteína saposina C, activadora de la glucocerebrosidasa, o a una función defectuosa de las proteínas responsables del transporte de la enzima a los lisosomas (LIMP-2).

La EG tipo 1 es muy prevalente en la población de judíos ashkenazi (1/600-800); la incidencia estimada fuera de esta población es de 1/57.000-75.000 recién nacidos vivos. La EG tipo 3 es más prevalente en la población sueca. La frecuencia estimada de los tipos 2 y 3 es menor de 1/100.000.

Genética

Han sido descritos más de 400 polimorfismos y mutaciones responsables de la enfermedad. Las mutaciones más frecuentes son N370S y L444P. A pesar de que existe gran heterogeneidad fenotípica con el mismo genotipo, el genotipo puede aportar cierta información sobre el pronóstico. La presencia de al menos un alelo N370S protege frente a la afectación neurológica, aunque en los últimos años ha sido relacionada con mayor riesgo de desarrollo de parkinsonismo y de neuropatía periférica. La mutación L444P resulta en una importante disfunción enzimática y su presencia se asocia a neuropatía.

Fisiopatología

La enzima β-glucosidasa ácida (o β-glucocerebrosidasa) cataliza la hidrólisis de la glucosilceramida o glucocerebrósido en glucosa y ceramida. El déficit enzimático origina acúmulo de glucosilceramida en los lisosomas de los macrófagos de diferentes órganos. Estos macrófagos "cargados" de glucosilceramida, la mayoría de la cual procede de las membranas celulares fagocitadas, son denominados células de Gaucher; tienen un aspecto típico, son grandes, con núcleo excéntrico y citoplasma con aspecto de "papel arrugado". Son macrófagos "activados", metabólicamente activos. En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de la fisiopatología.

Las manifestaciones clínicas derivan del desplazamiento de las células normales por las células de Gaucher, por tanto los órganos más afectados son aquellos que contienen gran cantidad de células de la línea monocito-macrófago, como hígado, bazo y médula ósea. Las células de Gaucher también se localizan en sistema nervioso central, ganglios linfáticos, pulmones y glomérulos. En EG se produce un estado proinflamatorio debido a la liberación de citocinas por las células de Gaucher y los macrófagos vecinos, favoreciendo la fibrosis y otras manifestaciones de la enfermedad. En EG, se activa la transformación de glucosilceramida en glucosilesfingosina, implicada en el daño óseo y neurológico. La falta de degradación de α-synuclein se ha relacionado con la enfermedad de Parkinson en pacientes con EG.

Clínica (Tabla I)

Se distinguen tres subtipos en la EG de acuerdo a la presencia y severidad de las manifestaciones neurológicas; son comunes a las tres la hepatoesplenomegalia (la esplenomegalia es un dato constante) y la infiltración pulmonar. La forma sin afectación neurológica se denomina EG tipo 1; la tipo 2 o forma neuropática aguda tiene manifestaciones neurológicas de presentación en el periodo de lactante, y en la tipo 3 o neuropática crónica, las manifestaciones neurológicas son variables y de presentación más tardía. La forma más prevalente (95%) es la tipo 1, siendo menos prevalentes las tipo 2 (1%) y 3 (5%). Actualmente se considera que esta clasificación no es absoluta y que la EG representa un espectro continuo de estas manifestaciones.

El *diagnóstico diferencial* se plantea con la enfermedad de Niemann-Pick A, B y C, defecto de lipasa ácida, mucopolisacaridosis y oligosacaridosis.

Gaucher tipo I o forma no neuropática

La presentación puede tener lugar a cualquier edad entre la infancia y la edad adulta; la manifestación en la infancia representa el espectro más grave de la enfermedad, con una progresión más rápida y agresiva, requiriendo tratamiento precoz. Aunque los pacientes porten el mismo genotipo, existe heterogeneidad fenotípica, con diferentes edades de inicio y diferente gravedad, variando desde casos asintomáticos a casos con importante afectación multisistémica. La influencia de factores ambientales y epigenéticos contribuye probablemente a esta variación.

La EG 1 pediátrica es más frecuente de lo que previamente se había reconocido. Según datos del *Internacional Collaborative Gaucher Group (ICGG) Registry,* más de la mitad de los casos se manifiestan en la infancia-adolescencia.

TABLA I. Clasificación enfermedad de Gaucher.

	Gaucher 1	Gaucher 2	Gaucher 3
Prevalencia	94%	1%	5%
Edad inicio	Cualquier edad la mayoría < 20 años	Primer año de vida	Infancia-adolescencia
Hepatomegalia	Sí	Sí	Sí
Esplenomegalia	+++	+++	+++
Afectación ósea	Sí	No	Sí
Afectación pulmonar	Sí	Sí	Sí
Afectación NRL	No*	Sí, precoz. Lactante	Sí. Más tardía
Pronóstico	Esperanza vida** -9 años	Mortalidad precoz < 2 años	Mortalidad < 30 años
	No neuropática	**Aguda neuropática F. perinatal letal*** **	**Subaguda neuropática**

**Afectación NRL en GD 1: la incidencia de enfermedad neurológica en Gaucher 1 es superior a la esperada en la población general. Descrita mayor frecuencia de Parkinson y neuropatía periférica.*
***Esperanza de vida en GD 1: los estudios que muestran disminución de la esperanza de vida en nueve años con respecto a la población de referencia, quizá reflejen prácticas del pasado como la esplenectomía y la ausencia de terapia enzimática sustitutiva.*
****Forma perinatal letal GD 2: hepatoesplenomegalia, pancitopenia. Bebé colodión o anomalías ictiosiformes + hidrops fetal no isoinmune. Artrogriposis y alteraciones faciales 35%.*

Las principales *manifestaciones* son la esplenomegalia (95%), a veces masiva, hepatomegalia (87%), astenia (50%), retraso del crecimiento (34%) y de la pubertad, la afectación ósea (27% dolor óseo y 9% crisis óseas), las manifestaciones hepáticas y el sangrado mucocutáneo secundario a trombopenia y trombopatía. El dolor abdominal es frecuente, debido a distensión abdominal y a infartos esplénicos y hepáticos. Otros problemas, graves e infrecuentes, son la afectación pulmonar por infiltración, que generalmente se presenta en pacientes esplenectomizados con afectación hepática y el desarrollo de hipertensión pulmonar. La afectación renal, ocular y cardiaca es rara. Existe riesgo aumentado de trastornos linfoproliferativos, mieloma múltiple y carcinoma hepatocelular.

La esplenomegalia condiciona hiperesplenismo y riesgo de rotura esplénica. Las manifestaciones hepáticas son variables, siendo lo más frecuente la existencia de leve alteración funcional y muy infrecuente el desarrollo de cirrosis e hipertensión portal. Pueden observarse lesiones focales hepáticas o esplénicas, la mayoría correspondientes a Gaucheromas. Las manifestaciones óseas originan gran morbilidad, los huesos afectados son las vértebras y los huesos largos. Las alteraciones óseas más descritas son la infiltración de la médula ósea (38%), la deformidad en matraz de Erlenmeyer (49%) en el fémur distal, las lesiones líticas, los infartos óseos, la necrosis avascular, las fracturas patológicas, osteopenia y osteoporosis, el dolor crónico y crisis agudas periódicas de dolor óseo intenso. Estas crisis se acompañan de elevación perióstica,

fiebre, leucocitosis y precisan analgesia intensa e inmovilización. Las alteraciones radiológicas están presentes en el momento del diagnóstico en el 81% de los niños.

En la historia natural de la enfermedad, las manifestaciones hematológicas y viscerales tienden a aparecer primero, mientras que las manifestaciones esqueléticas progresan más lentamente y empiezan a ser evidentes en la adolescencia.

Aunque tradicionalmente la EG1 no se asociaba a patología neurológica, en los últimos años se ha descrito riesgo aumentado (4-20 veces) de desarrollar Parkinson precoz y de neuropatía periférica.

La *supervivencia actual* de los pacientes con EG tipo 1 es prolongada, aunque las complicaciones óseas conllevan una gran morbilidad y disminuyen la calidad de vida.

Gaucher tipo 2 o forma aguda neuropática perinatal letal

La enfermedad de *Gaucher tipo 2* se caracteriza por hepatoesplenomegalia masiva, afectación pulmonar y afectación neurológica severa temprana, con parálisis oculomotora, opistótonos y signos de afectación bulbar (trastorno de la deglución). En fases avanzadas, epilepsia mioclónica refractaria. La mayoría son heterocigotos compuestos asociando una mutación grave y una mutación null. Mortalidad precoz, alrededor de los dos años de edad. La forma más grave es rara y cursa con hidrops fetal, con fallecimiento perinatal o intraútero.

Gaucher tipo 3 o forma subaguda neuropática

La mayoría de los pacientes tiene al menos una mutación L444P. Presentan manifestaciones viscerales de GD1 y neurológicas de inicio antes de los 20 años; es característico el signo de la parálisis de la mirada horizontal. Se distinguen tres subtipos dependiendo de la preponderancia de los hallazgos neurológicos frente a los viscerales. El tipo 3a presenta leve-moderada hepatoesplenomegalia y deterioro neurológico progresivo lento, con convulsiones mioclónicas recurrentes. El tipo 3b tiene afectación visceral agresiva y solo parálisis de la mirada horizontal. En el tipo 3c existe afectación leve visceral, parálisis de la mirada horizontal y calcificación importante, progresiva y fatal de las válvulas mitral y aórtica, de la aorta y de otras arterias; es frecuente la mutación D409H en homozigosis.

Diagnóstico

Los datos analíticos más frecuentemente encontrados son anemia (40%) y trombocitopenia (50%), secundarios al hiperesplenismo, aunque en casos avanzados la disminución de la eritropoyesis y trombopoyesis debida a la infiltración por las células de Gaucher agrava estos problemas. La leucopenia secundaria al hiperesplenismo no suele favorecer la aparición de infecciones recurrentes. Es posible la presencia de alteraciones del metabolismo fosfocálcico y de la función hepática, alteraciones de la coagulación e hipergammaglobulinemia policlonal.

El método diagnóstico de elección es la determinación de la actividad enzimática de glucocerebrosidasa en leucocitos o cultivo de fibroblastos; los pacientes con EG1 tienen una actividad del 10-15% de lo normal. El análisis de mutaciones está indicado, puesto que puede ayudar a predecir la severidad y la progresión de la enfermedad;

así, la homozigosis para el alelo N370S se asocia generalmente a un fenotipo menos severo pero muy variable. En el aspirado de médula ósea, la visualización de células de Gaucher sugiere la enfermedad. La actividad de quitotriosidasa, CCL-18/PARC (*chemokine ligand* 18), ferritina y glucosilesfingosina están elevadas. La determinación de estos biomarcadores es útil para la valoración de la evolución de la enfermedad. Un 6% de la población tiene una deficiencia genética de quitotriosidasa; está indicado el estudio genético del gen CHIT1 tras la confirmación del diagnóstico de EG con el fin de identificar a los pacientes con deficiencia, en los que la monitorización de la enfermedad se realizará mediante los otros biomarcadores. Las pruebas de imagen, RMN ósea y abdominal para medición de visceromegalias, deben realizarse al diagnóstico y en los controles evolutivos.

El consejo genético está indicado. El diagnóstico prenatal es posible mediante estudio enzimático o genético en amniocitos o vellosidades coriales.

Tratamiento

Los tratamientos disponibles para la EG incluyen la terapia de sustitución enzimática, la terapia de reducción de sustrato y nuevos tratamientos en estudio, como el tratamiento con "chaperonas". El futuro, probablemente, sea el desarrollo de terapia génica. No existe ningún tratamiento actualmente que cure la enfermedad, lo que se persigue es el control de los síntomas, la prevención de complicaciones irreversibles, la mejoría de la calidad de vida y del crecimiento.

La esplenectomía no está recomendada, ya que asocia mayor morbilidad por empeoramiento de los depósitos, acelerando la progresión de la afectación ósea, pulmonar y desarrollo de hipertensión pulmonar. Algunas formas excepcionales que cursan con cirrosis pueden requerir trasplante hepático, siendo preciso continuar el tratamiento enzimático sustitutivo postrasplante. El tratamiento quirúrgico ortopédico puede ser necesario para la corrección de la deformidad ósea y el restablecimiento de la función. Otros tratamientos requeridos son la analgesia para el dolor óseo y, según el grado de afectación, las transfusiones de hemoderivados. En el manejo de la osteoporosis pueden estar indicados los bifosfonatos.

- **Terapia de sustitución enzimática (TES).** La alglucerasa, de origen placentario, fue la primera terapia enzimática sustitutiva aprobada para el tratamiento de EG. Posteriormente se desarrollaron imiglucerasa (Cerezyme®) y velaglucerasa alfa (VPRIV®), ambas glucocerebrosidasas recombinantes. No atraviesan la barrera hematoencefálica y no tienen efecto sobre los síntomas neurológicos. Las alteraciones hematológicas son las primeras en mejorar, seguidas de la visceromegalia, la respuesta ósea es más tardía, a excepción de las crisis óseas que mejoran precozmente. Se observa mejoría significativa de la talla, especialmente en aquellos niños con mayor retraso inicial.

  La tolerancia del tratamiento con imiglucerasa es buena; las reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE son extraordinariamente raras. Un 5% de los pacientes presenta síntomas relacionados con liberación de histamina, más frecuentes durante el primer año de tratamiento. Aproximadamente un 15% desarrollan anticuerpos IgG frente a la imiglucerasa, pero no suelen neutralizar la eficacia de

la imiglucerasa. Los efectos secundarios de velaglucerasa son similares, pero son menos frecuentes las reacciones alérgicas y la formación de anticuerpos.

- **Terapia oral de reducción de sustrato (TRS): Miglustat y Eliglustat.**
  - *Miglustat* (N-butildeoxinojirimicin; Zavesca®) es una pequeña molécula iminosugar que inhibe la glucosilceramida sintetasa, reduciendo la carga del sustrato de la glucocerebrosidasa; además de este efecto, podría actuar como chaperona. Es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Está indicado solo en adultos con trastorno leve-moderado en los que el tratamiento enzimático sustitutivo esté contraindicado. Podría considerarse como terapia de mantenimiento tras alcanzar respuesta óptima con tratamiento enzimático, siempre y cuando se comporte como enfermedad leve-moderada. La terapia combinada enzimática y de reducción de sustrato no ha demostrado beneficios significativos.
  - Más recientemente fue autorizado *Eliglustat* (Cerdelga®); es un análogo de la ceramida inhibidor de la glucosilceramida sintetasa, como miglustat, pero más potente. La administración es por vía oral. Ha sido autorizado como tratamiento de primera línea para adultos con EG1, siempre que no presenten contraindicación. Es necesario realizar estudio del metabolismo de CYP2D6 antes del inicio, con el fin de ajustar la dosis y porque está contraindicado en pacientes con metabolismo ultrarrápido o indeterminado. No hay experiencia en niños.
- **Terapia con chaperonas.** Está basado en el incremento de la función residual de las proteínas mutantes mediante el empleo de pequeñas moléculas, chaperonas, que las estabilizan. Esta estabilización permite el adecuado transporte de las enzimas mutantes inestables o "mal plegadas", desde el retículo endoplásmico a los lisosomas, previniendo su degradación en los proteosomas. Entre las chaperonas en fase de estudio para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher destaca la chaperona AT 2101 (isofagomine tartrate), de administración oral. Otras chaperonas en estudio son el ambroxol y el diltiazem.

Tratamiento en niños con Gaucher tipo 1, 2 y 3

La terapia enzimática sustitutiva es el tratamiento actualmente indicado en todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Gaucher 1 en el periodo neonatal, infancia o adolescencia. Es eficaz, seguro y bien tolerado; corrige las alteraciones hematológicas, reduce la hepatoesplenomegalia y la infiltración de la médula ósea, normaliza el crecimiento y desarrollo puberal en los niños y mejora la densidad mineral ósea y la calidad de vida. La terapia se requiere de forma indefinida, su interrupción en niños sintomáticos asocia riesgo de recaída de las manifestaciones de la enfermedad. La dosis inicial recomendada de imiglucerasa o velaglucerasa es de 60 UI/kg cada dos semanas en todos los niños; la respuesta ósea en niños solo se consigue con dicha dosis durante periodos prolongados.

Han sido definidos los objetivos terapéuticos, los criterios de respuesta al tratamiento enzimático y las pruebas indicadas en el seguimiento de estos pacientes.

El tratamiento enzimático sustitutivo no es eficaz en revertir o prevenir el daño neurológico en los *tipos 2 y 3* porque no atraviesa la barrera hematoencefálica. El tratamiento enzimático en el tipo 3 está indicado a la dosis convencional para controlar

la afectación visceral. El miglustat oral atraviesa la barrera hematoencefálica, pero por el momento no ha conseguido mejorar el pronóstico neurológico. El trasplante de células hematopoyéticas podría plantearse antes del desarrollo de complicaciones neurológicas, se ha descrito en algunos pacientes estabilización neurológica tras el prendimiento, pero los datos son escasos y la morbimortalidad derivada del trasplante limita su uso.

ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK

Enfermedad de Niemann-Pick tipo A (NPA) y enfermedad de Niemann-Pick B (NPB)

Las enfermedades de Niemann-Pick tipo A y B son enfermedades con herencia autosómica recesiva, debidas a mutaciones en el gen *SMPD1* del cromosoma 11p15.4 que codifica la *enzima esfingomielinasa;* están descritas más de 180 mutaciones. El defecto de dicha enzima ocasiona depósito de esfingomielina y otros lípidos en monocitos-macrófagos ("histiocitos espumosos") de bazo, hígado, ganglios linfáticos, médula ósea, riñones y pulmones. A nivel hepático, hay depósito en hepatocitos, epitelio biliar y en células de Küppffer. En Niemann-Pick A se produce también depósito en el sistema nervioso.

El defecto de esfingomielinasa puede manifestarse como un espectro amplio de fenotipos. Históricamente se ha diferenciado en enfermedad de Niemann-Pick A o forma infantil neurovisceral (NPA), con presentación precoz, importante afectación neurológica y fallecimiento en los primeros años de vida, y en enfermedad de Niemann-Pick B o forma crónica visceral (NPB), sin afectación neurológica y con supervivencia posible hasta la edad adulta. En la actualidad, el defecto de esfingomielinasa se considera un espectro continuo, con la existencia de formas intermedias entre los tipos A y B clásicos, denominadas formas crónicas neuroviscerales NPA/B, con pronóstico intermedio entre NPA y NPB.

La *incidencia* estimada es de 0,5/100.000 recién nacidos. La enfermedad de NPA es más frecuente en la población judía ashkenazi; NPB es panétnica, aunque más frecuente en descendientes de población del norte de África y de Oriente Medio.

Clínica

La enfermedad de **Niemann-Pick tipo A** se manifiesta en los primeros tres meses de vida con hepatoesplenomegalia, problemas gastrointestinales, fallo de medro, infecciones respiratorias e irritabilidad. Las manifestaciones neurológicas iniciales pueden ser discretas, apreciándose solo ligera hipotonía; existe un breve periodo de desarrollo normal seguido de un curso neurodegenerativo, con estancamiento del desarrollo psicomotor a los 12 meses y progresiva afectación neurológica con espasticidad y rigidez. La afectación pulmonar, por depósito de esfingomielina en los macrófagos alveolares, cursa con infecciones respiratorias de repetición, afectación intersticial radiológica (patrón reticular o nodular) e hipoxemia. La insuficiencia respiratoria es, a menudo, la causa del fallecimiento. En la exploración del fondo de ojo se aprecia la mancha rojo cereza, aunque inicialmente puede estar ausente. Otros datos clínicos

son linfadenopatía, ictericia neonatal prolongada con transformación gigantocelular. El fallecimiento ocurre a edad temprana, antes de los tres años.

La enfermedad de **Niemann-Pick tipo B** tiene una forma de presentación clínica y un grado de afectación más variable, algunos pacientes son diagnosticados en la edad adulta. Los hallazgos más frecuentes son hepatoesplenomegalia (con predominio de esplenomegalia), afectación pulmonar, perfil lipídico aterogénico, afectación hepática, retraso de crecimiento con edad ósea retrasada y retraso puberal. Otras manifestaciones frecuentes son astenia, epistaxis recurrentes, sangrado excesivo o hematomas, dolores articulares, fracturas, osteopenia, cefalea y manifestaciones gastrointestinales como diarrea o dolor abdominal. La hepatoesplenomegalia condiciona hiperesplenismo progresivo con trombocitopenia marcada. La afectación pulmonar es variable, con patrón intersticial radiológico y patrón restrictivo en las pruebas de función pulmonar, desarrollo progresivo de hipoxemia y evolución a cor pulmonale. Las infecciones respiratorias son frecuentes. No existe correlación entre la afectación radiológica y la funcional. En general, la afectación hepática es leve, pero existen casos de afectación hepática grave; en estudios recientes en adultos, las biopsias hepáticas realizadas mostraron fibrosis hepática en grado variable, desde mínima fibrosis a cirrosis. La hiperlipemia, presente incluso a edades tempranas, consiste en disminución de colesterol HDL (cHDL), elevación de colesterol VLDL (cVLDL), colesterol cLDL y de triglicéridos; ha sido descrita afectación coronaria precoz. La mancha rojo cereza aparece solo en un tercio de los pacientes y no predice riesgo de neurodegeneración; también puede observarse un halo rojizo-marrón perimacular. Es posible, aunque infrecuente, la presencia de manifestaciones neurológicas; lo más frecuente es que no exista deterioro neurológico progresivo. El pronóstico es variable, las causas más frecuentes de morbimortalidad son la afectación respiratoria y la hepática.

Diagnóstico

El diagnóstico de confirmación en NP A y B es la demostración del *déficit enzimático de esfingomielinasa* en fibroblastos o leucocitos. La presencia de células espumosas (macrófagos cargados de lípidos) en biopsia de médula ósea o hepática sugiere el diagnóstico, pero no son específicas. Los biomarcadores de activación macrofágica como la quitotriosidasa, CCL18, oxiesteroles y lisosfingolípidos están elevados.

La secuenciación de la región codificante del gen *SMPD1* puede detectar *mutaciones* en el 95% de los individuos con defecto enzimático confirmado. Tres mutaciones son responsables de más del 90% de los casos de NPA en la población judía ashkenazi. La mutación p.Arg610del es la mutación causante de la enfermedad de NPB más frecuente en población del norte de África.

El *diagnóstico prenatal* es posible mediante análisis de actividad enzimática o estudio genético en células obtenidas por amniocentesis o por biopsia de vellosidades coriales. Está indicado el consejo genético.

El *diagnóstico diferencial* ha de establecerse con otros trastornos que cursan con hepatoesplenomegalia, como la enfermedad de Gaucher, el defecto de hexosaminidasa A, la enfermedad de Sandhoff, la enfermedad de Niemann-Pick C, enfermedad de Wolman, glucogenosis tipo I, mucopolisacaridosis y oligosacaridosis. La afectación

pulmonar plantea diagnóstico diferencial con otras enfermedades que cursan con patrón intersticial, como infecciones y conectivopatías.

Tratamiento

Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos con *olipudasa alfa intravenosa* (esfingomielinasa recombinante humana) para el tratamiento de las manifestaciones no neurológicas del NP, en niños y adultos. Los datos iniciales publicados en adultos parecen prometedores, con reducción de la hepatoesplenomegalia, mejoría de la función pulmonar y del perfil lipídico sin efectos adversos graves.

Por el momento, el tratamiento disponible es el de soporte. En NPA es importante el tratamiento rehabilitador y el soporte nutricional. En NPB, el tratamiento incluye el soporte nutricional, el tratamiento de la hiperlipemia y el manejo respiratorio, valorando la necesidad de oxigenoterapia y antibioterapia. La esplenectomía no está indicada, puesto que empeora la afectación pulmonar y el perfil lipídico aterogénico.

La terapia génica podría ser el tratamiento futuro.

Niemann-Pick tipo C (NPC)

La *incidencia* estimada es de 1/120.000 recién nacidos vivos, aunque puede ser mayor. Afecta a todas las razas.

Genética

La herencia es autosómica recesiva. En el 95% de los casos se identifican mutaciones en el gen *NPC1* (18q11-12), en el 4% mutaciones en el gen *NPC2* (14 q 24.3) y en el resto de los pacientes las mutaciones no han sido identificadas.

Fisiopatología

El mecanismo patogénico es diferente al de Niemann-Pick tipo A y B; la actividad de la esfingomielinasa es normal, pero existe un defecto en el transporte intracelular del colesterol endocitado, de los glicoesfingolípidos y de la esfingosina, lo que condiciona acumulación de estas sustancias en los lisosomas. La función precisa de las proteínas NPC1 y NPC2 no es conocida totalmente, parece que actuarían de forma coordinada en el transporte poslisosomal del colesterol y otras moléculas.

Clínica (Tabla II)

Las manifestaciones clínicas y la edad de presentación son muy heterogéneas, pudiendo presentarse desde la vida intrauterina hasta la edad adulta. Los fenotipos de la enfermedad de NP C han sido agrupados en cinco, dependiendo de la edad de inicio de la sintomatología: inicio prenatal o perinatal, infantil precoz, infantil tardío, juvenil o clásico y de inicio en la adolescencia o edad adulta. Es una enfermedad neurovisceral, por tanto los síntomas posibles son los sistémicos derivados de la afectación visceral (hígado, bazo, y menos frecuentemente pulmón) y los neurológicos. El componente visceral puede estar ausente o ser mínimo en un 15% de todos los pacientes; cuando está presente, precede al inicio de los síntomas neurológicos, y es bien tolerado, excepto cuando se manifiesta en el periodo neonatal. Entre los *síntomas sistémicos* destaca la

TABLA II. Fenotipos de enfermedad de Niemann-Pick C, según edad de inicio.

Edad inicio supervivencia	Manifestaciones sistémicas	Manifestaciones neurológicas
Prenatal o perinatal (≤ 3 meses) Fallecimiento < 6 meses edad	Hidrops fetal Hepatoesplenomegalia Ascitis fetal con/sin persistencia después del nacimiento Colestasis prolongada (40%) Hepatoesplenomegalia Insuficiencia respiratoria Insuficiencia hepática	Generalmente no reconocidas
Infantil precoz 3 meses a < 2 años Fallecimiento < 5 años	Hepatoesplenomegalia o Hepatomegalia o esplenomegalia aisladas Antecedente colestasis neonatal	Retraso psicomotor Hipotonía central Hipoacusia VSGP (generalmente no reconocida)
Infantil tardío (2-6 años) Fallecimiento < 7-12 años	Hepatoesplenomegalia o Hepatomegalia o esplenomegalia aisladas	Caídas frecuentes, torpeza motora Ataxia progresiva Distonía, disfagia, disartria Hipotonía central Hipoacusia Convulsiones parciales o generalizadas Cataplexia VSGP (generalmente presente)
Juvenil o clásico (6-15 años) Fallecimiento a edad variable	Hepatoesplenomegalia (no siempre presente) o Hepatomegalia o esplenomegalia aisladas	Fracaso escolar, problemas de aprendizaje Problemas de comportamiento Caídas frecuentes, torpeza Ataxia progresiva Disartria, distonía, disfagia Mioclonías Cataplexia Convulsiones parciales o generalizadas VSGP* (generalmente presente)
Adolescente y adulto (> 15 años)	Hepatoesplenomegalia (no siempre presente) o Esplenomegalia aislada en adultos (ocasionalmente; 50% no esplenomegalia)	Torpeza motora Cataplexia Signos psiquiátricos (30%): psicosis, depresión Deterioro cognitivo, demencia VSGP (generalmente presente) Ataxia, distonía, disartria, disfagia Mioclonías Convulsiones parciales o generalizadas

VSGP: parálisis supranuclear de la mirada vertical.
The Niemann-Pick C Guidelines Working Group. Mol Genet Metab. 2009; 98: 152-65.

colestasis neonatal con esplenomegalia, la hepatoesplenomegalia (la esplenomegalia predomina sobre la hepatomegalia y suele reducirse con el tiempo) y la afectación pulmonar (rara, es más frecuente en pacientes de inicio temprano y con mutación NPC2). Las *manifestaciones neurológicas* iniciales suelen ser la torpeza y la ataxia cerebelosa, seguidas de la característica parálisis supranuclear de la mirada vertical; evolutivamente, la neurodegeneración conduce a una parálisis supranuclear completa de la mirada. Otras manifestaciones neurológicas frecuentes son la disartria, disfagia, distonía, crisis epilépticas, daño cognitivo progresivo, cataplexia y síntomas psiquiátricos. No presentan mancha rojo cereza. Existe correlación entre la edad de inicio de la sintomatología neurológica y el curso general de la enfermedad y la supervivencia, el inicio precoz asocia una progresión más rápida.

La forma más común a la que se enfrenta el gastroenterólogo pediátrico es la manifestación en el periodo neonatal, como colestasis prolongada (2-4 meses) autolimitada, hepatoesplenomegalia progresiva, con claro predominio de la esplenomegalia, y desarrollo posterior de trastorno neurológico progresivo de inicio no neonatal. Aproximadamente un 10% de estos pacientes pueden presentar una forma más grave, con evolución a fallo hepático y fallecimiento precoz. Los pacientes con NPC pueden también ser remitidos para valoración por la detección de esplenomegalia o hepatoesplenomegalia antes de la aparición de manifestaciones neurológicas.

Diagnóstico

La sospecha clínica de enfermedad de Niemann-Pick C en un paciente que se presente con los síntomas combinados de esplenomegalia, ataxia y parálisis de la mirada vertical es relativamente sencilla. Sin embargo, cuando la presentación es visceromegalia aislada sin haber desarrollado clínica neurológica, o manifestación neurológica o psiquiátrica en ausencia de visceromegalia, la sospecha es más difícil. Se han desarrollado unas herramientas de *screening*, basadas en las manifestaciones clínicas y la historia familiar, que podrían ayudar en el diagnóstico de NPC en mayores y menores de cuatro años; son conocidas como *NP-C Suspicion Index* (www.NPC-SI.com) y *early-onset NP-C Suspicion Index*.

En el diagnóstico de NPC, el estudio genético y el test de Filipina en cultivo de fibroblastos son los estudios de primer nivel y son complementarios. Los biomarcadores plasmáticos, como oxisteroles y lisosfingolípidos, aunque inespecíficos, son rápidos y pueden orientar al diagnóstico de NPC. En el *test de Filipina,* los fibroblastos se cultivan en un medio enriquecido con cLDL y son teñidos con filipina; con el microscopio de fluorescencia se visualizan numerosas vesículas perinucleares fuertemente fluorescentes, llenas de colesterol no esterificado. Este es el llamado patrón "clásico" bioquímico de almacenamiento, presente en el 85% de los casos de NPC; en un 15% de los pacientes se observa un depósito menor y variable descrito como fenotipo "variante" bioquímico. Los heterocigotos pueden presentar un test de Filipina ligeramente anormal, como el fenotipo variante.

El *estudio genético* es de gran ayuda para confirmar el diagnóstico en algunos pacientes con el fenotipo bioquímico "variante", y es fundamental para el *diagnóstico prenatal,* que no debe basarse en los test de diagnóstico bioquímico. En general, las

mutaciones se correlacionan con la afectación neurológica, pero no con las manifestaciones sistémicas de la enfermedad. La mutación del gen *NPC1* más frecuente en población europea es p.I1061T, que en homozigosis se correlaciona con forma de inicio neurológico juvenil; la segunda mutación en Europa más frecuente es la p.P1007A; la mutación p.G992W es frecuente en la población de Nueva Escocia. Entre las mutaciones del gen *NPC2*, una de las más frecuentes es la mutación nonsense E20X, que se asocia con fenotipo severo. Está indicado el consejo genético tras la detección de un caso índice.

La presencia de células espumosas e histiocitos "azul marino" en hígado, ganglios linfáticos o médula ósea sugiere el diagnóstico.

El *diagnóstico diferencial,* debe hacerse con causas de colestasis neonatal, la esplenomegalia puede ser un dato orientativo. En el caso de presentación como esplenomegalia o hepatoesplenomegalia aisladas, el diagnóstico diferencial debe establecerse fundamentalmente con las enfermedades de Gaucher y de Niemann-Pick B. En los pacientes con manifestaciones neurológicas el diagnóstico diferencial debe centrarse en otras entidades responsables de la sintomatología de ataxia cerebelosa, distonía, cataplexia y parálisis de la mirada supranuclear.

Tratamiento

El único tratamiento disponible hasta hace poco era el tratamiento de soporte, con manejo nutricional, tratamiento paliativo de las manifestaciones neurológicas (antiepilépticos para el control de las crisis epilépticas, anticolinérgicos y toxina botulínica para el temblor y la distonía, rehabilitación, etc.), tratamiento de las manifestaciones pulmonares y gastrointestinales. En algunos pacientes con mutaciones NPC2, se ha descrito que el trasplante de células hematopoyéticas precoz podría estar indicado, pero la experiencia es muy limitada.

En el año 2009 fue aprobado el tratamiento con *Miglustat* (Zavesca®) para NPC. Atraviesa la barrera hematoencefálica. Es un inhibidor competitivo de la glucosilceramida sintetasa, enzima catalizadora del primer paso en la síntesis de los glucoesfingolípidos; reduce el depósito intracelular de lípidos y reduce los niveles de los neurotóxicos gangliósidos GM2, GM3, lactosilceramida y glucosilceramida. La dosis recomendada en adultos es 200 mg dos veces al día vía oral; en niños se ajusta por superficie corporal. Los resultados publicados muestran estabilización o mejoría de la afectación neurológica, obteniéndose los mejores resultados en los pacientes con formas de inicio tardío. En el caso de los niños, los beneficios son menores en los pacientes con formas de inicio más tempranas y mayor afectación neurológica. La recomendación actual es el inicio precoz del tratamiento ante la presencia de cualquier manifestación neurológica e incluso anticiparse a su aparición. Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales, como diarrea, flatulencia y dolor abdominal, generalmente controlados con recomendaciones dietéticas, la disminución de peso y el temblor.

La *supervivencia* es variable. La afectación sistémica en la enfermedad peri o prenatal condiciona mortalidad precoz, a los pocos días en el caso de hidrops fetal y en los primeros meses en los que cursan con fallo hepático o con afectación pulmonar (raro, más frecuente en mutaciones NPC 2). En el resto de pacientes, el

fallecimiento suele producirse a partir de la primera década del inicio de la degeneración neurológica.

DEFICIENCIA DE LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL (D-LAL)

La deficiencia de lipasa ácida lisosomal (D-LAL) es una enfermedad genética en la que se produce acúmulo lisosomal de ésteres de colesterol (EC) y triglicéridos (TG) en los macrófagos y hepatocitos. Causa una enfermedad progresiva multisistémica, siendo el hígado el principal órgano diana en la infancia. Se presenta a cualquier edad, desde el periodo neonatal a la vida adulta, dependiendo de la actividad residual de la enzima.

Existe una forma rápidamente progresiva en lactantes (enfermedad de Wolman) que conlleva la muerte en los 12 primeros meses de vida en ausencia de trasplante de progenitores hematopoyéticos, y otra de presentación en niños y adultos (enfermedad por acúmulo de ésteres de colesterol: CESD) que evoluciona al desarrollo de cirrosis y arteriosclerosis precoz.

Es muy importante realizar un diagnóstico precoz para instaurar tratamiento y evitar el fallecimiento en lactantes y la necesidad de trasplante hepático y desarrollo de complicaciones de arteriosclerosis en niños y adultos.

Genética

La D-LAL se debe a mutaciones en el gen *LIPA* (10q23.2-q23.3). Es una enfermedad recesiva. Se han identificado más de 55 mutaciones según la base de datos *Human Gene Mutation Database* (Instituto de Genética Médica de la Universidad de Cardiff, www.hgmd.cf.ac.uk). La mutación más prevalente es la c.894G>A (E8SJM), está presente en el 60% de los pacientes con D-LAL de origen europeo; no está clara la correlación genotipo/fenotipo. Las mutaciones más frecuentes en lactantes producen un *codon stop* prematuro.

La prevalencia de la forma de inicio precoz es de 1/350.000 recién nacidos, en la forma de inicio tardío se han publicado cálculos de prevalencia de 1/130.000 a 1/300.000.

Fisiopatología

El colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) es captado en las células por su receptor de membrana (LDLR). La membrana celular se invagina y fusiona para formar endosomas; dentro de los endosomas el cLDL y el LDLR se disocian permitiendo el regreso del LDLR a la superficie celular para poder unirse a una nueva partícula cLDL. El cLDL se transporta a los lisosomas, allí los ésteres de colesterol y triglicéridos se hidrolizan por la lipasa ácida lisosomal (LAL) a colesterol, ácidos grasos libres y glicerol. La disminución o ausencia de actividad LAL provoca acúmulo de EC y TG en los lisosomas. La menor disponibilidad en el citoplasma de colesterol libre produce aumento de expresión en la membrana celular de LDLR e induce la síntesis de colesterol endógeno al activar a nivel nuclear la síntesis del encima hidroxi-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa. Además, aumenta la síntesis de apoliproproteína B (ApoB100) para la liberación de las VLDL y se reduce la del transportador ABCA1 responsable de la exocitosis de partículas HDL, provocando su

disminución en plasma. Así, el patrón típico de la enfermedad incluye elevación en sangre de triglicéridos, colesterol total y cLDL con cHDL bajo, dislipidemia tipo IIb.

En el hígado, el acúmulo de ésteres de colesterol y triglicéridos en los hepatocitos y macrófagos hepáticos produce microesteatosis (lisosomas cargados de lípidos) y una reacción inflamatoria que produce el desarrollo de fibrosis y por último cirrosis hepática. El acúmulo lisosomal en los macrófagos intestinales puede comprometer la absorción de nutrientes y vitaminas liposolubles. El bazo aumenta su tamaño debido al depósito y por hipertensión portal en pacientes con cirrosis, desarrollándose síntomas de hiperesplenismo. Los ganglios linfáticos pueden aumentar de tamaño por depósito en macrófagos. El depósito en la médula ósea causa anemia, sobre todo en lactantes con ausencia de actividad enzimática. En lactantes se ha descrito depósito en macrófagos de forma generalizada, incluyendo glándulas adrenales y pulmones. No se ha descrito afectación del sistema nervioso.

Manifestaciones clínicas

D-LAL de inicio precoz (enfermedad de Wolman)

La actividad de la enzima suele ser nula o menor del 1%. Los síntomas aparecen en las primeras semanas de vida con afectación intestinal masiva que produce vómitos, diarrea con esteatorrea y un retraso grave del crecimiento; existe gran hepatoesplenomegalia con fallo hepático, anemia y calcificaciones suprarrenales en el 80-100% de casos. La mitad de los niños ya presentan ascitis al debut como signo de insuficiencia hepática e hipertensión portal.

Algunos niños presentan retraso en la mielinización cerebral como consecuencia de la alteración lipídica.

Jones, en 2016, realizó una publicación con los datos de 35 niños que debutaron antes de los dos años, todos ellos fallecidos; 26 tenían fallo de crecimiento. Existe consanguinidad en la mitad de pacientes y en el 37% de casos había hermanos efectos. La edad media de aparición de síntomas es 1,1 meses.

Bioquímica

Las transaminasas no están muy elevadas y están típicamente invertidas como expresión de daño hepático profundo. La mitad de los niños tienen elevada la bilirrubina. Como datos de insuficiencia hepática, la coagulación suele estar alterada y tienen cifras de albúmina disminuida. El colesterol, a diferencia de los pacientes con debut posterior, suele estar normal o bajo como expresión de desnutrición severa e insuficiencia hepática, con cHDL descendido y triglicéridos aumentados en la mitad. Presentan anemia dos tercios de los niños por infiltración macrofágica en médula ósea y suelen requerir transfusiones frecuentes. Debido a malabsorción intestinal, los niveles de vitaminas liposolubles A, D, K y E son extemadamente bajos.

Anatomía patológica

Presentan calcificaciones suprarrenales el 80-100% de los pacientes con necrosis suprarrenal. El hígado tiene un color característico amarillo naranja y está, junto con el

TABLA III. Principales manifestaciones de la D-LAL de inicio tardío.

	Signos y síntomas
Alteraciones hepáticas	- Hepatomegalia 99% - Esplenomegalia 74-86% - Hipertransaminasemia 80-100% - Signos de hipertensión portal (várices esofágicas, ascitis) - Fibrosis hepática 50% - Cirrosis 30% - Esteatosis hepática microvesicular 100% - Litiasis biliar
Alteraciones lipídicas y cardiovasculares	- Dislipemia: [↑ colesterol total; 100% ↑ cLDL 95% (79% > 200 mg/dl); cHDL bajo; 89% (18% < 20 mg/dl) ↑ TG] - Arteriosclerosis-hipertensión - Enfermedad arterial coronaria - Ictus
Síntomas gastrointestinales	- Diarrea crónica - Esteatorrea-Malabsorción. Deficiencia vitaminas liposolubles - Alteración del crecimiento - Distensión abdominal - Dolor abdominal y epigástrico - Vómitos
Otras manifestaciones	- Afectación médula ósea: anemia, trombopenia - Calcificación suprarrenal

bazo, aumentado de tamaño. En el estudio microscópico hay esteatosis microvesicular en hepatocitos y se observan macrófagos cargados de lípidos, existe fibrosis o cirrosis. Existe infiltración intestinal masiva de macrófagos cargados de lípidos en vellosidades y criptas.

Supervivencia

La progresión de la enfermedad es rápida, con edad media de fallecimiento 3,7 meses con probabilidad de supervivencia cero a los 12 meses (en ausencia de trasplante de progenitores hematopoyéticos media a los tres meses y en los niños trasplantados media 8,6 meses).

D-LAL de inicio tardío (enfermedad por acúmulo de ésteres de colesterol, CESD) (Tabla III)

Los pacientes presentan actividad enzimática residual (del 1 al 12% de lo normal), por lo que la enfermedad puede debutar en la infancia, adolescencia o edad adulta con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, severidad progresión y afectación de órganos.

Típicamente los pacientes tienen hepatomegalia con elevación de las transaminasas e hiperlipoproteinemia tipo IIb.

En los pacientes en los que han pasado desapercibidos los primeros síntomas de la enfermedad pueden presentarse como una cirrosis descompensada "criptogenética". En

esa fase evolutiva de la enfermedad la hepatomegalia puede haber regresado y el colesterol ser bajo debido a la insuficiencia hepática. Es por este motivo que la D-LAL debe descartarse en todos los pacientes que se presentan como cirrosis de causa no aclarada.

Dada la rareza de la enfermedad, las publicaciones han sido de pequeñas series de casos o casos únicos. En 2013, Bernstein realizó una revisión bibliográfica de 97 publicaciones recogiendo los datos de 135 pacientes diagnosticados de CESD, 99 tenían seguimiento de 2 a más de 33 años. El 65% de los pacientes son europeos.

Es una enfermedad grave, por lo que predomina la presentación en la infancia. La edad mediana de presentación son los cinco años, el 27% en los dos primeros años de vida y el 62% entre los 3 y 12 años. Solo el 11% de casos se presentan en la adolescencia o vida adulta. En general se diagnostican de forma más precoz los niños con afectación severa hepática que los adultos con progresión más lenta de la enfermedad.

Manifestaciones hepáticas

La hepatomegalia está presente en el 99,3% de casos, la esplenomegalia en el 74% de pacientes. Las transaminasas están elevadas en todos los pacientes de forma moderada. La cifra de bilirrubina suele ser normal, y se altera en la evolución a cirrosis descompensada.

En la progresión a cirrosis de la enfermedad, los pacientes desarrollan complicaciones de hipertensión portal: sangrado digestivo, ascitis e insuficiencia hepática. En la serie de 135 de Bernstein se describen varices esofágicas en 12 pacientes. Fallecieron 15 pacientes entre los 7 y 56 años de edad (el 50% eran menores de 20 años) y en el 73% de casos la causa fue hepática. Del total de la serie fueron trasplantados de hígado 12 pacientes entre los 5 y 14 años de edad. Se han descrito dos casos de carcinoma hepatocelular a los 11 y 52 años.

Alteraciones lipídicas

El colesterol total se muestra elevado en todos los casos. El 95% de pacientes tienen el cLDL elevado, siendo en el 76% de casos mayor de 200 mg/dl a pesar de tratamiento con estatinas. El colesterol HDL está descendido, en el 71% de pacientes a niveles entre 20 y 40 mg/dl y en el 18% es menor de 20 mg/dl. Los triglicéridos están elevados. Las manifestaciones cardiovasculares son por complicaciones de arteriosclerosis: enfermedad coronaria, desarrollo de aneurismas y accidentes cerebrovasculares en la vida adulta joven.

Afectación digestiva

El depósito a nivel intestinal puede producir síntomas gastrointestinales hasta en un 30% de pacientes con vómitos, diarrea crónica y dolor abdominal. Estos pacientes presentan malabsorción con esteatorrea y deficiencia de vitaminas liposolubles, lo que puede ocasionar retraso importante de peso y talla. Se puede producir litiasis biliar por cálculos de colesterol.

Otras manifestaciones

Los pacientes pueden presentar datos de hiperesplenismo con anemia y trombocitopenia. Hasta el 10% de los pacientes pueden tener calcificaciones suprarrenales.

Anatomía patológica

Macroscópicamente, el hígado está aumentado de tamaño y es de color amarillo-naranja. La imagen histológica de ésteres de colesterol y triglicéridos es de esteatosis microvesicular con aspecto vacuolado en el citoplasma de los hepatocitos, macrófagos y células de Kupffer con progresión a fibrosis y cirrosis micronodular, que está presente en el 50 y 29% de pacientes en la serie de Bernstein. En la serie del estudio ARISE de reposición enzimática con sebelipasa alfa mostraban fibrosis en puentes (Ishak 3-4) el 47% de pacientes y cirrosis (Ishak 5-6) el 31% de 66 pacientes con una edad mediana de 13 años. La inmunohistoquímica para proteínas de la membrana lisosomal (LAMP1, LAMP2, LIMP2) o para la proteína lisosomal catapepsina D identifica a los lisosomas como el lugar donde se produce el depósito. También se pueden examinar biopsias congeladas en fresco con luz polarizada, viéndose cristales birrefringentes de ésteres de colesterol en hepatocitos y células de Küffer; este hallazgo es patognomónico. En la biopsia intestinal se observa acúmulo de macrófagos espumosos cargados de lípidos en las vellosidades y en las criptas.

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza de la enfermedad se basa en detección de la deficiencia de actividad lipasa ácida y/o en las mutaciones del gen *LIPA*. La actividad LAL se puede determinar en cultivo de fibroblastos, tejido hepático y leucocitos de sangre periférica. Los valores típicos suelen estar entre < 1% y 10%.

Desde 2012 existe un test para determinar la actividad LAL en gota seca.

Tratamiento

Los pacientes con deficiencia de lipasa ácida lisosomal (D-LAL) que se presentan con la forma rápidamente progresiva en lactantes fallecen en el primer año de vida, salvo que se realice un trasplante de médula ósea. De los 12 pacientes publicados sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos, nueve fallecieron en los ocho primeros meses postrasplante y uno a los seis años de recibirlo.

En pacientes con D-LAL de inicio tardío, el tratamiento de la dislipidemia no modifica la evolución y progresión de la enfermedad hepática. La dieta baja en grasa suele ser poco eficaz. El tratamiento con estatinas puede disminuir el riesgo cardiovascular, pero a nivel hepático continúa la progresión de la fibrosis. En algunos pacientes se ha probado tratamiento con ezetimiba.

En pacientes con evolución a cirrosis descompensada está indicada la realización de trasplante hepático. En la revisión de Bernstein de 135 pacientes, precisaron trasplante hepático nueve a edades de 5-14 años, y tres más después de su publicación. Es posible que la actividad lipasa ácida aportada por los hepatocitos del hígado donante pueda suplir el déficit a otros niveles.

Terapia de reemplazo enzimático

En el año 2015 la FDA y la EMA aprobaron la TRE con sebelipasa alfa para la D-LAL.

Mecanismo de acción: es una lipasa ácida recombinante humana. Es el primer enzima sintetizado que ejerce su acción en el hepatocito, además de en los macrófa-

gos. Se une a los receptores de membrana mediante glicanos (N-acetilglucosamina y manosa) expresados en la proteína, siendo después internalizada en los lisosomas. Cataliza la hidrólisis lisosomal de ésteres de colesterol y triglicéridos en colesterol, ácidos grasos y glicerol. Está indicada en lactantes, niños y adultos diagnosticados de D-LAL.

- Es un tratamiento urgente en lactantes con forma rápidamente progresiva a dosis ≥ 3 mg/kg/semanal:
  - Aumenta la supervivencia. Mejora la hepatoesplenomegalia, aumenta la hemoglobina y la albúmina.
  - Mejora los síntomas gastrointestinales, consiguiendo un desarrollo normal en la mayoría de pacientes.
- Los niños y adultos muestran mejores resultados cuando el tratamiento se instaura de forma precoz. Se emplea a dosis de 1 mg/kg/14 días. Produce:
  - Mejoría-normalización mantenida de parámetros de daño hepático y anomalías lipídicas.
  - Disminución de volumen y contenido de grasa hepático.
  - Estabilización y mejoría de la fibrosis hepática, mayor en pacientes que inician tratamiento antes de desarrollo de cirrosis y en mayor duración de tratamiento.

Perspectivas futuras

- En la actualidad se está realizando un registro, *Lysosomal Acid Lipase* (LAL) *Deficiency Registry* (ALX-LALD-501), en pacientes con D-LAL diagnosticados con todas las formas de presentación y que hayan recibido o no cualquier tratamiento. Pretende conocer mejor la enfermedad y se recogerán datos hasta 2029 (NCT number: NCT01633489).
- Desde 2013, el sistema CRISPR/Cas se ha utilizado para la edición de genes. Es posible que en un futuro a medio plazo sea posible corregir el error genético en esta enfermedad.

RESUMEN

En este capítulo se abordan brevemente las enfermedades de Gaucher, Niemann-Pick A, B y C y el defecto de lipasa ácida. Todas ellas son enfermedades lisosomales, en las que se produce depósito de lípidos en los lisosomas. Son de herencia autosómica recesiva.

Las enfermedades de Gaucher, Niemann-Pick A y B y el defecto de lipasa ácida son debidas a defectos enzimáticos en las enzimas β-glucocerebrosidasa, esfingomielinasa y lipasa ácida, respectivamente. En la enfermedad de Niemann-Pick tipo C existe un trastorno en el transporte intracelular del colesterol y otros lípidos.

Son enfermedades poco prevalentes, con afectación multisistémica, de curso clínico progresivo y muy heterogéneas en su presentación (dentro de la misma enfermedad), por lo que en ocasiones no es fácil sospecharlas. La presencia de hepatoesplenomegalia es un rasgo común que puede orientar a su diagnóstico. El diagnóstico precoz es importante, ya que algunas de ellas disponen de tratamiento eficaz y es posible hacer diagnóstico prenatal. Actualmente, el diagnóstico se ha simplificado gracias al avance en el desarrollo de biomarcadores plasmáticos,

estudios de actividad enzimática y mayor accesibilidad a las técnicas de secuenciación genética.

En los últimos años se han producido grandes avances en el tratamiento de algunas de estas enfermedades con la terapia de sustitución enzimática. Además del tratamiento con imiglucerasa o velaglucerasa para la enfermedad de Gaucher, se ha desarrollado el tratamiento con sebelipasa α para el defecto de lipasa ácida y está en estudio la olipudasa alfa para Niemann-Pick B. Todavía, sin embargo, es necesario avanzar en el tratamiento de las manifestaciones neurológicas que algunas de ellas presentan. La terapia génica parece ser el futuro en el tratamiento de estos trastornos.

BIBLIOGRAFÍA

- Andersson H, Kaplan P, Kacena K, Yee J. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. Pediatrics. 2008; 122(6): 1182-90.
- Bernstein DL, Hulkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. J Hepatol. 2013; 58: 1230-43.
- Burton BK, Balwani M, Feillet F, Bari I, Burrow TA, Camarena Grande C, et al. A phase 2 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. N Engl J Med. 2015; 373(11): 1010-20.
  Trabajo multicéntrico comparado con placebo en el que se demuestra la eficacia del tratamiento de reposición enzimática con sebelipasa α.
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. J Pediatr. 2004; 144(1): 112-20.
- Jones SA, Rojas-Caro S, Quinn AG, Friedman M. Survival in infants treated with sebelipase α for lysosomal acid lipase deficiency: an opel-label, multicenter, dose-escalation study. Orphanet J Rare Dis. 2017; 12: 25.
- Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006; 160(6): 603-8.
  Artículo en el que se exponen los datos de ICGG Gaucher Registry sobre las manifestaciones clínicas, características demográficas y de genotipo de 887 niños con enfermedad de Gaucher. Muy útil para la práctica clínica.
- Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. Orphanet J Rare Dis. 2018; 13(1): 140.
- Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. Int J Mol Sci. 2017; 18: 441.
  Completa revisión reciente en la que se aborda la fisiopatología y los aspectos más relevantes de la enfermedad de Gaucher, incluyendo el tratamiento.
- Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick Disease. Mol Genet Metab. 2017; 120(1-2): 27-33.
- Vanier MT, Gissen P, Bauer P, Coll MJ, Burlina A, Hendriksz CJ, et al. Diagnostic tests for Niemann-Pick disease type C (NP-C): a critical review. Mol Genet Metab. 2016; 118: 244-54.

Colestasis en el lactante 40

L. Fernández Tomé, E. Frauca Remacha

INTRODUCCIÓN

El término "colestasis" define la presencia de una alteración en el flujo biliar. Se caracteriza por la retención de bilirrubina, ácidos biliares y otros componentes de la bilis.

Los recién nacidos y lactantes sanos presentan una alteración de flujo biliar fisiológica hasta que se completa la maduración anatómica y funcional del hígado. Esa inmadurez justifica que las enfermedades hepáticas que inciden a esa edad desencadenen ictericia como principal manifestación clínica, y que patologías extrahepáticas de suficiente severidad (*shock*, cardiopatía, sepsis, etc.) puedan ir acompañadas de una colestasis en el recién nacido o lactante.

El término "colestasis del lactante" se refiere a un síndrome clínico común de ictericia e hipocolia, que no tiene ninguna especificidad desde el punto de vista diagnóstico y en el que debe investigarse la hepatopatía causal. Aunque no puede generalizarse, debido a la diversidad de sus posibles causas en el lactante, debe considerarse que no son procesos benignos, ya que en un porcentaje significativo de los casos ocasionan disfunción hepática crónica con alteración de la calidad de vida o necesidad de trasplante hepático.

DEFINICIÓN

Síndrome de disfunción hepática con alteraciones en el flujo biliar, definido analíticamente por elevación de ácidos biliares séricos y de bilirrubina directa (> 1 mg/dl) en sangre. Se debe a la alteración de la secreción de bilirrubina ya conjugada, desde el hepatocito al canalículo biliar, por enfermedad hepatocelular y/o a una alteración del flujo biliar, por afectación del propio canalículo biliar o de la vía biliar extrahepática.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Cuadro de ictericia con decoloración parcial (hipocolia) o total (acolia) de las deposiciones y coluria. Bioquímicamente el rasgo diferencial es la hiperbilirrubinemia directa o conjugada (bilirrubina directa mayor de 1 mg/dl), junto con la elevación de ácidos biliares en suero. Recientemente se ha aconsejado seguimiento y vigilancia de aquellos recién nacidos con cifras de BR > 0,3-0,4 mg/dl en los primeros cinco días de vida como posibles candidatos a desarrollar un cuadro de colestasis por atresia biliar.

Debe descartarse una colestasis, mediante determinación de la cifra de bilirrubina directa, en todo recién nacido con ictericia prolongada (más de 15 días o más de tres semanas en los casos con lactancia materna y si no presentan otros signos de alarma).

En la mayoría de las ocasiones son entidades que debutan en periodo neonatal o durante el primer año de vida, bien por tener algunas de estas enfermedades un

trasfondo genético o por existir cierta "predisposición" (inmadurez hepática anatómica y funcional) en esa edad. La gravedad de una ictericia colestática la determinan la severidad de la lesión hepática y de sus posibles consecuencias (insuficiencia o fallo hepático, hipertensión portal, encefalopatía, etc.).

INCIDENCIA

La incidencia estimada de colestasis neonatal es de entre 1/2.500 y 1/5.000 recién nacidos. La causa más frecuente en niños con patología neonatal importante (prematuridad, etc.) sería la inmadurez hepática asociada a diferentes noxas (cardiopatía, infección, cirugía, fracaso intestinal, etc.). En el recién nacido o en el lactante sin patología neonatal las causas más frecuentes son, de mayor a menor frecuencia: atresia biliar extrahepática, déficit de α_1-antitripsina, síndrome de Alagille y colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP). El término "hepatitis neonatal idiopática" se ha usado para referirse a aquellas colestasis sin causa identificada y con hallazgos histológicos inespecíficos, como es la presencia de células gigantes multinucleadas, focos de hematopoyesis o colestasis. La definición de nuevas entidades patológicas ha reducido significativamente el número de casos que se puedan acoger a dicho término en la actualidad.

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA (Tabla I)

Debido a la ya referida "predisposición" del recién nacido y lactante para desarrollar una colestasis, son muchas las posibles entidades clínicas que la pueden producir. En orden práctico, es útil la diferenciación de dos situaciones: las colestasis secundarias a inmadurez hepática asociada a un factor extrahepático y las hepatopatías por trastorno hepatobiliar intrínseco.

Colestasis secundarias (inmadurez hepática asociada a patología neonatal grave)

Es la causa más frecuente en niños con patología neonatal importante, por lo que se da fundamentalmente en un ámbito hospitalario. Entre las causas desencadenantes (frecuentemente asociadas en algunos niños) destacan: inmadurez hepática (prematuridad con una tasa de colestasis de hasta un 50% de niños con peso al nacimiento < 1.000 g), hipoxia grave, infecciones (sepsis o infección urinaria por gérmenes gram negativos cuyas endotoxinas se han implicado en la reducción del flujo biliar), fracaso intestinal con necesidad de nutrición parenteral y con escasos o nulos aportes enterales (incidencia de colestasis 40-60% casos), infección connatal (TORCH) o infección neonatal (herpes simple, citomegalovirus, adenovirus...). Habitualmente existe relación entre la gravedad de la patología asociada y el grado de disfunción hepática, y en general esta tiene buen pronóstico. La buena evolución del cuadro colestático, en paralelo a la resolución de sus factores precipitantes, confirma el diagnóstico. La base del tratamiento de este tipo de colestasis es el de la causa desencadenante. En la única serie publicada hasta el momento sobre 81 niños con colestasis secundaria, la duración media de la ictericia fue de 3,5 meses, y la normalización completa de la función hepática se produjo como media a los 10 meses.

TABLA I. Causas de colestasis neonatal.

Colestasis secundarias

- Inmadurez hepática (nacimiento pretérmino)
- Enfermedades neonatales graves acompañadas de hipoxia o hipoperfusión
- Infecciones bacterianas (sepsis, urinaria) por acción directa colestática de toxinas bacterianas (más en gram negativos) o por afectación primaria del hígado y/o la vía biliar (hidrops vesicular, colecistitis)
- Asociada a fracaso intestinal
- Obstrucción biliar por "bilis espesa"-litiasis (nutrición parenteral, cirugía digestiva, furosemida, ceftriaxona, hemólisis por isoinmunización u otra causa, fibrosis quística, dieta absoluta prolongada)
- Alteraciones hormonales: panhipopituitarismo (falta hormona tiroidea, GH, cortisol); hipotiroidismo
- Cromosomopatías: trisomía 21, 18 y 22
- Perforación espontánea de vía biliar
- Hepatitis neonatal por infección congénita: TORCH, parvovirus B19, tuberculosis, listeria
- Hepatopatía por infección viral posnatal:
  - Coxsackie, Echo, adenovirus, varicela, citomegalovirus, herpes simple 1 y 2, herpes humano 6
  - Los virus clásicos de hepatitis no son causa de colestasis, salvo fallo hepático por VHB: hepatitis B (> 45 días de edad)

Enfermedad hepática por trastorno intrínseco (idiopático, genético)

- **Atresia biliar extrahepática**
- **Síndrome de Alagille:** escasez ductal por mutación JAG1 o NOTCH2
- **Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP):**
  - CIFP1: defecto de FIC1: alteración en el transporte aminofosfolípidos
  - CIFP2: defecto BSEP: alteración en el transporte de ácidos biliares
  - CIFP3: defecto MDR3: alteración en el transporte de fosfatidilcolina
  - CIFP4: defecto TJP2: disfuncionalidad uniones intercelulares *(tight junctions)*
  - CIFP 5: pérdida de función FXR, pérdida de expresión de BSEP y disminución de actividad de MDR3, así como incremento en la síntesis de ácidos biliares
  - Defecto de miosina 5 B (gen *MYO5B*), modificación en la localización de BSEP y MDR3 en la membrana canalicular
  - Síndrome ARC: mutaciones en genes *VPS33B*, *VIPAR*. Deslocalización de BSEP en la membrana no canalicular del hepatocito
- **Error innato en la síntesis de ácidos biliares primarios:**
  - Deficiencia de déficit 3β-hidroxi-C27esteroide dehidrogenasa/isomerasa (gen 3β-*HSD*)
  - Deficiencia de 4-3-oxosteroide-5 β-reductasa (gen *AKR1D*)
  - Deficiencia de oxysterol 7-α-hidrolasa (gen *CYP7B1*)
- **Otras colestasis:**
  - Enfermedades peroxisomales (Zellweger)
  - Colangitis esclerosante neonatal (DCDC2)
- **Deficiencia de α_1-antitripsina**
- **Fibrosis quística**
- **Enfermedad de Niemann-Pick** (colestasis neonatal en tipo C)
- **Malformaciones de vía biliar: quistes de colédoco**
- **Otras enfermedades metabólicas/genéticas o idiopáticas** (la colestasis suele no ser el síntoma guía principal, sino otros como fallo hepático): tirosinemia, galactosemia, intolerancia hereditaria a fructosa, hepatitis aloinmune neonatal, enfermedad de Wolman, linfohistiocitosis hemofagocítica, enfermedad mitocondrial (DGUOK, MPV17, POLG), déficit de citrina

Dentro de este grupo de colestasis secundarias merece ser comentada la asociada a un panhipopituitarismo congénito, con algunas características particulares como son la presencia de hipoglucemia severa y de difícil control acompañada de escaso desarrollo de caracteres sexuales (micropene) y frecuentes alteraciones de línea media. Los hallazgos histológicos más frecuentes son de hepatitis neonatal por células gigantes con hipoplasia ductal, y son las pruebas funcionales hormonales junto con las de neuroimagen las que confirman generalmente el diagnóstico. El tratamiento hormonal sustitutivo normaliza la función hepática. Otro caso especial es el conocido como síndrome de "bilis espesa", con obstrucción de la vía extrahepática por tapón de bilis y factores precipitantes como hemólisis severa, prematuridad, deshidratación, uso de diuréticos o nutrición parenteral, o alguna anomalía de la propia vía biliar. El diagnóstico se hace en base a hallazgos ecográficos (dilatación vía intra y extrahepática) y confirmación y primera opción terapéutica mediante colangiografía transparieto-hepática con lavado y desobstrucción de la vía biliar.

Los pacientes con fracaso intestinal y nutrición parenteral prolongada pueden desarrollar una hepatopatía de variable intensidad, desde una colestasis hasta una cirrosis terminal. Se han implicado varios factores en su desarrollo (prematuridad, infección, síndrome de intestino corto, toxicidad de elementos de las fórmulas, bacteriemias de origen en el catéter central, ausencia de tránsito intestinal, etc.), aceptándose en este momento una etiología multifactorial como la más probable. La precocidad en la aparición del cuadro colestático y su severidad son muy variables de unos pacientes a otros, dependiendo en general del número y gravedad de los factores de riesgo coexistentes. El diagnóstico exige descartar otras posibles causas de colestasis en este tipo de pacientes.

La hepatopatía es reversible si se supera el fracaso intestinal y se suspende la nutrición parenteral antes del desarrollo de fibrosis severa o cirrosis. Si esta suspensión no es posible, el tratamiento va enfocado a la prevención de factores precipitantes: la infección (cuidados del catéter central, descontaminación oral, estasis intestinal, introducción de aportes enterales si es posible), estasis biliar (ácido ursodeoxicólico oral a dosis de 10-20 mg/kg/día) y la adecuación constante de la composición de la parenteral a la situación del paciente (aporte adecuado de proteínas, oligoelementos, ácidos grasos esenciales, adición de glutamina, fórmula lipídica enriquecida omega 3). Como toda colestasis, precisan un correcto aporte de vitaminas hidro y liposolubles.

Hepatopatías por trastorno intrínseco (idiopático o genético)

Atresia biliar extrahepática

Es un proceso inflamatorio de etiología desconocida y que cursa con fibrosis y obliteración progresiva de la vía biliar extrahepática, así como con lesión del parénquima hepático y de la vía biliar intrahepática. En su evolución natural conduce a cirrosis precoz y ocasiona el fallecimiento antes de los tres años de vida. Es la causa más habitual de colestasis crónica en la infancia y la indicación más frecuente de trasplante hepático en niños. El diagnóstico precoz, seguido de tratamiento quirúrgico en las primeras semanas de vida, mejora sustancialmente el pronóstico de la enfermedad.

Incidencia y etiopatogenia

La incidencia en Europa es de 1/18.000 recién nacidos vivos. Son reconocidos dos fenotipos clínicos: la forma embrionaria o sindrómica (10-20%) que asocia anomalías (poliesplenia, situs inversus, malrotación intestinal, porta preduodenal, anomalías cardiológicas y vasculares) y la forma perinatal o adquirida (80-90%). La etiología es desconocida y los últimos estudios sugieren un comienzo de la lesión biliar ya en el útero. No es una enfermedad primaria genética, ni hereditaria, pero se han identificado mutaciones en genes (*PKD1L1*, *ADD3*, *GPC1*, *EFEMP1*) que podrían aumentar la susceptibilidad a desarrollarla. Las hipótesis sobre la etiopatogenia de la enfermedad sugieren una agresión al epitelio biliar por un agente viral (CMV el más frecuentemente asociado) o una toxina (biliatresona en modelos animales), que en personas genéticamente predispuestas desencadenaría una respuesta inmune (respuesta CD4-CD8-Th1 mediada por IL2, IL-2, IL17, IFN-γ, TNFα), con desarrollo progresivo de inflamación y fibrosis de la vía biliar intra y extrahepática y del parénquima hepático.

Curso clínico

Clínica característica, con recién nacido a término de peso y aspecto normales que desarrolla ictericia (con niveles de bilirrubina directa ya elevados en los primeros días de vida) con hipoacolia de inicio entre las dos y seis semanas de vida, con hepatomegalia firme y posterior esplenomegalia. Suele existir una fase inicial en la que las deposiciones todavía tienen color antes de la obliteración completa de la vía biliar, salvo en la forma "embrionaria", que las presenta desde primeros días de vida. A partir de los 2-3 meses van apareciendo signos de hipertensión portal como esplenomegalia y circulación colateral visible. Progresivamente se va deteriorando el estado del niño a medida que se desarrolla una cirrosis e insuficiencia hepática con repercusión severa sobre el estado nutricional.

Datos de laboratorio

Presentan un patrón de colestasis con aumento de bilirrubina directa, gamma glutamil-transferasa (GGT) habitualmente superior a 300 UI/L y aumento de fosfatasa alcalina. Habitualmente se acompaña de ligera elevación de transaminasas (ALT/AST) y no asocian datos de fallo hepático.

Diagnóstico

El diagnóstico debe ser siempre considerado ante el cuadro clínico de ictericia y acolia con hepatomegalia en un recién nacido o lactante pequeño. En todos los pacientes se debe realizar una ecografía abdominal (signos sugestivos: vesícula biliar atrésica < 20 mm o contraída tras el ayuno, signo de la cuerda triangular ecogénica, mayor tamaño de arteria hepática, malformaciones asociadas). La ausencia de excreción intestinal en gammagrafía hepática previa administración de fenobarbital (5 mg/kg/día durante tres días) apoya el diagnóstico, pero su baja especificidad, así como el posible retraso en el diagnóstico por la necesidad de un tratamiento previo, han disminuido mucho su papel en el estudio de la atresia biliar, siendo únicamente útil para excluir el diagnóstico. La colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE) ha demostrado

una buena sensibilidad y especificidad diagnósticas, aunque limitada por la necesidad de experiencia y equipo adecuados. Otras técnicas como la colangio-resonancia y colecisto-colangiografía transhepática percutánea no han sido suficientemente validadas.

La biopsia hepática (hallazgos compatibles: trombos biliares, proliferación ductal y edema portal estromal) demostró, en un metaanálisis comparando diferentes métodos diagnósticos, mayor sensibilidad/especificidad y precisión diagnóstica. No obstante, el riesgo inherente a su realización supone su indicación únicamente en aquellos casos en los que existan dudas diagnósticas.

La elastografía hepática y biomarcadores como la metaloproteinasa de matriz 7 son algunos de los métodos que pueden tener en el futuro un papel en el diagnóstico precoz y seguimiento de la enfermedad.

El único método para confirmar el diagnóstico es la laparotomía o laparoscopia exploradora con visión directa de la vía biliar y realización intraoperatoria de colangiografía. **Por este motivo debe realizarse dicha intervención en todo recién nacido con acolia mantenida en el que no se confirme claramente otra posible etiología. Nunca debe retrasarse a la espera de resultados de otras pruebas diagnósticas en pacientes próximos a los dos meses de edad.**

Tratamiento

El tratamiento de la atresia biliar es quirúrgico, con derivación del flujo biliar mediante portoenterostomía (técnica Kasai) entre el inicio de la vía biliar intrahepática permeable y un asa de yeyuno (en "Y" de Roux intestinal para restablecer la continuidad intestinal y disminuir la posibilidad de reflujo del contenido intestinal a la vía biliar).

La complicación más frecuente es la colangitis aguda bacteriana, por lo que se recomienda la antibioterapia parenteral posoperatoria, que suele ser sustituida posteriormente por antibióticos orales. No existe una pauta establecida habiéndose utilizado hasta el año de edad. Algunos niños con episodios repetidos de colangitis requieren una pauta de profilaxis antibiótica mantenida. El tratamiento médico de sostén y el apoyo nutricional es común al resto de patologías que cursan con colestasis crónica. Se basa en la utilización de fármacos favorecedores del flujo biliar (fenobarbital, ácido ursodeoxicólico), vitaminas liposolubles, extractos pancreáticos, así como en la prevención y tratamiento de las infecciones intercurrentes y las complicaciones derivadas de la afectación de la función hepática (Tabla II).

No existe consenso sobre la utilidad del empleo prolongado de corticoides, ya que su uso no ha demostrado una reducción en la tasa de indicación de trasplante. El uso de inmunoglobulina i.v. tampoco ha demostrado mayor restablecimiento de flujo biliar ni supervivencia con hígado nativo.

Nuevas opciones de tratamiento, actualmente solamente en estudio en adultos y modelos animales con enfermedades fibróticas y colestásicas, que podrían ser eficaces en el tratamiento de la atresia biliar son los agonistas FXR (ácido obeticólico), el ácido nor-ursodeoxicólico, los inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares ASBT (maralixibat) o del cotransportador sodio-taurucolato NTCP (myrcludex B), anti-fibróticos (cenicriviroc) o la n-acetilcisteína, restableciendo los niveles de glutatión y reducción de inflamación y fibrosis.

TABLA II. Tratamiento de la colestasis.

Tratamiento específico, si lo hubiera, de la enfermedad hepatobiliar subyacente

Tratamiento del síndrome colestático

- Favorecedores del flujo biliar:
  - Fenobarbital 5 mg/kg/día oral repartido en 3 dosis
  - Ursodeoxicólico 10-20 mg/kg/día oral repartido en 3 dosis
  - Resincolestiramina (si prurito intenso) 0,25-0,5 g/kg/día en 2 dosis
- Nutrición: calorías, 120% de las necesidades para edad; proteínas, 2-3 g/kg/día; grasas, 30-40% aporte calórico
  Fórmula: hidrolizado de proteínas, enriquecido MCT, con suplementos DMT (3-5%) y aceite MCT (1-2 cc/kg/día)
- Vitaminas liposolubles (control mediante niveles séricos):
  - Vitamina K: 5-10 mg oral o intravenoso, 1-2 veces por semana
  - Vitamina E: α-tocoferol 100 mg/día oral; tocofersolan 17 mg (25 u)/kg/día
  - Vitamina D_3: 1.000-2.000 UI/día
  - Vitamina A: 2.500 UI/día oral (habitualmente incluida en polivitamínicos)
- Vitaminas hidrosolubles 1-2 veces las recomendaciones para la edad:
  - Calcio: 50 mg/kg/día

Pronóstico

Para obtener el restablecimiento del flujo biliar son prioritarios el diagnóstico y tratamiento antes del mes y medio o dos meses de vida. Sin cirugía la mortalidad estimada es del 100% antes de los tres años de vida por evolución a cirrosis con insuficiencia hepática e hipertensión portal. Tras la cirugía, un 30% no restablecerá el flujo biliar y otro 30% lo hará de forma parcial, precisando ambos grupos un trasplante hepático en los meses siguientes. Se estima que, a su vez, del 40% restante en los que se restablece flujo biliar, un 70% precisará un trasplante a largo plazo. Esto, en su conjunto, supone una necesidad de trasplante para los niños con atresia biliar en algún momento de su infancia de alrededor del 70-80% de los casos, pero también, dados los buenos resultados del trasplante, una supervivencia global del 90% de los pacientes a los 10 años de vida.

Existen dos tipos de factores pronósticos:

- **Modificables:**
  - Edad en la cirugía. Es el factor pronóstico más importante. Realizada antes de las ocho semanas de vida se correlaciona con tasas de hasta un 70% de restablecimiento de flujo biliar, frente a un 30% en los operados entre las 8 y 12 semanas de vida. A partir de los tres meses de vida los resultados son desalentadores, sin restablecimiento del flujo biliar y con daño hepático progresivo. No existe unanimidad en cuanto a las ventajas de realizar la intervención antes de los 30 días de vida. En este sentido es importante señalar la favorable repercusión que han tenido en cuanto al diagnóstico temprano los programas de detección precoz (*Yellow alert* en Gran Bretaña) mediante el uso de tarjetas mostrando posibles colores de las deposiciones del recién nacido para detección precoz por los padres de la hipoacolia. Otro posible método de *screening,* pendiente en este caso de validación, consistiría en la medición de la bilirrubina directa

en todos los recién nacidos, y no únicamente en los ictéricos, en los primeros días de vida, ya que los niños con atresia biliar presentan valores aumentados de forma muy precoz.
  - Restablecimiento del flujo biliar tras la cirugía. El descenso de ictericia con heces coloreadas o la desaparición de la ictericia son los factores que más fiablemente se relacionan con un mejor pronóstico a medio y largo plazo. Un valor de bilirrubina total inferior a 2 mg/dl a los tres meses de la cirugía se ha asociado con menor tasa de complicaciones y menor necesidad de trasplante hepático.
  - Otro factor modificable determinante en el pronóstico es la experiencia del centro quirúrgico, con significativamente mejores resultados descritos tras la centralización de casos.
- No modificables:
  - La forma anatómica completa de atresia y la forma sindrómica (con asociación de malformaciones esplénicas) se asocian a peor pronóstico.
  - Histología. La presencia de cirrosis y la escasez o ausencia ductal a nivel del hilio hepático son factores pronósticos desfavorables. El diámetro de los conductos biliares en la porta hepatis < 150 µ conlleva peor pronóstico (controvertido).
  - Infección citomegalovirus (CMV). Un estudio reciente describe peor pronóstico (menor porcentaje de restablecimiento de flujo biliar tras Kasai y mayor necesidad de trasplante hepático) de los pacientes que asocian infección perinatal por CMV. Este mismo grupo observó que estos resultados mejoraban si los pacientes recibían tratamiento con ganciclovir.

Síndrome de Alagille (escasez ductal interlobular sindrómica)

Síndrome caracterizado por la asociación de un cuadro de colestasis con escasez de conductos biliares intrahepáticos, alteraciones cardiacas (la más frecuente de ellas es una estenosis periférica de la arteria pulmonar), vertebrales ("vértebras en mariposa"), oculares (embriotoxón posterior) y facies peculiar con hipertelorismo, abombamiento frontal y mentón prominente. Otras manifestaciones frecuentes, pero no incluidas como criterios clínicos clásicos, son las renales (hipoplasia, quistes), vasculares (cerebrales, sangrado intracraneal inexplicado), en el oído interno, dentarias o de la capacidad intelectual.

Epidemiología

Su frecuencia basada en la evidencia de colestasis neonatal es de 1/70.000 recién nacidos, mientras que mediante estudios genéticos es de 1/30.000 recién nacidos. Patrón de herencia autosómico dominante al menos en el 40-50% de los casos, pero con una gran variabilidad en su expresión clínica. En el resto de los pacientes se han confirmado mutaciones *de novo* (50-60% de los casos).

Etiopatogenia

Se considera una vasculopatía como mecanismo patogénico. Se ha localizado el defecto en dos genes diferentes en la vía de señal Notch. En alrededor del 90% de casos se han identificado mutaciones en el gen *JAG 1*, situado en el brazo corto

del cromosoma 20 (20p12). En los últimos años se han identificado en una minoría (2%) de pacientes afectos dos mutaciones en el gen *NOTCH 2* en el cromosoma 1 (p13-p11), sin que presenten claras diferencias fenotípicas respecto a los afectos de mutaciones en el JAG 1 (los pacientes con mutación en NOTCH 2 presentan la facies peculiar en menor proporción). Dichas mutaciones (> 400 descritas) tienen una penetrancia de alrededor del 96%, pero con gran variabilidad clínica y sin que exista relación genotipo-fenotipo. En nuestra experiencia, el uso de técnicas de secuenciación génica (NGS) ha permitido diagnosticar pacientes con mutaciones en NOTCH 2 en un mayor porcentaje que el previamente descrito (9%), y en los cuales no había sospecha clínica en un 43%.

Clínica

En los pacientes que desarrollan enfermedad hepática, esta se manifiesta de dos maneras. En el 70-80% de casos como colestasis de inicio neonatal o en el lactante pequeño con ictericia, coluria, hipocolia, hepatomegalia y retraso en el desarrollo, con aparición posterior de prurito intenso y xantomas. Un pequeño porcentaje de estos pacientes (10%) presentan una hipoplasia de la vía biliar tan severa que los hace indistinguibles clínicamente de una atresia biliar con acolia refractaria a fenobarbital.

En el 20-30% restante de pacientes los síntomas de hepatopatía aparecen pasado el periodo de lactante, generalmente con prurito leve o moderado y subictericia fluctuante. Estas formas menos graves de afectación hepática pueden detectarse tras consultar por la afectación de otros órganos.

Analítica

Hiperbilirrubinemia y elevación de ácidos biliares séricos, hipercolesterolemia severa y elevación de GGT (desproporcionadamente alta) y transaminasas (moderada). Con suplementos de vitamina K la coagulación es normal.

En ausencia de tratamiento, la intensa colestasis da lugar a déficit severo de vitaminas liposolubles, con raquitismo, fracturas de repetición, retinopatía pigmentaria, arreflexia, estrabismo, malnutrición severa y sangrado por deficiencia de vitamina K. Aun con el tratamiento médico de la colestasis el crecimiento en talla es inferior al normal, son frecuentes la osteoporosis, las fracturas patológicas y los signos menores de deficiencia de vitamina E.

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza se basa en la detección de una mutación compatible en paciente con algún criterio clínico: presencia de colestasis clínica, escasez de conductos biliares interlobulares en la biopsia hepática (pueden no ser aún evidentes en el lactante pequeño), estenosis periféricas de arteria pulmonar, embriotoxón posterior, vértebras en mariposa, facies peculiar, alteración renal o vascular (p. ej., cerebral) o antecedente familiar. En el caso de no poder identificarse la mutación (pudiera no estar descrita aún) se mantiene el diagnóstico basado en la detección de al menos tres rasgos clínicos. La posibilidad de estudio genético permite el diagnóstico de familiares del sujeto índice sin criterios clínicos.

Tratamiento

No tiene tratamiento específico. El tratamiento con fenobarbital, resincolesteramina, ácido ursodeoxicólico y vitaminas mejora la evolución espontánea de la enfermedad, disminuyendo la intensidad de los síntomas (Tabla II). Están descritos casos con mejoría parcial de los síntomas mediante la derivación parcial, externa de la bilis (con interposición de asa intestinal entre vesícula y piel) o exclusión de íleon terminal. Especialmente importante en estos pacientes la optimización del estado nutricional, por el incremento de sus necesidades calóricas y la monitorización frecuente de vitaminas liposolubles en sangre para conseguir corregir el déficit. No existe un tratamiento óptimo para el prurito, consiguiéndose una respuesta parcial en el mejor de los casos con la asociación de fármacos. Están actualmente en estudio, con resultados preliminares prometedores, fármacos (iASBT) cuyo mecanismo es la inhibición del transportador de sales biliares en íleon terminal y la consiguiente reducción de sus niveles en sangre.

Pronóstico

Hasta un 50% de los niños tienen una colestasis grave que precisa la realización de trasplante antes de la edad adulta, y en un tercio de ellos se añaden signos de hipertensión portal o insuficiencia hepatocelular.

El pronóstico vital por la hepatopatía es significativamente mejor en los casos de inicio tardío y en los pacientes cuya hepatopatía fue detectada dentro de un estudio sistemático de los familiares. A lo largo de la adolescencia pueden remitir el prurito y la hiperlipemia. No obstante, aproximadamente en un 15% de estos pacientes con debut tardío será necesario un trasplante hepático. No se han establecido factores analíticos, radiológicos ni genéticos que puedan predecir el pronóstico (niveles más altos de bilirrubina y colesterol se han asociado con peor evolución).

Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP)

El término CIFP engloba una serie de enfermedades en las que mutaciones *de novo* o heredadas (herencia autosómica recesiva) en los genes de los sistemas de transporte de la membrana canalicular de los hepatocitos determinan una alteración en la formación de bilis, que condicionan cuadros de colestasis crónica de debut generalmente temprano, con prurito severo como rasgo clínico dominante y mal pronóstico, con desarrollo de cirrosis y necesidad de trasplante en la primera década de la vida.

Incidencia

Estimada en 1:100.000 recién nacidos. Representan entre un 10-15% de las causas de colestasis y aproximadamente un 10% de las indicaciones de trasplante hepático en la infancia. Especial incidencia en determinados grupos étnicos. En la mitad de los casos existe antecedente familiar o consanguinidad.

Etiopatogenia

Se han identificado varios subtipos; clásicamente se agrupan según cifra de GGT, en CIFP con GGT normal (CIFP 1, 2 y 4), con GGT elevada (CIFP 3). En los últimos años, el diagnóstico genético ha experimentado un gran avance con la implementación

de técnicas de secuenciación (NGS), permitiendo filiar muchos casos de CIFP incluidos previamente en el grupo de "hepatitis neonatal idiopática": defecto del receptor nuclear de ácidos biliares FXR (CIFP 5) y defecto de miosina 5 B (ambas con GGT normal).

- CIFP 1: mutaciones en el gen *ATP8B1*, localizado en cromosoma 18, ocasiona un defecto de la proteína de membrana FIC1 (translocadora de aminofosfolípidos de capa externa a la interna). El gen tiene expresión hepática y extrahepática (fundamentalmente en intestino, páncreas, riñón). Mecanismo patogénico complejo no bien definido todavía, parece existir una alteración en los mecanismos de regulación de síntesis y transporte de sales biliares a nivel hepatocitario e intestinal (modificación factor X farnesoide) y modificación del patrón de lípidos de membrana, lo que facilita el daño por los ácidos biliares y su escasa concentración en bilis. Pertenecen a este subtipo los pacientes originariamente identificados como "enfermedad de Byler".
- CIFP 2: defecto en la bomba exportadora de sales biliares (BSEP). El acúmulo de sales biliares intrahepatocitario es responsable del cuadro. Mutaciones en el gen *ABCB11* localizado en cromosoma 2, expresión solo hepatocitaria.

Fenotípicamente, los tipos 1 y 2 abarcan un espectro comprendido entre la "colestasis benigna recurrente" con episodios colestáticos intermitentes con intervalos asintomáticos, sin daño histológico permanente y las formas más graves de enfermedad.

- CIFP 3: defecto en el transportador de fosfolípidos (MDR3) por mutaciones en el gen *MDR 3* localizado en cromosoma 7 y expresión solo hepatocitaria. La falta de fosfolípidos en la bilis le confiere litogenicidad y toxicidad para el epitelio biliar. Espectro clínico amplio: colelitiasis precoz, colestasis gestacional, cirrosis biliar en jóvenes y colestasis neonatal (muy poco frecuente).
- CIFP 4: defecto en la proteína TJP2 por defecto en gen *TJP2* (9 q13-q21). Dicha proteína parece jugar un papel importante en la funcionalidad de las estrechas uniones entre hepatocitos adyacentes y el canalículo biliar *(tight junction protein)* y su pérdida condiciona la lesión.
- CIFP 5: pérdida de función de FXR por mutaciones en gen *NR1H4* localizado en cromosoma 12. Este receptor participa en la regulación de la concentración hepatocitaria de ácido biliar mediante la transcripción de genes implicados en la síntesis, conjugación y transporte de ácidos biliares en el hígado e intestino. Su defecto produce pérdida de expresión de BSEP y disminución de actividad de MDR3, así como incremento en la síntesis de ácidos biliares.
- Defecto de miosina 5 B: mutaciones en el gen *MYO5B* localizado en el cromosoma 18. Codifica una proteína del citoesqueleto que, mediante su unión con la proteína RAB11A, está implicada en la regulación del tráfico de membrana en las células epiteliales polarizadas como los hepatocitos. Su defecto produce una modificación en la localización de BSEP y MDR3 en la membrana canalicular.
- Mutaciones en genes VPS33B (cromosoma 15) en un 80% de los casos y VIPAR, que codifican proteínas que regulan el tráfico intracelular. El efecto es una deslocalización de BSEP en la membrana no canalicular del hepatocito.

Recientemente se han identificado dos nuevos loci (USP53 y LSR) con mutaciones asociadas con enfermedad colestática con GGT normal.

Cuadro clínico

CIFP 1 y 2 debutan como colestasis neonatal o en el periodo de lactante, y desarrollo de prurito intenso en los primeros meses de vida discordante con el grado de ictericia. La ictericia puede cursar en brotes. Hepatomegalia grande y firme y esplenomegalia poco marcada. Deterioro nutricional y retraso de talla llamativos. En CIFP 1 existen manifestaciones extrahepáticas como diarrea precoz crónica, pancreatitis y retraso de crecimiento marcado; evolucionan a cirrosis en la primera década. En CIFP 2 no hay manifestaciones extrahepáticas y es frecuente la aparición de litiasis biliar y la evolución es más grave que en CIFP 1, con desarrollo precoz de insuficiencia hepática en los primeros tres años y posibilidad de hepatocarcinoma temprano. Dentro de CIFP 2 se han descrito dos variantes fenotípicas según presenten o no la mutación genética D 482G con mayor severidad clínica, analítica, así como la más frecuente necesidad de trasplante para los que no la presentan.

La repercusión clínica en la CIFP 3 depende de que la mutación condicione una proteína truncada o con actividad residual. El espectro clínico es más variable, con mayoría de casos con debut con hepato-esplenomegalia y complicaciones de cirrosis a lo largo de la infancia o adolescencia. La poco frecuente presentación como colestasis neonatal de CIFP 3 es superponible a la de la atresia biliar extrahepática, con ictericia y acolia, lo que motiva la realización de laparotomía exploradora en un gran número de pacientes; evolución con prurito menos intenso o ausente que en CIFP con GGT normal y con desarrollo precoz de hipertensión portal.

La gran mayoría de los pocos casos hasta ahora descritos de CIFP 4, con déficit de TJP2, desarrollaron una hepatopatía grave con desarrollo precoz de cirrosis biliar, con prurito intenso y la posibilidad de desarrollo temprano de hepatocarcinoma. Puede existir afectación extrahepática (pulmonar, neurológica). Se han identificado mutaciones en el mismo gen, pero condicionando un fenotipo distinto (hipercolanemia familiar), mucho más leve desde el punto de vista clínico, con prurito y malabsorción grasa como únicas consecuencias.

Los pacientes con CIFP 5 presentan colestasis crónica con GGT normal de inicio neonatal. Evolución con rápida progresión a hepatopatía terminal, requiriendo trasplante hepático a edad temprana. No se ha descrito patología en otros órganos.

Mutaciones en el gen *MYO5B* causan enfermedad por inclusión del microvilli (diarrea intratable que requiere trasplante intestinal). Estos pacientes pueden asociar colestasis con GGT normal. A su vez, han sido descritos casos de colestasis sin patología intestinal asociada. Manifestaciones clínicas similares a CIFP 1 y 2, algunos pacientes presentan manifestaciones extrahepáticas (diarrea, sordera neurosensorial y alteraciones neurológicas). Pocos datos sobre la evolución a largo plazo, aunque parece que la mayoría no progresan a insuficiencia hepática ni requieren trasplante hepático.

Las mutaciones en VPS33B y VIPAR producen el síndrome artrogriposis-disfunción tubular renal-colestasis (ARC). GGT normal. Asocian retraso severo en desarrollo psicomotor, alteración de la función plaquetaria, fiebre recurrente, malformaciones cerebrales y sordera neurosensorial. No existe tratamiento, falleciendo la mayoría de los pacientes en los primeros 12 meses de vida. Herencia autosómico recesiva.

Analítica. Histología

Analítica con hiperbilirrubinemia, GGT y colesterol normales (CIFP 1 y 2) o elevados (CIFP 3). GGT normal en CIFP 4, 5 y defecto MYO5B. Transaminasas y α-fetoproteína elevadas en CIFP 2. CIFP 5 muestra coagulopatía que no responde a vitamina K (FXR actúa sobre componentes de la cascada de coagulación) y aumento de α-fetoproteína. Defecto MYO5B coagulación y α-fetoproteína normales. Biopsia hepática inespecífica con colestasis canalicular, la ductopenia es frecuente en CIFP 1 y la transformación gigantocelular en CIFP 2. La biopsia en CIFP 3 es semejante a la de la atresia, con proliferación ductal y fibrosis. CIFP 4, 5 y defecto MYO5B colestasis canalicular y transformación gigantocelular.

Diagnóstico

Se han producido grandes avances en el diagnóstico de estas enfermedades, con el desarrollo de técnicas de inmunohistoquímica en tejido hepático (tipos 2, 3, 4, 5 y MYO5B) y de análisis de mutaciones (todos los tipos). El diagnóstico preciso debería basarse en la identificación de mutaciones en los respectivos genes. La ausencia de expresión de BSEP en tejido hepático por inmunohistoquímica confirma el diagnóstico de CIFP 2; en el caso de CIFP 3, la inmunohistoquímica permite identificar a más de la mitad de los pacientes, que no expresan MDR3, pero su expresión normal no descarta la enfermedad (proteínas no funcionales). En CIFP 4, la ausencia de expresión de TJP2 en tejido hepático parece poder confirmar los pocos casos descritos hasta ahora. En CIFP 5, muestra ausencia de expresión de BSEP y FXR, con expresión de MDR3 que puede estar reducida. En los pacientes con defecto MYO5B se objetiva un patrón anormal de la expresión de BSEP y MDR3 (tinción canalicular engrosada en lugar de la normal línea fina, patrón parcheado y granular de localización subcanalicular). En pacientes con MDR3 (aquellos con inmunohistoquímica normal) y en los pacientes con CIFP 1 (expresión normal de BSEP y MDR3) el diagnóstico se debe hacer mediante análisis genético de mutaciones. Aunque la consanguinidad o el antecedente familiar permiten la sospecha diagnóstica, casi la mitad de los casos en niños son casos esporádicos.

Tratamiento

El tratamiento médico es el habitual de la colestasis. En los pacientes con CIFP tipo 1 el trasplante hepático se indica por mala calidad de vida (prurito) y cirrosis, pero el curso postrasplante es complicado, con ausencia de *catch-up* de crecimiento, diarrea crónica y esteatosis del injerto. Se ha descrito que hasta el 50% de estos pacientes podrían beneficiarse de la derivación biliar parcial mediante anastomosis de asa yeyunal de vesícula biliar al exterior. En el caso de CIFP 2, la indicación de trasplante es por insuficiencia hepática; se han descrito también buenos resultados con la derivación biliar externa en las mutaciones menos severas. Hasta un 30% de los pacientes con CIFP 3 responden a dosis elevadas de ácido ursodeoxicólico (30 mg/kg/día), los pacientes con mutaciones severas no tienen respuesta y el trasplante hepático es el tratamiento indicado. En CIFP 4 y 5 el trasplante hepático precoz podría ser necesario en la gran mayoría de casos.

El avance en el conocimiento de la fisiopatología de los cuadros de CIFP ha permitido diseñar nuevas y prometedoras estrategias de tratamiento para el futuro: 1) el fenilbutirato podría ser útil disminuyendo el prurito mediante el aumento de expresión de BSEP; 2) los agonistas FXR (obeticólico) actúan reprimiendo la síntesis de ácidos biliares, favoreciendo su secreción, así como la de fosfolípidos y bicarbonato (efecto antiinflamatorio e inmunomodulador); 3) los inhibidores de ASBT (maralixibat) interrumpen la circulación enterohepática; 4) el norUDCA favorece la coleresis rica en bicarbonato (efecto antiinflamatorio, antiproliferativo y antifibrótico); 5) los agonistas de factor fibroblástico de crecimiento (FGF-19) inducido por FXR disminuyen síntesis *de novo* de ácidos biliares mediante inhibición de enzima CYP7A1.

Errores en la síntesis de los ácidos biliares

Patogenia

Son cuadros consecuencia del déficit de algunos de los enzimas que intervienen en la vía metabólica de síntesis de ácidos biliares primarios (cólico y quenodesoxicólico) a partir del colesterol. Herencia autosómico recesiva.

El déficit de síntesis condiciona, por una parte, la disminución de ácidos biliares en bilis y, por tanto, la reducción del flujo biliar y, por otra, el acúmulo de metabolitos intermedios hepatotóxicos. Secundariamente se produce la alteración en la absorción de grasas y vitaminas liposolubles. Los tres defectos más frecuentes son los de 3β-hidroxi-C27esteroide dehidrogenasa/isomerasa (gen 3β-*HSD*), 4-3-oxosteroide-5 β-reductasa (gen *AKR1D*) y el de oxysterol 7-α-hidrolasa (gen *CYP7B1*).

Clínica

Ictericia colestática precoz sin prurito, por no estar aumentados en sangre los ácidos biliares. Evolución más precoz a insuficiencia hepática y cirrosis en los dos últimos tipos citados (*AKR1D* y *CYP7B1*) y GGT normal en el primero (3β-*HSD*) y en el tercero de ellos (*CYP7B1*). Hallazgos histológicos inespecíficos con colestasis, células gigantes y fibrosis.

Diagnóstico

Mediante cuantificación de ácidos biliares en orina por espectrofotometría de masas con concentraciones de cólico y quenodesoxidólico reducidas y aumento de metabolitos correspondientes a cada tipo de déficit. Confirmación mediante detección de mutaciones en genes correspondientes.

Tratamiento

En los casos de déficit de 3β-hidroxi-C27esteroide dehidrogenasa y 4-3-oxosteroide-5 β-reductasa se han obtenido buenos resultados (normalización bioquímica e histológica) con el tratamiento con ácido cólico a través de restaurar el flujo biliar y reducir la síntesis anómala (restablece *bio-feedback*). Para el defecto oxysterol 7-α-hidrolasa el único tratamiento es el trasplante hepático.

Déficit de α_1-antitripsina

Véase capítulo 35 de este manual.

Enfermedades metabólicas (véanse capítulos específicos en este manual)

Diferentes metabolopatías pueden producir una colestasis de inicio precoz, aunque no suele ser esta el síntoma predominante, sino otros hallazgos como:

- *Fallo hepático* con déficit de actividad de protrombina (< 60%) que no se corrige tras administración de vitamina K, hipoglucemia, colinesterasa baja, etc.
  - Tirosinemia (véase capítulo 38 de este manual).
  - Galactosemia (véase capítulo 37 de este manual).
  - Fructosemia (véase capítulo 37 de este manual).
- *Hepatoesplenomegalia:*
  - Enfermedades de depósito lisosomal: Niemann-Pick A y C (véase capítulo 39 de este manual).
  - Déficit de lipasa ácida (enfermedad de Wolman o enfermedad por depósito de ésteres de colesterol) (véase capítulo 39 de este manual).

Enfermedad hepática aloinmune del recién nacido

(Antes llamada hemocromatosis neonatal). Enfermedad de inicio en periodo fetal y base aloinmune (mediada por IgG y complemento maternos dirigidos contra antígeno hepático fetal desconocido). Clínica bastante característica, con fallo hepático y signos de hepatopatía evolucionada (hepatoesplenomegalia, ascitis, lesiones de fibrosis intensa/cirrosis) desde los primeros días o semanas de vida. Diagnóstico de sospecha tras cuantificación de ferritina e índice de saturación de transferrina en suero (ambas muy elevadas) y objetivación de depósito aumentado de hierro visceral en RMN. Confirmación mediante biopsia hepática (infrecuente que sea factible por alteración de coagulación) o biopsia de glándulas salivares en la mucosa oral. Tratamiento mediante eliminación de anticuerpos maternos con exanguino-transfusión (2 volemias) y gammaglobulina (1 g/kg), asociados a soporte de fallo hepático, y antioxidantes (n-acetilcisteína y vitamina E), con una supervivencia reportada del 75% de los casos. Trasplante hepático para aquellos sin respuesta al tratamiento médico.

Fibrosis quística

Infrecuente desarrollo de colestasis neonatal (2% de los casos de esta enfermedad). Diagnóstico (véase capítulo correspondiente a esta enfermedad). El tratamiento es el común a todas las colestasis (Tabla II), y ácido ursodeoxicólico (15-20 mg/kg/día) que, aunque mejora los parámetros bioquímicos de disfunción hepática, no se ha demostrado que evite la evolución a cirrosis.

Otras etiologías

- Enfermedad peroxisomal (Zellweger, ausencia de peroxisomas).
- Linfohistiocitosis hemofagocítica.
- Colangitis esclerosante neonatal. Colangiopatía que ocasiona un cuadro de colestasis similar al producido por la atresia biliar, pero con vía biliar extrahepática

permeable y lesiones (estenosis y dilataciones) de la vía intra y extrahepática objetivables mediante colangiografía o colangio-RMN. La mayoría de casos evolucionan a cirrosis, con desarrollo de hipertensión portal y necesidad de trasplante hepático. Se ha identificado su asociación a mutaciones en genes *CLDN1* y *DCDC2*. Herencia autosómico recesiva en ambos casos. En el primer caso ocasiona defecto en la proteína de unión intercelular *(tight junction)* y se asocia a ictiosis. El defecto DCDC2 produce una ciliopatía con alteración de la ciliogenesis, ausencia de expresión de DCDC2 por inmunohistoquímica en tejido hepático y asociación frecuente de alteraciones renales.

- Déficit de citrina: enfermedad autosómica recesiva secundaria a mutaciones en gen *SLC25A13*, que codifica un cotransportardor mitocondrial glutamato-aspartato denominado citrina. Incidencia mucho más elevada en Asia. Cuadro de colestasis neonatal, bajo peso al nacimiento, elevación moderada de transaminasas, hipoglucemia, coagulopatía y α-fetoproteína aumentada. Asocia niveles altos de citrulina, galactosa y arginina. La mayoría de los pacientes presentan resolución del cuadro en el primer año de vida con tratamiento adecuado (fórmulas sin lactosa enriquecida en MCT y vitaminas liposolubles). Un mínimo porcentaje puede evolucionar a hepatopatía crónica y precisar trasplante hepático. Casi excepcional es la presentación como fallo hepático agudo. Algunos pacientes pueden presentar fallo de medro y dislipemia secundarios a déficit de citrina en la adolescencia y pacientes adultos pueden desarrollar citrulinemia tipo II (esteatosis hepática, hiperamonemia y síntomas neurológicos).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (Fig. 1)

El solapamiento frecuente de signos clínicos, analíticos e histológicos entre diferentes etiologías, así como el impacto pronóstico de la precocidad en el tratamiento en algunas entidades, hacen que el diagnóstico diferencial pueda no ser sencillo en ocasiones. Se aconseja ingreso hospitalario para observación y diagnóstico más rápido. Como norma general se considera prioritario el diagnóstico precoz de aquellas entidades con tratamiento específico (atresia biliar, galactosemia, tirosinemia, panhipopituitarismo, etc.).

Anamnesis

- Familiar: consanguinidad (CIFP, metabolopatía, Niemann-Pick). Padres o hermanos con cardiopatía, nefropatía, voz atiplada y/o alteraciones del fenotipo facial (Alagille). Antecedente de hermanos fallecidos en periodo neonatal: galactosemia, tirosinemia, hepatitis aloinmune (hemocromatosis).
- Embarazo: prurito (raro, CIFP), seroconversión, TORCH, sífilis (hepatitis neonatal), fármacos.
- Parto: pretérmino (colestasis por inmadurez), distocia severa (colestasis por hipoxia-isquemia). Alteraciones en la placenta (edematosa: hepatitis aloinmune neonatal).
- Neonatal inmediato:
  - Peso del recién nacido: bajo (Alagille, déficit de α_1-antitripsina, infección connatal).

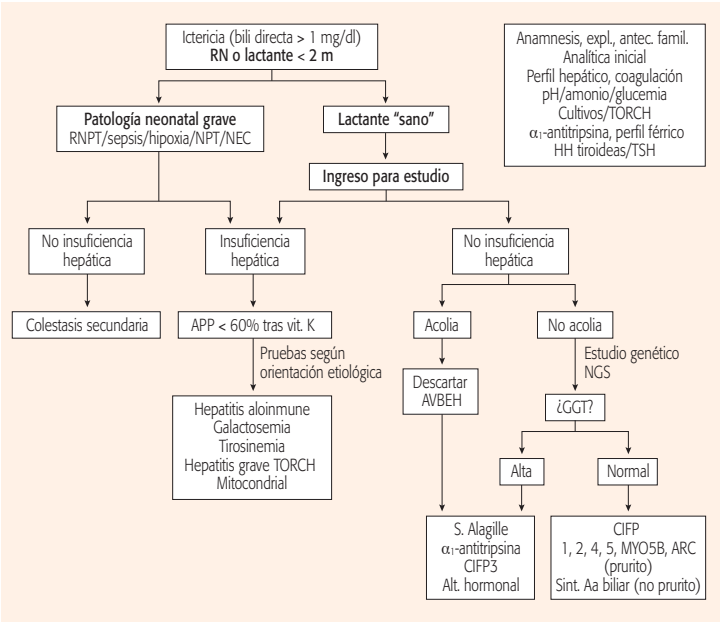


FIGURA 1. Protocolo de diagnóstico.

- Meconio: retraso eliminación/íleo meconial (fibrosis quística).
- Alimentación: con fructosa (intolerancia hereditaria), con lactosa (galactosemia).
- Pruebas metabólicas de cribado: anormales. No siempre detectan tirosinemia. El panhipopituitarismo no se manifiesta con aumento de TSH.
- Otros antecedentes patológicos: nutrición parenteral, hipoxia, infección.

Exploración física

- Estado general: afectado (infecciones TORCH o bacterianas, galactosemia, tirosinemia, intolerancia a fructosa, fallo por virus, hepatitis aloinmune neonatal).
- Color de heces (visualización directa): la acolia obliga a descartar atresia biliar, pero puede darse en otras etiologías (otras obstructivas, Alagille, déficit α_1-antitripsina, fibrosis quística).
- Hepatomegalia (común a cualquier etiología salvo al fallo agudo viral por necrosis).
- Esplenomegalia (precoz: TORCH, sepsis, hemofagocitosis; no precoz: atresia biliar, déficit α_1-antitripsina, Niemann-Pick C).
- Fenotipo peculiar (Alagille, TORCH, hipopituitarismo, cromosomopatía, Zellweger). Alteración neurológica (hipotonía, nistagmus, letargia): enfermedad mitocondrial, Zellweger, CDG.

- Otros: soplo cardiaco (Alagille, atresia biliar, TORCH, cromosomopatía), *situs inversus* torácico/abdominal (10% atresia biliar), quistes renales y cerebrales (Zellweger).

Analítica

- Pruebas de valoración clínica inicial: hemograma, AST, ALT, bilirrubina total y directa, albúmina, colesterol, fosfatasa alcalina, GGT, glucosa, colinesterasa, coagulación (valorar tras vitamina K), iones.
- Pruebas de valoración etiológica (seleccionadas según sospecha diagnóstica): serología TORCH CMV en sangre (PCR)/orina, cultivos bacterianos, cuantificación de α_1-antitripsina en suero, hormonas tiroideas, perfil férrico, cuerpos reductores en orina, test del sudor, cuantificación de la actividad de galactosa 1-P-uridiltransferasa en hematíes (sin transfusión en mes previo), genotipado α_1-antitripsina por PCR, ácidos biliares en orina (sin tomar UDCA 6-7 días antes). Pruebas metabólicas: pH/amonio, láctico/pirúvico, aminoácidos en sangre y orina, acilcarnitinas, ácidos grasos cadena muy larga, transferrina glicosilada.
- Estudio de mutaciones seleccionadas según sospecha diagnóstica (CIFP, síndrome de Alagille, FQ, déficit α_1-antitripsina) o prueba de secuenciación génica masiva (NGS).

Pruebas de imagen

- Ecografía: identifica una posible malformación en vía biliar (quiste) o barro-litiasis. En la atresia biliar, ausencia o presencia de una vesícula atrófica. Sin embargo, la presencia de vesícula normal no descarta el diagnóstico. Además, permite detectar otras malformaciones asociadas (poliesplenia, porta preduodenal, *situs* inverso). En perforación idiopática de vía biliar: ascitis (bilis).
- Gammagrafía hepatobiliar (HIDA): debe realizarse tras tres días con fenobarbital. La excreción intestinal del trazador en 24 horas descarta atresia biliar. Sin embargo, la falta de paso al intestino no es específica y puede observarse en niños con colestasis de otra etiología. Las alteraciones de la captación hepática (pobre, irregular) sugieren hepatitis neonatal o colestasis intrahepática. Extravasación de trazador: perforación idiopática.
- Radiografía de tórax: anomalías cardiovasculares asociadas a la atresia de vías biliares o alteraciones esqueléticas en el caso del síndrome de Alagille.
- Biopsia hepática: descripción histológica, inmunohistoquímica para CIFP salvo FIC1.

TRATAMIENTO

Incluye el tratamiento común a todo síndrome colestático (Tabla II) y el tratamiento específico, si lo hubiera, de la enfermedad hepatobiliar subyacente.

La colestasis no tratada adecuadamente puede originar morbus hemorrágico (posible secuela neurológica).

RESUMEN

Una colestasis es un cuadro de ictericia con decoloración parcial (hipocolia) o total (acolia) de las deposiciones y coluria. Bioquímicamente, el rasgo diferencial es

la hiperbilirrubinemia directa o conjugada (bilirrubina directa mayor de 1 mg/dl o mayor del 20% de la cifra de bilirrubina total). Se debe a la alteración de la secreción de bilirrubina ya conjugada, desde el hepatocito al canalículo biliar, por enfermedad hepatocelular y/o a una alteración del flujo biliar, por afectación del propio canalículo biliar o de la vía biliar extrahepática. La incidencia estimada de colestasis neonatal es de entre 1/2.500 y 1/5.000 recién nacidos. Debe descartarse una colestasis, mediante determinación de la cifra de bilirrubina directa, en todo recién nacido con ictericia prolongada (más de 15 días). El término colestasis no tiene ninguna especificidad desde el punto de vista diagnóstico, por lo que debe investigarse la hepatopatía causal.

La causa más frecuente en niños con patología neonatal importante sería la inmadurez hepática asociada a diferentes noxas (cardiopatía, infección, cirugía, fracaso intestinal, etc.). En el recién nacido o en el lactante sin patología neonatal las causas más frecuentes son: atresia biliar extrahepática, déficit de α_1-antitripsina, síndrome de Alagille y colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP).

El solapamiento frecuente de signos clínicos, analíticos e histológicos entre diferentes etiologías hacen que el diagnóstico diferencial pueda no ser sencillo. Como norma general se considera prioritario el diagnóstico precoz de aquellas entidades con tratamiento específico (atresia biliar, galactosemia, tirosinemia, panhipopituitarismo, etc.). El tratamiento incluye el común a todo síndrome colestático y el tratamiento específico, si lo hubiera, de la enfermedad hepatobiliar subyacente.

BIBLIOGRAFÍA

- Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. JPGN. 2017; 64: 154-68.
  Guía en la que se aborda la evaluación inicial del recién nacido ictérico con el fin de identificar precozmente al paciente colestático y evitar el retraso en el diagnóstico de la atresia biliar. Revisión de la sensibilidad y especificidad de las pruebas complementarias empleadas para el diagnóstico de la atresia biliar.
- Feldman AG, Mack CL. Biliary atresia: Clinical lessons learned. JPGN. 2015; 61: 167-75.
- Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. BMC Pediatrics. 2015; 15: 192-9.
  Revisión de las diferentes series de lactantes con ictericia colestática publicadas en la literatura con un número agrupado de casos muy numeroso, lo que permite analizar la incidencia relativa de las diferentes entidades causales de esta patología.
- Heubi JE, Setchell Kenneth DR, Bove KE. Inborn errors of bile acid metabolism. Sem Liver Dis. 2007; 27: 282-94.
- Kelly D, Davenport M. Current management of biliary atresia. Arch Dis Child. 2007; 92: 1132-5.
- Lacaille F, Gupte G, Colomb V, D'Antiga L, Hartman C, Hojsak I, et al. Intestinal failure-associated liver disease: A position paper of the ESPGHAN working group of intestinal failure and intestinal transplantation. JPGN. 2015; 60: 272-83.
- Parolini F, Hadzic N, Davenport M. Adjuvant therapy of Cytomegalovirus IgM+Ve associated biliary atresia: Prima facie evidence of effect. J Pediatr Surg. 2019; 54(9): 1941-5.

– Sokol R, Shepherd R, Superina R, Bezerra J, Robuck P, Hoofnagle J. Screening and outcomes in biliary atresia: Summary of a National Institutes of Health Workshop. Hepatology. 2007; 46: 566-81.

– Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, Qureshi SA, Aclimandos WA, Karani JB, et al. Diagnosis of Alagille syndrome: 25 years of experience at King's College Hospital. JPGN. 2011; 52: 84-9.

– Vitale G, Gitto S, Vukotic R, Raimondi F, Andreone P. Familiar intrahepatic cholestasis: New and wide perspectives. Dig Liv Dis. 2019; 51(7): 922-33.
Trabajo centrado en la actualización del conocimiento sobre los diferentes tipos de colestasis familiares, su base genética, fisiopatología y condiciones clínicas derivadas.

Fallo hepático agudo 41

E. Salcedo Lobato, M. Mercadal Hally

El fallo hepático agudo (FHA) es una situación infrecuente que se caracteriza por la incapacidad del hígado de cumplir sus funciones, biosíntesis, regulación y detoxificación, en pacientes sin patología hepática previa. Por su elevada mortalidad, debemos buscar etiologías potencialmente tratables y establecer precozmente medidas de soporte, prevención y tratamiento de las complicaciones. Es prioritaria la valoración precoz de indicación de trasplante hepático, el único tratamiento con claro beneficio sobre la mortalidad en FHA grave. En Estados Unidos el FHA es la indicación del 10% de los trasplantes hepáticos infantiles; en España ha oscilado entre el 5 y el 19% en los últimos cinco años.

El FHA pediátrico se define como un síndrome clínico de afectación multisistémica con alteración grave de la función hepática, de comienzo agudo (< 8 semanas), con o sin encefalopatía, con alteración de la coagulación [tiempo de protrombina (TP) > 15 segundos o INR > 1,5 con encefalopatía, o TP > 20 segundos o INR > 2 sin encefalopatía] y sin hepatopatía previa conocida. El FHA neonatal, definido como el fracaso de la función de síntesis hepática en los primeros 28 días de vida, tiene una etiología y pronóstico diferente al FHA del niño más mayor.

ETIOLOGÍA

En la Tabla I se recogen las principales causas de FHA pediátrico. La etiología depende de la edad, la zona geográfica y el nivel socioeconómico del paciente. Las principales causas identificadas del FHA son las infecciosas, tóxico-medicamentosas, inmunológicas, metabólicas y vasculares. El FHA de etiología no determinada puede alcanzar hasta la mitad de los casos, con menor tasa de recuperación espontánea, más frecuencia de trasplante y mortalidad que otras etiologías.

Infecciones

Las hepatitis virales son la causa más frecuente de FHA de etiología conocida, variando la frecuencia del agente según la edad.

- Hepatitis noA-noE: la más frecuente en países desarrollados. Habitualmente periodo prolongado de tiempo entre la ictericia y la encefalopatía. Curso grave con poca capacidad de regeneración. Puede acompañarse de anemia aplásica.
- Virus de la hepatitis A (VHA): la causa más frecuente en países no desarrollados, mucho menos frecuente en nuestro medio y mejor pronóstico. El riesgo estimado de FHA del 0,1-0,4%, puede aumentar en caso de enfermedad hepática de base.
- Virus de la hepatitis B (VHB): FHA en países endémicos y sin programas de vacunación.
- Virus de la hepatitis C (VHC), excepcional como causa de FHA.

TABLA I. Etiologías del fallo hepático agudo.

	Infecciones	Fármacos/ toxinas	Metabólico/ inmune	Cardiovascular
Lactantes ≤ 1 año	- Herpes simplex* - Echovirus - Adenovirus - VEB - Hepatitis B - Parvovirus - Sarampión - Herpes virus 6 - Enterovirus*	- Paracetamol*	- Enfermedad hepática aloinmune gestacional* - Galactosemia - Tirosinemia - Intolerancia a fructosa - Defecto oxidación ácidos grasos* - Enf. mitocondrial* - S. hemofagocítico - Niemann-Pick tipo C - Disfunción células NK*	- Ventrículo izqdo. hipoplásico - Asfixia/hipoxia - Miocarditis
Preescolares y escolares	- Hepatitis A-E - Leptospirosis - VEB*	- Paracetamol* - Ácido valproico - Isoniacida - Halotano - Fósforo - Ácido acetilsalicílico - Vitamina A	- H. autoinmune* - S. hemofagocítico - Disfunción células NK - E. Wilson - Defecto oxidación ácidos grasos - Leucemia	- Cirugía cardiaca - Miocardiopatía - S. Budd-Chiari - Miocarditis
Adolescentes	- Hepatitis A*-E - Fiebre amarilla - Dengue - Fiebre de Lassa	- Paracetamol* - Inhibidores MAO - Envenenamiento por hongos - Toxina *Bacillus cereus* - Tetraciclinas - Éxtasis	- E. Wilson* - H. autoinmune* - Protoporfiria - Defectos oxidación ácidos grasos - Hígado graso del embarazo	- S. Budd-Chiari - Insuficiencia cardiaca congestiva - Golpe de calor - *Shock*

VEB: virus Epstein-Barr; NK: natural-killer*; MAO: monoaminoxidasa.*
**Causas más frecuentes.*

- Virus de la hepatitis E (VHE): causa frecuente en países endémicos (México, India, Pakistán, sudeste de Asia) y en viajeros procedentes de dichas zonas. Casos esporádicos en países occidentales.
- Otros virus: Epstein-Barr (VEB), parvovirus B19, citomegalovirus (CMV), herpes 6, adenovirus, enterovirus (Echovirus, coxsackie A y B), varicela, sarampión, fiebre amarilla, dengue, etc.

Otras causas infecciosas de FHA no virales son excepcionales: cuadros sépticos bacterianos, sífilis, leptospirosis, brucelosis, tuberculosis, fiebre Q, *Plasmodium falciparum* y *Entamoeba histolytica.*

TABLA II. Fármacos y tóxicos asociados a FHA.	
Antiinfecciosos	- Amoxicilina-clavulánico - Isoniacida - Trimetoprim-sulfametoxazol - Tetraciclinas - Quinolonas - Macrólidos - Nitrofurantoína - Rifampicina - Antifúngicos: voriconazol, ketoconazol
Analgésicos/antitérmicos	- Paracetamol - Salicilatos - Ibuprofeno - Otros AINE
Antiepilépticos	- Fenitoína - Valproato - Carbamazepina - Felbamato
Antidepresivos	- Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) - Antidepresivos tricíclicos - Trazodona (SSRI)
Inmunomoduladores	- Metotrexate - Azatioprina - Biológicos (infliximab, basiliximab)
Otros	- Propiltiouracilo - Halotano - Amiodarona - Disulfiram - Fenotiacina - Disolventes industriales (tetracloruro de carbono, tricloroetileno, fósforo blanco)
Drogas de abuso	- "Éxtasis" (3,4-metilendioxianfetamina, MDMA) - Cocaína - Inhalación de pegamento
Medicina alternativa/productos de herbolario	- Pirrolizidina - Camedrio - Poleo - Otros

Información ampliada disponible en: www.livertox.nih.gov

Fármacos/tóxicos

Los **fármacos** y los productos de herbolario son la segunda causa de FHA en países desarrollados (véase Tabla II). Son muchos los fármacos implicados, principalmente antitérmicos/analgésicos, antibióticos y fármacos con acción sobre el sistema nervioso central (lista disponible en www.livertox.nih.gov). El más frecuente, con diferencia, en pediatría es el paracetamol en ingesta aguda de una dosis > 100 mg/kg. La ingesta

crónica de dosis terapéuticas altas (> 90 mg/kg/día, > 15 mg/kg cada 4 horas) puede provocar hepatotoxicidad en ciertas circunstancias (uso asociado de otros fármacos hepatotóxicos, lactantes, periodos de ayuno prolongado). El tipo de lesión histológica es variable, siendo más grave la necrosis hepatocelular que la colestasis o esteatosis. La ictericia tiene un gran valor pronóstico (9-12% mortalidad o trasplante). En general, tiene mejor pronóstico que el FHA de etiología infecciosa.

Según el mecanismo de producción de la lesión hepática se definen dos grupos:

- Hepatotoxicidad directa, dosis-dependiente (p. ej., paracetamol).
- Reacción idiosincrásica, impredecible y dosis-independiente (isoniacida, propiltiouracilo, halotano, valproato sódico). Su pronóstico es peor que en el inducido por paracetamol. En el FHA provocado por valproato debemos sospechar enfermedad mitocondrial (Alpers-Huttenlocher); está contraindicado el trasplante.

Tóxicos. Entre los tóxicos de origen natural destaca la amatoxina, presente en los hongos del género *Amanita (A. phalloides), Bacillus cereus* y la aflatoxina (toxina producida por hongos presentes en cultivos de maíz y frutos de cáscara). El diagnóstico de sospecha se realiza por la relación temporal entre la ingesta de alimentos sospechosos y el inicio de los síntomas, la potencial hepatotoxicidad del alimento, la identificación de la toxina (si es posible) y la lesión histológica. El daño hepático de la toxina es dosis dependiente, lo que hace excepcional los casos graves en pediatría. También producen FHA algunos disolventes industriales y la intoxicación por arsénico.

Errores innatos del metabolismo

Son los responsables del 10% de los casos de FHA en Europa y Norteamérica. Debemos sospechar causa metabólica del FHA sobre todo en recién nacidos o lactantes en el contexto de un cuadro de afectación general grave. La sintomatología es inespecífica, pudiendo existir disfunción grave sin ictericia o colestasis significativa. El diagnóstico precoz de la alteración metabólica es fundamental, pueden necesitar un tratamiento específico (p. ej., galactosemia, tirosinemia) o estar contraindicado el trasplante, como ocurre en algunos casos de afectación multisistémica (citopatías mitocondriales, enfermedad de Niemann-Pick tipo C). Según la edad, las causas metabólicas de FHA más frecuentes son:

- **< 6 meses:** galactosemia, tirosinemia, Niemann-Pick tipo C, enfermedades mitocondriales y defectos del ciclo de la urea.
- **6 meses-4 años:** enfermedades mitocondriales (defectos de oxidación de ácidos grasos), intolerancia hereditaria a la fructosa, citrulinemia tipo 1.
- **> 5 años:** enfermedad de Wilson, enfermedades mitocondriales (defectos de oxidación de ácidos grasos).

Debemos sospechar **enfermedad de Wilson** (EW) en casos de FHA con anemia hemolítica Coombs negativa, hiperbilirrubinemia marcada sin elevación de fosfatasa alcalina. La ceruloplasmina puede estar disminuida en el fallo hepático; la cupremia y la cupruria pueden estar elevadas de modo no específico en el FHA, pero deben ser determinados. En adultos, la combinación de un cociente fosfatasa alcalina/bilirrubina total < 4 combinado con aspartato aminotransferasa (AST)/alanina ami-

notransferasa (ALT) > 2,2 proporciona una sensibilidad y especificidad muy elevada, pero su utilidad en población pediátrica no está evaluada. El diagnóstico rápido de FHA por enfermedad de Wilson (EW) es esencial, dado su pronóstico fatal sin trasplante urgente.

Disregulación inmune

1. **Hepatopatía autoinmune (HAI).** Se han detectado marcadores de autoinmunidad [anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (AML) y microsomales de hígado y riñon (LKM)] en > 25% de los casos de FHA, sin diferencias según sexo o edad en > 2 meses, por lo que debe considerarse la existencia de un mecanismo autoinmune fuera del periodo neonatal. Sin embargo, establecer un diagnóstico de certeza de HAI es con frecuencia un reto, pues los scores diagnósticos de HAI tienen baja sensibilidad en niños con FHA. La positividad de estos anticuerpos no elimina la necesidad de excluir otros diagnósticos (hepatitis virales, enfermedad de Wilson, colangitis esclerosante). La elevación de IgG o determinados hallazgos histopatológicos, como la lesión centrolobulillar (necrosis) y la hepatitis de interfase, son sugerentes de HAI. El FHA es más frecuente en hepatitis autoinmune tipo II en lactantes y niños pequeños. La decisión de iniciar tratamiento con corticoides en muchos casos es controvertida, sin claro beneficio en la supervivencia.
   Un caso especial de autoinmunidad es la hepatitis de células gigantes con anemia hemolítica Coombs positiva, infrecuente y de mal pronóstico, en la que el trasplante hepático no está indicado.
2. **Enfermedad hepática aloinmune gestacional** (GALD por sus siglas en inglés, antigua hemocromatosis neonatal). Es una causa de fallo hepático neonatal grave con acúmulo de hierro extrahepático que se puede determinar mediante biopsia de glándulas salivares. Se ha demostrado un mecanismo autoinmune, con activación del complemento del feto por la IgG materna. Además de manifestaciones de disfunción hepática como hipoglucemia, hipoalbuminemia, coagulopatía grave y ascitis, se caracteriza por importante elevación de ferritina (> 1.000 ng/ml) e índice de saturación de transferrina (> 95-100%) y transaminasas escasamente alteradas. La infusión de inmunoglobulinas a la gestante desde el segundo trimestre reduce el riesgo de la enfermedad en siguientes embarazos.
3. **Linfohistiocitosis hemofagocítica.** Es una disfunción inmune que se puede manifestar como FHA. El cuadro clínico habitual incluye fiebre, hepatoesplenomegalia, marcada elevación de transaminasas, citopenias, hipertrigliceridemia, ferritina muy elevada (hasta > 5.000 ng/dl), hipofibrinogenemia y aumento del receptor soluble de IL-2 (CD25). Debe recibir tratamiento médico, pues el trasplante no corrige la enfermedad de base.

Otras causas

- **Enfermedades neoplásicas.** Puede producirse FHA en la infiltración hepática tumoral masiva, como linfomas y leucemias.
- **Isquemia.** El hígado es un órgano extraordinariamente resistente a la isquemia, pero puede aparecer FHA en el *shock* muy grave, insuficiencia cardiaca, ventrículo

izquierdo hipoplásico, miocardiopatías, etc. La necrosis centrolobulillar es característica de esta etiología. La hipoperfusión hepática también puede ocurrir en el síndrome de Budd-Chiari, enfermedad veno-oclusiva o en abuso de algunas drogas (cocaína, metanfetamina).

Fallo hepático recurrente

Se han descrito casos excepcionales de nuevos episodios de FHA tras conseguir la recuperación completa de la función hepática. Aparte de reexposición a tóxicos como los disolventes orgánicos, son causas conocidas de fallo hepático recurrente las hepatitis virales, hepatitis autoinmune, metabolopatías (defectos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga y del ciclo de la carnitina, hepatopatías mitocondriales, la deficiencia de dihidrolipoamida deshidrogenasa (DLD) (MIM 246900). También se han descrito alteraciones genéticas que producen FHA recurrente, el síndrome de Wolcot-Rallison (MIM 226980) y mutaciones en el gen *NBAS (NeuroBlastoma Amplified Sequence)* y del gen *SCYL1* (MIM 607982).

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas son variables, dependen de la edad y la etiología. En el recién nacido y lactante suelen ser síntomas inespecíficos, como afectación del estado general, vómitos; son lactantes anictéricos en los que predomina la hipoglucemia, el rechazo de la alimentación o signos neurológicos (coma, convulsiones). En niños mayores de un año, previamente sanos, suele haber una fase prodrómica de duración variable (días a semanas) de malestar, anorexia, astenia, dolor abdominal, fiebre (que no indica causa infecciosa), con aparición tardía de la ictericia, aunque puede faltar (especialmente en las metabolopatías). En la fase ictérica suele realizarse el diagnóstico de FHA, el paciente sufre un empeoramiento clínico progresivo y/o un deterioro de los parámetros de función hepática. La encefalopatía hepática en distinto grado se identifica en más de la mitad de los casos; también pueden presentar ascitis y convulsiones. La encefalopatía es menos frecuente en menores de tres años y en la intoxicación por paracetamol.

DIAGNÓSTICO

El proceso diagnóstico debe orientarse a conocer si la situación del paciente es subsidiaria de tratamiento, así como a valorar las posibilidades de evolución favorable con su hígado nativo o la necesidad de trasplante hepático. La orientación diagnóstica del fallo hepático agudo debe realizarse en tres pasos sucesivos:

1. **Confirmación del FHA.** Se basa en la clínica y en las alteraciones de laboratorio. Hay que descartar otras causas de disminución de la actividad de protrombina (coagulopatía de consumo, malabsorción), así como de la encefalopatía. Son signos de alarma las transaminasas muy elevadas, el alargamiento del tiempo de protrombina que no responde a la vitamina K, la ictericia persistente con aumento progresivo de la cifra de bilirrubina, la disminución del tamaño del hígado y la disminución del nivel de conciencia. La disminución brusca de las transaminasas suele implicar mal pronóstico.

2. **Diagnóstico etiológico.** Se basa en una historia clínica detallada (exposición a virus, ingesta de tóxicos o fármacos, antecedentes familiares, consanguinidad paterna, enfermedad extrahepática), una exploración física cuidadosa y en investigaciones complementarias (analítica, técnicas de imagen y ocasionalmente histológicas).
3. **Diagnóstico de las complicaciones asociadas al FHA.**

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Para el diagnóstico etiológico se realizarán las siguientes pruebas complementarias:

- Serología de virus: VHA, VHE, VHB, VHC, VEB, CMV, VIH y otros (parvovirus B19, adenovirus, etc.), ADN-VHB, ARN-VHC.
- Estudio bacteriológico, cultivos de sangre y orina, serología.
- Tóxicos en sangre (niveles paracetamol) y orina.
- Inmunoglobulinas y autoanticuerpos (ANA, antimúsculo liso, anti-LKM).
- Test de Coombs.
- Estudio de metabolopatías: α_1**-antitripsina** (incluyendo fenotipo o genotipo, según disponibilidad) y **enfermedad de Wilson (EW):** ceruloplasmina, cupruria, cupremia. Cocientes FA/BT y AST/ALT. Además, en **lactantes** añadir succinil-acetona en orina. Aminoácidos en sangre y orina. Ácido láctico y equilibrio ácido-base en sangre. Ácidos orgánicos y cuerpos reductores en orina. Galactosa-1-fosfatouridil-transferasa eritrocitaria. Cultivo de fibroblastos. Lipasa ácida lisosomal. Biopsia muscular. Espectrofotómetro de masa (tándem-masa).

Estudio de la función hepática

- Enzimas de necrosis: ALT, AST. Generalmente están muy elevadas, salvo en las metabolopatías. Su disminución brusca puede deberse a "agotamiento" celular (mal pronóstico) o, de forma más lenta, a recuperación.
- Parámetros de colestasis: bilirrubina total y fraccionada. La gammaglutamil transpeptidasa no suele elevarse.
- Coagulación: el alargamiento de tiempo de tromboplastina parcial activada y tiempo de protrombina (TP)/INR es el principal parámetro de seguimiento, no modificándose con la administración de vitamina K. Disminución de factores: V, VII (ambos con vida media corta, son menos influenciados por las infusiones de plasma), AT III, fibrinógeno y otros.
- Disminución de la síntesis de: albúmina, colesterol, glucemia, colinesterasa, urea.
- Amoniemia (disminución de la depuración). Se correlaciona bien con el grado de afectación hepática, pero no con el de la encefalopatía. Cifras de amonio > 150 µM son predictores de hipertensión intracraneal y edema cerebral.

Valoración de la función renal

Filtrado glomerular.

Despistaje infeccioso

Hemocultivo, urocultivo, serologías.

Otras determinaciones

- Hemograma: anemia hemolítica (enfermedad de Wilson) o disminución de series por aplasia medular.
- Estudio ácido-base, electrolitos, fósforo y magnesio.
- Grupo sanguíneo y pruebas cruzadas (transfusiones, posible trasplante).
- Estudio cardiológico y radiografía de tórax. Ecografía abdominal y ecografía-doppler. Descartar lesiones ocupantes de espacio y/o valorar signos de hipertensión portal. La disminución del tamaño hepático en la ecografía es signo de mal pronóstico.
- Biopsia hepática. Aunque su utilidad es limitada y suele estar contraindicada la biopsia por punción debido a la alteración de la coagulación, debemos valorar su realización por acceso transyugular. Los hallazgos histológicos nos pueden ayudar al diagnóstico etiológico y orientarnos sobre el pronóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento del FHA se basa en medidas generales, medidas específicas según la etiología y las complicaciones que aparezcan, y en medidas extraordinarias.

Medidas generales

Es aconsejable monitorizar el estado de conciencia, las constantes vitales (temperatura, frecuencia cardiaca, tensión arterial), frecuencia y patrón respiratorio, saturación arterial transcutánea, presión venosa central, balances y control de diuresis. Se deberán realizar controles analíticos periódicos tal y como se especifica en la Tabla III.

Tratamiento de la encefalopatía hepática

La EH cubre un amplio espectro de gravedad, desde la alteración leve hasta el coma (grado Ia IV, Tabla IV). La evolución de la EH a grado III-IV es un signo de mal pronóstico por el riesgo de edema cerebral e hipertensión intracraneal. La alteración neurológica debido a alteraciones hidroelectrolíticas, descompensaciones metabólicas o inestabilidad hemodinámica puede actuar como factor de confusión para el diagnóstico de la encefalopatía hepática.

Medidas profilácticas

- Evitar los factores desencadenantes, circunstancias agravantes y la sobrecarga de líquidos. Se deben tratar de forma precoz la hipoglucemia y la hipokaliemia.
- Para evitar el sobrecrecimiento bacteriano y la producción de amonio se puede utilizar lactulosa (3,3 g/5 ml; 1-2 ml/kg cada 4-6 horas). Para la descontaminación intestinal se puede añadir rifaximina (dosis 20 mg/kg/día).
- Para la profilaxis de hemorragia digestiva se deben iniciar inhibidores de la bomba de protones (IBP) omeprazol/pantoprazol/esomeprazol (1-2 mg/kg/día v.o. o i.v.), ranitidina (1,5-2 mg/kg/6 h i.v.) o sucralfato (250 mg-1 g/4 h, v.o. o SNG).
- Evitar el uso de sedantes (benzodiacepinas). Si precisa analgesia, utilizar metamizol magnésico. Si es imprescindible la sedación: clormetiazol (bolo de 10 mg/kg, perfusión de 5-10 mg/kg/h) o prometazina (0,1-0,5 mg/kg/dosis cada 4-6 horas).

TABLA III. Control analítico y clínico del paciente pediátrico con FHA.

Estudios iniciales

Analítica	Otros
- TP, INT, bilirrubina (total y directa), proteínas totales, albúmina, amonio, glucosa, AST, ALT, GGT, ferritina - Factores de coagulación - Ionograma - Hemograma - Equilibrio ácido-base	- **EEG** (no es específico, ondas lentas y trifásicas en caso de encefalopatía, útil para el seguimiento) - **Radiografía de tórax**

Frecuencia según clínica de encefalopatía	Grado 0-1 Grado I: trastorno mental leve	Grado II: confusión	Grado III: estupor Grado IV: coma
EEG	Normal o cambios mínimos	Lento generalizado	III: lento anormal IV: ondas delta
Monitorización continua			Constantes vitales
Cada 30 min			Valoración NRL
Cada 60 min		Valoración NRL	
Cada 2 horas	Valoración NRL		
Cada 4 horas		Glucemia	Glucemia
Cada 6 horas	Glucemia		Analítica completa
Cada 8 horas		Analítica completa	
Cada 12 horas	Analítica completa (espaciar a cada 24 horas si estabilidad clínico-analítica)		

**Modificada de Squires JE, McKiernan P, Squires RH. Clin Liver Dis. 2018; 22(4): 773-805.*

- Dieta hipoproteica (0,5-1 g/kg/día) solo en caso de encefalopatía grado I-II. En encefalopatía grado III o IV, dieta absoluta. La nutrición parenteral evita el hipercatabolismo proteico sin aumentar excesivamente los metabolitos nitrogenados. En la nutrición parenteral, utilizar fórmulas con mayor proporción de aminoácidos ramificados (F080). El aporte exógeno de arginina en la nutrición parenteral puede disminuir el amonio. Los lípidos han de aportarse en un 75% como MCT y a 0,5 g/kg/día. Administrar glucosa para mantener la glucemia > 100 mg/dl sin glucosuria.

Tratamiento del edema cerebral/hipertensión intracraneal

El edema cerebral es la causa de muerte más frecuente en el FHA, su presencia exige traslado a un centro con programa de trasplante hepático. Las manifestaciones clínicas solo aparecen con presión intracraneal (PIC) mayor de 30 mmHg y son: hipertensión arterial sistólica mantenida o paroxística, hipertonía, hiperreflexia e hiperventilación central. La tomografía axial computarizada craneal solo es útil en el

TABLA IV. Estadios clínicos y EEG de la encefalopatía hepática.

Estadio	Clínica	EEG
Grado I: trastorno mental leve	Orientación espacial alterada, pródromos cambios en el ritmo del sueño, alteraciones menores de la conciencia o de la motricidad, tremor, alteración del humor o de la conducta (euforia, depresión, irritabilidad, agresividad), trastornos de la alimentación, hiperventilación	Normal o cambios mínimos
Grado II: confusión	Confuso, desorientación, conducta inadecuada, somnolencia letargia/agitación, responde a órdenes, hiperventilación, disartria, asterixis, hipertonía, hiperreflexia, *flapping*	Lento generalizado
Grado III: estupor	Estuporoso, desorientación, dormido casi todo el tiempo pero se despierta con la voz, contesta y obedece órdenes sencillas, responde a estímulos, respuestas incoherentes, temblor intencional, lenguaje inarticulado, Babinsky positivo, *flapping*	Lento anormal
Grado IV: coma	- IVa: responde a estímulos dolorosos, coma, reflejo pupilar y reflejos osteotendinosos presentes, hipotonía - IVb: no responde a estímulos, ausencia de movimientos espontáneos, respiración irregular, pupilas perezosas, posible postura de decorticación o descerebración, coma profundo, no reflejos osteotendinosos ni respuesta pupilar, hipertonía, postura de descerebración, hipo o arreflexia	Ondas delta

diagnóstico del edema cerebral en casos muy avanzados. Son factores de alto riesgo para su desarrollo la encefalopatía grado III-IV y amonio sérico > 200 µM/L.

Medidas profilácticas para evitar aumento de la PIC

- Elevación de la cabecera de la cama 30° y mantener la cabeza semiflexionada para favorecer el drenaje venoso.
- Evitar la sobrecarga de líquidos. Restringir hasta el 50-75% de las necesidades basales.
- Evitar las maniobras que aumentan la PIC: tos, vómitos, maniobras de Valsalva, escalofríos, convulsiones, agitación y restricción de estímulos sensoriales (luz, dolor, aspiraciones traqueales, punciones venosas, enemas).
- Intubación si encefalopatía grado III-IV o Glasgow < 8.
- EEG seriados/continuo o potenciales evocados troncoencefálicos.
- Hipotermia moderada: 35,5°C.

Existe controversia sobre la necesidad de monitorización precoz de la PIC de modo sistemático por medio de un sensor, por ausencia de consenso sobre los objetivos y el riesgo de sangrado e infección. Se aconseja colocar el sensor de PIC en los pacientes con encefalopatía grado III-IV. Según las recomendaciones del *US Acute Liver Failure Group,* antes de la colocación de un dispositivo intracraneal debe realizarse una TAC cerebral y disponer de un estudio de coagulación (previa corrección a colocación de la PIC con factor VII, aunque teniendo en cuenta el riesgo de trombosis). En el FHA pediátrico no se recomienda la medición rutinaria de la PIC por medios invasivos

hasta disponer de estudios controlados que demuestren su superioridad sobre los no invasivos.

El objetivo es mantener la PIC por debajo de 20 mmHg y la presión de perfusión cerebral (presión arterial media menos presión intracraneal) por encima de 50 mmHg. Otros procedimientos alternativos a la monitorización de la PIC son la ecografía-doppler transcraneal, saturación de oxígeno en sangre venosa de la yugular externa o la medición del flujo sanguíneo cerebral mediante técnicas no invasivas.

Medidas terapéuticas

- Restricción hídrica y diuresis forzada con manitol al 20% a 0,5-1 g/kg/día intravenoso. Su administración exige un control de la osmolaridad plasmática. El objetivo es mantener la osmolaridad en 290-320 mOsm/L y mejorar el flujo sanguíneo cerebral por sus efectos sobre la microcirculación. También se puede administrar suero salino hipertónico para mantener natremia entre 145-150 mEq/L, útil sobre todo en casos de hipotensión. Debemos evitar balances positivos. Puede administrarse furosemida en caso de sobrecarga de líquidos o hipoosmolaridad. Deben utilizarse medidas de depuración extrarrenal (hemofiltración) si fracasa el manitol o hay insuficiencia renal.
- Hiperventilación mecánica, mantener una $PaCO_2$ < 30-35 mmHg (la PEEP puede empeorar la perfusión hepática). Intubación y ventilación mecánica si encefalopatía > grado II, o incluso antes si agitación intensa, hipoxia o traslado.
- En el caso de HIC refractaria a los agentes osmóticos (manitol y salino hipertónico) se puede ensayar la hipotermia terapéutica (32°-34°), que ha demostrado su eficacia en adultos.

Otros fármacos

- Flumacenil: mejora transitoriamente el grado de encefalopatía, pero no afecta a la supervivencia del paciente (dosis similares a la intoxicación por benzodiacepinas). Se ha sugerido que la falta de respuesta indica mal pronóstico.
- Prostaglandinas (PGE1): aunque su utilización no ha conseguido demostrar una mayor supervivencia de los pacientes con FHA, parece aumentar la perfusión del sistema porta, con efecto trófico sobre el hepatocito. Se inicia a 0,1-0,2 µg/kg/h, subiendo hasta 0,4-0,6 µg/kg/h en función de la tolerancia hemodinámica.
- N-acetilcisteína: teóricamente mejora la función hemodinámica, pero su uso en FHA de etiología distinta a la intoxicación por paracetamol no ha demostrado mejoría de la supervivencia.

Alteración de la función renal

Si la insuficiencia renal aparece en el momento de inicio del FHA debemos considerar causas tóxicas (paracetamol, hongos, drogas de abuso). El objetivo del tratamiento es mantener un volumen circulante adecuado para preservar la perfusión renal y cerebral. Puede ser una insuficiencia prerrenal con elevación de la creatinina plasmática (deshidratación o hemorragia gastrointestinal), un fracaso renal funcional o síndrome hepatorrenal (volemia normal, sodio en orina < 20 mmol/L, sedimento

normal y oliguria) o una necrosis tubular aguda (sodio en orina > 20 mmol/L, sedimento anormal y oliguria), más infrecuente. La creatinina sérica es el mejor indicador de la función renal, dado que la síntesis hepática de urea está disminuida.

Medidas preventivas

Evitar hipovolemia e hipotensión arterial (disminuye la perfusión renal). Mantener PVC entre 3-8 mmHg y evitar los factores desencadenantes (fármacos nefrotóxicos, diuréticos a altas dosis, paracentesis masiva sin infusión de albúmina, hemorragia gastrointestinal).

Medidas terapéuticas

- Noradrenalina en caso de hipotensión persistente con adecuado volumen intravascular.
- Terlipresina: análogo de la vasopresina utilizado en el síndrome hepatorrenal. Mejora la función circulatoria, con aumento de perfusión renal por vasoconstricción del lecho arterial esplácnico y, secundariamente, supresión de la actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos. Puede utilizarse en niños, aunque no hay estudios específicos en la edad pediátrica. Datos recientes muestran que los análogos de la vasopresina aumentan la perfusión cerebral sin elevar la PIC.
- Medidas de depuración extrarrenal (hemodiálisis, hemofiltración continua o hemoperfusión). Considerar la colocación de soporte hepático artificial MARS (sistema de recirculación de absorbentes moleculares).

Alteración de la coagulación

A pesar de la gravedad de la coagulopatía, es infrecuente el sangrado espontáneo significativo. Además del descenso de los factores procoagulantes, también hay una disminución de los factores anticoagulantes, antitrombina III, proteína C y proteína S. Son signos de mal pronóstico un factor V < 17%, un factor VII < 8% y un INR > 4. Algunos autores sugieren que técnicas como el tromboelastograma podrían ser superiores en la evaluación del riesgo de hemorragia comparado con el TP o INR.

Medidas

- Profilaxis de la hemorragia digestiva alta especificado previamente.
- La administración de plasma solo ha de considerarse en caso de hemorragia activa o procedimientos invasivos. Algunos autores prefieren la administración del factor VII recombinante, que es más eficaz que el plasma y evita riesgos infecciosos.
- Vitamina K, 1 mg/kg/día i.v. (dosis máx. 10 mg/día).
- Concentrado de plaquetas si trombopenia < 50.000/mm^3 si se va a realizar alguna técnica invasiva con riesgo de sangrado.

Alteraciones metabólicas, hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base

Existe hipoglucemia en el 40% de los pacientes debida a la pérdida de masa hepatocitaria. Se observan alteraciones de la homeostasis del sodio prácticamente en todos los pacientes.

Medidas

- Monitorización frecuente de la glucemia. El objetivo es mantener glucemia en 100-150 mg/dl. Hay una disminución de la gluconeogénesis y de las reservas de glucógeno, aumento de las necesidades e hiperinsulinemia por disminución de la depuración hepática, con aumento del catabolismo proteico y liberación de aminoácidos.
- Control frecuente del equilibrio ácido-base e ionograma. Es frecuente la hiponatremia por disminución de la excreción de agua, aumento de la hormona antidiurética, alteración de la bomba Na^+/K^+ o administración de sueros con bajo contenido de sodio. La hipernatremia suele deberse a la infusión de soluciones ricas en sodio y a la utilización de manitol y lactulosa. La hipokaliemia se debe a la utilización excesiva de diuréticos, vómitos o pérdidas a través de la sonda nasogástrica y al hiperaldosteronismo secundario. También son habituales la hipocalcemia, la hipomagnesemia y la hipofosforemia. Es frecuente la alcalosis respiratoria por hiperventilación central. La alcalosis metabólica se relaciona con la hipopotasemia y el uso de diuréticos. La acidosis metabólica es multifactorial y secundaria al fracaso hepático, con aumento de los niveles plasmáticos de ácidos orgánicos, incluyendo el lactato. Debe corregirse con infusión de bicarbonato sódico, ventilación mecánica o diálisis.
- Control del ácido láctico.

Infecciones bacterianas y fúngicas

Los gérmenes más frecuentemente implicados son gérmenes grampositivos, presumiblemente de origen cutáneo (*S. aureus* y *S. epidermidis*), gramnegativos, de origen entérico (*E. coli, Klebsiella*) y hongos (*Candida* spp). Las infecciones más frecuentes son: bacteriemia (20-25%), infecciones del tracto urinario (20-25%) y neumonía (50%). Estas infecciones pueden cursar de forma silente sin los signos clásicos de infección, fiebre o leucocitosis. La indicación de antibióticos profilácticos por vía intravenosa, asociados o no a la descontaminación intestinal, es controvertida, pues no está demostrado que disminuyan la mortalidad y deberían reservarse a los pacientes con encefalopatía de grado III-IV, fallo renal y pacientes incluidos en lista de trasplante.

Medidas

- Cultivos de sangre, orina y otros líquidos biológicos al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Si se sospecha infección, extracción de nuevos cultivos y antibioterapia empírica: cefalosporina de tercera generación o carbapenem (cefotaxima, cefuroxima, aztreonam), vancomicina (o teicoplanina) y fluconazol. Evitar el uso de aminoglucósidos. Posterior modificación de la antibioterapia según gérmenes aislados y sensibilidad.

Alteraciones hemodinámicas y cardiacas

Las complicaciones cardiovasculares se presentan en el 80% de los pacientes pediátricos con FHA. Se caracteriza por un estado circulatorio hiperdinámico, con

gasto cardiaco elevado y disminución de las resistencias periféricas. La combinación de hipotensión, vasodilatación periférica y acidosis metabólica o elevación del lactato son signos de mal pronóstico a corto plazo.

Medidas

- Monitorización de presiones pulmonares y gasto cardiaco con un catéter de Swan-Ganz.
- Balance hídrico riguroso.
- Administración de drogas vasoactivas (dopamina, dobutamina). Evitar los vasoconstrictores, pues empeoran la perfusión tisular. En la hipotensión refractaria a la reposición de volumen están indicados los vasopresores sistémicos (noradrenalina). En caso de no respuesta a la noradrenalina, pueden asociarse vasopresina o terlipresina y se puede considerar la administración de hidrocortisona.

Alteraciones respiratorias

La insuficiencia respiratoria está presente en el 40-60% de los pacientes. Además, la infección pulmonar es relativamente frecuente (*S. aureus,* gramnegativos*, Pseudomonas y Candida*), influyendo varios factores de riesgo: edema pulmonar, intubación, ventilación mecánica y el estado de inmunodeficiencia funcional. No está indicada la profilaxis antibiótica.

Medidas

- Radiografía de tórax al ingreso.
- Gasometría arterial o capilar, como mínimo diaria.
- Evitar la hipoxia y la hipercapnia. Oxígeno en mascarilla o gafas nasales, intubación y ventilación mecánica según evolución de la encefalopatía (grado III) o signos de insuficiencia respiratoria ($PaCO_2$ > 60 mmHg, PaO_2 < 50 mmHg con FiO_2 de 0,5). La intubación precoz no mejora el pronóstico.
- Sonda nasogástrica abierta, para evitar la broncoaspiración.

Medidas específicas

En determinadas etiologías disponemos de tratamientos que deben aplicarse lo más precozmente posible, asociados a las medidas generales ya señaladas:

- Retirada del fármaco o tóxico causante. La n-acetilcisteína puede ser beneficiosa en el fallo hepático agudo por paracetamol.
- Infección vírica.
  - Herpesvirus: aciclovir. En todos los recién nacidos con FHA debe iniciarse inmediatamente tratamiento preventivo con aciclovir a dosis altas (20 mg/kg cada 8 horas, i.v.) dado el mal pronóstico de la infección herpética.
  - Adenovirus, valorar tratamiento con cidofovir.
  - Virus de la hepatitis B: valorar iniciar tratamiento con entecavir o tenofovir y en VHE valorar el tratamiento con ribavirina.
- Metabolopatías. Determinados trastornos metabólicos tienen tratamiento específico:

  - Tirosinemia tipo I: dieta con exclusión de tirosina, fenilalanina y NTBC: 1 mg/kg/día si bilirrubina < 100 µmol/dl. Indicación de trasplante hepático si bilirrubina > 100 µmol/dl o si la actividad de protrombina no aumenta después de 7-10 días de tratamiento.
  - Galactosemia: exclusión total de galactosa y lactosa.
  - Trastornos de la β-oxidación de los ácidos grasos: evitar ayuno prolongado (nutrición enteral nocturna), aportes de hidratos de carbono, bajo aporte de grasa (el tipo depende del trastorno específico) y carnitina. CGD Ib: manosa por vía oral.
  - Intolerancia hereditaria a la fructosa: dieta sin fructosa, sacarosa ni sorbitol.
- Enfermedad hepática aloinmune gestacional: exanguinotransfusión más inmunoglobulina i.v.
- Errores innatos de la síntesis de ácidos biliares. La deficiencia de 4-3-oxoesteroide 5-reductasa responde al tratamiento con ácido cólico (15 mg/kg/día).

Medidas de depuración extrahepáticas

Se han estudiado diversos sistemas de soporte hepático extracorpóreo en niños con FHA. Desafortunadamente, necesarios estudios más amplios aplicando estas medidas en cohortes de pacientes pediátricos, dado que los realizados hasta el momento carecen de potencia suficiente para hacer recomendaciones categóricas. La plasmaféresis y el sistema MARS® son los sistemas con más experiencia hasta el momento.

Trasplante hepático

Es la única medida terapéutica que ha conseguido disminuir la mortalidad de forma significativa. La indicación de trasplante debe tener en cuenta la causa y gravedad del FHA, la probabilidad de recuperación espontánea, la disponibilidad de tratamiento específico que pueda revertir el fallo hepático y la comorbilidad, especialmente el riesgo de daño neurológico permanente. Los parámetros más utilizados como criterios de inclusión en lista de trasplante hepático son la encefalopatía grado III-IV y la coagulopatía (INR > 4 o cuantificación del factor V < 20%), siempre considerando la presencia de otros factores asociados. Existen varios criterios para optimizar la indicación de trasplante del FHA (PELD, *King's College*, LIU), pero todos tienen una utilidad limitada. Existen índices específicos de indicación de trasplante en la intoxicación por paracetamol, EW, tirosinemia, GALD. La principal contraindicación al trasplante es el daño neurológico irreversible y/o el fallo multiorgánico, así como determinadas etiologías.

Los criterios generales de trasplante hepático urgente en el FHA son:

- Aumento progresivo de la bilirrubina y descenso de la actividad de protrombina con independencia del grado de encefalopatía.
- Encefalopatía grado III o IV.
- Empeoramiento de la encefalopatía después de una mejoría inicial.
- En el FH subfulminante o subagudo, encefalopatía grado II sin mejoría tras 72 horas.
- Etiología del FHA (p. ej., intoxicación por hongos, FHA fulminante en el Wilson).
- Tiempo de protrombina > 20 segundos. Factor V < 20%.

RESUMEN

- Identificación rápida de la insuficiencia hepática aguda grave: coagulopatía y/o encefalopatía.
- Traslado a un centro con cuidados intensivos pediátricos y programa activo de trasplante hepático. Comprobar que las condiciones de traslado no deterioren al paciente.
- Realizar estudio diagnóstico etiológico exhaustivo. Priorizar causas con tratamiento específico o que contraindiquen trasplante.
- Iniciar el tratamiento con medidas generales de soporte:
  - Monitorización de constantes y presión venosa central, glucemia, gasometría e iones y equilibrio ácido-base, función hepática y coagulación, función renal y hemograma.
  - Elevación de la cabecera de la cama. Mantener la cabeza semiflexionada.
  - Evitar los estímulos sensoriales y, si hay agitación psicomotora, sedación con intubación.
  - Balance hídrico. Evitar la hipervolemia. Colocación de catéter de Swan-Ganz.
  - Sucralfato, preferiblemente, o anti-H2 o inhibidores de la bomba de protones (IBP) como profilaxis de la hemorragia gastrointestinal.
  - Plasma fresco o derivados solo en caso de hemorragia o procedimientos invasivos.
  - Prevención de la encefalopatía hepática: lactulosa o lactitol. Restricción proteica (1 g/kg/día) en caso de encefalopatía II; dieta absoluta si el grado de encefalopatía es mayor.
  - Prevención del edema cerebral.
  - Profilaxis de la infección: descontaminación intestinal, antibioterapia intravenosa y profilaxis antifúngica.
- Tratamiento del edema cerebral: manitol (0,5 g/kg/6 h). Suero salino hipertónico. Hiperventilación mecánica (mantener $PaCO_2$ < 35 mmHg). Medidas de depuración extrarrenal. Inducción de coma barbitúrico. Colocación de un sensor de presión intracraneal si encefalopatía grado III-IV.
- Evitar la hipovolemia, hipotensión y los fármacos nefrotóxicos. Si insuficiencia renal, medidas de depuración extrarrenal (hemodiafiltración).
- Despistaje infeccioso. Antibioterapia empírica si se sospecha infección. Modificación de los antibióticos según los gérmenes aislados y antibiograma.
- Si no existe recuperación y los índices pronósticos indican mala evolución, establecer precozmente la indicación de trasplante e incluirlo en lista de espera con urgencia 0, antes de que aparezcan contraindicaciones absolutas al trasplante o encefalopatía grado IV.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso EM, Horslen SP, Behrens EM, Doo E. Pediatric acute liver failure of undetermined cause: A Research Workshop. Hepatology. 2017; 65(3): 1026-37.
- Dhawan A, Chaijitraruch N, Fitzpatrick E, Bansal S, Filippi C, Lehec SC, et al. Alginate microencapsulated human hepatocytes for the treatment of acute liver failure in children. J Hepatol. 2020; 72(5): 877-84.

- Dias Costa F, Moinho R, Ferreira S, García P, Diogo L, Gonçalves I, et al. Fallo hepático agudo asociado a enfermedades metabólicas hereditarias en niños pequeños. An Pediatr (Barc). 2018; 88(2): 69-74.
- Lu BR, Zhang S, Narkewicz MR, Belle SH, Squires RH; the Liver Injury Unit Scoring System to Predict Survival in a Multinational Study of Pediatric Acute Liver Failure. J Pediatr. 2013; 162: 1010-6.
- Lutfi R, Abulebda K, Nitu ME, Molleston JP, Bozic MA, Subbarao G. Intensive care management of pediatric acute liver failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 64(5): 660-70.
  En esta revisión se discuten los enfoques clínicos prácticos para el cuidado de niños críticos con insuficiencia hepática aguda, se discuten con un enfoque específico por órganos. También se revisan los procesos fisiopatológicos subyacentes, las principales áreas de incertidumbre y los enfoques para el manejo de cuidados críticos de la insuficiencia hepática aguda pediátrica.
- Mendizábal M, Dip M, Demirdjian E, Lauferman L, López S, Minetto J, et al. Changing etiologies and prognostic factors in pediatric acute liver failure. Liver Transpl. 2020; 26(2): 268-75.
- Narkewicz MR, Horslen S, Belle SH, Rudnick DA, Ng VL, Rosenthal P, et al. Prevalence and significance of autoantibodies in children with acute liver failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 64(2): 210-7.
- Squires JE, McKiernan P, Squires RH. Acute liver failure: An update. Clin Liver Dis. 2018; 22(4): 773-805.
  Revisión muy completa analizando el manejo general y etiológico del fallo hepático agudo en pediatría. La utilización de numerosas tablas hace comprensible y organizada la lectura.
- Sundaram SS, Alonso EM, Narkewicz MR, Zhang S, Squires RH, PALFSG. Characterization and outcomes of young infants with acute liver failure. J Pediatr. 2011; 159: 813-8.
  El artículo analiza a los pacientes menores de 90 días incluidos en el registro del PALFSG. Evalúa la etiología y la supervivencia con o sin trasplante. Señala las características especiales del FHA en el lactante pequeño, que la supervivencia espontánea es mejor de lo esperado y que el trasplante es una opción terapéutica adecuada.
- Taylor SA, Whitington PF. Neonatal acute liver failure. Liver Transpl. 2016; 22: 677-85.

Enfermedad fibroquística 42

J. Jiménez Gómez, M. Rodríguez Salas

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades fibroquísticas hepatorrenales (EFQHR) son un conjunto de trastornos monogénicos en la mayoría de los casos autosómicos recesivos, caracterizados por el desarrollo anormal en el sistema portobiliar junto a una degeneración fibroquística renal. Son unas de las enfermedades hereditarias más frecuentes y cuya edad de presentación más común se inicia bien en el periodo neonatal o más adelante en la edad pediátrica.

En un conjunto más amplio, estos trastornos son denominados ciliopatías debido a una alteración en los cilios primarios, que son organelas microtubulares situadas en las superficies celulares, tanto en el epitelio renal como biliar, y a nivel de otros órganos como el epitelio respiratorio, retiniano o pancreático. Estas organelas, presentes en el epitelio tubular renal y en el colangiocito, no tienen función motriz y funcionan como transductores de señal entre los espacios intra y extracelular, y también poseen ciertas funciones en la morfogénesis y homeostasis. A nivel del colangiocito es un mecanorreceptor, quimiorreceptor y osmorreceptor que regula la formación de la bilis. De esta forma, tanto las alteraciones estructurales o funcionales en el cilio primario se conocen como ciliopatías, que se manifiestan como las EFQHR. En varios trabajos recientes puntualizan sobre su carácter de enfermedades multisistémicas, a veces acompañadas de malformaciones del sistema nervioso central, defectos esqueléticos, degeneración retiniana u obesidad.

La alteración en el cilio primario que da lugar a un epitelio biliar o tubular renal anormal es debida a una producción anormal de las proteínas denominadas fibrocistina, policistina y nefrocistina, siendo la primera la encargada del proceso de remodelación de la placa ductal.

Las policistinas 1 y 2 (PC1 y PC2) forman un complejo funcional, actuando como canal del calcio trasmembrana. El calcio intracelular es importante para mantener importantes procesos celulares tales como la proliferación celular, la expresión de ciertos genes, la diferenciación celular o la apoptosis. Así, una mutación de estas proteínas altera esta señalización, produciéndose un descenso del calcio intracelular y un aumento del AMPc, un segundo mensajero intracelular que promueve la cistogénesis. Estos cambios se traducen histológicamente en una proliferación de los colangiocitos y depósito anormal de matriz extracelular.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD FIBROQUÍSTICA HEPÁTICA

Las enfermedades fibroquísticas hepáticas comparten la presencia de una alteración en el desarrollo de la placa ductal biliar en diferentes estadios, por lo que es importante conocer la embriogénesis de la vía biliar.

La vía biliar deriva del endodermo, a partir de un divertículo hepático que se origina en la cara ventral del intestino anterior y que será lo que en la vida adulta dará lugar

al duodeno. Así, este divertículo hepático en su parte más craneal da lugar a la vía biliar intrahepática y el conducto hepático común, y su parte más caudal da lugar a la vía biliar extrahepática. De forma microscópica, la vía biliar se desarrolla a partir de lo que se denomina placa ductal, que es una capa de células cilíndricas (hepatoblastos) que rodea a la vía portal que se forma entre la sexta y séptima semana de gestación. Posteriormente se produce la duplicación de esta línea de células que forman una doble capa, la cual se dilata hasta formar una estructura tubular, el ducto biliar primitivo. La involución parcial y remodelación de la placa ductal en la 11ª semana de gestación da lugar a los conductos biliares definitivos, que terminan de desarrollarse en el primer mes de vida posnatal.

Las alteraciones en el proceso de remodelación e involución de la placa ductal da lugar a malformaciones debido a la persistencia de estructuras ductales embrionarias. Así, dependiendo del momento de la alteración en el desarrollo de la placa ductal en el que se produzca y la localización de la vía biliar afectada, se clasifican en distintas entidades, como fibrosis hepática congénita (FHC)/síndrome de Caroli (SC)/enfermedad de Caroli, enfermedad poliquística renal autosómica dominante, hamartomas biliares o enfermedad de Von Meyenburg. Todas ellas presentan unas características comunes: una anomalía genética subyacente y una asociación a enfermedades renales en menor o en mayor medida. A pesar de haberse identificado algunos genes, los mecanismos patogénicos aún están poco explicados. Tampoco conocemos bien los factores moduladores de la expresión fenotípica de cada tipo de este grupo de enfermedades.

En este capítulo nos centraremos en las enfermedades fibroquísticas más frecuentes en la edad pediátrica, fijándonos en las que tienen mayor trascendencia en la afectación hepática, pero también abordaremos, de forma más resumida, otras enfermedades cuya aparición suele retrasarse a la edad adulta, como son la poliquistosis renal autosómica dominante (ADPKD), que pertenece al grupo anteriormente referido de las ciliopatías, y a la enfermedad poliquística autosómica dominante (PCLD). Estas enfermedades se engloban en la llamada enfermedad poliquística del hígado (PLD), término que solo hace referencia a enfermedades del desarrollo estructural del árbol biliar de aparición en el adulto.

Otros procesos como la enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ARPKD), propia de la infancia y causada también por mutaciones del gen (*PKHD1*), tiene hasta un 45% de afectación del hígado, aunque la gravedad en los dos órganos no siempre va correlacionada. Puede desarrollarse hipertensión portal en hasta un 47% y colangitis, pero generalmente la función sintética es respetada hasta edades más avanzadas de los pacientes. Es habitual el hallazgo en edad adulta de linfopenia, alteración heterogénea del parénquima hepático y esplenomegalia. Un estudio realizado en adultos con seguimiento longitudinal sugiere que pueda existir un fenotipo hepático por variantes del PKHD1 en el que puedan predominar la afectación hepática sobre la renal. En edades avanzadas estos pacientes con afectación hepática tienen un riesgo aumentado de colangiocarcinoma. Si es necesario realizar trasplante de los dos órganos hay que tener en consideración que la realización del trasplante simultáneo proporciona una ventaja inmunológica sobre hacerlo secuencialmente o renal en solitario.

Por otro lado, la enfermedad renal poliquística autosómica dominante ADPKD, de herencia dominante, puede también asociarse a quistes hepáticos, aunque es poco frecuente su presentación en edades pediátricas. Puede influenciarse el tamaño de los quistes por hormonas, por lo que los quistes pueden crecer en mujeres en edades adultas.

FIBROSIS HEPÁTICA CONGÉNITA

Concepto

El término de fibrosis hepática congénita (FHC) fue acuñado por primera vez en 1961 por Kerr et al, siendo una causa importante de hepatoesplenomegalia e hipertensión portal en niños y adultos jóvenes.

Se trata de un trastorno en el desarrollo del sistema portobiliar debido a la malformación de la placa ductal (MPD). Histológicamente se caracteriza por la presencia de tejido fibroconectivo periportal acompañado por la proliferación y persistencia de conductos biliares irregulares interlobulillares. La arquitectura lobulillar del hígado, así como su función hepatocelular, se encuentra preservada. Es conocido que el desarrollo de los ductos biliares y la vasculatura venosa están ligados, y la malformación ductal se asocia también a malformación de los vasos portales, que se encuentran demasiado pequeños y ramificados. Microscópicamente se observan ramas venosas hipoplásicas e incluso obliteradas. Estos hallazgos se han relacionado con la presencia de hasta un 50% de trasformación cavernomatosa de la vena porta en la FHC, por lo que se considera un componente más de esta entidad.

La MPD da lugar a diferentes anomalías según la localización de la alteración en el árbol biliar:

- FHC aislada sin dilataciones quísticas macroscópicas asociadas.
- FHC asociada a dilataciones quísticas de los conductos biliares intrahepáticos, se denomina síndrome de Caroli (SC).
- Dilataciones quísticas saculares o fusiformes de los conductos biliares intrahepáticos de mayor tamaño o proximales sin fibrosis es denominada enfermedad de Caroli (EC), que es mucho más rara que el SC. Dado que SC/EC pueden coexistir en diferentes miembros de una misma familia, ambas entidades probablemente representan un espectro continuo de la misma entidad nosológica.

Habitualmente, FHC se presenta junto a otras ciliopatías que tienen implicación renal, refiriéndose en conjunto como enfermedades fibroquísticas hepatorrenales (EFQHR). Dicho conjunto normalmente se ha clasificado según fenotipo, pero en un futuro su clasificación genética será diferente debido a la superposición fenotípica y genética de estas enfermedades (Tabla I).

Manifestaciones clínicas

El inicio y la gravedad de la sintomatología son variables, aunque suele aparecer en la infancia o en adultos jóvenes. La presentación clínica de la FHC incluye la presencia de aumento de tamaño y consistencia hepática, junto a una función hepática más o menos conservada e hipertensión portal, que es la presentación clínica más

TABLA I. Clasificación fenotípica de ciliopatías asociadas a FHC/síndrome de Caroli.

	Fenotipo								
Enfermedad	Retina	Retraso mental	Cerebral	Cardiaco	Pulmonar	Páncreas	Hígado	Riñón	Otras
Poliquistosis renal autosómica recesiva							X	X	
Poliquistosis renal autosómica dominante							X	X	
Nefronoptisis	X	X		X	X	X	X	X	Situs inverso
Meckel-Gruber	X		X		X		X	X	Polidactilia Esterilidad Situs inverso
Bardet-Biedl	X	X					X		Polidactilia Esterilidad Situs inverso
Síndrome Jeune							X		Defecto torácico
Síndrome Coach	X		X				X		
Síndrome Joubert	X	X	X					X	Polidactilia Esterilidad Situs inverso
S. orofacial digital			X				X	X	Orofacial
S. Ivermark o displasia renal hepatopancreática				X		X	X	X	
S. Ellis van Creveld				X					Torácico
S. Alstrom	X			X			X	X	
Amaurosis congénita de Leber	X	x							
S. Senior Loken	X						X	X	
S. Mainzer Saldino	X		X				X	X	

frecuente, y como consecuencia da lugar a esplenomegalia, hiperesplenismo y varices gastroesofágicas. En una revisión realizada sobre 211 artículos por Srinath en 2015, la hipertensión portal estaba presente en la gran mayoría de los pacientes con FHC, con una edad media de diagnóstico de 12 años. Aunque todos los individuos afectos de FHC tendrían MPD al nacimiento, la hiperecogenicidad y esplenomegalia pueden no ser detectadas en la primera infancia debido a que la fibrosis portal e hipertensión portal se desarrollan progresivamente con la edad. El desarrollo de ascitis es poco frecuente y puede ser la primera evidencia de trombosis de la vena porta. La hipertensión portopulmonar y la presencia de *shunt* vasculares en el parénquima pulmonar (síndrome hepatopulmonar), ambas complicaciones asociadas a la hipertensión portal, pueden verse excepcionalmente.

En las variantes SC/EC pueden presentar episodios de colangitis, segundo cuadro clínico en frecuencia y en algunas series la causa más habitual de mortalidad, o colestasis, que pueden evolucionar a enfermedad hepática crónica terminal, aumentando en un 5-10% la incidencia de colangiocarcinoma en estos pacientes, de aparición generalmente por encima de los 40 años. La incidencia de colangiocarcinoma nos plantea la posible utilidad del *screening*, tanto radiológico o bioquímico, que por otro lado no son lo suficientemente sensibles ni específicos para ser efectivos. Por otro lado, dados los pocos casos publicados en población infantil no puede ser recomendado como rutina. La severidad y progresión de la FHC junto a sus complicaciones varía enormemente incluso en miembros de la misma familia (Tabla II).

Diagnóstico

En la exploración se puede detectar un hígado de consistencia firme y en las pruebas de laboratorio puede aparecer leve aumento de las enzimas hepáticas, y en caso de que predomine la clínica de colestasis, aumento de la bilirrubina y GGT. Otros hallazgos indirectos son las citopenias secundarias a hiperesplenismo o alteraciones de la función renal.

El diagnóstico de sospecha tanto de FHC como SC/EC se realiza cuando en la **ecografía abdominal** se detecta un parénquima heterogéneo con zonas hiperecóicas sugestivas de fibrosis, siendo típico el aumento del lóbulo hepático izquierdo, especialmente el segmento lateral izquierdo y caudado. Puede asociarse esplenomegalia como signo de hipertensión portal, así como alteraciones renales si existe asociación con ellas. Además, en SC/EC se visualizan dilataciones saculares o fusiformes de los conductos biliares intrahepáticos, con lesiones quísticas o sólidas como serían nódulos de regeneración, también un "refuerzo" periportal y, ocasionalmente, cálculos biliares.

La **colangiorresonancia magnética nuclear** presenta similares hallazgos, incluidas las alteraciones renales si están presentes, de forma que muchos de los pacientes que presentan alteraciones renales asociadas deben someterse a una evaluación renal y viceversa. Asimismo, la RMN cerebral puede ser una herramienta importante para identificar los síndromes asociados.

La **biopsia hepática** se considera el *gold standard* para el diagnóstico, detectando las características malformaciones asociadas a MPD como abundantes y anormales conductos biliares en los tractos portales causados por un exceso de ducto biliar

TABLA II. Presentación clínica de FHC.

Manifestación clínica	Frecuencia	Signos y síntomas	Laboratorio
Hipertensión portal (HP)	Más frecuente	Hepatomegalia firme Esplenomegalia Sangrado	Función hepática normal Trombocitopenia Tiempo de protrombina normal Amonio normal
Dilatación quística biliar Colangitis	Segunda mayor frecuencia	Dolor abdominal Prurito. Colangitis recurrente	Colestasis crónica
Combinación de HP y colangitis	Rara		
Enfermedad latente	Rara	Hepatomegalia aislada	

embrionario con su configuración primitiva, a menudo descrita de forma incorrecta como proliferación ductal; fibrosis periportal sin inflamación, bandas de fibrosis portoportales (no se dirigen desde el tracto portal hacia la vena central, lo cual es típico de la cirrosis). A diferencia de la cirrosis, la morfología de los hepatocitos de los lobulillos está respetada; múltiples hamartromas billares ductales (complejos de Von Meyenburg) dentro de un estroma fibrótico junto con bilis espesa en la luz de algunos conductos biliares. Otro hallazgo que puede encontrarse es la hipoplasia de las ramificaciones portales en asociación de aumento importante de las ramificaciones arteriales. Ocasionalmente la biopsia hepática no es necesaria en muchos individuos debido a su asociación con enfermedad fibroquística renal, ya que el diagnóstico se puede establecer con hallazgos clínicos. El diagnóstico diferencial de esta entidad queda reflejado en la Tabla III.

Tratamiento

No hay un tratamiento específico para la FHC o ciliopatía en general, la eficacia del tratamiento fibrinolítico está muy cuestionada, ya que los resultados no han sido los esperados tras los prometedores estudios en experimentación animal. En estos estudios la colchicina inhibía la síntesis de colágeno y la fibrosis. Tampoco hay evidencia de eficacia clara de los inhibidores de receptor de Angiotensina II o de la pirfenidona hasta el momento.

En general, el tratamiento es sintomático, dependiendo de las complicaciones de la hipertensión portal y los cuadros de colangitis. El único tratamiento definitivo es el trasplante hepático; sin embargo, su indicación y momento de inclusión en lista activa varía respecto a otras hepatopatías, ya que es poco frecuente la rápida progresión de la insuficiencia hepática.

La mayoría de los pacientes con FHC con hemorragia recurrente por varices esofagogástricas no tienen un deterioro significativo de la función hepática, aunque sí de su función renal, y esto puede complicar la realización de *shunt*s portosistémicos, aunque

TABLA III. Diagnóstico diferencial de FHC.	
Cirrosis	Puede confundirse por la fibrosis extensa en biopsia e HP como clínica FHC; se encuentra preservada la función sintética La cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria no frecuentes en edad pediátrica, cursando con elevación de enzima y signos distintivos en pruebas de imagen (no dilataciones, sino estenosis y dilataciones vía biliar a modo de cuentas de rosario)
Hipertensión portal no cirrótica	Distinción difícil basada en historia clínica, exploración, laboratorio e imagen Etiología: prehepático (trombosis portal), intrahepática, poshepática (fallo cardiaco derecho) Es necesaria la biopsia hepática
Quistes hepáticos	Variante benigna de la normalidad e incrementan con la edad
Enfermedad hepática maligna	La presencia de complejos de hamartromas de Von Meyenburg pueden ser mal diagnosticados como cistoadenoma o cistoadenocarcinoma
Trastorno glicosilación tipo Ib	FHC asociada a diarrea, fallo de medro, hipoglucemia y enteropatía pierdeproteínas sugieren este trastorno, que debe confirmarse con estudio metabólico específico

no están siempre contraindicados. Así, el trasplante hepático estaría indicado en los casos de fracaso en el manejo de la hipertensión portal y en los cuadros recurrentes de colangitis que no responden a un manejo más conservador. Se estima que el 7% de los casos de ADPKD neonatal que sobreviven requieren trasplante hepático en el futuro.

Aunque la evolución renal y hepática suelen avanzar de forma independiente, en caso de afectación importante de la función renal con probable necesidad de trasplante en el futuro cercano, se podría considerar el trasplante combinado, evaluando cuidadosamente los riesgos y beneficios en cada caso.

Taner reportó que el trasplante simultáneo hígado-riñón se asociaba a menor daño aloinmune mediado por anticuerpos celulares en el riñón trasplantado.

El hígado de heterocigotos portadores de mutación del gen es aceptable para ser donante vivo relacionado de hígado, y es dudoso que afecte a la supervivencia de los receptores.

ENFERMEDADES FIBROQUÍSTICAS ASOCIADAS A FIBROSIS HEPÁTICA CONGÉNITA

Poliquistosis renal autosómica recesiva (ARPKD)

Es una de las ciliopatías más frecuentes en la infancia que causa enfermedad renal crónica, cuya incidencia estimada es de 1/20.000 recién nacidos, afectando a todos los grupos étnicos sin predominio de sexo. Se caracteriza por degeneración quística renal junto a MPD que da lugar a fibrosis hepática congénita.

Dicho trastorno se produce por mutaciones en el gen *PKHD1* localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21), de manera que las diferentes expresiones fenotípicas

TABLA IV. Manifestaciones clínicas de la ARPKD.

	Edad de presentación	Clínica	Afectación hepática	Pronóstico
Perinatal	Nacimiento	Enorme nefromegalia	Mínima	Muerte neonatal
Neonatal	1 mes	Nefromegalia grande	Mínima	IR precoz
Infantil	3-6 meses	Nefromegalia y hepatomegalia	Moderada	IR y fibrosis hepática progresiva
Juvenil	> 1 año	Hepatoesplenomegalia	Grave	Fibrosis hepática e IR tardía

IR: insuficiencia renal.

de la enfermedad se deben a distintas mutaciones en este gen, describiendo hasta 750 mutaciones patológicas en la actualidad. La mayoría de las mutaciones descritas son missense y en el 40% se produce truncación de la proteína codificada, siendo estas últimas las mutaciones que dan lugar al fenotipo más severo de la enfermedad y, por tanto, origina la muerte neonatal. Parece que hay una clara relación genotipo-fenotipo, aunque también hay variabilidad intrafamiliar. La proteína codificada por dicho gen se denomina fibrocistina, que se expresa de forma mayoritaria en los túbulos colectores y el epitelio ductal del hígado y páncreas. Las funciones específicas de la fibrocistina no están aún completamente definidas, pero forman un complejo junto a la policistina-2, que actúan como receptor y cuyo papel es primordial en la regulación de la proliferación, adhesión y repulsión celular del desarrollo de los túbulos colectores y vía biliar. Los fibroblastos portales parecen el principal precursor de la fibrosis y su interacción con los colangiocitos lleva a la progresión de la fibrosis hepática.

Clásicamente se han establecido distintos subtipos de la enfermedad según la edad de presentación y severidad del cuadro: perinatal, neonatal y juvenil. Las características clínicas relevantes de cada subtipo se encuentran resumidas en la Tabla IV.

La mayoría de los pacientes son diagnosticados intraútero o al nacimiento, detectándose riñones grandes hiperecoicos y oligohidramnios. En aquellos pacientes con afectación severa neonatal presentan un fenotipo Potter, con malformaciones en miembros y columna, facies característica, uremia, hipertensión e hipoplasia pulmonar crítica que es incompatible con la vida. Así, la función renal a menudo se encuentra comprometida, pero es una causa poco frecuente de mortalidad neonatal. Los individuos que superan el primer mes de vida tienen una tasa de supervivencia en el primer año del 92-95%, según la literatura.

Durante la infancia, en torno a los 3-6 meses, el cuadro clínico derivado de la afectación renal es la que predomina, con desarrollo de hipertensión arterial, nefromegalia, hepatoesplenomegalia e hipertensión portal. Pueden presentar hiponatremia debido a un defecto de concentración renal.

En el periodo juvenil existe un subgrupo de pacientes con fenotipo de predominio hepático, con manifestaciones renales escasas o incluso ausentes. Por tanto, se caracteriza por el desarrollo de hipertensión portal y hepatoesplenomegalia cuya progresión y severidad es muy variable.

Los pacientes con hipertensión portal en el contexto de ARPKD presentan datos de hiperesplenismo, varices gastroesofágicas y hepatoesplenomegalia. La función hepática suele estar conservada, por lo que el desarrollo de encefalopatía y ascitis son excepcionales, así como el síndrome hepatopulmonar. Las colangitis ascendentes en aquellos pacientes que asocian SC pueden dar lugar a sepsis, siendo causa de muerte por fallo hepático fulminante, circunstancia acontecida en algunos pacientes tras trasplante renal aislado. El 2% de los pacientes pueden desarrollar colangiocarcinoma, fundamentalmente aquellos individuos con SC, siendo una complicación tardía que aparece en torno a los 60 años.

Otras características clínicas son infecciones del tracto urinario, aneurismas intracraneales muy excepcionalmente, retraso del crecimiento cuyo mecanismo no está bien determinado, así como cierto grupo de pacientes poseen ciertos rasgos de disfunción neurocognitiva cuyo mecanismo fisiopatológico tampoco se encuentra bien establecido.

El **diagnóstico ecográfico** puede realizarse de forma prenatal, visualizando riñones aumentados de tamaño e hiperecogénicos debido a la pérdida de diferenciación corticomedular con algunos quistes, oligohidramnios cuya presencia no se asocia siempre a la severidad de la enfermedad o grado de insuficiencia pulmonar al nacimiento. Los hallazgos ecográficos prenatales normales no excluyen la enfermedad en el feto de riesgo, ya que las alteraciones pueden pasar desapercibidas hasta el segundo trimestre o incluso al nacimiento.

Tras el nacimiento la ecografía muestra un tamaño renal aumentado que alcanza su máximo a la edad de 1-2 años, que posteriormente se estabiliza a los cinco años, incrementándose progresivamente la hiperecogenicidad medular renal y dilataciones quísticas junto a ectasia piélica o calcificaciones, detectadas estas últimas en un 25-50% de los pacientes. Respecto al hígado, es típico el aumento del lóbulo hepático izquierdo con hiperecogenicidad, junto con la presencia o no de quistes. Puede asociarse esplenomegalia como signo de hipertensión portal, así como el doppler puede mostrar alteraciones secundarias. Se debe reseñar que tanto la ecogenicidad hepática como los datos de hipertensión portal pueden ser inexistentes en el periodo infantil, ya que estas van a progresar con el tiempo. No obstante, como método de evaluación de la vía biliar, la **colangio-RMN** es muy valiosa de cara a intervenciones terapéuticas futuras en esos pacientes.

La **biopsia hepática** es el *gold standard* para el diagnóstico, que va a demostrar lesiones de MPD reseñadas anteriormente en el apartado de diagnóstico de FHC. Su indicación en muchos de los casos es relativa debido a que el diagnóstico puede establecerse de forma clínica. Así, el diagnóstico de ARKPD puede realizarse con la evidencia histopatológica o ecográfica de riñones grandes e hiperecogénicos, con pérdida de diferenciación corticomedlar junto a los siguientes datos: ARKPD, FHC o SC confirmada en hermano; fibrosis biliar clínica o histológica, ausencia ecográfica de quistes renales paternos mayores de 30 años (diagnóstico diferencial con enfermedad poliquística autosómica dominante), consanguinidad de los padres.

El manejo de estos pacientes debe ir dirigido a paliar las complicaciones surgidas de la enfermedad. En los casos más severos se han intentado realizar intervenciones prenatales con altas tasas de mortalidad. El manejo posnatal debe ir encaminado al control de

la hipertensión sistémica, así como la insuficiencia renal crónica. Intentaremos realizar una reseña más amplia en cuanto a las complicaciones que conciernen el ámbito hepático en estos individuos desarrollando la **hipertensión portal y colangitis ascendentes.**

Respecto a la **hipertensión portal (HP),** debe realizarse una monitorización clínica y analítica cada 3-6 meses junto a un seguimiento ecográfico doppler de forma anual o bianual según la severidad. La evaluación de la HP siempre debe volver a realizarse previa a la indicación de trasplante renal. En cuanto al manejo y seguimiento de las varices gastroesofágicas se debe plantear inicialmente la realización de endoscopia digestiva alta y ante su detección iniciar prevención primaria mediante el uso de betabloqueantes no selectivos (propranolol a dosis de 1-1,5 mg/kg repartido en tres dosis para obtener una disminución del 25% de la frecuencia cardiaca). La prevención secundaria, ante la presencia de un primer episodio de sangrado digestivo por varices, consiste en el tratamiento endoscópico de las varices bien mediante esclerosis/*banding*, según la indicación más adecuada en cada caso, con la adición del tratamiento betabloqueante.

En aquellos pacientes en los que se produce una recidiva del sangrado debe considerarse la realización de *shunt* portosistémico quirúrgico antes que la realización de una segunda intervención endoscópica. La modalidad del *shunt* quirúrgico debe ser valorada especialmente en aquellos pacientes con futuras indicaciones de trasplante hepático/renal debido a un posible empeoramiento en la función renal. La esplenectomía puede considerase en algunos casos seleccionados, teniendo en cuenta posteriormente la necesidad de la vacunación contra neumococo y meningoco junto a la profilaxis antibiótica indefinida.

La indicación de colocación de TIPS (*shunt* transyugular portosistémico intrahepático con stent) puede ser una opción transitoria en aquellos pacientes con sangrado incontrolable como puente hacia el trasplante hepático. Su indicación siempre debe ser urgente, ya que como terapia a largo plazo no está considerada debido a la alta tasa de oclusión del dispositivo y porque el contraste empleado en la intervención es nefrotóxico, aspecto a tener en cuenta debido a la condición renal especial de estos individuos.

En la literatura se ha descrito aparición de hepatoblastoma, pero no se ha establecido claramente su predisposición.

Las **colangitis ascendentes** deben recibir tratamiento agresivo, estableciendo profilaxis posterior con trimetropin-sulfametoxazol (4 mg/kg/día cada 12 horas) o ciprofloxacino (10 mg/kg/12 horas) en aquellos individuos que han presentado un primer episodio durante 6-12 meses, o en aquellos que van a someterse a trasplante renal durante 4-12 semanas. Si los episodios de colangitis recidivan se debe considerar la indicación de trasplante hepático o hepatorrenal si la función renal está comprometida. El tratamiento adyuvante con ácido ursodeoxicólico (10 mg/kg/día en 2-3 tomas) se indica de forma indefinida en pacientes con dilatación de la vía biliar.

La indicación de trasplante renal se plantea en un alto porcentaje de pacientes afectos por ARPKD. La indicación de trasplante hepático, combinado hepatorrenal o secuencial, se considera en un subgrupo pequeño de pacientes debido a grandes complicaciones de HP o colangitis de repetición.

Otras enfermedades asociadas a FHC cuyas características más notables se encuentran resumidas en la Tabla V.

TABLA V. Otras enfermedades asociadas a FHC.

Nefronoptisis juvenil (NPHP)	Genética: NPHP1-9 (cromosoma 2q13). Alteración nefrocistina Clínica: enfermedad túbulointersticial renal (poliuria, polidipsia, anemia, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica 5-10 años). Afectación del sistema nervioso central y/o ocular ocasionalmente Pronóstico: 5-10% etiología de insuficiencia renal crónica infantil
S. Joubert	Genética: heterogénea. Seis genes identificados Clínica: malformaciones tronco y cerebelo (ataxia troncal y retraso motor), alteraciones severas cognitivas. Alteraciones oculares (distrofia retiniana), FHC, hamartomas orales y anomalías endocrinas Síndromes relacionados: - COACH (hipoplasia vermis cerebeloso, oligofrenia, ataxia, coloboma y FH) - SENIOR LOKEN: nefronoptisis, degeneración retiniana
S. Meckel-Gruber (MKS)	Genética: autosómica recesiva. Heterogénea con solapamiento con S. Joubert y Bardet-Biedl Clínica: perinatal, letal. Polidactalia, encefalocele, hepatoesplenomegalia y lesión renal
S. Bardet-Biedl (BBS)	Clínica: obesidad troncular, distrofia conos-bastones, polidactilia posaxial, alteración cognitiva, hipogonadismo hipogonadotropo masculino, malformaciones genitourinarias complejas en mujeres y disfunción renal. Ceguera nocturna progresiva
S. Ellis-Van Creveld	Clínica: crecimiento óseo anormal. Cardiopatía congénita (defecto septal auriculoventricular), polidactilia posaxial, distrofia uñas y dientes y degeneración retiniana
S. orofacial digital tipo 1 (OFD1)	Genética: herencia ligada al cromosoma X Clínica: anomalías orales (lengua lobulada, hamartromas o lipomas, paladar hendido, hipodontia), faciales (hipetelorismo, hipoplasia nariz, labio superior, micrognatia), digital (braquidactilia, sindactilia, clinodactilia 5º dedo, polidactilia pre o posaxial), cerebrales, riñón poliquístico
Enfermedad medular quística renal	Genética: autosómica dominante (MCKD1 cromosoma 1q21). Adultos. (MCKD2 cr.16p12 juvenil)
Distrofia torácica asfixiante de Jeune	Genética: autosómica recesiva Clínica: hipoplasia pulmonar, falta desarrollo caja torácica, talla corta. Nefritis intersticial y lesiones pancreáticas. Muerte infantil. FHC niveles elevados de transaminasas
Displasia renal hepatopancreática (S. Ivermark)	Genética: mutación gen *NPH3* Clínica: letal en neonatos. Displasia quística renal, MPD, displasia fibroquística páncreas, *situs inversus* parcial o total
S. Lawrence-Moon-Bield	Clínica: hipoplasia de músculo depresor *anguli oris*, fístula arteriovenosa pulmonar, fibrosis pulmonar, enfisema, atresia vaginal y esclerosis tuberosa
Trastorno congénito glicosilación proteínas 1b	Clínica: FHC, diarrea crónica, fallo de medro, hipoglucemia, enteropatía pierdeproteínas y coagulopatía

Enfermedad poliquística del hígado en el adulto

Como se hizo referencia anteriormente, son enfermedades del desarrollo estructural de la vía biliar, resultando en estructuras quísticas no conectadas con la vía biliar en las que las manifestaciones clínicas generalmente aparecen en la edad adulta pese a que estas alteraciones estén ya presentes mucho antes.

La poliquistosis renal autosómica dominante ADPKD pertenece al grupo de las ciliopatías, esto es, su defecto de origen son proteínas localizadas en el cilio, y por tanto comparte características fenotípicas comunes con otras ciliopatías como el retraso intelectual, retinopatía o polidactilia. La mutación de los genes *PKD1* [OMIM*601313] (hasta un 85% de los casos) o *PKD2* [OMIM*173910] son responsables de la ADPKD en más del 90% de los casos y parece que los portadores de la mutación PKD1 presentan sintomatología y progresión más grave.

Sin embargo, en la poliquística autosómica dominante (PCLD), la proteína defectuosa no está localizada en el cilio, por lo que se utiliza el término de colangiopatía. El defecto genético se localiza PRKCSH [OMIM*177060] y SEC63 [OMIM*608648], que codifican la (glico) proteína hepatocistina y la Sec63p, ambas localizadas en el retículo endoplasmático (RE) y que son las responsables de la traslocación correcta de las glicoproteínas en el RE. Algunos modelos animales sugieren que otros genes pueden influir en la cistogénesis y, aún más, probablemente existan factores ambientales que contribuyan una vez formados los quistes a la progresión de la enfermedad. En el líquido intraquístico se encuentran citoquinas y factores de crecimiento, y también se han descrito receptores hormonales en el epitelio del quiste.

La PCLD tiene una prevalencia de 1/100.000 a 1/1.000.000, mientras que la ADPKD es una de las enfermedades genéticas más frecuentes en humanos y, por ende, la ciliopatía más frecuente, con una incidencia de entre 1/400 a 1/1.000 individuos. En la mayoría de los casos puede encontrarse historia familiar, aunque entre un 5-10% se producen por mutaciones *de novo.*

Clínicamente, los quistes hepáticos, a nivel de los conductos biliares de mediano tamaño, son el signo guía principal de la PCLR y la manifestación extrarrenal más frecuente para la ADPKD, que puede presentar quistes en número incluso mayor a 20, redondeados y no comunicados con presencia de hepatomegalia. Suele diagnosticarse en la 3ª-4ª década de la vida, aunque puede ser detectado incidentalmente por ecografía en edades más tempranas. A más edad, la probabilidad de un hígado con múltiples quistes es mayor, y la distensión bajo la cápsula de Glison provoca dolor o disconfort abdominal, pirosis que produce sensación de saciedad e incluso pérdida de peso con la evolución. En las mujeres especialmente expuestas a tratamiento hormonal o por embarazo suelen manifestar una progresión más rápida y grave de los quistes, lo que sugiere un componente hormonal. También la sintomatología suele ser más florida en la ADPKD, especialmente con mutación del gen *PKD1*.

Las complicaciones derivadas de la proliferación cística son variadas, siendo posible la hemorragia intrahepática, que suele comenzar en forma de dolor abdominal brusco, pero que puede autolimitarse con el tiempo; la ecografía nos orientará con una mayor atenuación de la ecogenicidad intraquística y la RMN mostrará hiperintensidad de señal. Otras complicaciones posibles son la infección del quiste, generalmente acompañada

de cuadro séptico. La ruptura del quiste es un cuadro poco frecuente, pero puede ser sospechada si persiste líquido libre intrabdominal. También pueden aparecer episodios de ictericia por obstrucción biliar.

En estadios más avanzados de la enfermedad pueden aparecer signos de hipertensión portal debido al compromiso de la vascularización portal, y con el tiempo el deterioro de la función hepática que haga necesario el trasplante hepático, aunque este extremo no es frecuente. Otras manifestaciones vienen dadas de la afectación extrahepática en la ADPKD, que es una enfermedad multisistémica; la presencia de riñones multiquisticos nos diferencia de la PCLD. La mayoría de los pacientes adultos desarrollan riñones grandes e insuficiencia renal, que nunca se desarrolla en la PCLD, aunque pueda tener quiste renal. Así, los pacientes con ADPKD pueden tener dolor en flanco abdominal, junto con hipertensión arterial u otros signos urinarios como hematuria, infección o cálculos renales.

Otras manifestaciones extrahepáticas de la ADPKD incluyen aneurismas intracraneales (hasta un 15% de pacientes) y de otras arterias o alteraciones valvulares, como prolapso mitral. Asimismo, presencia de quistes en otras localizaciones como páncreas, intestino, membrana aracnoides o vesículas seminales, y suelen estar presentes en las primeras etapas de la enfermedad. Puede compartir con otras ciliopatías la posibilidad de otras manifestaciones clínicas como la polidactilia, defectos retinales o cierto grado de discapacidad mental.

El diagnóstico se realiza generalmente por pruebas radiológicas. Estos quistes tienen la apariencia de quistes biliares simples, en la ecografía aparecen como múltiples lesiones anecóicas de paredes finas y bien definidas, mientras que en la TC aparecen como lesiones hipodensas y homogéneas a menos que se compliquen, en cuyo caso pueden presentar un contenido heterogéneo de mayor ecogenicidad y densidad respectivamente, con presencia de septos y/o calcificaciones. Actualmente la RMN se antepone al TC como mejor técnica de diagnóstico por imagen, mostrando lesiones hiperintensas focales en T2.

En cuanto al diagnóstico de laboratorio, puede mostrarnos elevaciones de las enzimas de colestasis con preservación de la función sintética del hígado. La confirmación mediante el estudio genético es crucial para el manejo clínico del paciente y de su familia.

Respecto al tratamiento, en primer lugar se desaconsejará el tratamiento con estrógenos y se realizará tratamiento sintomático del dolor. Otras aproximaciones terapéuticas dependerán de la gravedad y el desarrollo de los síntomas, incluyendo aspiración, escleroterapia, drenaje laparoscópico, resecciones quirúrgicas, etc. El desarrollo de complicaciones como hipertensión portal puede hacer necesarias medidas descritas en otras partes del capítulo. En ocasiones, el deterioro de la función hepática puede condicionar la necesidad de trasplante.

Otras opciones terapéuticas, como los análogos de la somatostatina, que actúan inhibiendo la vía AMPc para reducir el tamaño del hígado, se han mostrado prometedoras especialmente en mujeres jóvenes. Por último, el consejo genético es mandatorio al ser enfermedades de herencia dominante, aunque exista una considerable variabilidad fenotípica intrafamiliar.

Microhamartomas biliares (enfermedad o complejo de Von Meyembur, CVM)

Es una malformación benigna poco frecuente que se produce por una ausencia de involución de los pequeños ductos biliares embriogénicos. Se caracteriza por la aparición de múltiples quistes de pequeño tamaño de bordes irregulares y de morfología poligonal, de aspecto uniforme y con tendencia a la confluencia; suelen estar localizados a nivel de los conductos biliares periféricos subcapsulares. A la hora de diferenciarlo de otras malformaciones quísticas es importante conocer que estos pequeños quistes han perdido su comunicación con la vía biliar intrahepática e, histológicamente, son remanentes embrionarios de la placa ductal (< 15 mm) o hamartomas de mayor tamaño delimitados por un epitelio cuboidal regular sobre un lecho de estoma fibrótico.

Suelen ser diagnosticados de forma incidental en una exploración radiológica, en una intervención quirúrgica o en autopsia, ya que en general permanecen asintomáticos durante la vida del paciente y únicamente en raros casos pueden dar lugar a clínica de dolor en hipocondrio derecho o complicarse con microabscesos o clínica de obstrucción biliar. Sin embargo, es importante conocer que están asociados a un aumento de riesgo de colangiocarcinoma.

Los hamartomas pueden ser sólidos, quísticos o mixtos; cuando son predominantemente quísticos aparecen como pequeñas lesiones focales y bien definidas, anecóicas en la ecografía e hipodensos en la TC, con ausencia de realce tras la administración de contraste intravenoso. Sin embargo, cuando son predominantemente sólidos por presentar un estroma fibroso en su interior, estas lesiones aparecen como hiperecogénicas en la ecografía, con artefacto en cola de cometa, y en la TC son hipodensas, aunque se hacen isodensas con el parénquima hepático tras la administración de contraste intravenoso. En la RMN estas lesiones suelen presentarse hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, y podemos comprobar que no comunican con el resto de la vía biliar intrahepática.

Entre sus diagnósticos diferenciales es importante tener en cuenta las metástasis, los quistes biliares hepáticos y otras enfermedades fibropoliquísticas del hígado como es la enfermedad de Caroli.

Los hamartomas biliares suelen ser un hallazgo incidental; lo primero a descartar es que estas lesiones se traten de pequeñas metástasis hepáticas. Aunque las metástasis hepáticas pueden adoptar prácticamente cualquier morfología, suelen ser menos uniformes en tamaño y en distribución que los hamartomas. Hay que sospecharlas sobre todo en el contexto clínico de un paciente con síndrome constitucional o tumor primario conocido. Ante la duda, el diagnóstico definitivo se realiza a través de la biopsia. Los quistes hepáticos suelen ser de mayor tamaño, solitarios, de bordes redondeados y mejor definidos que los hamartomas, y no realzan tras la administración de contraste.

En cuanto al tratamiento, si son sintomáticos se puede plantear hacer una resección si se encuentran localizados predominantemente en algún segmento hepático.

RESUMEN

Las enfermedades fibroquísticas hepatorrenales (EFQHR) son un conjunto de trastornos generalmente de herencia autosómica recesiva, caracterizados por el desarrollo anormal en el sistema portobiliar junto a una degeneración fibroquística renal.

Estos trastornos son denominados ciliopatías debido a una alteración en los cilios primarios, que son organelas microtubulares situadas en las superficies celulares, tanto en el epitelio renal como biliar y a nivel de otros órganos como el epitelio respiratorio, retiniano o pancreático. Estas organelas funcionan como transductores de señal entre los espacios intra y extracelular y también poseen ciertas funciones en la morfogénesis y homeostasis.

La alteración en el cilio primario por una mutación se traduce en la producción anormal de las proteínas denominadas fibrocistina, policistina y nefrocistina Estos cambios inducen histológicamente una proliferación de los colangiocitos y depósito anormal de matriz extracelular.

Están consideradas como enfermedades multisistémicas, y pueden asociarse a malformaciones del sistema nervioso central, defectos esqueléticos, degeneración retiniana u obesidad.

Dependiendo del momento de la alteración en el desarrollo de la placa ductal en el que se produzca y la localización de la vía biliar afectada, se clasifican en distintas entidades como: fibrosis hepática congénita (FHC)/síndrome de Caroli (SC)/enfermedad de Caroli, enfermedad poliquística renal autosómica dominante, hamartomas biliares o enfermedad de Von Meyenburg. Todas ellas presentan unas características comunes: una anomalía genética subyacente y una asociación a enfermedades renales en menor o en mayor medida.

BIBLIOGRAFÍA

- Bayraktar Y. Experience of a single center with congenital hepatic fibrosis: A review of the literature World J Gastroenterol. 2010; 16(6): 683-90.
- Gunay-Aygun M. Liver and kidney disease in ciliopathies. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2009; 151: 296-306.
- Hernández P, Cereceda C, Fernández S, Céspedes M, Enríquez A. Anomalías quísticas congénitas de la vía biliar: enfermedades fibropoliquísticas. Radiol. 2016; 58.
- Park E, lee JM, Ahn YH, Kang HG, Ha IS, Lee JH, et al. Hepatorenal fibrocystic diseases in children. Pediatr Nephrol. 2016; 31: 113-9.
  Estudio descriptivo sobre las enfermedades fibroquísticas hepatorrenales más frecuentes en la infancia y síndromes asociados, intentando relacionar el genotipo y fenotipo en las distintas entidades. De relevancia por la revisión de las características clínicas en cada una de las entidades, así como visualizar el espectro de todas ellas de forma conjunta.
- Rock N, McLin. V. Liver involvement in children with ciliopathies. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2014; 38: 407-14.
  Artículo de revisión centrado en las ciliopatías con implicación hepática. Describe de forma muy gráfica la fisiopatología y el concepto de malformación de la placa ductal que atañen a este conjunto de enfermedades. Realiza un resumen sobre la fibrosis hepática congénita enumerando todas las enfermedades relacionadas, con su genética y fenotipo. Presenta de forma más exhaustiva las enfermedades fibroquísticas hepatorrenales más importantes en la edad infantil, así como las implicaciones pronósticas y tratamiento a seguir en el caso de la afectación hepática.
- Srinath A, Shneider BL. Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic Kidney disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54(5): 580-7.
  Revisión sistemática sobre la ARKPD y fibrosis hepática congénita, describiendo las complicaciones hepáticas descritas en la literatura, así como la mortalidad y la indicación de trasplante hepático

de forma aislada o de forma combinada con el riñón. En la discusión esgriman las posibilidades de tratamiento de estos pacientes en cuanto al manejo de la hipertensión portal, colangitis y el riesgo aumentado de colangiocarcinoma en el futuro. Informan de que los estudios publicados son todos retrospectivos, con lo que advierten de la necesidad de estudios prospectivos para dilucidar sobre puntos importantes del tratamiento.

– Temmerman F, Missiaen L, Bammens B, Laleman W, Cassiman D, Verslype C, et al. Systematic review: the pathophysiology and management of polycystic liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34: 702-13.

– Waters A, Philip L. Beales ciliopathies: an expanding disease spectrum. Pediatr Nephrol. 2011; 6: 1039-56.

– Wen J. Congenital hepatic fibrosis in autosomal recessive polycystic kidney disease. Clin Transl Sci. 2011; 4(6): 460-5.

– Yonem O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's syndrome. World J Gastroenterol. 2007; 13: 1934-7.

Hipertensión portal en pediatría 43

J. Bueno Recio, A. Aldana Grisales

La hipertensión portal (HP) es una de las principales complicaciones de la hepatopatía crónica. Se define como un aumento del gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava inferior (GPVH), por encima de 5 mmHg, aunque son necesarias cifras de 10 mmHg para la formación de varices, y de 12 mmHg para la ruptura y sangrado de las mismas.

RECUERDO ANATÓMICO

La vena porta está formada por la confluencia de las venas esplénica y mesentérica superior y en ella drena el retorno venoso del tracto gastrointestinal y bazo. Se divide en vena porta izquierda y derecha, y estas a su vez en ramas que vascularizan los diferentes segmentos hepáticos. Sus ramas terminales terminan en los sinusoides hepáticos que drenan en las venas centrolobulillares y convergen progresivamente para formar las tres venas suprahepáticas. Estas drenan en la vena cava inferior y posteriormente en la aurícula derecha.

El sistema venoso portal es un sistema de alta distensibilidad y de baja resistencia que soporta volúmenes cambiantes (como ocurre después de comer). La vena porta proporciona aproximadamente el 75% del flujo sanguíneo hepático y aporta al hígado oxígeno, hormonas y nutrientes, mientras que la arteria hepática aporta el resto. Estos dos sistemas interactúan y regulan, de tal manera que garanticen un riego hepático adecuado. Cualquier disminución en el flujo portal es compensada con un aumento del flujo arterial (efecto Buffer). El sistema venoso portal carece de válvulas, por lo que cualquier incremento de presión es transmitido de forma inmediata en sentido retrógrado. Esta característica, unida al hecho de que los sinusoides hepáticos son en especial muy permeables, por no poseer membrana basal y a su vez porque las células endoteliales contienen fenestraciones, así se facilita el transporte de macromoléculas, explica las dos consecuencias clínicas más importantes de la HP: el desarrollo de colaterales (varices) y la trasudación de líquido a la cavidad peritoneal (ascitis). Otro aspecto que lo hace especial es la presencia del espacio virtual (espacio de Disse) entre las células endoteliales y los hepatocitos perisinusoidales. En dicho espacio se encuentran células que juegan un papel preponderante en la fisiopatología de la hipertensión portal. Estas son las células estrelladas, que pueden adquirir capacidad contráctil, y las células de Kupffer (CK), que generan citocinas, como el factor de necrosis tumoral y otras que implican acciones reguladoras y vasodilatadoras.

FISOPATOLOGÍA Y HEMODINAMIA HEPÁTICA

La HP es una elevación anómala en la presión venosa portal que en condiciones normales oscila entre 5 y 10 mmHg. De acuerdo a la ley de Ohm, la presión portal intravascular es el producto final entre el flujo intravascular y la resistencia vascular a

su paso: *P (presión intravascular) = F (flujo) × R (resistencia).* En la HP el incremento de la resistencia intrahepática es el factor iniciador del proceso. Este incremento puede localizarse antes de los sinusoides (HP prehepática o intrahepática), a nivel de los sinusoides (HP intrahepática), o después de los mismos (HP intrahepática o posheptática). Independientemente de cuál sea la etiología de la HP, la dificultad al flujo y el aumento en la presión portal produce una circulación colateral hepatofugal y estimula el desarrollo de colaterales venosas portosistémicas entre el sistema portal y la vena cava inferior o superior, a través del sistema azigos, produciendo los signos y síntomas típicos de la HP. Hay una inversión en el flujo, la sangre sale de la circulación portal y se dirige a la circulación sistémica al ser de más baja presión. Las colaterales gastroesofágicas se desarrollan en el 90% de los casos. Hay un riesgo de sangrado muy importante en la zona distal esofágica y esto obedece a la falta de comunicación de estas formaciones con las venas periesofágicas, debido a que no existen venas perforantes que las comuniquen. No es infrecuente la repermeabilización de la vena umbilical en la enfermedad hepática avanzada. Las colaterales rectales son menos frecuentes en la infancia y en ellas se invierte el flujo portal a través de las venas mesentérica inferior y el plexo hemorroidal para drenar en las ilíacas internas y después en la cava inferior.

Todo el lecho colateral se desarrolla por angiogénesis y dilatación de las venas preexistentes. El factor de crecimiento endotelial vascular estimula la angiogénesis y la producción de óxido nitroso. También puede ser un blanco en el tratamiento.

En la enfermedad hepática avanzada existen dos componentes que contribuyen al aumento de la resistencia en los sinusoides: un componente estático o mecánico, por la distorsión en la arquitectura que provocan los nódulos de regeneración y la fibrosis, generalmente inmodificable, y un componente dinámico o funcional (puede representar el 30-40% y sí es modificable) por vasoconstricción intrahepática. Esta vasconstricción se produce por una contracción de las células del lecho vascular hepático, que incluyen las células del músculo liso de la pared vascular de los vasos intrahepáticos (p. ej., vénulas portales en la triada portal), y las células estrelladas activadas y miofibroblastos (fabrican la colágena de la fibrosis), localizadas en el espacio de Disse que reducen el diámetro de los sinusoides tras su contracción. La contracción es secundaria a la disminución en la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa del endotelio (eNOs), que acompaña al proceso necroinflamatorio y por el aumento en la producción del vascoconstrictor endotelina 1. La reducción de la actividad de la eNOs en los sinusoides hepáticos contrasta con su aumento en los capilares esplácnicos y sistémicos, y el aumento de la concentración de mediadores humorales como el factor de necrosis tumoral alfa y el factor de crecimiento vascular endotelial, que no han sido aclarados por el hígado. Esta disfunción endotelial produce un estado circulatorio hiperdinámico, con vasodilatación periférica y esplácnica, disminución de la presión arterial media y aumento del gasto cardiaco. La vasodilatación esplácnica produce un hiperaflujo portal, que constituyen la diana de tratamiento médico y eventualmente puede ser corregido con el uso de betabloqueantes.

ETIOLOGÍA

Se distinguen tres tipos de HP dependiendo de la localización de la causa que la produce: prehepática, intrahepática y poshepática (Tabla I).

TABLA I. Causas de hipertensión portal.

Prehepática
- Cavernomatosis portal o trombosis vena porta
- Trombosis del eje porto mesentérico
- Trombosis de la vena esplénica
- Fístula arteriovenosa esplácnica
- Compresión extrínseca (tumores)

Intrahepática
- Presinusoidal:
  - Fibrosis hepática congénita
  - Hiperplasia nodular focal
  - Hiperplasia nodular regenerativa
  - Esquistosomiasis
- Sinusoidal:
  - Cirrosis
- Postsinusoidal:
  - Síndrome de obstrucción sinusoidal

Poshepática
- Síndrome de Budd-Chiari
- Pericarditis constrictiva
- Cardiopatías congestivas

Prehepática

La cavernomatosis portal es la trombosis de la vena porta extrahepática. Se forma un ovillo varicoso (cavernoma) de colaterales venosas en torno a la porta obstruida, que intenta suplir en parte el flujo portal al hígado. En ocasiones la trombosis se extiende a las ramas intrahepáticas de la vena porta, y distalmente a las venas mesentérica superior y esplénica. La trombosis aislada de la vena esplénica es rara y produce HP izquierda, con la formación de varices sobre todo a nivel del fundus gástrico.

La cavernomatosis portal es la segunda causa de HP en la edad infantil (1/3 de los casos) y es rara en adultos. La mayoría son de origen idiopático, aunque en un 30-40% de los casos existen antecedentes de canalización de la vena umbilical en el periodo neonatal. También pueden presentar antecedentes de infecciones que causen tromboflebitis séptica portal, como la onfalitis y la apendicitis. Dentro del estudio diagnóstico de estos pacientes hay que descartar como posible causa los estados de hipercoagulabilidad (deficiencias de proteínas C y S, antitrombina III, factor V de Leyden, entre otras). La propia ausencia de flujo portal puede influir en la producción de esas proteínas y remedar estados de hipercoagulabilidad. Para su confirmación es necesario el estudio genético a los padres para descartar mutaciones. El examen histológico del hígado suele ser el de un hígado sano, con dilatación sinusoidal. El alargamiento del tiempo de protrombina que pueden presentar es debido a la hipoperfusión portal. También pueden presentar alteración de las enzimas hepáticas y colestasis secundaria al desarrollo de colangiopatía hipertensiva por ingurgitación y compresión de los plexos biliares sobre la vía biliar. Hasta un 75% de los pacientes presentan sangrado en la primera década de la vida, y si no se tratan existe un 50% de riesgo de resangrado

dentro de los dos años siguientes del primer episodio. El riesgo de sangrado sigue persistiendo en la adolescencia. Algunos de estos pacientes desarrollan dolor abdominal por infartos esplénicos. Otras causas de HP prehepática son los tumores (en particular hepatoblastomas y hepatocarcinomas) por compresión extrínseca o invasión tumoral de la vena porta. También las fístulas arteriovenosas esplácnicas que producen hiperaflujo a nivel portal.

Intrahepática

Las causas intrahepáticas dan lugar a una mayor resistencia del lecho portal dentro del hígado y se dividen en presinusoidales, sinusoidales y postsinusoidales.

Causas presinusoidales

Incluyen la fibrosis hepática congénita e hiperplasia nodular regenerativa, que no suelen producir insuficiencia hepática. La fibrosis hepática congénita es hereditaria (autosómica recesiva) y se caracteriza por presentar fibrosis en los espacios porta, con múltiples conductos biliares dilatados y comunicados con el árbol biliar. La proliferación de los ductos biliares es un componente esencial de la lesión. Clásicamente, ha sido considerada como una manifestación tardía en la evolución de niños portadores de enfermedad renal poliquística autosómica recesiva. En la esquistosomiasis, más frecuente en países asiáticos y tropicales, los huevos parasitarios se depositan en las vénulas portales produciendo un bloqueo presinusoidal. La esclerosis hepato-portal, también conocida como HP idiopática, es una enfermedad rara de diagnóstico histológico que se caracteriza por fibrosis periportal y fleboesclerosis, con ausencia de las vénulas portales en la triada o esclerosis de la pared de la vénula, con disminución de su luz y proliferación de pequeños canales vasculares dentro o alrededor del tracto portal. También se incluyen las fístulas o *shunts* arteriovenosos hepatoportales debido al hiperaflujo.

Causas sinusoidales

Es la típica del hígado cirrótico, pues se produce un bloqueo a nivel sinusoidal secundario a la fibrosis progresiva de la arquitectura portal por deposición de colágena. Independientemente del origen de la cirrosis, ya sea una cirrosis biliar (atresia de vías biliares como causa más frecuente), una posnecrótica, una secundaria a enfermedad metabólica o una idiopática, todas ellas conducen a una HP progresiva. La gravedad de la misma está condicionada, a su vez, por el grado de insuficiencia hepática asociada. Todos los pacientes con atresia de vías biliares, establezcan o no flujo biliar tras la intervención de Kasai, tarde o temprano desarrollarán HP.

Causas postsinusoidales

La obstrucción postsinusoidal es característica del síndrome de obstrucción sinusoidal (antes llamada enfermedad venooclusiva), que ocurre como resultado del tratamiento de acondicionamiento administrado antes del trasplante de células madre hematopoyéticas. Este síndrome se caracteriza por microtrombosis y esclerosis de las vénulas centrales hepáticas y se presenta con hiperbilirrubinemia, hepatomegalia y

ascitis típicamente dentro de las tres semanas posteriores al acondicionamiento para trasplante de células hematopoyéticas.

Poshepática

Son excepcionales en la infancia y se refieren a aquellas obstrucciones que se producen entre las venas centrolobulillares y la aurícula derecha. El síndrome de Budd-Chiari ocurre por trombosis de las venas hepáticas. Produce un cuadro típico de hepatomegalia severa y dura con ascitis. Puede ser idiopático o causado por síndromes de hipercoagulabilidad, enfermedades hematológicas, anticonceptivos y traumatismos. Aunque infrecuente, puede ser debido a una anomalía anatómica congénita (membrana) con una obstrucción de la cava inferior a nivel transdiafragmático o de las venas suprahepáticas. Otros cuadros que estarían incluidos en este grupo serían la pericarditis constrictiva y la valvulopatía tricuspídea, por dificultad en el retorno venoso de las venas hepáticas.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis y exploración física

Los hallazgos clínicos de la HP pueden involucrar múltiples órganos o sistemas, no solo el tracto gastrointestinal o la cavidad abdominal, sino también a nivel cerebral, cardiopulmonar, renal y piel, entre otros. El signo más constante de la HP en los niños es la esplenomegalia. Los pacientes con cirrosis suelen debutar antes con estigmas de su enfermedad hepática crónica, como la presencia de hepatomegalia dura e irregular a la palpación, ictericia, estigmas cutáneos de hepatopatía (telangiectasias, *caput medusae* o eritema palmar), ascitis, fallo de medro, etc. Los pacientes con cavernomatosis suelen manifestar como primeros signos la esplenomegalia o el sangrado digestivo.

La hemorragia digestiva en la fase aguda puede plantear problemas diagnósticos en un paciente no conocido, pero en la mayor parte de los casos es la complicación de una HP previamente diagnosticada. Suele presentarse en un 60-70% de los pacientes con HP. Entre el 30 y el 50% de los niños con atresia biliar, la desarrollan antes de los 10 años de edad si no han sido trasplantados. En la mayoría de los casos, el sangrado se debe a la ruptura de varices submucosas esofágicas y suelen estar relacionados con situaciones que aumentan la presión portal, como ejercicio, deportes violentos, infecciones tractorespiratorio, estreñimiento o medicamentos irritantes de la mucosa, como acetilsalicílico o antiinflamatorios que pueden producir una gastritis erosiva en el contexto de una gastropatía portal. También lo puede desencadenar una infección. El sangrado a nivel gástrico, a diferencia del esofágico, puede manifestarse de forma difusa, en el contexto de una gastropatía hipertensiva o de forma focal, tras ruptura de una variz fúndica. A veces la hemorragia es por enteropatía portal, siendo más frecuente en los pacientes portadores de una hepaticoyeyunostomía. En niños con cirrosis puede verse agravada por los trastornos de la coagulación. El desarrollo de hemorroides ocurre en un tercio de los niños con HP y su incidencia aumenta con el número de sesiones de escleroterapia de varices esofágicas.

La ascitis ocurre cuando la presión osmótica e hidrostática en el hígado y los capilares mesentéricos exceden la capacidad de drenaje de los linfáticos y el exceso de líquido se acumula en el espacio peritoneal. Clínicamente, se manifiesta con aumento de peso, distensión abdominal y el signo de la ola ascítica, y suele ser en el contexto de enfermedad hepática avanzada e HP. La hipoalbuminemia predispone su formación, ya que la albúmina ayuda a retener líquido en la luz capilar.

La encefalopatía hepática se presenta con relativa frecuencia en el contexto de la enfermedad hepática avanzada, pero raramente en los niños con cavernomatosis portal. El desarrollo de colaterales portosistémicas en el contexto de insuficiencia hepática no permite el aclaramiento hepático de ciertas sustancias tóxicas a nivel del sistema nervioso central. Los episodios de sangrado pueden condicionar la aparición o el empeoramiento de la encefalopatía.

El síndrome hepatopulmonar y la hipertensión pulmonar, aunque también puede suceder en niños con cavernomatosis, es más frecuente en pacientes cirróticos. El síndrome hepatopulmonar se caracteriza por el desarrollo de disnea y dedos en palillos de tambor. En estadios avanzados puede presentar platisnea o hipoxemia ortostática, requiriendo la administración de oxígeno. Su etiología se debe a que el hígado no metaboliza ciertas sustancias que producen vasodilatación intravascular pulmonar y, por tanto, altera el intercambio de oxígeno alveolo-capilar, ocasionando *shunts* funcionales (*index shunt* V/Q > 3%). Menos frecuente, a veces los *shunts* son verdaderas malformaciones anatómicas que pueden ser subsidiarios de embolización. Corrobora su diagnóstico la ecocardiografía de contraste con burbujas. En los pacientes con cirrosis, se corrigen con el trasplante. La hipertensión pulmonar es un cuadro más grave y de peor pronóstico que el anterior, y su etiología es desconocida. Se produce un aumento de la presión en la arteria pulmonar (presión media determinada por cateterismo del corazón derecho > 25 mmHg en reposo y > 30 mmHg durante el ejercicio); y aumento de la resistencia vascular pulmonar o presión telediastólica del ventrículo izquierdo < 15 mmHg. El tratamiento de elección es el trasplante, pero si las presiones son muy altas puede ser una contraindicación, y fármacos utilizados en su tratamiento son el sildenafilo, bosentán y prostaciclinas.

Laboratorio

Una analítica con fórmula sanguínea proporciona información sobre si existe atrapamiento plaquetario (hiperesplenismo), así como una bioquímica con perfil hepático que incluya transaminasas, fosfatasa alcalina y gamma-glutamil-transferasa y un estudio de coagulación. Si existe una cavernomatosis, entonces además hay que practicar un estudio de trombofilia. Si existe cirrosis y no está filiada hay que investigar la causa de la misma.

Pruebas de imagen

La ecografía es la exploración más útil y de primera elección para el estudio de la HP. Se valoran la ecogenicidad y tamaño hepático, la presencia de esplenomegalia y ascitis, etc. La ecografía doppler informa sobre la dirección y velocidad del flujo portal, presencia de circulación colateral, engrosamiento del epiplon y posibles *shunts* espontá-

neos a la vena renal. A nivel prehepático nos puede dar una idea de la extensión de la oclusión portal y la transformación cavernomatosa. A nivel posthepático nos permite la valoración del flujo de las venas suprahepáticas y la vena cava, así como el diagnóstico de estenosis y/o membranas.

El angio-TAC, a pesar del hándicap de las radiaciones ionizantes, nos aporta una mejor información del mapa vascular que la angio-RMN, sobre todo para definir la estrategia quirúrgica si es el caso, además de proveer información sobre la presencia de varices y la formación de *shunts* espontáneos. Ambas prácticamente han sustituido a la portografía indirecta que se obtiene tras la arteriografía selectiva de la arteria mesentérica superior y esplénica.

La medición del gradiente o diferencia de presiones entre las venas hepáticas (presión libre) y el territorio esplácnico (presión en cuña o con oclusión con balón en las venas hepáticas) se realiza por punción de la vena yugular. Aunque no suele emplearse habitualmente en la infancia, es necesaria para valorar la colocación de un stent portosistémico intrahepático (TIPS) en la HP de origen intrahepático y en adultos para valorar la respuesta al tratamiento con β-bloqueantes. No obstante, es importante resaltar que el gradiente de presiones es normal en la HP de origen presinusoidal y prehepática y que no se puede medir en el síndrome de Budd-Chiari.

La endoscopia digestiva alta, además de diagnóstica con la visualización de varices gastroesofágicas, puede ser terapéutica. Las varices esofágicas se clasifican en grado I si son mínimas, no tortuosas telangiectasias e hipervascularización capilar; grado II, nódulos o cordones tortuosos, de calibre pequeño o mediano que ocupan como máximo 1/4 de la luz esofágica; grado III, protrusión de varices que invade hasta la mitad de la luz esofágica con o sin signos de color rojo (riesgo de sangrado), y el grado IV, protrusión de varices que invade más de la mitad de la luz esofágica y suelen tener signos de color rojo. También puede detectar si existe gastropatía portal, caracterizada por eritema y edema de la mucosa gástrica con "piel de serpiente" o patrón en mosaico, manchas rojo cereza y valorar friabilidad de la mucosa.

La biopsia hepática aporta información sobre si existe patología hepática intrínseca. En la cavernomatosis portal el riesgo de sangrado posbiopsia es alto, por existir una arterialización del hígado (la ausencia de flujo portal se compensa con aumento del flujo arterial), y si es necesaria es conveniente su obtención por vía transyugular. También en situaciones de hiperesplenismo severo y alteraciones de la coagulación.

La elastografía transitoria (ET) mide la rigidez hepática y ha permitido la identificación precoz de pacientes con enfermedad hepática avanzada en riesgo de desarrollar HP. La ET a menudo tiene resultados falsos positivos; por tanto, se recomiendan dos mediciones en días diferentes en condiciones de ayuno. Valores < 10 kPa en ausencia de otros datos clínicos descartan enfermedad hepática avanzada; entre 10 y 15 kPa son sugerente, pero se necesitan otras pruebas de confirmación, y valores > 15 kPa son altamente sugestivos de enfermedad hepática avanzada.

Modelos de predicción para la presencia de varices

Como la endoscopia en niños es un procedimiento invasivo, se está investigando en la población pediátrica la utilidad de marcadores no invasivos asociados a pruebas

de imagen que permitan identificar a los pacientes con riesgo de sangrado digestivo, priorizarlos y así ofrecer intervención profiláctica. La mayoría han sido adoptados de estudios de adultos. Entre las variables analizadas se han incluido recuento de plaquetas, albúmina, esplenomegalia, índice de relación AST/plaquetas, medición de la rigidez hepática (FibroScan) y de la rigidez esplénica e incluso angiografía por RMN. El grupo del King´s College ha desarrollado un score [*Kings Variceal prediction score* (K-VaPS)] que utiliza el tamaño de bazo adulto equivalente y la albúmina sérica, que ha tenido una sensibilidad y especificidad del 78 y 73% en la detección de varices de grado ≥ 2, respectivamente. También otro método investigado es la regla de predicción clínica (CPR), que incluye como variables el recuento plaquetario, el tamaño del bazo y la albúmina sérica en la detección de varices de cualquier tamaño, con un área bajo la curva ROC de 0,80. Más recientemente se ha demostrado que en pediatría la medición de la rigidez hepática y esplénica pueden predecir la presencia de varices (mejor la esplénica). Sin embargo, para la predicción de sangrado fue mejor la hepática. Tampoco fueron predictores del sangrado ni el CPR ni el K-VaPS.

TRATAMIENTO

Depende de los signos y síntomas clínicos de la HP. Básicamente, las principales complicaciones tratables son la ascitis, encefalopatía y la hemorragia digestiva.

La realización de una paracentesis diagnóstica y el cálculo del gradiente de albúmina en suero/ascitis (AA/AS) ayuda a diferenciar la ascitis debida a HP (AA/AS > 1,1 g/dl) de la ascitis debida a otras causas (AA/AS < 1,1 g/dl). El tratamiento inicial de la ascitis incluye la administración de diuréticos, espironolactona (2-6 mg/kg/día), así como la restricción de sodio a 1-2 mEq/kg/día. La furosemida (1-2 mg/kg/día) o hidroclorotiazidas se puede asociar a la espironolactona. Se recomienda la restricción hídrica si existe hiponatremia severa (sodio < 125 mEq/L.10). En caso de descompensación se ha de valorar la infusión de seroalbúmina. En niños raramente es necesaria la paracentesis evacuadora salvo en ascitis sintomática (molestias abdominales o compromiso respiratorio). En casos rebeldes al tratamiento y en el contexto de cirrosis, se puede considerar la colocación de un TIPS. Ante la sospecha de una peritonitis bacteriana espontánea (ascitis con fiebre y dolor abdominal), se ha de valorar una paracentesis diagnóstica con tinción de Gram o cultivo de líquido ascítico, recuento absoluto de células polimorfonucleares (> 250 células/mm^3) y LDH 225 U/L. Suele ser monomicrobiana secundaria a organismos entéricos gramnegativos que responden a las cefalosporinas de tercera generación. Como el riesgo de recurrencia es alto, se recomienda la profilaxis antibiótica oral con trimetoprima/sulfametoxazol.

Si el paciente desarrolla encefalopatía, el tratamiento para disminuir los niveles de amonio son la lactulosa (2 o 3 movimientos intestinales/día) y la administración de antibióticos orales como la rifamicina.

El tratamiento de la HP se dirige principalmente a la prevención y el tratamiento de la hemorragia digestiva por varices y se reconocen tres escenarios distintos: la hemorragia aguda, la profilaxis primaria (antes del primer sangrado) y secundaria (prevención del resangrado) y el tratamiento definitivo. Una vez se ha producido el primer sangrado, existe un riesgo considerable de resangrado en los próximos años;

en consecuencia, la erradicación de las varices esofágicas antes de que el sangrado esté presente se convierte en un objetivo lógico.

Tratamiento endoscópico

Vista la experiencia con adultos, es preferible la ligadura de las varices con bandas elásticas sobre la escleroterapia debido a su simplicidad, menos sesiones necesarias y un perfil más seguro cuando se compara con la escleroterapia. La colocación de las bandas busca estrangular los cordones varicosos, interrumpir el flujo, provocar la necrosis y el posterior desarrollo de una cicatriz fibrosa. En la esclerosis, la inyección de alcoholes (etoxiesclerol o polidocanol) en la pared perivaricosa o intravariz busca la trombosis del vaso y su consiguiente reemplazo por una cicatriz fibrosa. Las sesiones de escleroterapia se repiten cada 2-3 semanas hasta la erradicación de todas las varices. En niños pequeños solo es factible la escleroterapia. Las complicaciones, aunque infrecuentes, pueden ser potencialmente graves: la hemorragia, isquemia, necrosis y perforación de la pared o la estenosis esofágica.

Tratamiento farmacológico

Los más utilizados son los β-bloqueantes no selectivos (BBNS), en particular el propanolol. Su mecanismo de acción es inducir vasoconstricción esplácnica a través de bloqueo del receptor β2 mientras se reduce el gasto cardiaco a través del bloqueo ß1. También reduce la constricción de los miofibroblastos, células estrelladas y las células de músculo liso vascular. Efectos adversos en pediatría incluyen una ausencia de respuesta a los broncodilatadores en hiperreactividad bronquial o asma, hipoglucemia o interferencia de la respuesta compensatoria en la frecuencia cardiaca ante una situación de hipovolemia, entre otros, en particular en edades tempranas. Se considera la dosis óptima sobre los efectos cardiacos entre 1-3 mg/kg. El blanco terapéutico es conseguir una reducción en la frecuencia cardiaca del 25% o la dosis máxima tolerada. En adultos, una disminución en el GPVH < 12 mmHg o en más del 20% de la basal se ha convertido en la mejor, aunque invasiva, medida del beneficio farmacológico de los BBNS; sin embargo, no hay estudios en niños. En adultos, nuevos BBNS más potentes, como el carvedilol (también tiene efecto alfa), tienen mejores resultados que los BBNS clásicos. Estudios recientes han demostrado un beneficio de las estatinas en la HP cuando existe enfermedad hepática avanzada, pues aumenta la eNOs y disminuye la resistencia hepática.

Cirugía

Para disminuir la presión portal y evitar el sangrado se realizan los *shunts* o derivaciones quirúrgicas. Es preferible realizarlos de forma electiva, pues los resultados empeoran en cirugía de urgencias. Para la elección de la mejor técnica se han de valorar la anatomía vascular, la presencia de enfermedad hepática y también la experiencia del cirujano, entre otras. En la HP con complicaciones graves en el contexto de enfermedad hepática avanzada, aun teniendo función hepática estable, se debe adelantar la indicación del trasplante, pues las derivaciones quirúrgicas no mejoran la supervivencia y pueden dificultar técnicamente el trasplante. Los *shunts* no selectivos,

como el portocava termino-lateral, pueden descompensar la función hepática al deprivar al hígado totalmente del flujo portal y además producir encefalopatía, mientras que los *shunts* selectivos (*shunt* esplenorrenal distal de Warren) preservan parte del flujo portal al hígado al derivar a la circulación sistémica solo el flujo del territorio gastroesofágico y por tanto, disminuyen el riesgo de encefalopatía. En el *shunt* de Warren la parte distal de la vena esplénica se anastomosa a la vena renal izquierda de forma termino-lateral. La vena coronaria, la vena gastroepiploica y la gástrica izquierda se ligan. Existen otros *shunts* como el mesocava, el esplenorenal proximal o central con esplenectomía o el esplenorrenal latero-lateral, que en teoría producen una deprivación parcial del flujo portal. En el *shunt* mesocava se suele colocar un injerto autólogo de yugular interna entre la vena mesentérica superior y la vena cava. Si no fuese posible realizar una derivación, una opción es la operación de Sugiura, con devascularización gastroesofágica, transección esofágica y esplenectomía, pero a pesar de que disminuye el riesgo de encefalopatía por preservar el flujo portal presenta una alta morbimortalidad posoperatoria. Si existiese una trombosis masiva de todo el sistema esplácnico, la única opción quirúrgica factible es el trasplante multivisceral. Si existe solo trombosis aislada de la vena esplénica (HP izquierda), la esplenectomía es curativa.

En la cavernomatosis portal, la técnica de elección por ser la más fisiológica es el *shunt* mesoportal o de Rex, que consiste en colocar un injerto de interposición autólogo de la vena yugular interna (aunque también se pueden utilizar otras venas) entre la vena mesentérica superior a la vena porta izquierda localizada en el receso de Rex. No se recomienda la utilización de injertos venosos de cadáver o material sintético por el riesgo de trombosis. Se requiere un parénquima hepático sano y una anatomía favorable con permeabilidad y conexión entre las venas porta derecha e izquierda, de lo contrario se trombosará. Para valorar esta comunicación, se aconseja en el estudio preoperatorio, independientemente de lo que demuestre la ecografía y el angio-TAC, realizar una portografía directa retrógada a través de la yugular. El *shunt* de Rex se desaconseja en pacientes < 8 kilos de peso y si existe una historia previa de cateterismo umbilical, pues aumenta el riesgo de trombosis del *shunt.* Tiene múltiples ventajas respecto a las otras técnicas derivativas, que también se pueden utilizar en la cavernomatosis, como el *shunt* de Warren. Entre ellas destacan la mejora de la atrofia hepática que ocurre por deprivación del flujo portal, mejora del recuento plaquetario, favorece la desaparición de tumores hepáticos que pueden aparecen en la HP por alteración de la hemodinámica hepática, la resolución de síndromes hepatopulmonares e incluso de la hipertensión pulmonar.

Profilaxis primaria

En adultos con HP es una modalidad aceptada para evitar el primer sangrado gastrointestinal la profilaxis con BBSS o la endoscopia. Sin embargo, no hay consenso real en pediatría debido a la escasez de estudios de la eficacia y seguridad de la primaria profilaxis endoscópica de varices en niños, así como la eficacia y seguridad sobre el uso de BBNS, entre otros. Por tanto, los datos disponibles no admiten el uso rutinario de BBNS en bebés, niños o adolescentes con HP. La conferencia de consenso Baveno VI sobre HP ha sido incapaz de llegar a una conclusión acerca del beneficio de la profilaxis primaria en niños. La tendencia actual de los grandes centros

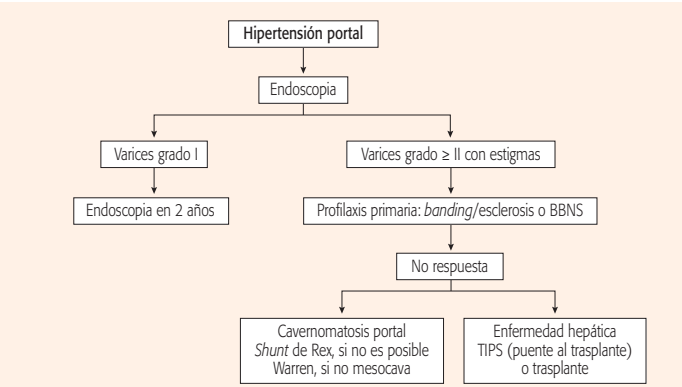


FIGURA 1. Algoritmo terapéutico de la HP en niños tras el diagnóstico.

en niños con HP conocida es realizar endoscopia para valorar la existencia de varices cuando existe esplenomeglia e hiperesplenismo y en base a los hallazgos realizar su tratamiento (Fig. 1). Actualmente, la profilaxis primaria se considera en el escenario de varices ≥ grado II con estigmas de riesgo de sangrado o si desde el punto de vista social no se tiene un centro médico próximo donde tratar de forma urgente si se produce hemorragia. El *shunt* de Rex también se ha recomendado a valorar como profilaxis primaria.

Tratamiento de la hemorragia aguda

El tratamiento de la hemorragia digestiva ha de ser urgente (Fig. 2). Lo primordial es asegurar el ABC *(airway-breath-circulation).* Se requiere asegurar la vía aérea (intubación, si es preciso), la oxigenación y la hemodinámica, esta última mediante la transfusión de cristaloides, sangre y hemoderivados (plaquetas, plasma fresco congelado, seroalbúmina...), pero evitando la hipervolemia, que podría condicionar un aumento en el riesgo de resangrado yatrogénico. Tras evaluar la situación clínica del paciente hay que analizar accesos intravenosos inmediatamente y valorar la inserción de una vía central. De forma urgente se obtiene una analítica con fórmula sanguínea y coagulación y se cruza sangre. Ha de colocarse una sonda nasogástrica a gravedad para evitar aspiraciones (sobre todo si existe encefalopatía) y alertarnos de la presencia de sangrado activo. El uso de antibióticos, omeprazol y lactulosa completan las medidas generales básicas, mientras que los fármacos vasoactivos y la endoscopia constituyen la base del tratamiento específico.

Entre los fármacos que se utilizan para detener la hemorragia se incluyen la somatostatina, que antagoniza el efecto de los péptidos vasodilatadores esplácnicos, con la consiguiente reducción del flujo portal sin afectar a la circulación sistémica. Su análogo sintético, el octreótido, presenta una semivida más prolongada y una eficacia similar. El octreótido se administra con una dosis de carga de 25-50 µg/1,73 m^2 en 30 minutos, y posteriormente en infusión continua entre 1-5 µg/kg hasta que ceda

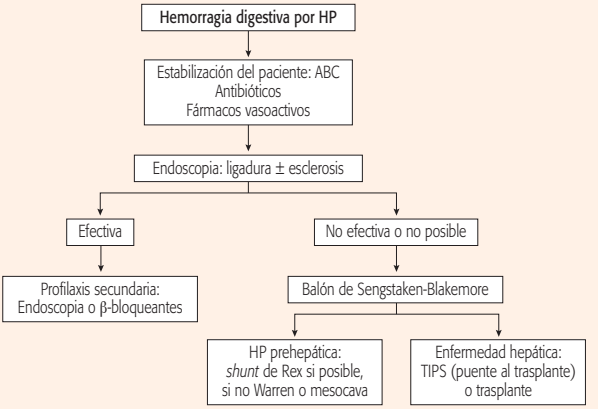


FIGURA 2. Algoritmo terapéutico de la hemorragia por varices.

la hemorragia y pasar su administración a subcutánea. El tratamiento debe mantenerse al menos cinco días y no se debe retirar de forma abrupta. Otra opción es la vasopresina (0,33 unidades/kg en 30 minutos seguido de 0,33 unidades/kg/hora; si continúa sangrando se puede aumentar hasta un máximo de 1 unidad/kg/hora). Su administración puede producir palidez por vasoespasmo, hipertensión arterial, dolor abdominal y defecación. Su efecto antidiurético puede producir oliguria y retención de agua. Precisa de monitorización cardiaca. La terlipresina (análogo sintético de la vasopresina) presenta efectos similares, es un potente vasoconstrictor que ha reducido la mortalidad en adultos cirróticos, sin embargo no hay estudios en niños.

El tratamiento endoscópico se realizará de forma urgente una vez que el paciente haya sido estabilizado hemodinámicamente. Su efectividad para detener el sangrado en varices esofágicas supera el 80%, pero no en las gástricas. Existe riesgo de resangrado precoz, por caída de las escaras o ulceración en la zona tratada.

Si el sangrado no cede con el tratamiento médico y endoscópico, entonces debe considerarse la colocación del balón de Sengstaken-Blakemore bajo anestesia e intubación que se mantendrá mientras tenga colocado el balón. El balón presenta tres o cuatro luces para aspirado esofágico, aspirado gástrico, inflado de balón esofágico y gástrico. Antes de su colocación hay que comprobar que no presente fugas. Si se insufla el balón esofágico, se ha de desinflar cada hora durante cinco minutos para prevenir la ulceración o isquemia del esófago. Existe riesgo de resangrado cuando se retira y se desaconseja su uso durante más de 48 horas. En niños pequeños puede utilizarse una sonda de Foley.

La administración de factor VIIa recombinante se ha de valorar en los casos de fracaso del tratamiento convencional. En pacientes con cirrosis y fracaso del tratamiento se ha de considerar la colocación de un TIPS desde la vena hepática derecha a la vena porta derecha **vía transyugular** que sirva de puente al trasplante hepático. Uno de sus principales efectos adversos es la encefalopatía. La tasa de estenosis en el primer año

era alta (hasta un 60%), aunque ha disminuido al 20% con los TIPS recubiertos. Un problema existente es la falta de stents de diámetro apropiado para los niños pequeños.

Profilaxis secundaria

La tasa de resangrado una vez que ocurre el primer episodio de sangrado es superior al 80%. Sin embargo, la mortalidad tras el primer sangrado es baja (1-3%), aunque en el contexto de cirrosis pueden desarrollar hasta un 20% de complicaciones severas. Para intentar evitarlo, en Pediatría existe una indicación clara de la profilaxis secundaria. Se recomienda el tratamiento endoscópico cada 2-4 semanas hasta la erradicación de las varices. No se ha demostrado que la combinación de la endoscópica con NSBB disminuya la incidencia de resangrado.

RESUMEN

La HP se define como un aumento del gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava inferior, por encima de 5 mmHg, aunque son necesarias cifras de 10 mmHg para la formación de varices, y de 12 mmHg para la ruptura y sangrado de las mismas. El signo más constante de la HP en los niños es la esplenomegalia. El sangrado por varices ocurre hasta en un 60-70% de los pacientes con HP. Existen diferentes causas de HP, prehepáticas como la trombosis de la vena porta, intrahepática como la cirrosis y poshepática como el síndrome de Budd Chiari. Se está investigando la utilidad de marcadores no invasivos como la medición de la rigidez hepática y esplénica, para permitir identificar a los pacientes con riesgo de sangrado y así ofrecer intervención. La profilaxis primaria antes del primer episodio de sangrado es tema de controversia en pediatría; no se recomiendan los β-bloqueantes y se puede considerar la ligadura/esclerosis en varices a partir de grado II con riesgo de sangrado. El tratamiento de la hemorragia debe dirigirse a mantener la estabilidad hemodinámica, el uso de medicamentos vasoactivos (octreótido) y una vez estabilizado la endoscopia con banding (preferible)/esclerosis de las varices. Tras el primer episodio de sangrado, la tasa de resangrado supera al 80%, pero la mortalidad es baja (1-3%), aunque en el contexto de cirrosis pueden desarrollar complicaciones severas. Para evitarlo, es mandatorio la profilaxis secundaria con tratamiento endoscópico cada 2-4 semanas hasta la erradicación de las varices. El tratamiento definitivo dependerá de la causa de la HP: en la prehepática se indicará un *shunt* quirúrgico, preferible el *shunt* de Rex si es factible; en la intrahepática, y en una gran mayoría de las poshepáticas, se indicará el trasplante hepático o, como medida transitoria hasta su realización, la colocación de un TIPS.

BIBLIOGRAFÍA

– Chapin CA, Bass LM. Cirrhosis and portal hypertension in the pediatric population. Clin Liver Dis. 2018; 22: 735-52.

– De Franchis R, Faculty BV. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. 2015; 63: 743-52.
Artículo muy completo que recoge las recomendaciones alcanzadas por consenso de los expertos más cualificados en el estudio y tratamiento de la HP basadas en la revisión de la evidencia existente en la historia natural, diagnóstico y tratamiento de la HP. Estratifica el grado de evidencia

de acuerdo al sistema de score de Oxford. Contempla tópicos como los métodos invasivos y no invasivos para el estudio y seguimiento de las varices, la profilaxis primaria, tratamiento y profilaxis secundaria y la estratificación del riesgo de acuerdo a la patología de base. Compara el análisis con el anterior consenso de 2008 y es referencia obligada.

– Feldman AG, Sokol RJ. Noncirrhotic portal hypertension in the pediatric population. Clin Liver Dis. 2015; 5: 116-9.

– Grammatikopoulos T, McKiernan PJ, Dhawan A. Portal hypertension and its management in children. Arch Dis Child. 2018; 103: 186-91.
Revisión detallada y actualizada de la HP por autores de dos centros muy reconocidos en hepatología pediátrica. Muy clara en definiciones y conceptos, recopila las recomendaciones terapéuticas en la población pediátrica basadas en la evidencia clínica existente que se refleja en un excelente algoritmo (tablas).

– Guérin F, Bidault V, Gonzales E, Franchi-Abella S, De Lambert G, Branchereau S. Meso-Rex bypass for extrahepatic portal vein obstruction in children. Br J Surg. 2013; 100: 1606-13.

– Mckiernan P, Abdel-Hady M. Advances in the management of childhood portal hypertension. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015; 9: 575-83.

– Sanyal A, Bosch J, Blei AAV. Portal hypertension and its complications. Gastroenterology. 2008; 134(6): 1715-28.

– Shneider BL, de Ville de Goyet J, Leung DH, Srivastava A, Ling SC, Duché M, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in children and the role of MesoRex Bypass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. Hepatology. 2016; 63: 1368-80.
Artículo que recoge las recomendaciones alcanzadas por expertos pediátricos en el estudio y tratamiento de la HP que discute la evidencia disponible de la profilaxis primaria en el sangrado por varices en niños y las indicaciones del shunt de Rex en la cavernomatosis portal.

– Superina R, Shneider B, Emre S, Sarin S, Surgical DVDGJ. Surgical guidelines for the management of extra-hepatic portal vein obstruction. Pediatr Transplant. 2006; 10: 908-13.

– Sutton H, Dhawan A, Grammatikopoulos T. Non-invasive markers of portal hypertension: appraisal of adult experience and potential utilisation in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 66: 559-69.

Ascitis 44

E. Medina Benítez, M.D. Lledín Barbancho

ETIOPATOGENIA

La ascitis es la acumulación anormal de líquido en la cavidad peritoneal. La ascitis puede ser congénita o adquirida (Tablas I y II). La enfermedad hepática es la causa más frecuente, especialmente la cirrosis.

Existe un delicado equilibrio entre la presión hidrostática y la presión osmótica a nivel de los sinusoides hepáticos y los capilares mesentéricos, que regula la formación de linfa. Cuando la formación de esta supera la capacidad de drenaje del conducto torácico se acumula en el peritoneo, dando lugar a ascitis. La linfa hepática se forma en el espacio de Disse por filtración del plasma a nivel de los sinusoides. La linfa generada drena a través de los vasos linfáticos transdiafragmáticos al conducto torácico. El endotelio de los sinusoides hepáticos es muy permeable a la albúmina, lo que condiciona que no exista un gradiente osmótico significativo a este nivel y que sean principalmente las presiones hidrostáticas las que condicionen la formación de la linfa hepática. En cambio, a nivel de los capilares mesentéricos, que son menos permeables a la albúmina, existe mayor gradiente de presión osmótica, lo que favorece el retorno del líquido intersticial a la luz de los capilares de la circulación sistémica.

En los niños con cirrosis e hipertensión portal, la vasodilatación arterial produce la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, del sistema simpático y de la vasopresina, con el resultado final de retención de agua y sodio y aumento de la presión hidrostática en los capilares. Además, generalmente se acompaña de niveles bajos de albúmina sérica que disminuye la presión osmótica. Todo ello aumenta la formación de linfa que trasuda a la cavidad peritoneal. En los pacientes no cirróticos, incluidas otras causas de hipertensión portal poshepática como el síndrome de Budd-Chiari y cardiopatías con fallo derecho, se produce congestión hepática que conduce a un aumento de la presión hidrostática tanto a nivel hepático como intestinal, produciendo un aumento de linfa.

La ascitis congénita requiere un estudio extenso para descartar, entre otras causas: anomalías linfáticas (ascitis quilosa), renales o hepatopatías debidas a enfermedades metabólicas, especialmente las enfermedades lisosomales. En la ascitis adquirida, además de la cirrosis, hay que considerar otras causas de hipertensión portal, enfermedades renales, pancreatitis, etc. La tuberculosis o los tumores son menos frecuentes que en el adulto.

La aparición de ascitis en un niño con hepatopatía crónica es un signo de mal pronóstico. En estudios realizados en adultos con cirrosis la supervivencia es solo del 50% a los dos años de la aparición de ascitis. La ascitis y la hiponatremia son marcadores que incrementan la mortalidad en lista de espera de trasplante. En la atresia de vías biliares la presencia de ascitis se correlaciona con el fracaso de la portoenterostomía y es un factor predictivo de trasplante precoz.

TABLA I. Causas de ascitis en el recién nacido.

SAAG > 1,1 (trasudado)	SAAG < 1,1 (exudado)	Otros líquidos
HT portal (cirrosis) - Alteraciones hepatobiliares · Cirrosis: - Atresia biliar - Déf. α_1-antitripsina · Hepatitis virales · Fibrosis hepática congénita · Oclusión venosa: - Budd-Chiari - Enfermedad veno-oclusiva - Prehepáticas · Schistosomiasis · Malformación/trombosis sistema venoso portal - Cardiacas · Arritmias · Anomalías estructurales con fallo cardiaco derecho - Enfermedades metabólicas · Depósito lisosomal · Enfermedad de Gaucher · Tirosinemia tipo I · GALD · CDG · Mutación de DNA mitocondrial · Déficit de transaldolasa	**No cirrótico** - S. nefrótico - Enteropatía pierdeproteína - Malnutrición/ malabsorción - Alt. gastrointestinales · Peritonitis meconial · Malrotación intestinal · Atresia intestinal · Perforación intestinal · Apendicitis aguda **Infecciones** - Congénitas: CMV, sífilis, toxoplasmosis, parvovirus - Micosis **Neoplasmas** - Mieloproliferativos - Rotura de hamartoma hepático mesenquimal - Infiltración secundaria	- Ascitis pancreática - Ascitis biliar · Perforación de conducto biliar - Ascitis quilosa - Alteraciones genitourinarias: · Uropatía obstructiva · Válvulas de uretra posterior · Ureterocele · Estenosis ureterales bajas · Atresia ureteral · Himen imperforado - Extravasación alimentación parenteral - Yatrogénica: · Lesión vesical poscatéter · Rotura quiste cuerpo lúteo - Quiste mesentérico - Pseudoascitis: duplicación intestinal

GALD: gestational alloimmune liver disease; CDG: defectos de la glicosilación de proteínas; SAAG: gradiente entre la concentración de la albúmina sérica y de la ascitis.

Las distintas opciones terapéuticas de la ascitis dependen de la identificación de la etiología y mecanismo patogénico. En la hepatopatía crónica pueden mejorar la calidad de vida, aunque no mejoran la supervivencia sin trasplante.

En este capítulo se comentará el enfoque y tratamiento de la ascitis debida a hipertensión portal.

EVALUACIÓN DEL NIÑO CON ASCITIS

Anamnesis y exploración física

La aparición de ascitis en el niño con hepatopatía suele ser un proceso lento y progresivo, que se manifiesta como distensión abdominal, rápida ganancia de peso, junto con edemas, malestar e intranquilidad, aparición de hernias abdominales, llegando incluso al compromiso respiratorio en la ascitis masiva. La aparición brusca de ascitis debe hacer sospechar un proceso intercurrente o precipitante, como trombosis portal, infección, hemorragia digestiva, etc.

TABLA II. Causas de ascitis en el niño.

SAAG > 1,1 (trasudado)	SAAG < 1,1 (exudado)	Otros líquidos
Alteraciones hepato-biliares - Cirrosis - Errores innatos del metabolismo - Hepatitis aguda - Fibrosis hepática congénita - Oclusión venosa: · Budd-Chiari · Enfermedad venooclusiva · Postrasplante **Cardiacas** - Arritmia - Fallo cardiaco	**Tumores** - Linfoma - Wilms - Neuroblastoma - Nefrosarcoma células claras - Glioma - Mesotelioma - Tumor células germinales - Tumor de ovario **No cirrótico** - Alteraciones genitourinarias: · Síndrome nefrótico · Rotura de vejiga · Ureterocele - Alteraciones gastrointestinales: · Enteropatía pierdeproteína · Apendicitis aguda · Perforación/atresia intestinal · Enfermedad de Crohn · Enteropatía eosinofílica · Schönlein-Henoch · Pancreatitis **Infecciones**	- Ascitis biliar: · Perforación de conducto biliar - Ascitis quilosa: · Linfangiectasia intestinal · Obstrucción/trauma conducto linfático - Otros: · LES · Enf. granulomatosa crónica · Shunt ventrículo-peritoneal · Intoxicación vit. A · Traumatismo - Pseudoascitis: · Enfermedad celíaca · Quiste omental

En la exploración física se puede apreciar un abdomen prominente y un aspecto protruyente de los flancos abdominales (ocasionados también por organomegalias y obesidad). El signo de **matidez cambiante** a la percusión, según la postura del paciente, ayuda a diferenciar estos procesos (sensibilidad 60-88%, especificidad 56-90%). El signo de la **oleada ascítica** muestra una baja sensibilidad (20-80%), aunque una gran especificidad (82-100%).

Aunque en el adulto existe una clasificación en grados de ascitis según el volumen estimado de líquido (grado 3 de aproximadamente 10 litros; grado 2 entre 3 y 6 litros; grado 1, líquido escaso), en el niño se puede hablar de ascitis leve, moderada (distensión abdominal sin repercusión clínica seria) y grave o a tensión.

Analítica

Debe incluir: hemograma con PCR, gasometría, estudio de coagulación, bioquímica hepática (con albúmina), urea, creatinina e iones en sangre y en orina (preferentemente de 24 horas), al menos tras cuatro o cinco días sin diuréticos. Servirá posteriormente para monitorizar el tratamiento y detectar complicaciones.

Ecografía y otras técnicas de imagen

Debe realizarse siempre, preferentemente con estudio doppler. Detecta la ascitis preclínicamente y permite un tratamiento precoz.

Los ítems para valorar son:

1. Grado de ascitis.
2. Presencia de líquido ecogénico o tabiques que hagan sospechar infección, fuga biliar o hemorragia.
3. Aparición de complicaciones vasculares. En pacientes cirróticos es especialmente importante determinar el flujo en la vena porta, descartando trombosis o flujo hepatófugo.
4. Morfología renal, para descartar complicaciones renales asociadas y, en su caso, servir de apoyo al diagnóstico del síndrome hepatorrenal (funcional).

Aunque la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia nuclear magnética aportan mejores resultados en la evaluación de la ascitis, especialmente en casos de obesidad y en ascitis complicadas y tabicadas, la alta dosis de radiación en la TAC y la prolongada duración de la exploración en la resonancia, que frecuentemente requiere sedación del niño, hacen que estas técnicas sigan siendo consideradas de segundo nivel tras la ecografía.

Paracentesis

Indicaciones

Basándose en las recomendaciones en adultos, la paracentesis diagnóstica se considera una prueba imprescindible, ya que permite realizar un estudio bioquímico, citológico y microbiológico del líquido ascítico. No está indicada su realización rutinaria en el paciente con hepatopatía crónica y ascitis leve o moderada, sin clínica asociada. Sí lo está cuando se sospeche una peritonitis bacteriana espontánea (PBE), ante una ascitis con acumulación rápida de líquido, cuando el paciente requiera ingreso por deterioro clínico (dificultad respiratoria, desarrollo de síndrome compartimental) y presencia de fiebre o dolor abdominal.

Técnica

La paracentesis es sencilla y segura, se realiza en la línea media del abdomen a unos dos centímetros por debajo del ombligo o en el punto medio de la línea que une el ombligo con la cresta ilíaca, generalmente con sedación superficial. Se suele hacer con un catéter vascular, extrayendo al menos 20 ml de líquido, depositando el contenido en tubos con anticoagulante (para valorar la celularidad), tubo seco para la bioquímica y medios de cultivo, preferentemente botellas de hemocultivo. El cultivo debe realizarse siempre, aunque no exista clínica infecciosa. El control ecográfico puede estar indicado en casos de gran visceromegalia o ascitis tabicada. En general, puede hacerse con seguridad, aunque exista coagulopatía. En caso de trombopenia severa (< de 40.000/ml) puede considerarse la transfusión previa de plaquetas.

Características del líquido ascítico

- Aspecto: en la cirrosis es claro, ambarino o teñido de bilirrubina en caso de colestasis. El líquido turbio suele indicar infección y el aspecto lechoso ascitis quilosa.

TABLA III. Etiologías de la ascitis en función del gradiente entre la concentración de la albúmina sérica y de la ascitis (SAAG).

SAAG > 1,1 g/dl	SAAG < 1,1 g/dl
- Hipertensión portal - Síndrome de Budd-Chiari - Trombosis venosa portal - Fallo cardiaco	- Ascitis tumoral - Tuberculosis - Peritinitis bacteriana - Serositis - Pancreatitis - Síndrome nefrótico

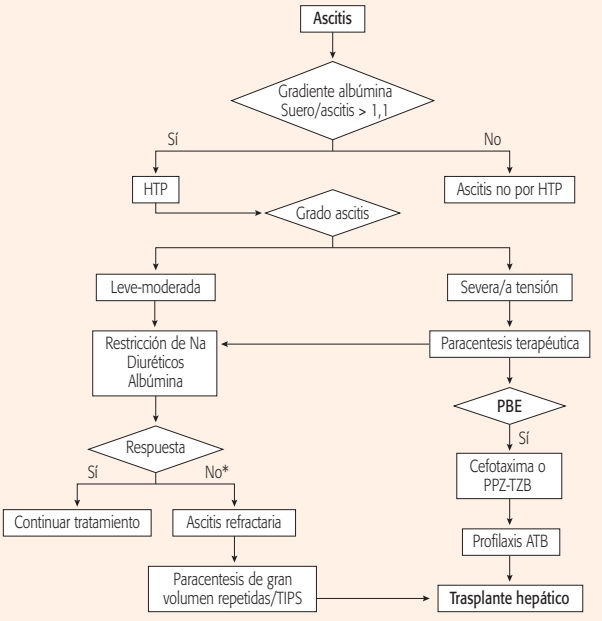
- Contenido en proteínas: variable, aunque generalmente es menor de 2,5 g/dl (trasudado). La determinación de la diferencia entre la concentración de la albúmina sérica y la albúmina de la ascitis (**gradiente de albúmina entre suero y ascitis**, Tabla III) diferencia la ascitis secundaria a hipertensión portal de otras causas. Un resultado > 1,1 g/dl se presenta en pacientes cirróticos con ascitis sin complicaciones y en otros casos de hipertensión portal, como la trombosis venosa portal, el síndrome de Budd-Chiari o el fallo cardiaco. Un contenido en proteínas mayor de 2,5 g/dl es característico de estas dos últimas etiologías. El gradiente < 1,1 g/dl aparece en otras causas de ascitis que cursan sin hipertensión portal, como poliserositis, síndrome nefrótico, ascitis biliar, pancreatitis, infecciones, tumores, etc.
- Celularidad: habitualmente es de menos de 250 leucocitos/mm^3, de predominio linfocítico. Si > 250 leucocitos/mm^3 de predominio neutrófilos, descartar infección (PBE en pacientes cirróticos).
- Otros: glucosa (característicamente baja en infecciones), LDH (alta en ascitis tumorales o pancreáticas), amilasa (pancreatitis, perforación intestinal), triglicéridos (altos en síndrome nefrótico o ascitis quilosa), bilirrubina o creatinina y urea (para descartar ascitis de origen urinario).

TRATAMIENTO

Existen guías de tratamiento basadas en la evidencia en adultos, pero no en niños. Las diferencias en las causas de la cirrosis, valores de función renal, manejo de líquidos, requerimientos nutricionales, etc., hacen en ocasiones difícil la extrapolación de los datos de adultos a la población pediátrica.

El tratamiento del paciente con hepatopatía crónica y ascitis permite mejorar la calidad de vida del paciente y evitar complicaciones como la PBE antes del trasplante hepático. El tratamiento médico se fundamenta en el estado fisiopatológico de retención de sodio (Na), hiperaldosteronismo o hipoalbuminemia que subyace en estos enfermos, e incluye la restricción de sodio, los diuréticos (fundamentalmente espironolactona y furosemida), las infusiones de albúmina y/o la paracentesis terapéutica.

Estos recursos terapéuticos se usan de forma escalonada o conjunta dependiendo de la intensidad de la ascitis o de la respuesta al tratamiento. La determinación periódica del peso, tensión arterial, diuresis y de los iones y creatinina en sangre y orina, sirven para monitorizar el tratamiento.



**Descartar mal cumplimiento, infección, Budd-Chiari.*
PBE: peritonitis bacteriana espontánea; PPZ-TZB: piperacilina tazobactam; TIPS: shunt portocava intrahepático transyugular.

FIGURA 1. Algoritmo de manejo de la ascitis en la enfermedad hepática.

Reposo en cama

- Fundamento: la posición en decúbito disminuye la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y, por tanto, la retención de Na.
- Inconvenientes: en el niño el reposo prolongado es difícil de llevar a cabo. El efecto sobre la natriuresis es muy limitado.

Restricción de sodio

- Fundamento: medida básica en el paciente con ascitis, pues la retención renal de Na perpetúa la ascitis. Puede ser suficiente en pacientes con ascitis leve y excreción urinaria de Na > 15 mEq/24 horas.
  El aporte intravenoso de sodio debe reservarse para la corrección de hiponatremias severas (< 120 mEq/L), ya que todo aporte extra de sodio puede empeorar la ascitis y los edemas. En especial debe corregirse antes del trasplante para evitar secuelas neurológicas por su incremento rápido durante la intervención.
  La restricción de líquido no es necesaria, salvo que exista hiponatremia dilucional severa (Na sérico < 125 mEq/L) o refractariedad al tratamiento diurético.
- Dosis: restringir la ingesta a 1-2 mEq/kg/día.

- Efectos secundarios: en el niño las dietas hiposódicas pueden contribuir a la anorexia y desnutrición de los pacientes con hepatopatía, por lo que se debe ser juicioso con la restricción. El soporte nutricional es importante, ya que se relaciona con el pronóstico postrasplante y debe prevalecer para favorecer el crecimiento, aunque el aporte de sodio supere al recomendado.

Diuréticos

- Fundamento: inducir natriuresis y la pérdida asociada de agua. Se usan la espironolactona o la furosemida ajustando la dosis a la respuesta. Puede ser en monoterapia, espironolactona, o combinados desde el inicio. Se debe evitar el uso agresivo de los diuréticos para evitar la hipovolemia, la insuficiencia renal, los trastornos hidroelectrolíticos y la precipitación de encefalopatía hepática. Debe emplearse la menor dosis posible que logre un buen control clínico. La pérdida de peso diaria no debe superar el 1% (10 ml/kg con un máximo de 0,5 kg), salvo en casos de edema asociado. Deben monitorizarse periódicamente la natriuresis y los iones en sangre, y modificarse según la respuesta clínica y la natriuresis. En la mayoría de los casos en pediatría, la ascitis se controla con dosis bajas o moderadas de diuréticos.

  La espironolactona (Aldactone® y genéricos, comprimidos de 25 y 100 mg) es el diurético que se usa de entrada por su acción antialdosterónica y ahorradora de potasio.

  La furosemida (Seguril® y genéricos, comprimidos de 40 mg y ampollas de 2 ml = 20 mg) se usa cuando la espironolactona fracasa a dosis máximas, aunque es también una opción razonable utilizarla a bajas dosis de entrada, añadida a la espironolactona en situaciones de ascitis moderada o intensa. Su acción es rápida y la duración de su efecto es de horas, induciendo natriuresis y kaliuresis. No debe utilizarse como monoterapia en la ascitis, sino asociada a la espironolactona, consiguiéndose así un efecto sinérgico y compensador en el balance de potasio. Cuando se requiere su uso de forma prolongada, puede utilizarse en su lugar hidroclorotiacida (Hidrosaluretil® comprimidos de 50 mg) a 2-3 mg/kg/día, por vía oral.
- Dosis:
  - Espironolactona: inicial 2 a 3 mg/kg/día en dos o tres dosis. En pacientes cirróticos la vida media de los metabolitos bioactivos de la espironolactona es muy prolongada (24-58 horas), por lo que la dosis puede administrarse en una sola toma al día. Por la misma razón, el equilibrio se alcanza en varios días, de manera que debe esperarse unos cinco días para valorar la respuesta. La monitorización de la dosis efectiva de la espironolactona se realizará, además de con la respuesta clínica, midiendo la concentración urinaria de Na, siendo deseable mantenerlo > 50 mEq/L.
  - Furosemida: 0,5 a 1 mg/kg cada 6, 8 o 12 horas. Por vía oral debe darse en ayunas para aumentar su biodisponibilidad. Se utiliza ante la falta de respuesta a la espironolactona en monoterapia. Se aconseja mantener una relación de dosis 2,5 esp/1 fur para evitar alteraciones del potasio. En casos graves puede

usarse en el paciente hospitalizado por vía intravenosa tras infusiones de albúmina de 1 g/kg, o bien en perfusión continua con monitorización frecuente del ionograma a 0,1-0,5 mg/kg/h.

- Efectos secundarios:
  - Espironolactona: hiperkaliemia, acidosis metabólica, náuseas, vómitos y ginecomastia. Produce interacciones con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antiinflamatorios no esteroideos o ciclosporina y tacrolimus (pueden provocar hipercaliemia).
  - Furosemida: alcalosis metabólica hipocaliémica, hiponatremia, hipocalcemia, ototoxicidad y nefrotoxicidad en asociación con aminoglucósidos.
- Complicaciones de la terapia diurética: fallo renal secundario a depleción del volumen intravascular, hiponatremia, encefalopatía hepática, efecto antiandrogénico y calambres musculares. El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos reduce el efecto de la furosemida.

Albúmina

- Fundamento: corregir la hipoalbuminemia que pueden presentar los pacientes cirróticos, inducción de diuresis rápida en ascitis moderadas o graves (junto a la furosemida intravenosa) y en las ascitis refractarias tras la paracentesis evacuadora.
- Dosis: 1-2 g/kg en 2-3 horas al 5-20%. Pueden administrarse hasta tres dosis al día hasta alcanzar una concentración de albúmina plasmática > 2,5 g/dl. Se suele asociar furosemida (0,5-1 mg/kg) para evitar sobrecarga de líquidos.
- Efectos secundarios: aporte extra de Na, 130-160 mEq/L.

Paracentesis terapéutica

- Fundamento: la paracentesis evacuadora es el tratamiento inicial de elección en el paciente con ascitis grave o a tensión y en la ascitis refractaria. Provoca menos complicaciones que el tratamiento diurético, acortando la estancia hospitalaria, si bien no mejora la supervivencia con respecto a otros tratamientos. En el paciente pediátrico se puede realizar con monitorización hemodinámica y sedación, corrigiendo previamente las alteraciones de la coagulación. En esta indicación debe realizarse con sistemas adecuados de paracentesis (disponibles comercialmente) de mayor diámetro que los catéteres vasculares, que tienden a colapsarse con facilidad.
- Dosis: lo ideal es la extracción de todo el contenido, aunque se define como paracentesis de gran volumen cuando supera los 50 ml/kg. Se recomienda no superar los 200 ml/kg. Deben reponerse 6 a 8 g de albúmina intravenosa como expansor por cada litro de ascitis extraído.
- Efectos secundarios: 1) recurrencia de la ascitis, puesto que la paracentesis terapéutica no altera los mecanismos de la formación de ascitis; 2) disfunción circulatoria posparacentesis, provocada por el descenso rápido de la presión intraabdominal y caracterizada por disminución del gasto cardiaco y aumento de la actividad de la renina en plasma con hipotensión e hiponatremia. Aunque puede ser asintomática, esta situación se asocia a un mayor número de complicaciones, como la hemorragia intraperitoneal posparacentesis, y a una frecuencia mayor de

reacumulación de la ascitis. El uso concomitante de la albúmina como expansor disminuye su frecuencia. Otros expansores plasmáticos como el dextrano 70 y la poligelina han demostrado menor eficacia que la albúmina en la prevención de la disfunción circulatoria posparacentesis.

Tras la paracentesis el paciente debe continuar con el tratamiento diurético adecuado para el control de su ascitis.

Shunt portocava intrahepático transyugular (TIPS)

- Fundamento: la colocación de un stent metálico intrahepático entre las ramas de la vena porta y venas hepáticas reduce la presión portal. Se realiza mediante radiología intervencionista. Aunque su indicación principal es la hemorragia digestiva, se ha utilizado también en casos de ascitis refractarias y en situaciones que cursan con enfermedad hepática compensada como puente hasta el trasplante hepático. La técnica en el niño tiene menor tasa de éxito que en el adulto y está condicionada por la edad y tamaño del niño y por el diámetro de los stent.
- Efectos secundarios: complicaciones técnicas y riesgo de desencadenar encefalopatía en los pacientes descompensados; a medio plazo es frecuente la oclusión o la estenosis.

Shunt peritoneo venoso de Le Venn

Acceso artificial entre peritoneo y vena cava superior dotado de una válvula que permite el paso de líquido en una sola dirección (de peritoneo a cava). Dados los frecuentes y severos efectos secundarios, su indicación es excepcional hoy en día, quedando relegado a casos que requieran cuidados paliativos:

- Fundamento: reduce o elimina la ascitis y restaura en volumen plasmático efectivo.
- Efectos secundarios: coagulopatía, obstrucción del dispositivo, trombosis de la vena cava superior, embolismo pulmonar, sepsis.

Trasplante hepático

Es el único tratamiento curativo y que mejora la supervivencia en los pacientes con hepatopatía y ascitis. Las tasas de supervivencia alcanzan en la actualidad el 90%. Es importante considerar que un buen manejo médico de la ascitis pretrasplante, sin deterioro de la función renal, mejorará el pronóstico postrasplante.

Ascitis refractaria

Definida como la ausencia de respuesta a las dosis máximas de diuréticos, o bien a la presencia de complicaciones derivadas de los mismos a las dosis habituales. Es poco frecuente en el paciente pediátrico, debiendo excluirse otras causas de ascitis favorecedoras o precipitantes, mediante paracentesis, ecografía u otros estudios. Debe excluirse también un mal cumplimiento del tratamiento o la dieta y un uso excesivo de antiinflamatorios no esteroideos, que contrarrestan en el riñón el efecto de los diuréticos. El tratamiento inicial es la paracentesis evacuadora con infusiones de albúmina. Tanto si existe asociado síndrome hepatorrenal como si la función renal es normal, se están empezando a utilizar los vasoconstrictores sistémicos (terlipresina intravenosa,

midrodina oral) en el paciente adulto para mejorar la función circulatoria en la ascitis refractaria. Si el trasplante no se realiza con prontitud y se requieren frecuentes paracentesis, podría indicarse la realización de TIPS.

Otros tratamientos empleados en adultos que no son candidatos a la colocación de TIPS son: la clonidina (alfa$_2$-agonista) por su acción inhibitoria del sistema renina-angiotensina-aldosterona, tolvaptan (antagonista de receptores V2 de la vasopresina), octeótride con albúmina y la implantación de una bomba que drena el líquido peritoneal a la vejiga urinaria (Alfapump®).

COMPLICACIONES

Peritonitis bacteriana espontánea

Es la infección del líquido ascítico en pacientes cirróticos sin un foco intraabdominal de infección, como puede ser una perforación intestinal.

Entre los mecanismos patogénicos propuestos están: la traslocación bacteriana, la alteración de la mucosa intestinal y la alteración de la respuesta inmunológica en los pacientes cirróticos. Tiene una prevalencia alrededor del 10% en cirróticos adultos hospitalizados, con una alta mortalidad.

Debe sospecharse cuando exista un deterioro clínico inexplicado con o sin clínica infecciosa. Hasta un 10% de los casos puede cursar sin síntomas sugestivos de peritonitis. Su presencia se ha implicado en la progresión a ascitis refractaria y síndrome hepatorrenal. Se aconseja realizar siempre que sea posible una paracentesis diagnóstica con inoculación del líquido ascítico en frascos de hemocultivo a pie de cama para aumentar la sensibilidad (hasta un 60% de los casos pueden tener cultivos negativos).

Aunque los datos bioquímicos pueden ser inespecíficos, se asume que existe una peritonitis ante la presencia de más de 500 leucocitos/mm^3 o más de 250 neutrófilos/mm^3, especialmente cuando existe una clínica infecciosa asociada. En ambos casos debe iniciarse tratamiento antibiótico empírico con cefalosporinas de tercera generación o piperacilina tazobactam, evitando en lo posible el empleo de antibióticos nefrotóxicos, durante al menos siete días. A las 48 horas de iniciado el tratamiento podría repetirse la paracentesis; si el recuento de neutrófilos ha descendido y el paciente ha mejorado, podría pasarse a antibióticos orales. La tinción de Gram tiene escasa rentabilidad en caso de infección (7-10%), por la baja concentración bacteriana (alrededor de 1 bacteria/ml; se necesitarían 10.000 bacterias/ml para su detección por tinción).

En la peritonitis bacteriana espontánea el recuento de neutrófilos es > 250 neutrófilos/mm^3 y el cultivo positivo. Cuando el recuento de neutrófilos es elevado y el cultivo negativo, se asume que existe peritonitis y que el cultivo es un falso negativo; la situación contraria sería un cultivo positivo con recuento de neutrófilos inferior a 250/mm^3, situación que podría corresponder a una contaminación del cultivo, peritonitis bacteriana muy precoz o a una bacterascitis (contaminación del líquido ascítico, condición que se resuelve en la mayoría de los casos sin tratamiento. En estos casos se aconseja realizar una segunda paracentesis para aclarar la situación. Si el líquido es sanguinolento, restar 1 PMN por cada 250 hematíes/µl.

La PBE es casi siempre monobacteriana por grampositivos, especialmente *Streptococcus pneumoniae,* y bacterias gramnegativas: *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae.* La presencia de varios gérmenes o de celularidad muy alta en infección monobacteriana por gramnegativos debe hacer sospechar una perforación y/o absceso precisando la realización de TAC y/o cirugía. La PBE supone un claro empeoramiento del pronóstico, acelerando la necesidad de trasplante. Suele recurrir, en las publicaciones en pacientes adultos refieren hasta un 70% en el primer año, por lo que indican profilaxis secundaria con quinolonas (ciprofloxacina o norfloxacina) (5-7 mg/kg una vez al día) o trimetoprim-sulfametoxazol. Además, se debe considerar en pacientes con riesgo elevado: tener una baja concentración de proteínas en el líquido ascítico (< 1 g/dl) o hemorragias por varices esofágicas. No obstante, en la actualidad se debe tener en cuenta el número creciente de infecciones por enterobacterias multirresistentes a la hora de indicar el tratamiento o profilaxis antibiótica.

Síndrome hepatorrenal (SHR)

Se define como una insuficiencia renal funcional en el paciente con hepatopatía crónica o fallo hepático agudo. Se debe a una vasoconstricción renal grave con disminución del filtrado glomerular. En el niño es mucho menos frecuente que en el adulto, donde suele asociarse a ascitis refractaria o presencia de complicaciones como infección.

Se caracteriza por oliguria, fracción de excreción de sodio en orina < 1%, disminución del filtrado glomerular y aumento de creatinina y cociente creatinina urinaria/plasmática < 10. Se deben descartar causas prerrenales que responden a la expansión de volumen, causas por afectación del parénquima renal (nefrotoxicidad, necrosis tubular aguda, glomerulonefritis, etc.) y causas obstructivas.

Se divide en dos tipos: en el SHR tipo 1 el deterioro es rápido y progresivo y en el tipo 2 (raro en pediatría) el deterioro es lento y crónico. Su presencia se asocia a un aumento de la mortalidad. Son criterios de SHR:

- Aumento del doble del valor de la creatinina sobre los valores basales (en los lactantes no deben tenerse en cuenta los valores absolutos de la creatinina sérica, sino su aumento).
- No mejoría de la creatinina tras 48 horas de tratamiento diurético y expansión de volumen, ausencia de *shock*, ausencia de medicación nefrotóxica y de patología renal parenquimatosa (proteinuria elevada, hematuria, ecografía renal anormal).

Son criterios adicionales: Na sérico < 130 mEq/L y diuresis < 1 ml/kg/h en 24 horas.

Los tratamientos en niños se han adaptado de los utilizados en pacientes adultos. Se emplean vasoconstrictores como la terlipresina, octeótride con midodrine y noradrenalina, que aumentan la perfusión renal y mejoran la presión arterial media, asociando al tratamiento la administración de albúmina. La dosis de terlipresina empleadas en pediatría es de 5-20 µg/kg cada 4-6 horas i.v. (extrapolado de la dosis de adultos) o 30 µg/kg/día en perfusión continua con infusión de albúmina. El tratamiento se considera eficaz si desciende la cifra de creatinina un 25% al tercer día de tratamiento. Entre los efectos adversos destacan las complicaciones isquémicas. Hasta un 6% de los niños

con SHR van a precisar terapias de sustitución renal (diálisis, hemofiltración) hasta la realización del trasplante hepático.

Es importante en los pacientes cirróticos adoptar medidas para prevenir la aparición del SHR, como un adecuado control del tratamiento diurético, medidas para prevenir y tratar la hemorragia digestiva y tratamiento precoz de la PBE.

TABLA IV. Resumen de algunas de las recomendaciones más importantes de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado para el manejo de la ascitis y sus complicaciones.

Recomendación	Nivel de evidencia
Diagnóstico	
Se debe realizar paracentesis a todos los pacientes con ascitis de aparición reciente, de grado moderado o severo, en los que ingresan por agravamiento y en las complicaciones de la cirrosis	A1
Para excluir la presencia de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) se debe realizar cultivo del líquido ascítico y cuantificación del número de neutrófilos	A1
La concentración de proteínas totales en el líquido ascítico < 15 g/L aumenta el riesgo de desarrollo de PBE y es indicación de iniciar profilaxis antibiótica	A1
La determinación de la diferencia de la concentración (gradiente) de albúmina entre suero y líquido ascítico es útil cuando el diagnóstico de cirrosis no es evidente y ante sospecha de ascitis de etiología distinta a la cirrosis	A2
Pronóstico	
La presencia de ascitis de grado moderado o severo en un paciente cirrótico se asocia a una disminución de la supervivencia, por lo que deben considerarse candidatos a trasplante hepático	B1
Manejo de la ascitis no complicada	
La restricción moderada en la ingesta de sal es importante en el manejo de la ascitis (no añadir sal a los alimentos, evitar comidas precocinadas)	B1
En pacientes normonatrémicos, no existen evidencias científicas suficientes que avalen el reposo y la restricción en la ingesta de líquidos en el manejo de la ascitis	B1
Tras el primer episodio de ascitis moderada, los pacientes deben recibir espironolactona en monoterapia, ajustando la dosis a la respuesta diurética (cada 7 días)	A1
Si no hay respuesta a espironolactona o desarrollan hiperpotasemia, se debe añadir furosemida, monitorizando los electrólitos y los parámetros clínicos	A1
En ascitis recurrente se debe asociar espironolactona a furosemida	A1
En adultos, la pérdida diaria de peso debe ser 0,5 kg en ausencia de edemas o de 1 kg si existen edemas	A1
Una vez resuelta la ascitis, se deben reducir las dosis de diuréticos y si es posible suspenderlos	B1
Se debe ser especialmente prudente con la decisión de iniciar tratamiento con diuréticos en pacientes con alteración de la función renal, hiponatremia e hiper o hipopotasemia	B1

.../...

TABLA IV. *(Continuación)* Resumen de algunas de las recomendaciones más importantes de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado para el manejo de la ascitis y sus complicaciones.

Recomendación	Nivel de evidencia
Los diuréticos están contraindicados en pacientes con clara encefalopatía hepática	B1
Se deben suspender los diuréticos en casos de: hiponatremia severa (Na < 120 mmol/L), fallo renal progresivo, empeoramiento de la encefalopatía hepática o calambres musculares incapacitantes	B1
Se debe suspender la furosemida si existe hipopotasemia severa (K < 3 mmol/L) y retirar los antagonistas de la aldosterona si hiperpotasemia severa (K > 6 mmol/L)	B1
El tratamiento de elección en la ascitis severa es la paracentesis de gran volumen (PGV) en una sesión	A1
Para prevenir la disfunción circulatoria tras (PGV) se debe administrar conjuntamente albúmina i.v. (0,8 g/L de líquido ascítico extraído)	A1
La albúmina i.v. es más eficaz que otros expansores plasmáticos en la prevención de la disfunción circulatoria posparacentesis	A1
Tras la realización de PGV, los pacientes deben recibir la mínima dosis de diuréticos necesarios para prevenir la reaparición de la ascitis	A1
Fármacos contraindicados	
Los AINE están contraindicados en pacientes con ascitis (riesgo de desarrollar retención de Na, hiponatremia y fracaso renal)	A1
En pacientes con ascitis no deben emplearse los IECAS, antagonistas de angiotensina II y los bloqueantes de los receptores α1-adrenérgicos (riesgo aumentado de deterioro de la función renal)	A1
Deben reservarse los aminoglucósidos para pacientes con infección bacteriana que no puedan recibir otro tipo de antibióticos	A1
En pacientes sin fallo renal, el uso de medios de contraste no aumenta el riesgo de deterioro de la función renal	B1
Ascitis refractaria	
La valoración de la respuesta a los diuréticos y a la restricción de sal debe reservarse para pacientes estables, sin complicaciones	B1
Los pacientes con ascitis refractaria son candidatos al trasplante hepático	B1
Las PGV repetidas con administración de albúmina son la primera opción de tratamiento. Retirar los diuréticos si excreción urinaria de Na < 30 mmol/L	A1
Los TIPS son efectivos, pero respecto de las PGV no aumentan la supervivencia y aumentan el riesgo de encefalopatía hepática	A1
Se considerará el tratamiento con TIPS en pacientes que requieran PGV muy frecuentes y en los que la PGV sea ineficaz	B1
La resolución de la ascitis tras TIPS es lenta; muchos pacientes requieren la administración continuada de diuréticos y la restricción de sal	B1
Los TIPS no están recomendados en pacientes con fallo hepático severo (bilirrubina sérica ≥ 2 mg/dl; INR > 2; encefalopatía hepática crónica), infección activa concomitante, fallo renal progresivo, enfermedad cardiopulmonar severa. Pueden ser de ayuda en hidrotórax recurrentes	B2

.../...

TABLA IV. *(Continuación)* Resumen de algunas de las recomendaciones más importantes de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado para el manejo de la ascitis y sus complicaciones.

Recomendación	Nivel de evidencia
Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)	
Para descartar la presencia de PBE se debe realizar una paracentesis diagnóstica a pacientes con cirrosis y ascitis que ingresen en el hospital o presenten hemorragia digestiva, *shock*, fiebre, otros síntomas de inflamación sistémica, síntomas gastrointestinales, deterioro de la función hepática o renal, o encefalopatía hepática	A1
El diagnóstico de PBE se basa en el recuento de neutrófilos en el líquido ascítico > 250/mm^3, por microscopía	A1
Se debe cultivar el líquido ascítico en todo paciente con sospecha de PBE, antes de iniciar el tratamiento antibiótico	A1
El cultivo frecuentemente es negativo. La positividad del cultivo no es necesaria para el diagnóstico de PBE	A1
Bacterascitis: cultivo positivo < 250/mm^3 en el recuento. Si el paciente presenta fiebre o síntomas de infección debe recibir tratamiento antibiótico	A1
En bacterascitis sin fiebre, repetir paracentesis e iniciar tratamiento si el recuento de neutrófilos es > 250/mm^3 en la nueva muestra	B1
Ante la sospecha de peritonitis bacteriana secundaria se deben realizar las pruebas de imagen adecuadas. La determinación de otros parámetros como glucosa o LDH en líquido ascítico carecen de valor diagnóstico	A1
El tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse inmediatamente después de establecer el diagnóstico de PBE	A1
La primera línea de tratamiento antibiótico son cefalosporinas de 3ª generación	A1
Alternativas: amoxicilina-clavulánico, quinolonas (excepto pacientes en profilaxis con quinolonas)	B1
El tratamiento antibiótico resuelve la PBE en el 90% de los casos	A1
Sospecha de fracaso terapéutico: persistencia de la clínica y recuento de neutrófilos elevado (> 250/mm^3) en líquido ascítico. Descartar peritonitis secundaria	A1
Un 30% de los pacientes con PBE desarrollan síndrome hepatorrenal (SHR). La administración de albúmina al diagnóstico y al tercer día disminuye la incidencia de SHR y mejora la supervivencia	A1
En pacientes con sangrado gastrointestinal y enfermedad hepática severa, la ceftriaxona es el tratamiento profiláctico de elección	A1
Los pacientes con hepatopatía severa y proteínas en líquido ascítico < 15 g/L deben iniciar profilaxis con norfloxacino, aun sin PBE previa	A1
La PBE presenta un alto grado de recurrencia. Es necesario iniciar tratamiento profiláctico con quinolonas (o cotrimoxazol) y considerarlos candidatos a trasplante	A1

PBE: peritonitis bacteriana espontánea; PGV: paracentesis de gran volumen. (Tomado de: J Hepatol. 2010; 53: 397-417).

RESUMEN

- La causa más habitual de la ascitis adquirida es la hepatopatía crónica con hipertensión portal sinusoidal y postsinusoidal.
- La aparición de ascitis en esta situación es un signo de mal pronóstico que indica la necesidad de considerar el trasplante hepático, único tratamiento que mejora el pronóstico.
- La evaluación del niño con ascitis debe incluir estudios analíticos de función hepática y renal, así como de forma obligatoria la paracentesis y ecografía doppler, sobre todo ante deterioros bruscos o inexplicados, para descartar causas precipitantes o complicaciones.
  El gradiente albúmina sérica-ascitis > 1,1 mg/dl es diagnóstico de ascitis secundaria a hipertensión portal.
- El tratamiento médico suele controlar la ascitis en la mayoría de los casos, mejora la calidad de vida y disminuye el riesgo de infección del líquido ascítico.
- La paracentesis de gran volumen está indicada en la ascitis a tensión y en la ascitis refractaria, junto con infusiones de albúmina.
- La colocación de TIPS en el paciente pediátrico para el control de la ascitis refractaria puede hacerse con éxito por radiólogos expertos como puente hasta el trasplante en casos seleccionados, teniendo en cuenta la dificultad técnica y las complicaciones.
- Debe descartarse la peritonitis bacteriana en ascitis refractarias o ante empeoramientos clínicos. La profilaxis antibiótica puede considerarse en pacientes de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- Bes DF, Fernández MC, Malla I, Repetto HA, Buamscha D, López S, et al. Management of cirrhotic ascites in children. Review and recommendations. Part 1: Pathophysiology, diagnostic evaluation, hospitalization criteria, treatment, nutritional management. Arch Argent Pediatr. 2017; 115(4): 385-90.
- Bes DF, Fernández MC, Malla I, Repetto HA, Buamscha D, López S, et al. Management of cirrhotic ascites in children. Review and recommendations. Part 2: Electrolyte disturbances, nonelectrolyte disturbances, therapeutic options. Arch Argent Pediatr. 2017; 115(4): 505-11.
  Doble y completo artículo que incluye una revisión actualizada de la patogenia, manejo y la terapéutica de la ascitis en la cirrosis en la edad pediátrica.
- Deep A, Saxena R, Jose B. Acute kidney injury in children with chronic liver disease. Pediatr Nephrol. 2019; 34: 45-59.
- Di Giorgio A, D´Antiga L. Diagnosing spontaneous bacterial peritonitis in children: Tap-in for higher scores. JPGN. 2017; 64: 171.
  Editorial que expone las características y el manejo de la peritonitis espontánea en niños.
- European Association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018; 69: 406-60.
  Recomendaciones valoradas según su nivel de evidencia del diagnóstico y tratamiento de la ascitis y sus complicaciones en pacientes adultos. Aporta una amplia documentación de los tratamientos más recientes y novedosos empleados para las diversas complicaciones del paciente cirrótico.
- Ebel NH, Horslen S. Complications and management of chronic liver disease. In: Kelly DA, (ed.). Diseases of the liver and biliary system in children, 4th ed. John Wiley and Sons Ltd; 2017. p. 343-65.
  Capítulo que trata las complicaciones de la cirrosis, con un enfoque en el paciente pediátrico.

– Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophilaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. Gastroenterology. 2007; 133: 818-24.

– Pugliese R, Fonseca E, Porta G, Danesi GV, Guimaraes T, Porta A, et al. Ascites and serum sodium are markers of increase list mortality in children with chronic liver failure. Hepatology. 2014; 59: 1964-71.
Publicación que demuestra el valor pronóstico de la ascitis y la hiponatremia en la cirrosis para la priorización en lista de espera de trasplante, variable no recogida en la clasificación PELD (Pediatric End-stage Liver Disease).

– Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, Fijten R, Zaman M. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorrenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016; 28: e10-8.
Revisión que compara tres guías clínicas en el tratamiento de la ascitis y sus complicaciones en los pacientes adultos.

– Sen Sarma M, Yachha SK, Bhatia V, Srivastava A, Poddar U. Safety, complications and outcome of large volume paracentesis with or without albumin therapy in children with severe ascites due to liver disease. J Hepatol. 2015; 63(5): 1126-32.
Estudio retrospectivo en niños que ofrece datos de seguridad y eficacia de esta técnica en el niño con ascitis a tensión.

Tumores hepáticos en la infancia 45

I. Loverdos Eseverri, J.J. Gilbert Pérez

INTRODUCCIÓN

Los tumores hepáticos primarios en la infancia son neoplasias relativamente raras. La incidencia anual es de 0,5-2 casos por millón de niños menores de 14 años, representando el 1,4% de los tumores sólidos pediátricos. Aproximadamente dos tercios de estos tumores son malignos. Además, hay un conjunto de masas pseudotumorales principalmente de origen infeccioso o traumático que pueden simular tumores. En menores de tres años, el hepatoblastoma (HB) y el hemangioma hepático son las lesiones hepáticas más frecuentes. Por el contrario, en aquellos mayores de tres años deberemos pensar en hepatocarcinoma (HCC), sarcoma, angioma y la hiperplasia nodular benigna. En la Tabla I se muestran los tumores hepáticos más frecuentes.

Ya que el pediatra suele ser el primero en descubrir estas lesiones, es importante que las conozca. El diagnóstico de una masa hepática se realiza al objetivarse en la exploración física una masa situada en el cuadrante superior derecho del abdomen, indolora en la mayoría de los casos, generalmente asociada a distensión abdominal. Si el crecimiento de la masa es rápido produce hepatomegalia dolorosa. Puede acompañarse de anorexia, fallo de medro en el lactante o pérdida de peso y anemia en el niño mayor. La trombocitosis apoya el diagnóstico de HB y la leucocitosis con desviación izquierda, el de sarcoma indiferenciado. Si se elevan las transaminasas es de forma moderada. La ictericia está presente en el 25% de los pacientes con HCC y en pacientes con rabdomiosarcoma embrionario.

Algunos signos clínicos también puedan ayudar a clasificar los tumores hepáticos:

- Insuficiencia cardiaca o hemangiomas cutáneos o hipotiroidismo en caso del hemangioma hepático infantil (HHI).
- Pubertad precoz, hemihipertrofia, bajo peso al nacer, síndrome de Beckwith-Wiedemann o poliposis colónica familiar en el caso de HB.
- Diabetes familiar (adenoma).
- Un contexto traumático o infeccioso puede orientar a pseudotumores (hematomas y abcesos, respectivamente).

TABLA I. Clasificación de los tumores hepáticos.

Benignos	Malignos
- Hemangioma hepático	- Hepatoblastoma
- Hamartoma mesenquimal	- Carcinoma hepatocelular
- Hiperplasia nodular focal	- Sarcoma embrionario
- Adenoma hepático	- Hemangioendotelioma epiteloide
- Hiperplasia nodular regenerativa	- Rabdomiosarcoma embrionario
- Teratoma	- Lesiones metastásicas

En cuanto a los marcadores biológicos, nos pueden orientar especialmente la alfa-fetoproteína, la beta-HCG y las catecolaminas. La primera se encuentra elevada principalmente en pacientes con HB. A pesar de ello, también puede encontrarse alta en HCC o en otras situaciones patológicas como la tirosinemia o los tumores germinales malignos. La presencia de gonadotropina coriónica tipo beta conlleva la aparición de pseudopubertad precoz isosexual en algunos HB. Por último, las catecolaminas urinarias pueden ayudarnos para el diagnóstico de las metástasis hepáticas de los neuroblatomas.

La ecografía abdominal es la exploración de imagen de primera línea para el estudio de las lesiones hepáticas. Nos sirve para confirmar la localización hepática de la lesión, diferenciar si es sólida o quística, si está hipervascularizada o si hay trombosis portal o de la arteria hepática. Una vez orientado el cuadro clínico, el paciente debe ser referido a un centro especializado, con oncólogos, cirujanos, hepatólogos y radiólogos pediátricos para su diagnóstico definitivo y tratamiento.

TUMORES HEPÁTICOS BENIGNOS

En la edad pediátrica, alrededor de un tercio de las masas hepáticas corresponden a tumores benignos. Los más frecuentes son el hemangioma hepático infantil, la hiperplasia nodular focal, el hamartoma mesenquimal, el adenoma hepático y la hiperplasia nodular regenerativa. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, la edad de presentación, los niveles de alfa-fetoproteína y las características de la lesión en las pruebas de imagen. Sin embargo, en aquellos casos complejos o en los que no se pueda distinguir de lesiones malignas mediante métodos no invasivos, la biopsia hepática o a la resección de la masa permitirán el diagnóstico histológico.

Hemangioma hepático infantil (HHI)

Es el tumor benigno vascular más frecuente en la infancia, afectando a un 1-2% de los recién nacidos y alrededor de un 10% de los lactantes a la edad de un año. Su diagnóstico suele realizarse en los primeros seis meses de vida, con más frecuencia en el género femenino. En la mayoría de casos existe afectación cutánea y del tejido subcutáneo, pero en un subgrupo de pacientes también existen lesiones en otras localizaciones incluyendo el hígado. Ante la presencia de más de cinco hemangiomas cutáneos se debe investigar la presencia de afectación visceral a nivel hepático, intestinal, pulmonar y de sistema nervioso central mediante pruebas de imagen.

La historia natural del HHI es de una fase inicial de proliferación (desde el nacimiento hasta los 9-12 meses), un periodo variable de estabilidad y una involución lenta (2-10 años). La alfa-fetoproteína no se encuentra elevada.

El término hemangioendotelioma ha sido sustituido por el de HHI para evitar la confusión con el hemangioendotelioma epiteloide, un tumor hepático de la edad adulta con potencial de malignizar, y con el hemangioendotelioma kaposiforme.

Histología: la lesión suele tener un tamaño inferior a los 3 cm. Histológicamente se clasifica en dos tipos, a pesar de que ambos pueden coexistir en un mismo tumor. El tipo I es el más común y se caracteriza por presentar capilares rodeados por un endotelio prominente próximos a los espacios porta; suele involucionar espontáneamente. El tipo II, con comportamiento más agresivo, presenta canales vasculares tortuosos

con células endoteliales pleomórficas e hipercromáticas que infiltran el parénquima hepático y pueden dar metástasis. Este último tipo puede ser difícil de distinguir del angiosarcoma. Las células endoteliales en el HHI multifocal y difuso expresan el transportador de glucosa 1 (GLUT-1).

Presentación clínica y diagnóstico

Lesiones focales

El HHI focal es una lesión única congénita, bien definida, esférica, que no suele proliferar en el periodo posnatal y que se puede diagnosticar prenatalmente. Suelen cursar de manera asintomática y ser un hallazgo incidental en una ecografía abdominal. Habitualmente no se asocia a presencia de lesiones cutáneas. En lesiones grandes que contienen *shunts* arteriovenosos de alto flujo puede cursar con insuficiencia cardiaca congestiva. No suele estar indicada la realización de una biopsia hepática por el riesgo de sangrado. La afectación es similar en ambos sexos y no suelen expresar GLUT-1.

El diagnóstico se establece mediante técnicas de imagen. En la ecografía aparece como una lesión heterogénea bien delimitada hiper o hipoecoica. Los hallazgos con Doppler variarán en función del tipo de *shunt* vascular. En la resonancia magnética se evidencia una lesión bien definida, hipointensa en T1 e hiperintensa en T2, con realce centrípeto tras la inyección de gadolinio. Las áreas de necrosis, hemorragia o trombosis confieren un aspecto heterogéneo a la lesión. El HHI puede contener calcificaciones en el 16% de los casos.

Lesiones multifocales

El HHI multifocal suele tener un predominio en el sexo femenino, se asocia a la presencia de hemangiomas cutáneos y al igual que estos presenta positividad inmunohistoquímica para el marcador endotelial GLUT-1. Este subtipo de hemangioma no suele estar presente al nacer y se desarrolla durante las primeras semanas de vida.

Puede cursar de manera asintomática y diagnosticarse al realizar el cribado de afectación visceral en un paciente con múltiples hemangiomas cutáneos. Cuando cursa con síntomas, el 80% presentan la tríada de hepatomegalia, anemia e insuficiencia cardiaca congestiva. La anemia se puede acompañar de trombocitopenia, ambas secundarias a consumo, trombosis o hemorragia de los hemangiomas. Asimismo, puede haber ictericia secundaria a la presencia de hemólisis. La insuficiencia cardiaca congestiva es consecuencia de los *shunts* arteriovenosos y, en raras ocasiones, se produce compromiso respiratorio por hepatomegalia masiva. En algunos casos los hemangiomas producen yodotironina deiodinasa tipo III, que inactiva la tiroxina causando hipotiroidismo. Por este motivo se debe evaluar la función tiroidea en las formas multifocales y difusas. Raramente el HHI multifocal puede causar fallo hepático fulminante o hemorragia intraperitoneal por rotura de hemangiomas.

En la ecografía abdominal el HHI multifocal aparece como múltiples lesiones focales homogéneas, en su mayoría hipoecoicas. La vasculatura hepática suele estar aumentada de tamaño. La resonancia magnética evidencia múltiples nódulos hipointensos en T1 e hiperintensos en T2. La angiografía y portografía se deben reservar para

aquellos pacientes tributarios a embolización. Los hallazgos pueden ser muy variables, ya que los angiomas pueden tener diferente aporte vascular desde las venas portales, la arteria hepática, arterias mesentéricas o vasos colaterales. En la portografía se puede ver la presencia de múltiples ramas portales que suministran flujo a los hemangiomas o la presencia de una diversión completa del flujo portal.

Están descritos casos de asociación de angiosarcomas con múltiples hemangiomas cutáneos. Por este motivo estaría indicado considerar el examen histológico en aquellos casos en los que las lesiones vasculares hepáticas aparecen más allá del año de vida y en las que las técnicas de imagen no permiten establecer un diagnóstico de certeza.

Lesiones difusas

Al igual que el HHI multifocal, la forma difusa es más frecuente en el sexo femenino, expresa GLUT-1 y se asocia a la presencia de lesiones cutáneas. En la forma difusa existe una afectación extensa, con innumerables pequeños hemangiomas que prácticamente sustituyen el parénquima hepático. La apariencia radiológica es similar al HHI multifocal. La presentación clínica es habitualmente en forma de hepatomegalia masiva, con compromiso respiratorio y de la vena cava inferior, incluso algunos casos pueden desarrollar un síndrome compartimental abdominal. Sin embargo, a diferencia de los tumores multifocales, es infrecuente que asocien insuficiencia cardiaca congestiva. Un porcentaje importante de casos presenta además hipotiroidismo debido a la producción de iodotironina deiodinasa por parte de las células del tumor.

Tratamiento

El tratamiento de HHI dependerá del tamaño del tumor y de la severidad de los síntomas. En pacientes asintomáticos con lesiones focales o HHI multifocal sin presencia de hipotiroidismo ni *shunts* arteriovenosos se puede adoptar una actitud expectante, con controles de imagen en espera de la probable regresión tumoral. En las formas difusas o multifocales sintomáticas (asociadas a insuficiencia cardiaca o hipotiroidismo) está indicado el tratamiento farmacológico. El propanolol a dosis de 1-3 mg/kg/día es el tratamiento de primera elección. Los posibles mecanismos de acción en el HHI son la vasoconstricción, descenso en la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), apoptosis y efectos en la diferenciación de células madre mesenquimales. El tratamiento se debe mantener hasta la finalización de la fase proliferativa, habitualmente hasta los 9-12 meses de vida. Otros tratamientos farmacológicos de segunda elección son los corticoides (prednisona), la vincristina y el interferón alfa2a. En presentaciones graves la combinación de propanolol con corticoides o vincristina puede ser una opción terapéutica. El interferón alfa, pese a ser eficaz en el HHI, no se considera una opción de primera línea en menores de un año por la posible asociación a diplejía espástica. Por supuesto, se debe investigar el probable hipotiroidismo para iniciar tratamiento hormonal sustitutivo de forma precoz en aquellos casos confirmados.

La resección quirúrgica y la embolización están indicadas ante el fallo del tratamiento farmacológico o en presencia de insuficiencia cardiaca progresiva o *shunts* graves. El trasplante hepático en ocasiones puede estar indicado, aunque existe una

experiencia limitada. La indicación es cuanto menos cuestionada, debido a que son tumores que en la mayoría de los casos van a regresar de forma espontánea a partir del año de edad, así que la indicación de trasplante solo debe ser contemplada en aquellos casos en los que, a pesar de agotar todas las medidas de tratamiento, persiste elevado riesgo vital para el paciente. La supervivencia postrasplante es equiparable a la de los trasplantes por otra causa.

Hiperplasia nodular focal

La hiperplasia nodular focal (HNF) se define como un nódulo compuesto de hepatocitos de morfología normal, proliferación ductular y anomalías vasculares que tiene lugar en un parénquima hepático sano. Tiene un curso indolente y no tiene potencial de malignización. Representa el 2-7% de los tumores hepáticos en pediatría. Puede aparecer a cualquier edad y los casos pediátricos suponen el 15%, siendo la edad media al diagnóstico los 7-8 años, con predominio en el sexo femenino. En un tercio de los pacientes la lesión puede ser multifocal. La etiología es desconocida, pero parece que la HNF sería una respuesta hiperplásica del tejido hepático a una anomalía vascular local. La HNF es más prevalente en niños que han recibido tratamiento quimioterápico o radioterapia por tumores sólidos, probablemente secundario a una lesión vascular hepática.

Histología: la lesión suele tener un tamaño inferior a los 5 cm (entre 1-15 cm) y habitualmente se localiza a nivel periférico. La HNF aparece como una lesión lobular no encapsulada más pálida que el tejido hepático sano circundante. El hallazgo típico es una cicatriz central estrellada desde la que discurren septos fibrosos que separan la lesión en nódulos más pequeños. A nivel histológico la lesión se caracteriza por la presencia de hepatocitos hiperplásicos que pierden la disposición acinar, separados entre sí por septos fibrosos, proliferación ductular sin comunicación con la vía biliar y anomalías vasculares (múltiples arterias con fibrosis subintimal que discurren por los septos e irradian de una arteria central).

Presentación clínica y diagnóstico

El diagnóstico suele ser incidental, ya que habitualmente cursan asintomáticos. Las lesiones de gran tamaño pueden presentarse como masa abdominal palpable, dolor abdominal por distensión de la cápsula de Glisson o síntomas derivados de la compresión de órganos adyacentes. La alfa-fetoproteína y las pruebas de función hepática suelen ser normales.

En la ecografía la apariencia de la HNF es de una masa bien delimitada de heterogeneidad variable que contiene una cicatriz hiperecoica estrellada central. En el registro doppler se aprecia una estructura arterial central con aspecto de rueda de carro en el 50% de los casos. En la resonancia magnética la HNF aparece como una lesión homogénea isointensa o levemente hipointensa en T1 e isointensa o levemente hiperintensa en T2. La presencia de una cicatriz central hiperintensa en T2 tras la administración de gadolinio permite diferenciarla del carcinoma fibrolamelar. En aquellos pacientes en los que el diagnóstico no se puede establecer mediante la presentación clínica y las técnicas de imagen está indicado realizar una biopsia hepática.

Tratamiento

La HNF es un tumor de crecimiento lento sin potencial de malignización y que raramente presenta complicaciones agudas como la hemorragia o la ruptura. Los pacientes asintomáticos no precisan tratamiento y pueden controlarse con ecografía cada 6-12 meses. La resección quirúrgica o embolización está indicada en casos sintomáticos.

Hamartoma mesenquimal

El hamartoma mesenquimal (HM) representa el tercer tumor benigno hepático más frecuente tras el hemangioma hepático infantil y la hiperplasia nodular focal. Habitualmente se diagnostica antes de los tres años de edad (85% de casos), pudiéndose detectar en la ecografía prenatal. Se presenta como una gran masa hepática multiquística, indolora, de crecimiento progresivo. Existe un predominio en el sexo masculino y la alfa-fetoproteína suele ser normal o estar discretamente elevada. En el 75% de los casos se localiza en el lóbulo hepático derecho.

Histología: desde el punto de vista histológico aparece como una masa bien delimitada que contiene quistes de tamaño variable y se compone de elementos mesenquimales o epiteliales. El epitelio incluye conductos biliares irregulares con hileras de hepatocitos periféricas con un estroma fibromixomatoso y canales vasculares de pared fina.

Existen varias hipótesis respecto a su etiopatogenia que incluyen una malformación de la placa ductal, una lesión vascular en el hígado fetal, la exposición a algún tóxico o una proliferación neoplásica.

Presentación clínica y diagnóstico

El HM puede detectarse como un hallazgo incidental en un niño sano o cursar con distensión abdominal rápida secundaria al acúmulo de líquido y/o la presencia de una masa abdominal. Puede cursar con vómitos, náuseas y anorexia secundarios a compresión de órganos adyacentes.

La apariencia radiológica dependerá del componente celular de la lesión. El HM puede aparecer como una lesión quística con septos en su interior o bien predominantemente sólida con pequeños quistes en su interior. En la ecografía, la presencia de una lesión quística con pequeños nódulos hiperecoicos y septos móviles en su interior es muy sugestiva de HM. En la resonancia magnética el HM aparece como una lesión hipointensa en T1 con intensidad variable en T2. La imagen del HM en tomografía axial computerizada (TAC) con contraste aparece como una lesión multilocular quística con septos en su interior, que puede realzar de manera similar a otros tumores malignos (hemangioendotelioma, sarcoma embrionario indiferenciado) tras la inyección de contraste.

El diagnóstico diferencial del HM incluye las lesiones quísticas hepáticas (quiste congénito, quiste hidatídico, absceso hepático, quiste de colédoco) y el HB, ya que el aspecto radiológico del HM con elementos sólidos puede ser similar. La presencia de calcificaciones y una elevación significativa de la alfa-fetoproteína son más sugestivas de HB, pero en ocasiones hay que recurrir a la biopsia hepática para establecer el diagnóstico.

El HM tiene potencial de malignización, habiéndose publicado casos de transformación a sarcoma embrionario indiferenciado. Ambos tumores comparten aspecto radiológico, histológico y anomalías citogenéticas (la presencia de una translocación en 19q13.4 ha sido hallada en casos de sarcoma embrionario indiferenciado desarrollado a partir de un HM).

Tratamiento

A pesar de la existencia de casos de HM de involución espontánea, el tratamiento de elección es la escisión quirúrgica completa por el riesgo de malignización y de recurrencia. En tumores irresecables se ha utilizado enucleación o marsupialización de la lesión. Existe poca experiencia respecto al trasplante hepático en HM, debe reservarse para aquellos casos en que la resección quirúrgica no sea posible o fracase.

Adenoma hepático

El adenoma hepático es un tumor benigno relacionado con el uso de anticonceptivos orales. En la edad pediátrica representa el 4% de los tumores sólidos hepáticos y afecta en su mayoría a niñas mayores de 10 años con antecedente de consumo de anticonceptivos. Por otro lado, el adenoma hepático está asociado a la glucogenosis (tipos I y III), diabetes mellitus, policitemia, el uso de anabolizantes, anemia de Fanconi, tirosinemia y galactosemia.

Se presenta como una masa única en el 70-80% de los casos, pero en pacientes con factores predisponentes (glucogenosis, uso de anabolizantes) puede cursar con múltiples lesiones. Los adenomas suelen medir entre 5-15 cm. El término adenomatosis hepática se refiere a la presencia de más de 10 adenomas. La malignización es rara en la edad pediátrica y ocurre en pacientes con enfermedad predisponente.

Histología: el examen histológico muestra la presencia de láminas de hepatocitos que frecuentemente tienen depósitos de glucógeno o lipídicos en el citoplasma, disminución de células de Kupffer, presencia de estructuras vasculares y ausencia de elementos biliares. En 2010 la OMS propuso un sistema de clasificación basado en la inmunohistoquímica, diferenciando cuatro tipos de adenoma.

Presentación clínica y diagnóstico

Habitualmente los pacientes están asintomáticos, pero, ante lesiones de gran tamaño, pueden presentar dolor abdominal o masa palpable. Los niveles de alfa-fetoproteína y las pruebas de función hepática son normales. El adenoma hepático tiene riesgo de presentar hemorragia y ruptura por la presencia de arterias peritumorales, el escaso contenido de tejido conectivo y por su localización subcapsular.

En la ecografía aparece como una lesión hiperecoica debido a su alto contenido lipídico o a sangrado intralesional, pero, en ausencia de hemorragia o necrosis, pueden tener una apariencia similar al parénquima hepático adyacente. El doppler evidenciará ausencia de arteria central, a diferencia de la HNF. En el TAC abdominal el adenoma presenta realce en la fase arterial tras la inyección de contraste, y en la resonancia magnética aparece como una masa hiperintensa en T1 y T2, con patrón de realce tras la inyección de gadolinio similar al observado en el TAC.

Tratamiento

La resección quirúrgica o la ablación con radiofrecuencia está indicada en tumores mayores de 5 cm por el riesgo de sangrado y ruptura; lesiones menores en pacientes asintomáticos pueden ser manejadas de forma conservadora. La regresión espontánea es posible tras la discontinuación de anticonceptivos orales o la instauración de tratamiento dietético en las glucogenosis. La transformación a hepatocarcinoma, rara en la edad pediátrica, está descrita a partir de adenomas múltiples y de lesiones de tamaño superior a 4 cm. El trasplante hepático está indicado en pacientes con múltiples adenomas, habitualmente en glucogenosis tipo I, en los que la resección parcial no es posible.

Hiperplasia nodular regenerativa

La hiperplasia nodular regenerativa es un proceso benigno en el que el tejido hepático es sustituido por pequeños nódulos regenerativos de menos de 1 cm de diámetro rodeados por tejido atrófico en ausencia de fibrosis. Es causa de hipertensión portal no cirrótica. La causa es desconocida, pero modelos animales sugieren que el mecanismo es por un daño endotelial que provoca descenso en el flujo sanguíneo, causando una atrofia acinar con hiperplasia compensatoria de los acinos adyacentes que preservan el flujo sanguíneo. Se trata de una entidad poco frecuente en pediatría que se ha asociado a la malformación de Abernethy o desarrollado tras trasplante hepático. Suele diagnosticarse de forma casual o por clínica de hipertensión portal. El tratamiento consiste en el manejo de la hipertensión portal.

Teratoma hepático

Muy infrecuente en la edad pediátrica. Se describe potencial de malignización en la mitad de los escasos casos publicados, por lo que el tratamiento debe ser resección quirúrgica completa.

TUMORES HEPÁTICOS MALIGNOS

Hepatoblastoma

El HB es el tumor hepático primario más frecuente en edad pediátrica, siendo el tercer tumor abdominal en frecuencia después del neuroblastoma y el tumor de Wilms. Representa aproximadamente el 1% de todas las neoplasias de la infancia, teniendo una incidencia de 0,5-1 caso por millón de personas y año. Constituye el 75% de los tumores hepáticos infantiles en su conjunto y el 90% de los hepáticos malignos. El diagnóstico se realiza principalmente en pacientes menores de tres años, siendo muy raro en niños mayores (el 90% se diagnostican en los primeros cinco años de vida). Como en la mayoría de tumores malignos hepáticos, es más frecuente en varones (3:2) y se presenta más habitualmente en el lóbulo hepático derecho. En el 20% de los casos existen metástasis al diagnóstico, en especial pulmonares.

Etiología: muchos factores etiológicos se han relacionado con el desarrollo de los tumores hepáticos malignos en la infancia. En términos generales, los factores genéticos son particularmente importantes en el desarrollo de los HB, mientras que los

TABLA II. Condiciones asociadas a hepatoblastoma o hepatocarcinoma.

Hepatoblastoma	Hepatocarcinoma
- Síndrome de Beckwith-Wiedemann - Hemihipertrofia - Poliposis adematoidea familiar - Síndrome de Gardner - Glucogenosis tipo 1 - Trisomía 18 - Síndrome alcohólico fetal - Prematuridad y bajo peso al nacer - Exposición materna a: · Anticonceptivos orales · Gonadotrofinas · Metales · Pinturas y pigmentos - Exposición paterna a: · Metales - Divertículo de Meckel	- Hepatitis B - Hepatitis C - Tirosinemia - Déficit de α_1-antitripsina - Cirrosis hepática por atresia de vías biliares - Glucogenosis tipo 1 - Neurofibromatosis - Poliposis adematoidea familiar - Exposición a: · Andrógenos · Anticonceptivos orales · Metotrexato · Aflatoxinas - Anemia de Fanconi

factores ambientales y la coexistencia con algunas enfermedades hepáticas (como la tirosinemia o la glucogenosis) se asocian fuertemente con el hepatocarcinoma (HCC) (Tabla II). La relación entre el HB y las anomalías congénitas como el síndrome de Beckwith-Wiedemann y la hemihipertrofia, está muy bien descrita. La razón de esta asociación se encontraría en la pérdida de heterocigosidad para un alelo recesivo en el cromosoma 11p15.5, que produciría la no expresión de un gen supresor tumoral (se han descrito gen *APC* y *p53*). Asimismo, otros tumores embrionarios tales como el tumor de Wilms y los rabdomiosarcomas se han relacionado con mutaciones en el mismo locus del brazo corto del cromosoma 11. También se han implicado en el desarrollo de HB alteraciones en el cromosoma 5, especialmente en pacientes con el síndrome de poliposis adenomatosa colónica familiar (PAF). Los pacientes con HB y la mutación del cromosoma 5q tienen una incidencia de hasta un 50% de PAF en la edad adulta y, por tanto, es importante que sean detectados y dirigidos hacia un programa de *screening* apropiado.

Otras anormalidades genéticas comúnmente observadas en pacientes con HB son las trisomías de los cromosomas 20, 2 y 8, siendo muy difícil determinar la frecuencia de estas anomalías genéticas.

Histología: histológicamente, los HB se clasifican en cuatro grupos: fetal, embrionario, macrotrabecular y de células pequeñas indiferenciado. Las células fetales se caracterizan por ser más pequeñas que los hepatocitos normales, con mínima relación núcleo-citoplasma y pequeños nucleolos. Se encuentran pocas células mitóticas y en ocasiones algunas áreas pueden contener abundante glucógeno intracitoplasmático. Las células embrionarias son menos diferenciadas, tienen una mayor actividad mitótica, citoplasma escaso y poco glucógeno. Con frecuencia forman estructuras tubulares y pueden parecerse a los primeros conductos del hígado embrionario. Los tumores macrotrabeculares contienen hepatocitos fetales separados por una red de matriz

colágena que puede ser indistinguible del HCC. Por último, los tumores indiferenciados se caracterizan por tener células muy pequeñas con escaso citoplasma. Estas células pueden ser similares a las de otros tumores de célula pequeña de la infancia, tales como el neuroblastoma, rabdomiosarcoma y el linfoma. Las técnicas de inmunohistoquímica pueden ayudar a distinguir entre estos tumores y los HB indiferenciados. La histología es un importante factor pronóstico, teniendo mejor supervivencia los HB fetales y evolución más desfavorable los de célula pequeña indiferenciada.

Clínica: la presentación clínica más frecuente es en forma de masa hepática palpable con distensión abdominal. En algunas ocasiones se puede presentar en forma de vómitos, anorexia, pérdida de peso o dolor abdominal, indicando una enfermedad más avanzada. Una presentación inusual es en forma de pubertad precoz debido a la liberación de gonadotrofina coriónica por parte del propio tumor. En otras ocasiones, el HB puede romperse espontáneamente, produciendo dolor abdominal y hemoperitoneo. La exploración física puede poner de manifiesto algunos síndromes que predispongan al HB, como la hemihipertrofia o el síndrome de Beckwith-Wiedemann.

Exploraciones complementarias: las analíticas suelen mostrar anemia hasta en un 50% de los casos. Aproximadamente un 30% de los pacientes pueden presentar trombocitosis debido a un aumento de trombopoyetina. La función hepática suele estar conservada, solo un 5% muestran ictericia al diagnóstico. El 90% de los pacientes presenta una elevación marcada en las cifras de alfa-fetoproteína, lo que le convierte en un marcador muy sensible, aunque inespecífico (puede aumentar en otras enfermedades hepáticas que asocien regeneración hepática). Las cifras de alfa-fetoproteína no serán únicamente de utilidad para el diagnóstico del HB, sino también como factor pronóstico y como marcador de la progresión de la enfermedad y de la respuesta terapéutica. La ecografía abdominal nos permitirá localizar la lesión y medir su tamaño. Generalmente se observará una (en ocasiones varias) masa bien delimitada, hiperecoica, sólida, no encapsulada y usualmente sin quistes (la presencia de lesiones quísticas será más sugestiva de tumores benignos). En dos tercios de los casos la lesión se encuentra en el lóbulo hepático derecho, presentando un tercio de los pacientes afectación de ambos lóbulos al diagnóstico. Además, la ecografía nos permitirá valorar las estructuras vasculares, así como su relación con el tumor. La TAC da información detallada sobre los límites anatómicos del tumor. Mediante el uso de contraste intravenoso se puede definir la relación del tumor con los vasos y evaluar la permeabilidad de los mismos. La RM permite una mejor definición de la lesión, así como de la infiltración tumoral circundante, permitiendo una evaluación más precisa de la afectación de los diferentes segmentos hepáticos. Como veremos a continuación, esto tiene implicaciones importantes para el estadiaje del tumor y la propuesta terapéutica. La biopsia de la lesión es la única forma de confirmar el diagnóstico, por lo que se recomienda su realización en todos los casos, especialmente en los que no respondan al perfil habitual de presentación (niños menores de seis meses o mayores de tres años o con cifras de alfa-fetoproteína no elevadas).

Tratamiento: la clasificación PRETEXT *(PRETreatment EXTent of Disease)* suele ser la más frecuentemente utilizada para estratificar el riesgo del tumor (Fig. 1). Esta

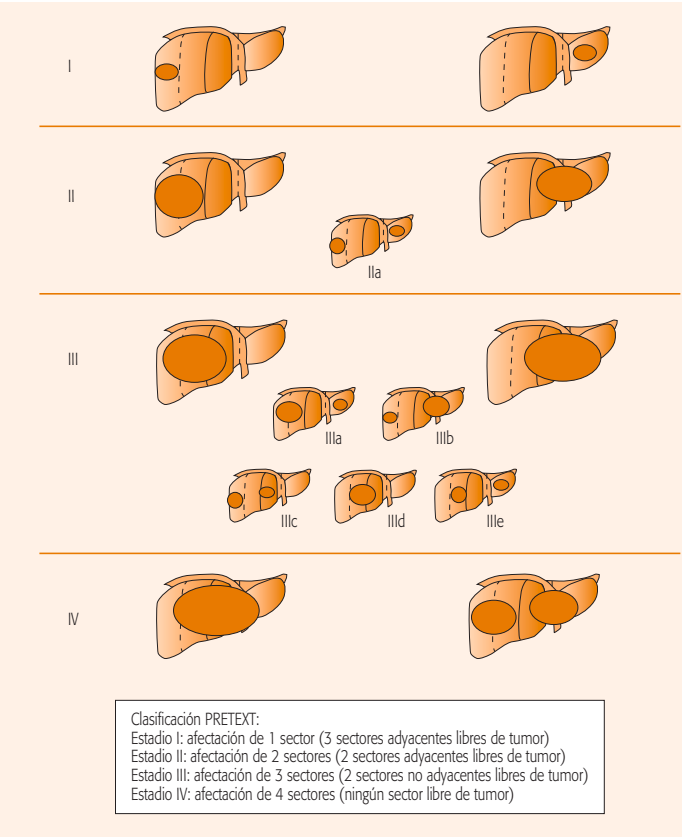


FIGURA 1. Clasificación PRETEXT.

clasificación se basa en la división del hígado en cuatro segmentos y la afectación de cada uno de ellos previa al inicio del tratamiento.

Se podrá sumar a esta clasificación una letra al final según si tiene afectación portal, ya sea porta principal o de las dos ramas de la porta intrahepática (P+), afectación de la vena cava o de las tres venas suprahepáticas (V+), afectación intraabdominal extrahepática (E+) o metástasis a distancia (M+).

En la última revisión de la SIOPEL (*Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique-Epithelial Liver Tumor Study Group,* actualmente denominado *International Childhood Liver Tumors Strategy Group*) se estratificaron las pacientes en tres grupos de riesgo:

- Estrato de riesgo 1: HB confinado exclusivamente al hígado que incluya como máximo tres sectores hepáticos y que no tenga ningún otro factor de riesgo.
- Estrato de riesgo 2: que tenga uno o más de los siguientes factores, edad mayor de cinco años, que sea un tumor PRETEXT IV, tumor multifocal o un valor de

alfa-fetoproteína > 1,2 × 10e6 ng/ml y ningún factor de riesgo incluido en el tercer estrato de riesgo.

- Estrato de riesgo 3: metástasis a distancia, alfa-fetoproteína < 100 ng/ml, tumor de células pequeñas indiferenciadas.

La supervivencia global a los cinco años alcanza el 80%. Los mejores resultados de supervivencia y de tiempo libre de enfermedad se obtienen con la combinación de quimioterapia preoperatoria con PLADO (cisplatino y doxorrubicina) y resección hepática posterior. La quimioterapia preoperatoria reduce el tamaño tumoral y delimita su extensión, por lo que incrementa de manera significativa la posibilidad de conseguir la resección completa, que constituye la piedra angular del tratamiento de los HB. En ocasiones la resección completa solo se puede conseguir mediante el trasplante hepático. La SIOPEL ha realizado una serie de recomendaciones y contraindicaciones al trasplante hepático en pacientes con HB.

Indicaciones:

1. Enfermedad PRETEXT IV multifocal (afectación de los cuatro sectores hepáticos), independientemente del resultado de la quimioterapia preoperatoria.
2. Enfermedad PRETEXT IV unifocal si tras la quimioterapia disminuye el tamaño tumoral, pero mantiene relaciones vasculares que impidan realizar la hepatectomía.
3. Enfermedad PRETEXT III con proximidad a grandes vasos y dudas sobre su afectación.
4. Tumor extendido a vena cava, venas suprahepáticas o vena porta.
5. Tumor residual o recurrente tras resección. En este caso, el trasplante de "rescate" tiene un peor pronóstico que el trasplante electivo.

Las contraindicaciones marcadas por la SIOPEL son:

1. Persistencia de tumor extrahepático tras la quimioterapia, no susceptible de resección quirúrgica.
2. Invasión vascular macroscópica. La excepción sería la invasión de la vena cava retrohepática, caso en el que podría realizarse una resección en bloque.

La existencia de metástasis al diagnóstico no contraindica el trasplante siempre que desaparezcan tras la quimioterapia. Es importante que transcurra el menor tiempo posible desde el fin de la quimioterapia hasta el trasplante, con vistas a evitar la recidiva o extensión tumoral que contraindicarían el mismo, por ello se aconseja usar injertos procedentes de donante vivo relacionado o *split* o priorizar a estos pacientes en lista de espera. Asimismo, es preferible la resección completa del hígado nativo, incluyendo la vena cava retrohepática para buscar la completa eliminación del tumor.

Hepatocarcinoma

El carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma (HCC) es el segundo tumor hepático primario más frecuente en pediatría, con una incidencia de 0,3-0,7 casos por millón y año en Europa y Norteamérica. La incidencia es significativamente mayor en África y el sureste asiático, donde la infección por el VHB es endémica. A diferencia de los adultos, en el que el HCC frecuentemente aparece en pacientes con cirrosis hepática de larga evolución secundaria a hepatitis virales o enolismo, en pediatría puede presentarse *de novo,* aunque también en pacientes portadores del VHB o con

enfermedades metabólicas (tirosinemia, glucogenosis tipo I, déficit α_1-antitripsina) sin fibrosis hepática importante (Tabla II). Hay un importante vínculo entre HCC y la hepatitis B. La incidencia de HCC en portadores crónicos de VHB es aproximadamente 100 veces mayor que en pacientes seronegativos y puede aparecer tras periodos cortos de exposición al virus. A favor de la relación del HCC/VHB está la identificación de ADN viral en células tumorales (incluso de pacientes seronegativos) y la disminución de incidencia en los países en los que se instaura la vacunación obligatoria. Habitualmente, el HCC suele presentarse al principio de la adolescencia, siendo muy raro en menores de cinco años. La edad de presentación puede estar también en relación con las enfermedades de base a las que está asociado.

Histología: macroscópicamente estos tumores suelen ser multifocales e invasivos, implicando ambos lóbulos y con frecuencia asociados con la invasión vascular en el momento del diagnóstico, reduciendo significativamente la posibilidad de resección. Las características microscópicas distintivas de HCC respecto al HB son la presencia de células tumorales más grandes, de hepatocitos normales, considerable pleomorfismo nuclear, predominio nucleolar, frecuentes células gigantes y la ausencia de hematopoyesis.

La variante fibrolamelar del HCC es probablemente una entidad clínica separada. Surge en niños mayores y adultos jóvenes, casi siempre en ausencia de cirrosis subyacente. El pronóstico de estos tumores es más favorable que la variante normal de HCC. Histológicamente el tumor presenta células grandes con citoplasma eosinófilo y abundante estroma fibroso que separa las células epiteliales en trabéculas.

Clínica: la clínica del HCC es similar a la del HB, presentándose principalmente en forma de masa abdominal. En algunas ocasiones puede presentarse en forma de síndrome constitucional o de hemoperitoneo si hay ruptura del tumor.

Exploraciones complementarias: es más frecuente encontrar policitemia y alteración de la función hepática, posiblemente debido a la enfermedad de base asociada y la cirrosis que pueda presentar el paciente. La α-fetoproteína también puede estar elevada, pero en menor proporción que en los HB, al igual que en estos también sirve como marcador de respuesta al tratamiento.

En cuanto a las pruebas de imagen, serán muy similares a las que podríamos encontrar en un HB, lo que impide su diferenciación ecográfica. La infiltración vascular y la presencia de calcificaciones podrían sugerir la presencia de un HCC. En la RM, el tumor es hipointenso en T1 e hiperintenso en T2, apreciándose una pseudocápsula fibrosa rodeando el tumor.

Tratamiento: de la misma manera que el HB, la piedra angular del tratamiento del HCC es la resección quirúrgica completa combinada con quimioterapia pre y posoperatoria. La experiencia del trasplante hepático en pacientes pediátricos con HCC es limitada debido a la baja incidencia. Está indicado en aquellos casos irresecables sin extensión extrahepática y en los HCC que asientan sobre una enfermedad hepática previa con cirrosis. En pacientes trasplantados por hepatopatías cirróticas, la presencia de un HCC incidental en el explante no tiene impacto en la supervivencia del paciente. El problema reside en los pacientes con HCC irresecables que pueden requerir trasplante hepático. Tenemos muy pocos datos disponibles, pero parece que,

igual que en adultos, el trasplante hepático podría mejorar la supervivencia de estos pacientes. En una revisión realizada por Austin y cols. utilizando los datos de la UNOS, los resultados del trasplante hepático en pacientes pediátricos por HCC primarios no diferían significativamente de aquellos obtenidos para el HB.

El pronóstico es peor que el de los HB con una supervivencia que no supera el 30% a los cinco años del diagnóstico. Se debe a que habitualmente el diagnóstico se realiza en una fase avanzada de la enfermedad, los HCC presentan alta quimiorresistencia y alto riesgo de recidiva posquirúrgica, y, en muchas ocasiones, no es posible la resección quirúrgica completa.

Sarcoma embrionario

El sarcoma embrionario, también denominado mesenquimoma maligno o fibromiosarcoma, supone la tercera neoplasia hepática maligna en pediatría. Representa aproximadamente un 10% del total de tumores hepáticos. Suelen presentarse como lesiones hepáticas únicas y grandes en pacientes de entre 6 y 10 años, manifestándose como una gran masa hepática que en ocasiones causa dolor abdominal, pérdida de apetito, vómitos y disnea por la gran distensión del abdomen que produce.

El diagnóstico se realiza por examen anatomopatológico, siendo un reto para los patólogos. Hay que tener especial interés en la diferenciación de estos con el hamartoma mesenquimal benigno. En las últimas revisiones se ha demostrado la capacidad de malignización de los hamartomas mesenquimales a sarcoma embrionario, cambiando la actitud en estos tumores benignos. La presencia de áreas de hemorragia y necrosis suele indicar la naturaleza maligna de la lesión mesenquimal. Aunque macroscópicamente el tumor puede aparecer bien delimitado, por lo general hay una amplia invasión microscópica. Al microscopio las células tienen forma de huso (son alargadas y tiene núcleos irregulares).

Existe una excelente correlación entre la apariencia predominantemente sólida aportada por la ecografía y los hallazgos histopatológicos. Sin embargo, en la TAC y la RM el tumor muestra en algunas ocasiones un aspecto quístico debido al elevado componente mixoide de su matriz. La administración de contraste ayuda a demostrar la naturaleza sólida del tumor, siendo más evidente en fases tardías.

Las metástasis a distancia en el momento del diagnóstico son infrecuentes y cuando ocurren suelen ser a nivel pulmonar y pleural y, por extensión directa, a diafragma y corazón.

El tratamiento de elección es la combinación de quimioterapia preoperatoria con resección hepática diferida. Como en el resto de tumores hepáticos malignos, la resección completa marcará el pronóstico final del paciente. El pronóstico a largo plazo de estos tumores es difícil de cuantificar, dada su baja incidencia y el escaso número de series publicadas, oscilando del 20 al 75%.

Rabdomiosarcoma

Es el tumor más frecuente de la vía biliar en pediatría, representando el 1% de todos los rabdomiosarcomas y aproximadamente el 0,04% de todos los tumores en niños. Aunque puede asentar en el hígado o en el hilio hepático, lo más frecuente es

que afecte la vía biliar extrahepática. El pico de incidencia se produce a los tres años de edad, presentándose en forma de ictericia obstructiva con hepatomegalia y acolia entre el 60-80% de los casos. Además, cuando no existe extensión a órganos vecinos, su apariencia radiológica es similar al quiste de colédoco, por lo que inicialmente suele ser diagnosticado erróneamente como tal. La TAC puede ayudar a su identificación poniendo de manifiesto la naturaleza sólida del tumor, y nos ayudará en el estadiaje. Aun así, en la mayoría de ocasiones es necesaria la biopsia para llegar al diagnóstico de certeza; en algunos casos se realizará a través de una colangiografía retrógrada endoscópica o biopsia transparietohepática. El análisis inmunohistoquímico suele ser muy útil en el diagnóstico, ya que más del 95% de estos tumores son positivos para la desmina. El tratamiento consistirá en la combinación de quimioterapia y en la resección total de la masa. La radioterapia sobre la zona afecta puede constituir una opción cuando quedan restos tumorales.

RESUMEN

Los tumores hepáticos primarios en la infancia son neoplasias relativamente raras. Aproximadamente dos tercios son malignos. En menores de tres años, el hepatoblastoma y el hemangioma hepático son las lesiones hepáticas más frecuentes. Por el contrario, en aquellos mayores de tres años deberemos pensar en hepatocarcinoma, sarcoma, angioma y la hiperplasia nodular benigna. El diagnóstico se basa en la clínica, la edad de presentación, los marcadores biológicos y las pruebas de imagen; dentro de estas, la ecografía abdominal constituye la exploración de primera línea. En casos determinados en los que no sea posible el diagnóstico del tipo de lesión mediante métodos no invasivos puede ser necesaria la biopsia hepática o la resección de la masa para llegar a un diagnóstico histológico definitivo. La piedra angular del tratamiento de los tumores hepáticos malignos es la resección quirúrgica completa combinada con quimioterapia pre y posoperatoria. En determinadas ocasiones, para conseguir la resección completa es necesario el trasplante hepático. El tratamiento de los tumores benignos dependerá del tipo histológico, del tamaño del tumor y de la severidad de los síntomas. En pacientes con tumores sin riesgo de malignización y asintomáticos se puede adoptar una actitud expectante, con controles de imagen en espera de la probable regresión tumoral. Por el contrario, los tumores que pueden malignizar, que se acompañan de síntomas severos, que comprimen estructuras vecinas o en los que existe riesgo de sangrado tumoral también requieren de resección completa, incluido el trasplante hepático en casos esporádicos.

BIBLIOGRAFÍA

– Allan BJ, Wang B, Davis JS, Parikh PP, Perez EA, Neville HL, et al. A review of 218 pediatric cases of hepatocellular carcinoma. J Pediatr Surg. 2014; 49(1): 166-71; discussion 171.
Se analiza la supervivencia en una amplia serie de hepatocarcinomas. Se obtienen mejores resultados en los casos en que fue posible la resección total, que constituye el tratamiento fundamental en este tipo de tumores. El diagnóstico del tumor en fases iniciales donde aún existe enfermedad local también mejora la supervivencia.

– Aronson DC, Schnater JM, Staalman CR, Weverling JG, Plaschkes J, Perilongo G, et al. Predictive value of the pretreatment extent of disease system in hepatoblastoma: results from

the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group SIOPEL-1 Study. J Clin Oncol. 2005; 23: 1245-52.
Artículo interesante sobre el tratamiento para pacientes con hepatoblastoma, incluye las recomendaciones según la clasificación PRETEXT para quimioterapia, resección quirúrgica y trasplante hepático, así como las contraindicaciones para el mismo.

- Austin MT, Leys CM, Feurer ID, Lovvorn HN, O'Neill JA, Pinson CW, et al. Liver transplantation for childhood hepatic malignancy: a review of the United Network for Organ Sharing (UNOS) database. J Pediatr Surg. 2006; 41(1): 182-6.
Artículo que incluye un amplio número de pacientes trasplantados por tumores malignos, engloba una serie recogida durante 20 años con 195 trasplantes por hepatoblastoma y hepatocarcinoma; la supervivencia no difiere significativamente entre ambos grupos, la causa más frecuente de muerte fueron las metástasis y la recurrencia de la enfermedad postrasplante.
- Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, Dubois J, Kozakewich HP, Lane TS, et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. J Pediatr Surgery. 2007; 4: 62-8.
Propone la clasificación en los tres subtipos de hemangiomas según las características clínicas y los criterios de imagen (focal, multifocal y difuso), así como un algoritmo de actuación dependiendo del tipo de tumor.
- Chiorean L, Cui X, Tannapfel A, Franke D, Stenzel M, Kosiak W, et al. Benign liver tumors in pediatric patients. World J Gastroenterol. 2015; 21(28): 8541-61.
- Czauderna P, Haeberle B, Hiyama E, Rangaswami A, Krailo M, Maibach R, et al. The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2016; 52: 92-101.
- Meyers RL. Tumors of the liver in children. Surg Oncol. 2007; 16(3): 195-203.
- Murray KF, Horslen S (eds.). Disease of the liver in children. Evaluation and Management, 1st ed. New York: Springer; 2014.
- Otte JB, de Ville de Goyet J, Reding P. Liver transplantation for hepatoblastoma: Indications and contraindications in the modern era. Pediatr Transplantation. 2005; 9: 557-65.
- Stringer MD, Alizai NK. Mesenchymal hamartoma of the liver: a systematic review. J Pediatr Surgery. 2005; 40: 1681-90.

Litiasis biliar 46

F.J. Eizaguirre Arocena, C. Ruiz Hernández

INTRODUCCIÓN

La litiasis biliar se define como la formación y/o presencia de cálculos o barro en la luz de la vía biliar intra o extrahepática. Puede originar problemas de obstrucción al flujo biliar, infección de la vía biliar o pancreatitis por impactación del cálculo en el esfínter de Oddi. Excepcionalmente puede existir perforación, con la consiguiente peritonitis biliar.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la litiasis biliar en menores de 16 años se ha estimado en 0,13-0,22%, variando considerablemente según la zona geográfica, aunque no existen datos precisos. En los últimos años, la incidencia se ha incrementado tanto por causas fortuitas como por causas relacionadas con factores de riesgo, en los que los ultrasonidos son utilizados de forma rutinaria para establecer el diagnóstico por imagen.

La prevalencia de la litiasis biliar en el niño también es difícil de precisar, ya que a menudo es asintomática. Hay pocos datos en la población pediátrica general, pudiendo estar estimada entre el 0,13 y 2% e incluso hasta el 4-6,1% en pacientes adolescentes y obesos por debajo de los 19 años, según diferentes publicaciones. Aumenta con la edad sin predominio del sexo hasta los 14 años y a partir de esta edad predomina en el sexo femenino. Hay países como Chile, donde la prevalencia de la colelitiasis es de las más altas del mundo, siendo atribuible a la etnia mapuche como responsable de esta patología. También los maorís de Nueva Zelanda tienen un riesgo mayor que la población caucásica al padecimiento de colelitiasis.

El aumento significativo de los casos diagnosticados en los últimos años está relacionado con un mayor índice de sospecha, identificación de factores de riesgo, mayor supervivencia de los niños con patologías predisponentes a la litiasis biliar y a la generalización del uso de la ecografía abdominal como técnica de estudio del dolor abdominal.

FISIOPATOLOGÍA

Cuando el colesterol o la bilirrubina no conjugada están en exceso, de forma relativa o absoluta en la bilis, pueden precipitar bajo forma de microcristales, polímeros o sustancias amorfas, que son el material de base de los cálculos.

La formación de cálculos biliares necesita en principio de la conjunción de al menos tres factores:

- El primer factor es un desequilibrio en la composición de la bilis, ya sea por una sobresaturación en la bilis de bilirrubina no conjugada o monoconjugada en el caso de la litiasis pigmentaria, habitual en todos los estados de hiperhemólisis crónica (anemia hemolítica, cirrosis). Es el caso, asimismo, de enfermedades que afectan al intestino terminal como la mucoviscidosis y la enfermedad de Crohn,

donde la malabsorción de ácidos biliares y bilirrubina tiene como consecuencia una reabsorción colónica de la bilirrubina no conjugada y su secreción biliar en forma no conjugada.

En el curso de enfermedades inflamatorias de las vías biliares (colangitis esclerosante) o cuando existen anomalías congénitas o adquiridas de las vías biliares, el mecanismo principal pone en juego la hidrólisis de la bilirrubina conjugada en la bilis, bajo la influencia de la β-glucuronidasa de origen bacteriano (*Escherichia coli* esencialmente) o tisular.

También puede haber una sobresaturación de la bilis en colesterol en el caso de la litiasis colesterólica que puede ser observada en la obesidad, adelgazamiento rápido, dislipemias, tratamiento por estrógenos o en el curso del embarazo.

Puede ocurrir una disminución de la secreción biliar de ácidos biliares, como se observa más particularmente en el curso de algunas enfermedades del hígado del niño (colestasis fibrógena familiar por mutación del gen *BSEP*) y/o fosfolípidos (por mutación del gen *MDR3*).

- El segundo factor es la precipitación de los compuestos en exceso, bajo forma de cristales que forman un barro biliar en la vesícula biliar o en las vías biliares.
- El tercer factor es una estasis biliar, como ocurre en situaciones de ayuno prolongado y reposo en cama, que generan una disminución de la contracción vesicular, que alimente durante el tiempo necesario el crecimiento de cristales y gránulos y su aglomeración en una matriz geliforme de mucus y finalmente aparición de cálculos.

TIPOS DE CÁLCULOS

Según su composición, se clasifican en cálculos de colesterol y cálculos pigmentarios negros o pardos-marrones.

Los cálculos de colesterol pueden ser de colesterol puro o mixtos, constituidos por cristales de colesterol (> 50%) unidos por una matriz glicoprotéica. Pueden tener mínimas cantidades de bilirrubina no conjugada y fosfato cálcico, su color es blanco-amarillento y suelen ser radiotransparentes. El incremento de la síntesis de colesterol y la disminución de la absorción de colesterol parecen ser factores de riesgo asociados con la presencia de cálculos de colesterol en pacientes con IMC elevado. Se producen en situaciones de hipersaturación de colesterol (obesidad, hipercolesterolemia), disminución de la síntesis de ácidos biliares o por aumento de las pérdidas intestinales (resección ileal). Se observan preferentemente en adolescentes y suelen estar localizados a menudo en vesícula biliar.

Los individuos que desarrollan cálculos en la edad adulta están caracterizados por niveles séricos bajos de marcadores de absorción de colesterol (colestanol y fitoesteroles) durante décadas previas, es decir, durante la infancia. Este hecho no es solo consecuencia de un estilo de vida, ya que los polimorfismos de ABCG5/G8 que gobiernan los niveles séricos de fitoesteroles y de colesterol y de su secreción biliar pueden generar, según sus variantes genéticas, la formación de cálculos biliares. La baja absorción intestinal y el enriquecimiento, tanto en colesterol como en fitoesteroles de la secreción biliar, son los primeros cambios en la patogénesis de los cálculos. Las proporciones de niveles séricos bajos de colestanol y fitoesteroles generados tras la

ingesta de una dieta normal occidental pueden tener un papel como biomarcador predictivo en la enfermedad calculosa.

Los cálculos pigmentarios negros, que son los más frecuentes, contienen cristales de bilirrubinato cálcico, fosfato y carbonato cálcico en una matriz glicoprotéica y con pequeñas cantidades de colesterol (< 10%). Están caracterizados por una alta proporción de esteroles vegetales (fitoesteroles) y colestanol. Los niveles de los fitoesteroles más abundantes (camposterol y sitosterol) son iguales que los de controles, concluyendo, según algunos estudios, que la absorción intestinal de colesterol es normal. La alta proporción de fitoesteroles en los cálculos pigmentarios puede ser explicada, en parte, por el incremento de la secreción de colesterol biliar. Asimismo, los niños con cálculos pigmentarios negros están caracterizados por una alta proporción de colestanol, tanto en suero como en los cálculos, y puede reflejar colestasis. Son cálculos de color negro, múltiples, pequeños, de consistencia dura y superficie irregular, el 50% son radiopacos. Son característicos de las enfermedades hemolíticas, cirrosis y colestasis crónicas como cirrosis biliar primitiva y atresia de vías biliares. Aparecen en el lactante y niño menor de 12 años más frecuentemente. Los cálculos de carbonato cálcico parecen bastante frecuentes en el niño y podrían estar favorecidos por una hipersecreción de mucinas como consecuencia de una obstrucción del canal cístico.

Los cálculos pigmentarios pardos contienen bilirrubinato cálcico amorfo, sales cálcicas de ácidos grasos y un 10-30% de colesterol. Suelen ser ocres, redondeados y de consistencia blanda, habitualmente múltiples. Pueden formarse en la vesícula o en los conductos biliares. Los principales factores patogénicos son el estasis (obstrucción o estenosis de los conductos biliares), la nutrición parenteral y la infección biliar.

Predominan en la infancia, a diferencia de los adultos, los cálculos pigmentarios (80%), y según su composición el 35% de ellos son de carbonato cálcico. Los cálculos mixtos corresponden a un 19% aproximadamente, y es excepcional la presencia de cálculos de colesterol puro (< 1%).

ETIOLOGÍA/FACTORES DE RIESGO

- Idiopática: hasta en un 50-53,4%, según diferentes series consultadas, no se encuentra en la infancia factor etiológico que justifique la litiasis.
- Gérmenes de diferentes tipos como *E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella* y algunos hongos pueden originar infección y estasis dentro del árbol biliar, modificando las condiciones físico-químicas de la bilis y predisponiendo a la formación de cálculos.
- Secundaria: hay muchos factores de riesgo que se han descrito para el desarrollo de las pseudolitiasis, como el uso de ceftriaxona a dosis altas (> 100 mg/kg/día) e infusión del mismo en bolus por un tiempo menor a 30 minutos, deshidratación, enfermedad renal y uso de drogas que causen o favorezcan disfunción y daño renal, hipoalbuminemia y administración de infusiones que contengan calcio.
  En algunos estudios, la administración de ceftriaxona a dosis de 60 mg/kg/día, junto con periodos prolongados de ayuno y reposo, favorecen la aparición de pseudolitiasis. La enfermedad de Kawasaki ha sido relacionada con incremento de colelitiasis por agrandamiento de la vesícula y disminución de la excreción de bilis al conducto biliar. La aplicación de ceftriaxona en pacientes sospechosos de enfermedad de Kawasaki debiera realizarse con precaución.

TABLA I. Principales causas de litiasis biliar.

Principales causas de litiasis biliar en el lactante menor de dos años

Enfermedades de riesgo:
- Nutrición parenteral total
- Resección extensa del intestino
- Dilatación congénita o quiste del colédoco
- Estenosis adquirida del colédoco

Factores favorecedores transitorios a veces encontrados en la anamnesis
- Prematuridad
- Infección neonatal/infección urinaria a *E. coli*
- Diarrea, vómitos y deshidratación aguda
- Hemólisis neonatal transitoria (por ejemplo, incompatibilidad de grupo ABO)
- Tratamiento con ceftriaxona, furosemida
- Enfermedad de Kawasaki

Principales causas de litiasis biliar en el niño y adolescente

Enfermedades hematológicas o estados de hiperhemólisis:
- Hemoglobinopatías como drepanocitosis homocigota o talasemia mayor
- Esferocitosis hereditaria
- Enzimopatías como déficit de G6PD o piruvato quinasa
- Protoporfiria eritropoyética
- Hemólisis por isoinmunización
- Prótesis valvulares cardiacas
- Enfermedad de Gilbert
- Enfermedad de Wilson en > de 8 años

Enfermedades hepáticas
- Cualquier alteración del hígado o de las vías biliares que genera colestasis
- Hígado graso no alcohólico
- Asociada con cavernoma portal y/o cirrosis hepática

Enfermedades intestinales
- Enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo enfermedad de Crohn con afectación ileal
- Resección ileal
- GEA a *E. coli* (producción de beta-glucuronidasa que desconjuga la bilirrubina y la hace precipitar)
- Síndrome de Burnett o de sobrecarga alcalina por precipitación de sales de calcio
- Fibrosis quística de páncreas por disfunción ileal
- Alimentación parenteral (interrupción de la circulación enterohepática)
- Déficit de IgA secretora

Otras
- Pancreatitis
- Obesidad: la ingesta calórica excesiva aumenta la HMG-CoA reductasa
- Diabetes
- Hiperparatiroidismo, por aumento en bilis del contenido de calcio, que se combina con bilirrubina y sales insolubles
- Sepsis
- Drogas anticomiciales, infusiones e.v. con calcio, drogas nefrotóxicas
- Enfermedad renal
- Hipoalbuminemia

Según la edad, las causas de litiasis son diferentes (Tabla I):

- En el feto es posible observar de forma fortuita cálculos intravesiculares desde la semana 28 de amenorrea, pero es una situación rara. Factores hormonales, fundamentalmente una tasa elevada de estrógenos y progesterona de origen materno o placentario podrían favorecer la formación de estos cálculos.
- En el lactante la nutrición parenteral total y las resecciones extensas de intestino representan las principales causas. En relación a la composición de la nutrición parenteral se ha encontrado una menor incidencia de litiasis cuando se modifica el perfil lipídico, disminuyendo la soja y añadiendo aceite de oliva, MCT o aceite de pescado. La edad al comienzo de la NP, el retraso en la alimentación enteral y la alteración de la motilidad con estoma son predictores para formación de barro biliar. Es frecuente encontrar en la anamnesis uno o muchos factores transitorios que hayan podido favorecer la formación de una litiasis pigmentaria en los primeros meses de la vida.
- Desde el año hasta los 12 años, las hemólisis crónicas, sobre todo en pacientes mayores de cinco años, representan el 20-30% de los casos en este tramo de edad, más elevado en la esferocitosis hereditaria. El riesgo de litiasis es mayor cuando se asocia síndrome de Gilbert. Hay otras causas más raras de hemólisis como la anemia hemolítica autoinmune o una forma grave de enfermedad de Wilson.
- En el adolescente es idiopática en el 50% de los casos, siendo los factores predisponentes: antecedentes familiares (desde un 17,1 hasta un 40% dependiendo de las series consultadas), pertenencia a etnia hispana, obesidad, régimen de adelgazamiento, factores hormonales (tratamiento con estrógenos, embarazo). Mehta, en una serie de 404 pacientes colectomizados de 0 a 18 años recogidos entre 2005-2008, los compara con otra serie histórica recogida entre 1980-1996, concluyendo que, en la serie más moderna, la obesidad y pertenencia a etnia hispana son factores de riesgo superiores a las enfermedades hemolíticas. Existe una relación entre el hígado graso no alcohólico y la colelitiasis, ya que la prevalencia de colelitiasis es significativamente mayor en pacientes con hígado graso no alcohólico. El hígado graso tiene estrecha relación con el síndrome metabólico y la obesidad, pero estudios realizados en China en población adulta concluyen que el síndrome metabólico es un factor independiente del desarrollo de colelitiasis. En relación a la colelitiasis, el síndrome metabólico tiene una relación más evidente en varones, pero no en mujeres; sin embargo, en estas últimas es más frecuente la colelitiasis que en los hombres y menos frecuente el síndrome metabólico que en los hombres.

CLÍNICA

La litiasis biliar puede ser:

- **Asintomática,** en un gran porcentaje de casos; suele ser un hallazgo casual al realizar radiografía, intervención quirúrgica por otro motivo o ecografía por otra indicación. Bogue, en su serie, estudia 382 niños menores de 18 años; la litiasis vesicular es asintomática en el 50,5% de ellos con una edad media de 8,23 años.
- **Sintomática.** Los signos clínicos pueden ser vagos o imprecisos (abdominalgias, sensación nauseosa, vómitos, etc.) y si se identifica un cálculo en la ecografía

es muy difícil saber si la sintomatología corresponde a la litiasis. Por el contrario, puede presentarse como un dolor abdominal súbito, intenso, de tipo cólico (cólico biliar), de minutos a horas de duración en hemiabdomen superior derecho y epigastrio, que se irradia a hipocondrio derecho o escápula y que puede o no acompañarse de fiebre, vómitos y/o ictericia; no suelen existir signos de irritación peritoneal, salvo que exista una complicación grave, en cuyo caso podría plantear el diagnóstico diferencial con otras causas de abdomen agudo.

En recién nacido y lactante menor de un año puede manifestarse como ictericia colestática y/o episodios de decoloración de las heces.

La microlitiasis se ha descrito excepcionalmente en pacientes pediátricos, pero se debe incluir en el diagnóstico diferencial de niños con clínica de cólico biliar y/o pancreatitis en las que las técnicas de imagen convencionales tienen resultado negativo. Los microlitos son cálculos con diámetro menor de 3 mm (1-3 mm), que no son identificados por ecografía transabdominal convencional y que solo son detectados por ecografía endoscópica. La clínica característica es dolor abdominal cólico en hipocondrio derecho y/o mesogastrio, acompañado de náuseas y vómitos. Ocasionalmente en la exploración se evidencia hepatomegalia.

Las complicaciones de la colelitiasis son más frecuentes en el adolescente que en el niño más pequeño, e incluyen la infección (colecistitis y colangitis que puede revelar, aunque de forma excepcional, un absceso intrahepático) o la colestasis: la emigración del cálculo al colédoco con obstrucción total o parcial al flujo biliar y la impactación del cálculo en el cístico o en el esfínter de Oddi, produciendo pancreatitis. Excepcionalmente puede existir perforación y peritonitis, que por otra parte puede ser una forma común de presentación en lactantes. En pacientes trasplantados (con Y de Roux de vía biliar o anastomosis colédoco-colédoco y colecistectomizados), la litiasis puede aparecer en la vía biliar intrahepática, precisando entonces tratamiento mediante colangiografía trasparietohepática (fragmentación y arrastre del cálculo).

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los niños y los adultos con colelitiasis son asintomáticos o hallazgos casuales, especialmente en lactantes (74%). Existen algunos signos clínicos característicos, pero suelen presentarse en un porcentaje menor de casos y, por tanto, no deben considerarse suficientes para establecer el diagnóstico.

Laboratorio

No hay pruebas de laboratorio específicas en el diagnóstico de litiasis biliar. En casos de litiasis no complicada, generalmente encontraremos valores normales, sin embargo, las pruebas de función hepatobiliar [alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, γ-glutamil-transferasa (GGT), fosfatasa alcalina, bilirrubina total y conjugada] y pancreática (amilasa y lipasa) podrían ser útiles en niños sintomáticos o ante la presencia de cálculos del colédoco y/o pancreatitis biliar. En litiasis del colédoco, se ha visto que en las primeras 72 horas de obstrucción biliar podemos encontrar GGT significativamente elevada, seguidos de un aumento más gradual de fosfatasa alcalina y bilirrubina si la obstrucción persiste. Si encontramos pruebas bioquímicas normales en las primeras

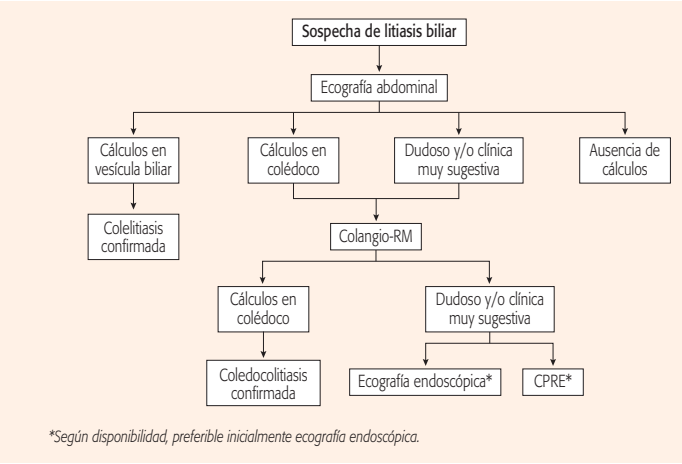


FIGURA 1. Diagnóstico de litiasis biliar.

24 horas posteriores al inicio del dolor, con ausencia de dilatación del colédoco en la ecografía abdominal, la probabilidad de un cálculo de colédoco es muy baja.

Estudios de imagen

Ecografía abdominal

La ecografía abdominal es la prueba de elección en pacientes con sospecha de litiasis biliar debido a su buena sensibilidad, disponibilidad, fácil de realizar y carácter no invasivo. La sensibilidad para detectar litiasis en la vesícula biliar es superior al 95%. Los cálculos biliares aparecen como focos hiperecogénicos con sombra acústica hipoecoica y el barro biliar como pequeños focos hiperecogénicos de 1-3 mm de microlitos. La descripción detallada de los cálculos (localización, tamaño, números) puede ser un factor determinante en la decisión y respuesta terapéutica. La ecografía abdominal también podría ser capaz de detectar cálculos en colédoco, a través de su dilatación (colédoco > 7 mm), como signo indirecto o a través de la visualización directa de los cálculos en el colédoco dilatado. La sensibilidad de la ecografía abdominal en estos casos es considerablemente más bajo que los cálculos en la vesícula biliar, pero puede ser tan alto como un 80% para operadores experimentados. La ausencia de hallazgos ecográficos no elimina el diagnóstico de cálculos de colédoco, pero en caso de sospecha y ante pruebas bioquímicas hepatobiliar normales, la probabilidad es muy baja.

Colangiopancreatorresonancia magnética

Es el método de elección cuando los hallazgos en ecografía abdominal no son concluyentes o cuando se sospecha de litiasis del colédoco. Hasta hace algunos años, en niños con sospecha de litiasis en colédoco, se planteaba el realizar directamente una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Actualmente, se recomienda

realizar una prueba no invasiva como colangiopancreatorresonancia magnética como primera opción antes de realizar una CPRE.

La colangiopancreatorresonancia magnética ha demostrado una sensibilidad del 95% y específica del 98% en la evaluación de niños con litiasis del colédoco cuando es comparada con la CPRE. Además, suele ser bien tolerada y de esta forma, permite evitar las complicaciones asociadas a la CPRE, cuando esta última se usa como modalidad diagnóstica. Ante la presencia de litiasis < 5 mm, su sensibilidad podría disminuir al 60% cuando es utilizada.

La colangiopancreatorresonancia magnética también es preferible a la CPRE para el diagnóstico de hepatolitiasis (sensibilidad del 97 frente al 59%, respectivamente) y puede detectar de manera confiable estenosis de las vías biliares (especificidad 97%, sensibilidad 93%), así como lesiones proximales a la obstrucción y fuera de los conductos biliares.

Ecografía endoscópica

La indicación más común de ecografía endoscópica es la sospecha de obstrucción del colédoco. En adultos, se considera una prueba diagnóstica muy sensible y altamente específica para la coledocolitiasis y microlitiasis, al tiempo que también reduce la necesidad de CPRE y sus riesgos asociados. En pediatría, si bien su uso es limitado, hay estudios que reportan que podría tener un impacto clínico significativo en la evaluación y manejo de litiasis del colédoco, por ser capaz de evitar CPRE innecesarias y sus riesgos asociados hasta en un 89% de los casos utilizada, especialmente en niños mayores de tres años de edad (> 15 kg). También se ha visto su utilidad en la detección de microlitiasis (< 3 mm) en vesícula, especialmente en niños con signos clínicos sugestivos de litiasis y ausencia de hallazgos en otros estudios de imagen (ecografía abdominal, colangiopancreatorresonancia magnética). Entre los inconvenientes de su uso en niños se encuentra la baja disponibilidad de ecoendoscopios en la mayoría de los centros pediátricos, junto a la escasa experiencia y formación de la mayoría de los gastroenterólogos pediátricos.

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es un procedimiento diagnóstico y terapéutico utilizado en la evaluación de una variedad de trastornos biliares y pancreáticos.

Las indicaciones más comunes incluyen litiasis del colédoco y pancreatitis biliar. Rosen y cols. en su serie de 214 CPRE, que incluía niños de dos meses a seis años (4,3-22,8 kg), reportaron hallazgos anormales como: cálculos en el colédoco (n = 75), dilatación del colédoco (n = 23), colangitis esclerosante (n = 15), estenosis del colédoco (n = 14). La tasa global de complicaciones fue del 10% (pancreatitis posterior al procedimiento 7%, hemorragia 3% y la perforación duodenal 0,4%).

Por otro lado, como desventaja y limitaciones en relación a las indicaciones anteriores, es la alta frecuencia de normalidad y/o ausencia de hallazgos debido a la alta incidencia de pequeños cálculos del colédoco que pasan espontáneamente a duodeno antes de realizar la CPRE. Estos pequeños cálculos pueden alcanzar hasta un 30%

entre pacientes con colelitiasis. Por tanto, actualmente, se enfatiza en la necesidad de utilizar otras herramientas diagnósticas menos invasivas y posiblemente más rentables, como colangiopancreatorresonancia magnética o ecografía endoscópica para identificar las coledocolitiasis antes de realizar una CPRE.

TRATAMIENTO

Aunque la prevalencia de colelitiasis en niños está aumentando, no hay recomendaciones o guías estandarizadas sobre el manejo de este trastorno en la infancia. Al momento de decidir sobre su manejo, se debería tener en cuenta la edad del paciente, si hay o no síntomas, si es único o múltiple, composición, tamaño y localización del cálculo, así como la existencia de factores de riesgo asociados.

En la práctica clínica diaria, diversas estrategias de tratamiento son utilizadas con resultados variables. Entre las diferentes opciones de tratamiento se incluyen, manejo expectante y resolución espontanea, tratamiento médico con ácido ursodesoxicólico y tratamiento quirúrgico a través de colecistectomía urgente o electiva. En general, se recomienda enfocar el tratamiento en relación a los siguientes grupos o forma de presentación:

- Litiasis asintomática sin factores de riesgo o morbilidad asociada.
- Litiasis asintomática con factores de riesgo o morbilidad asociada.
- Litiasis sintomática.
- Litiasis complicada.
- Litiasis en colédoco o coledecolitiasis.

Litiasis asintomática sin factores de riesgo

En niños la frecuencia de la resolución espontánea de cálculos biliares, especialmente los asintomáticos, parece estar inversamente relacionada a la edad. En lactantes, específicamente los menores de un año, la probabilidad de resolución espontánea es muy alta. Se reporta hasta un 35-60% de los casos, con un promedio de tiempo de resolución de 9-24 meses aproximadamente desde el diagnóstico inicial. En este grupo de edad, si hay factores de riesgo asociado para la formación de cálculos, pero de características reversible, una vez que estos desaparecen o disminuyen su exposición, las probabilidades de resolución espontánea es aún mayor en comparación con lactantes y factores de riesgo irreversibles.

Della corte y cols., en una revisión de 181 niños con litiasis, 64 (35%) de ellos asintomáticos, con diámetro de 9 mm (rango, 2-23 mm), no observaron complicaciones y ninguno presentó sintomatología durante el seguimiento de nueve meses (rango 1-45).

En cuanto al tratamiento farmacológico, el ácido ursodesoxicólico es utilizado con frecuencia en el tratamiento médico de las litiasis biliares a dosis de 15-20 mg/kg/día una o dos veces al día. Su efecto radica en la disminución de la saturación de colesterol en un 40-60% a nivel de la vesicular biliar, siendo prescrito generalmente en el tratamiento de los cálculos biliares de colesterol. Actualmente, diversos estudios han demostrado que la terapia con ácido ursodesoxicólico no es efectiva en la disolución de cálculos biliares, presentando solamente una eficacia entre el 27-38% de los pacientes tratados después de 6-12 meses de tratamiento aproxima-

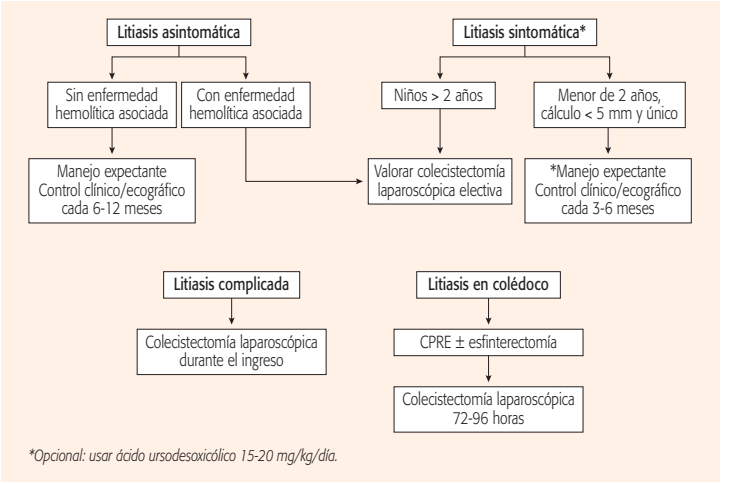


FIGURA 2. Tratamiento de litiasis biliar.

damente. Además, se ha observado una alta tasa de recurrencia y/o reaparición de litiasis biliar meses o años después de haber suspendido el tratamiento. Por tanto, por su ineficacia en la disolución de los cálculos biliares, el ácido ursodesoxicólico no debería usarse en cálculos biliares pediátricos de forma rutinaria. Sí se podría considerar en niños que presentan cálculos < 5 mm, único y radiotransparente de colesterol en una vesicular biliar normofuncionante. En estos casos, se debe valorar su efecto después de 6-12 meses de tratamiento, y ante ausencia de disminución del tamaño o persistencia después de 18-24 meses, se recomienda suspender dicho tratamiento.

En relación al tratamiento quirúrgico, actualmente no hay ensayos clínicos adecuados que evalúen el beneficio de la colecistectomía en litiasis biliar asintomática. Aproximadamente, solo un 0,7 a 2,5% de niños asintomáticos desarrollan síntomas relacionados con los cálculos biliares cada año, y globalmente solo un 5% durante su evolución pediátrica. Por otro lado, la incidencia anual de complicaciones como colecistitis aguda, pancreatitis aguda, ictericia obstructiva o colangitis es del 0,1-0,3%.

En general, no se recomienda el tratamiento de rutina (médico y/o quirúrgico) en pacientes con litiasis biliar asintomáticos. La mayoría de los casos suelen presentar una resolución espontánea, especialmente en niños menos de dos años. Se recomienda realizar un seguimiento clínico y ecográfico de forma periódica cada 6 a 12 meses aproximadamente.

Litiasis asintomática con factores de riesgo

Un enfoque diferente se debe realizar en pacientes asintomáticos, pero con comorbilidad asociada, especialmente las anemias hemolíticas y en algunos casos de cardiopatía congénita.

La colelitiasis es una complicación frecuente en niños con anemia de células falciforme. La prevalencia reportada es entre el 30-70%, según la edad y los criterios de diagnóstico utilizados. Curro y cols. demostraron que las posibilidades de desarrollar cálculos biliares en pacientes con este trastorno hemolítico aumentan con la edad, llegando a ser del 15% a la edad de 10 años y puede aumentar hasta un 50% a la edad de 22 años. Además, se cree que los cálculos biliares asintomáticos causan síntomas en el 50% de los pacientes en los tres a cinco años posteriores al diagnóstico.

En general, se recomienda que en todos los pacientes con anemia de células falciformes y litiasis biliar asociada, independientemente de presencia o no de síntomas, debería considerarse el tratamiento quirúrgico de forma electiva y/o concomitantes al momento de la esplenectomía, siendo en este caso la colecistectomía laparoscópica de forma electiva o con objetivo preventivo (síntomas y/o complicaciones) la técnica de elección.

Litiasis biliar sintomática

En la litiasis biliar sintomática el primer objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas, por lo que está indicado tratar a todos los pacientes desde el momento del diagnóstico.

Actualmente, la colecistectomía es la opción preferida para el tratamiento de los cálculos sintomáticos de la vesícula biliar en adultos y cada vez está más establecido en niños. Independientemente de la intensidad y el número de episodios sintomáticos, se debe considerar la colecistectomía como opción de tratamiento en niños con litiasis biliar sintomática, debido a que aproximadamente la mitad de los pacientes presentan recurrencia de los episodios de cólico biliar y alto riesgo de complicaciones asociadas. Sin embargo, a la hora de la decisión terapéutica más adecuada, la edad debe ser tenida en cuenta, ya que existe una tendencia a la resolución espontánea en niños menores de dos años. Sarrami y cols., en una revisión de 188 pacientes con litiasis biliar sintomática y tratados con colecistectomía laparoscópica, determinaron que la presencia de sintomatología, principalmente en adolescentes, estaban asociados con alto riesgo de complicaciones, como obstrucción del colédoco y pancreatitis biliar. También determinaron que, por cada 10 días de retraso en el tratamiento quirúrgico, aumentaba el riesgo de nuevo episodio sintomático en un 5%. Por tanto, se debería garantizar una colecistectomía temprana a este grupo de pacientes.

Litiasis complicada

Los niños con litiasis biliar pueden desarrollar ciertas complicaciones durante la evolución de su enfermedad. Entre ellas se mencionan la colecistitis aguda, colangitis y pancreatitis biliar como las más frecuentes.

La prevalencia es variable, según la literatura revisada. Algunos estudios han informado de que la pancreatitis es la complicación más común (8-12%). Actualmente no se conocen factores predictivos que ayuden a su detección temprana. En litiasis biliar complicada, la colecistectomía es el tratamiento de elección, pero debe elegirse el momento más oportuno para la intervención, una vez resuelto con terapia antimicrobiana en caso de ser necesario (colecistitis aguda, colangitis) y reposo digestivo

el cuadro agudo, sin esperar un nuevo brote, que complicaría innecesariamente la técnica quirúrgica, dificultando o incluso impidiendo la vía laparoscópica. Hay que tener en cuenta que la colecistectomía temprana, al menos en niños con pancreatitis biliar, conduce a una disminución en las tasas de recurrencia y aumento de días de hospitalización hasta en un 31% de los casos.

Litiasis del colédoco o coledocolitiasis

El tratamiento de los cálculos del colédoco incluye procedimientos radiológicos, quirúrgicos o endoscópicos y se basa en la disponibilidad y experiencia de estas técnicas y personal entrenado para ello. Las litiasis del colédoco asociadas a síntomas precisan de un tratamiento inmediato a través de la descompresión precoz y/o inmediata. En adultos, un enfoque secuencial con colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y/o esfinterotomía seguida de una colecistectomía laparoscópica es un tratamiento eficaz y estandarizado para litiasis del colédoco. En niños, este tratamiento sigue siendo controvertido.

Actualmente, la CPRE en manos de endoscopistas experimentados (generalmente de adultos) se considera un procedimiento seguro y efectivo en niños, tanto antes o después de la colecistectomía laparoscópica. Rosen y cols. en una serie de 215 CPRE realizadas en 184 pacientes con mediana de edad de 14 años, apoya la noción de que la CPRE puede usarse como un medio seguro y efectivo de tratamiento en pacientes pediátricos. La tasa de complicaciones fue de un 10%, utilizando duodenoscopio para adultos en el 96% de los casos.

En el caso de la esfinterectomía en pediatría, se ha visto que también podría ser terapéuticamente útil y con bajas tasas de eventos adversos y complicaciones a largo plazo. Cho JinMin y cols. reportó en 294 niños sometidos a esfinterectomía una tasa general de eventos adversos tempranos (< 30 días) del 9,5% en niños con mediana de edad de 8,7 años (rango 18 meses-17 años), siendo la pancreatitis posesfinterectomía (5,7%) la más común, seguido de hemorragia en 2%, sepsis y perforación en el 0,7%.

Otra opción de tratamiento: se menciona la colecistectomía laparoscópica asociada a colangiograma intraoperatorio y limpieza de colédoco con liberación de los cálculos después de la administración de solución salina normal. Muller y cols., en una revisión de 36 niños con coledocolitiasis, encontró una tasa de eficacia del 72% de los casos con esta técnica y una tasa de complicaciones de solo un 5%.

En resumen, la litiasis del colédoco sintomática debería tratarse. En el caso de litiasis del colédoco asintomática, el curso puede ser más benigno, especialmente en niños menores, donde el pasaje espontáneo del cálculo al duodeno podría ser de hasta el 55% de los casos. Por otro lado, hay estudios que reportan que más del 25% de los pacientes podrían desarrollar complicaciones (a menudo graves) durante el seguimiento. Actualmente, la CPRE preoperatoria seguida de colecistectomía laparoscópica es la opción preferida en el tratamiento de pacientes con litiasis biliar del colédoco. En cuanto al tiempo de la cirugía, la colecistectomía laparoscópica temprana dentro de las 72 horas después de la CPRE preoperatoria podría asociarse a menor tasa de complicaciones y recurrencias de los cálculos.

PREVENCIÓN

Es cierto que la prevalencia de litiasis biliar en niños ha aumentado en los últimos años debido a la mayor disponibilidad y uso de la ecografía abdominal para el diagnóstico, pero también actualmente hay un mejor reconocimiento e identificación de diversos factores de riesgos que conllevan a su formación, lo cual permiten su detección de forma precoz y/o en su fase asintomática. El manejo adecuado de estos factores de riesgo se considera la base del tratamiento preventivo de la litiasis biliar en niños.

Lactantes y cardiopatía congénita asociada

En niños con cardiopatía congénita o antecedentes de cirugía cardiaca se puede encontrar una acumulación de factores de riesgo, con mayor frecuencia en el periodo posterior a su corrección quirúrgica (p. ej., prótesis valvular) y su riesgo aumentado de hemólisis que contribuye a la formación de cálculos biliares. Además, los pacientes a menudo requieren tratamiento diurético agresivo que también promueve la formación de cálculos biliares. Si bien, su prevalencia no es elevada, la presencia de litiasis biliar en niños con cardiopatía congénita los convierte en un grupo de alto riesgo en caso de necesitar colecistectomía urgente por asociarse a una mayor tasa de complicaciones quirúrgicas asociadas. En ellos estaría recomendado, o al menos se debería considerar, un despistaje en busca de litiasis biliar.

Nutrición parenteral prolongada

Se ha encontrado que la nutrición parenteral total (NPT) prolongada igual o mayor a tres meses se asocia a un 43% de riesgo de formación de litiasis biliar en niños. El barro biliar a menudo se encuentra incidentalmente en condiciones de aumento de estasis a nivel de la vesícula biliar y/o en cambios concurrentes en la composición biliar, como en ayuno prolongado (especialmente durante NPT). Debido a cambios transitorios de cinética de la vesícula biliar y la composición biliar, tanto el barro como los cálculos biliares pueden desaparecer después de la restauración de la dieta oral. Por tanto, en pacientes con NPT siempre debe promoverse el inicio de la nutrición enteral tan rápido como sea posible. Esta es la principal vía o medida de prevención en contra de la formación de litiasis biliar en niños con NPT asociada. No hay indicación o al menos no hay evidencia suficiente que avale el uso profiláctico de ácido ursodesoxicólico en la prevención de litiasis biliar en niños con NPT prolongada.

Obesidad y adolescencia

Las litiasis biliares pigmentarias y de colesterol tienen su origen a partir de la interacción compleja de factores genéticos, ambientales, locales, sistémicos y metabólicos. Entre los factores ambientales, la prevalencia creciente del sobrepeso y obesidad en adolescentes se ha visto que podría tener un impacto importante en la formación de litiasis biliar de colesterol, aumentando el riesgo de sintomatología asociada y mayor necesidad de colecistectomía. La patogenia de la litiasis biliar en la obesidad es multifactorial: hipersecreción de colesterol y su posterior

precipitación a la bilis junto con la dismotilidad de la vesícula biliar parecen ser las principales causas asociadas. Por otro lado, esta sobreproducción de colesterol podría ser mayor por los efectos secundarios del aumento de niveles de estrógenos y progesterona en la pubertad.

Se cree que un estilo de vida saludable, caracterizado por alimentación saludable, actividad física regular y el mantenimiento de un índice de masa corporal acorde a edad, podría prevenir la formación de litiasis biliar de colesterol y sus respectivos síntomas secundarios.

RESUMEN

La litiasis biliar consiste en la presencia de cálculos o barro en la luz de la vía biliar. Su incidencia está aumentando sobre todo gracias a la sospecha clínica por presencia de factores de riesgo y a la utilización generalizada de métodos de imagen diagnósticos como la ecografía abdominal. Entre los tipos de cálculos, los más frecuentes en la edad pediátrica son los pigmentarios. Hay factores de riesgo que se asocian a su aparición, como las anemias hemolíticas, la nutrición parenteral, las resecciones intestinales, la obesidad, el hígado graso no alcohólico o el uso de fármacos como la ceftriaxona y la furosemida, aunque en la mitad de los casos no se identifica ninguno de ellos.

Clínicamente se presenta como un cuadro de dolor abdominal inespecífico o como un dolor abdominal súbito de tipo cólico en hipocondrio derecho, el típico cólico biliar, aunque frecuentemente se detecta como un hallazgo casual asintomático en cerca de la mitad de los pacientes. Las complicaciones, que se incrementan según avance la edad, son la colecistitis aguda, la colangitis aguda, la coledocolitiasis secundaria y la pancreatitis.

La ecografía abdominal es la prueba de elección en pacientes con sospecha de litiasis biliar debido a su buena sensibilidad, 95%, disponibilidad, fácil de realizar y carácter no invasivo. La descripción detallada de los cálculos (localización, tamaño, número) puede ser un factor determinante en la decisión y respuesta terapéutica. En casos cuando los hallazgos en ecografía abdominal no son concluyentes o cuando se sospecha de litiasis del colédoco, la colangiopancreatorresonancia magnética o la ecografía endoscópica son los métodos diagnósticos recomendados antes de considerar una CPRE.

En general, se recomienda enfocar el tratamiento en relación a su presentación clínica y localización de la litiasis (asintomático, sintomático, complicado o coledocolitiasis). No se recomienda el tratamiento de rutina (médico y/o quirúrgico) en pacientes con litiasis biliar asintomáticos, excepto cuando hay trastorno hemolítico asociado, donde la colescitectomía electiva es el tratamiento de elección. Se recomienda realizar un seguimiento clínico y ecográfico de forma periódica cada 6 a 12 meses aproximadamente. En litiasis biliar sintomática y complicada se recomienda también la colecistectomía electiva durante el ingreso del episodio agudo respectivamente. En coledocolitiasis, la CPRE es el tratamiento recomendado, seguido de colescitectomía en 72-96 horas posteriores.

BIBLIOGRAFÍA

- Curro G, Meo A, Ippolito D, Pusiol A, Cucinotta E. Asymptomatic cholelithiasis in children with sickle cell disease early or delayed cholecystectomy? Ann Surg. 2007; 245: 126-9.
- Debray D, Franchi-Abella S, Irtan S, Girard M. Lithiase biliaire du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent. Presse Med. 2012; 41: 466-73.
- Della Corte C, Falchetti D, Nebbia G, Calacoci M, Pastore M, Francavilla R, et al. Management of cholelithiasis in Italian children: A national multicenter study. World J Gastroenterol. 2008; 14(9): 1383-8.
  Es una revisión multicéntrica de 196 niños con colelitiasis, donde se describe la edad de presentación, porcentaje de casos asintomáticos y sintomáticos, la historia natural de los pacientes que reciben manejo expectante, la respuesta a las diferentes opciones de tratamiento (médico y quirúrgico) y los casos con complicaciones asociadas.
- Díaz Fernández C, Ponce Dorrego MD. Colelitiasis. Pediatr Integral. 2015; XIX(3): 214-23.
- Fradin K, Racine AD, Belamarich PF. Obesity and symptomatic cholelithiasis in childhood: epidemiologic and case-control evidence for a strong relation. JPGN. 2014; 58: 102-6.
- Mehta S, López ME, Chumpitazi BP, Mazziotti MV, Brandt ML, Fishman DS. Clinical characteristics and risk factors for symptomatic pediatric gallbladder disease. Pediatrics. 2012; 129: e82-8.
- Nissinen MJ, Simonen P, Gylling H, Viikari J, Hutri-Kähönen N, Jokinen E, et al. Low Childhood cholesterol absosrption predisposes to gallastone disease: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. JPGN. 2017; 64: 418-24.
- Rosen J, Lane RS, Martínez JM, Pérez EA, Tashiro J, Wagenaar AE, et al. Success and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children. J Pediatr Surg. 2017; 52(7): 1148-51.
  Revisión de 215 CPRE realizadas en niños durante un periodo de 15 años donde se evalúa la eficacia y la seguridad de este procedimiento a nivel pediátrico. Se recogen datos sobre rango de edad de los pacientes incluidos, tipo y tamaño de endoscopio utilizado (pediátrico-adultos), indicación, hallazgos encontrados, procedimientos terapéuticos realizados, necesidad de esfinterectomía y las complicaciones presentes.
- Topal B, Van de Moortel M, Fieuws S, Vanbeckevoort D, Van Steenbergen W, Aerts R, et al. The value of magnetic resonance cholangiopancreatography in predicting common bile duct stones in patients with gallstone disease. Br J Surg. 2003; 90: 42-7.
- Sarrami M, Ridley W, Nightingale S, Wright T, Kumar R. Adolescent gallstones—need for early intervention in symptomatic idiopathic gallstones. Pediatr Surg Int. 2019; 35: 569-74.
  Revisión retrospectiva sobre colelitiasis sintomática exclusivamente en pacientes adolescentes, donde se describe la etiología más frecuente de colelitiasis en esta edad, las complicaciones asociadas (pancreatitis, coledocolitiasis, colangitis), necesidad de tratamiento quirúrgico y el tiempo óptimo para realizar la colecistectomía una vez hecho el diagnóstico.

Trasplante hepático pediátrico 47

B. Polo Miquel, M. Miserachs Barba

INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático (TH) representa hoy en día una terapia estándar para pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada, fallo hepático agudo (FHA), trastornos metabólicos de causa hepática y tumores hepáticos irresecables. El primer TH pediátrico con éxito se realizó en Estados Unidos en el año 1967 por el equipo liderado por el Dr. Thomas Starzl. Desde entonces, según el *European Liver Transplant Registry* (ELTR), se han realizado en Europa más de 147.161 TH, de los cuales aproximadamente un 10% se han realizado en niños.

Actualmente, la tasa de supervivencia al año en la población pediátrica se sitúa por encima del 90%. A estos resultados han contribuido: a) avances en las técnicas de obtención, preservación y transporte de órganos; b) implementación de nuevas técnicas quirúrgicas de reducción del injerto, bipartición hepática y cirugía de donante vivo; c) mejorías en el manejo del tratamiento inmunosupresor, y d) el desarrollo de unidades multidisciplinares con experiencia acumulada en la cirugía y manejo del candidato y receptor del TH. La derivación temprana de los posibles candidatos a TH a un centro especializado de TH, la buena comunicación entre pediatras y subespecialistas y la rigurosa evaluación y selección de candidatos son piezas claves para el alcance de los mejores resultados posibles antes y después del TH.

EVALUACIÓN DEL CANDIDATO A TRASPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO

El momento ideal para referir un paciente a un centro especializado para su evaluación como candidato a TH varía dependiendo de las circunstancias clínicas del paciente, de modo que la derivación puede ser emergente, urgente o anticipatoria. La evaluación pretrasplante tiene por objetivo afirmar el diagnóstico de la enfermedad primaria, detección de comorbilidades asociadas y la identificación de dificultades técnicas relacionadas con la cirugía del TH. Deberán detectarse aquellas condiciones médicas reversibles, así como la presencia de contraindicaciones para el TH, con el objetivo de asegurar que el TH supone la mejor estrategia terapéutica para cada paciente. La optimización del tratamiento farmacológico y nutricional, la aceleración del calendario vacunal y la educación sociosanitaria del paciente y familia son también elementos importantes de este proceso.

El hígado es un órgano vital que participa, entre otras, en funciones de síntesis proteica (albúmina, factores de coagulación, etc.), formación y excreción biliar, funciones metabólicas (homeostasis de la glucosa, etc.) y funciones hemodinámicas (flujo portal). La afectación de una o más de estas funciones, junto con el desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal (HTP) (sangrado digestivo por varices gastroesofágicas, ascitis refractaria a tratamiento médico, encefalopatía hepática, pe-

ritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorrenal, síndrome hepatopulmonar o hipertensión portopulmonar), obligan a considerar la necesidad de TH en pacientes con enfermedad hepática. Otras complicaciones que obligan a considerar el TH son: persistencia de colestasis tras la cirugía de Kasai en lactantes con atresia biliar (AB); colangitis de repetición; osteodistrofia hepática, malabsorción de vitaminas liposolubles o malnutrición a pesar de un soporte nutricional adecuado y mala calidad de vida secundaria a prurito incontrolable o fatiga. En niños con enfermedad hepática crónica, el índice de **PELD** (*Pediatric End-Stage Liver Disease*) para menores de 12 años y el índice de **MELD** (*Model for End-Stage Liver Disease*) para adultos y niños ≥ 12 años permiten estimar el riesgo de muerte en lista de espera, siendo de utilidad en la priorización de candidatos a TH y distribución de órganos. El PELD puede calcularse utilizando la siguiente fórmula: $10 \times [0{,}480 \times \text{Log}_e$ bilirrubina total (mg/dl) + $1.857 \times \text{Log}_e$ INR – $0{,}687 \times \text{Log}_e$ albúmina (g/dl) + 0,463 si edad < 1 año + 0,667 si talla o peso 2 desviaciones estándar por debajo de la normalidad)].

En pacientes con FHA, el TH debe realizarse en el escaso margen que queda entre la certeza de la irrecuperabilidad del fallo hepático y la aparición de complicaciones neurológicas irreversibles. Una de las prioridades durante la evaluación del niño con FHA es la identificación de causas potencialmente tratables, como por ejemplo la enfermedad hepática gestacional aloinmune (GALD) en neonatos o la hepatitis autoinmune (HAI) o intoxicación por paracetamol en lactantes, niños y adolescentes. A falta de un único criterio que permita anticipar la necesidad de TH en pacientes con FHA, existe el riesgo de que algunos pacientes sometidos a TH hubieran sobrevivido sin él. En este contexto, la aplicación de los criterios del *King's College Hospital* permiten estimar el riesgo de mortalidad en pacientes en situación de FHA en ausencia de TH (véase Capítulo 41).

Para una gran variedad de trastornos metabólicos, incluso en ausencia de daño hepático estructural, la indicación de TH ha evolucionado durante los últimos años, convirtiéndose en una alternativa terapéutica atractiva. El conocimiento de la naturaleza biológica del trastorno metabólico a tratar es fundamental a la hora de evaluar riesgos y beneficios del TH: ¿se asocia el trastorno metabólico a daño hepático estructural?, ¿está confinado el defecto metabólico al tejido hepático o se expresa en otros órganos?, ¿cuál es el pronóstico en ausencia de TH? En estas circunstancias, la decisión de TH, que en estos casos depende del pronóstico y calidad de vida a medio plazo de la enfermedad, frente a las posibilidades de supervivencia y complicaciones del TH, puede resultar problemática, por lo que debería también considerarse la posibilidad del trasplante de hepatocitos o TH auxiliar.

PRINCIPALES INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO

El número de patologías susceptibles de TH ha experimentado un crecimiento en los últimos años (Tabla I). Los excelentes resultados del TH en la actualidad han dado lugar a la consideración de TH no solo como tratamiento para salvar la vida o curativo, sino también como tratamiento para mejorar la calidad de vida. En el año 2018 se realizaron en nuestro país un total de 63 TH en niños (0-16 años), cuyas indicaciones se muestran en la Figura 1.

TABLA I. Indicaciones más comunes de trasplante hepático pediátrico.

- Atresia biliar
- Síndrome de Alagille
- Colestasis intrahepática familiar progresiva
- Enfermedad hepática asociada al fallo intestinal/nutrición parenteral
- Enfermedad hepática fibropoliquística
- Hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B y C
- Enfermedad hepática asociada a la fibrosis quística
- Cirrosis inducida por fármacos
- Esteatohepatitis no alcohólica
- Cirrosis criptogénica
- Hipertensión portal no cirrótica
- Retrasplante hepático

Enfermedades hepáticas mediadas por el sistema inmune
- Hepatitis autoinmune
- Colangitis esclerosante primaria (o secundaria)

Enfermedades vasculares
- Síndrome de Budd-Chiari
- Enfermedad veno-oclusiva o síndrome sinusoidal obstructivo
- Obstrucción portal extrahepática

Tumores hepáticos
- Hepatoblastoma
- Carcinoma hepatocelular
- Hemangioendotelioma
- Adenoma hepático

Fallo hepático agudo
- Enfermedad hepática gestacional aloinmune
- Hepatitis autoinmune
- Inducido por medicamentos/tóxicos
- Causa infecciosa (hepatitis vírica, otros virus y causas no virales)
- Enfermedades metabólicas (p. ej., enfermedad de Wilson)
- Hipoperfusión/isquemia
- Indeterminado

Enfermedades metabólicas con daño hepático
- Déficit de α_1-antitripsina
- Enfermedad de Wilson
- Tirosinemia tipo I
- Trastornos del metabolismo del glucógeno
- Trastornos de síntesis de ácidos biliares
- Intolerancia hereditaria a la fructosa

Enfermedades metabólicas sin daño hepático
- Trastornos del ciclo de la urea
- Hiperoxaluria primaria
- Acidemias orgánicas
- Enfermedad de Crigler-Najjar tipo 1
- Hipercolesterolemia familiar

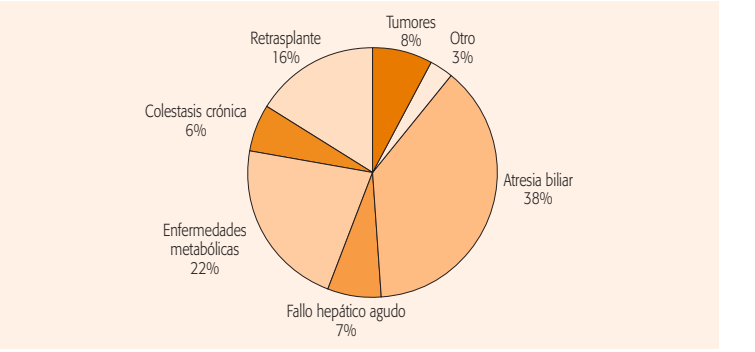


FIGURA 1. Indicaciones de trasplante hepático pediátrico (< 16 años) en el año 2018 en España (n = 63).

Atresia biliar

La AB constituye la indicación más frecuente de TH pediátrico alrededor del mundo y el 38% de las indicaciones en nuestro país en el año 2018. Se trata de una enfermedad fibroinflamatoria de etiología desconocida con afectación del árbol biliar intra y extrahepático. El tratamiento primario consiste en la portoenterostomía quirúrgica (cirugía de Kasai) realizada lo antes posible, con el objetivo de restaurar el flujo biliar. A pesar del tratamiento quirúrgico, la mayoría de pacientes con AB precisarán TH durante la edad pediátrica. El TH debe considerarse en las siguientes situaciones: a) lactantes con signos de cirrosis descompensada previo a la cirugía de Kasai (TH como tratamiento primario); b) colestasis persistente (bilirrubina > 2 mg/dl) a los tres meses del Kasai, y c) niños y adolecentes con cirrosis descompensada y complicaciones derivadas de la HTP a pesar de flujo biliar restablecido tras la cirugía de Kasai.

La AB puede asociarse a otras malformaciones (cardiacas, gastrointestinales, renales, esplénicas, etc.) hasta en un 10% de los casos, en asociación o no con defectos de lateralidad. En estos casos (AB sindrómica), la evaluación pre-TH debe incluir la identificación de anomalías vasculares y anatómicas que puedan dificultar el procedimiento del TH.

Síndrome de Alagille

El síndrome de Alagille es una enfermedad de herencia autosómica dominante causada por mutaciones en el gen *JAG1* (> 90% de los casos) y *NOTCH2* (< 1%). Los pacientes pueden presentar facies característica, anomalías hepáticas, cardiacas (estenosis periférica de la arteria pulmonar u otras), renales, esqueléticas (malformaciones vertebrales), oculares (embriotoxon posterior) y/o vasculares. Se indicará el TH ante signos de insuficiencia hepatocelular, HTP grave, prurito refractario al tratamiento médico y/o quirúrgico (derivación biliar parcial o exclusión ileal), malnutrición grave, osteodistrofia o xantomatosis incapacitante. La contraindicación mayor para un TH es la coexistencia de anomalías cardiovasculares no susceptibles de tratamiento médico o quirúrgico (incluido trasplante cardiaco).

Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP)

CIFP se refiere a un grupo de enfermedades de herencia autosómica recesiva que cursan con colestasis progresiva, con un deterioro variable de la función hepática. Los tipos 1, 2, 3, 4 se deben a mutaciones en los genes ATP8B1, ABCB11, ABCB4 y de la proteína de la unión estrecha TJP2, respectivamente. Los tipos 1, 2 y 4 asocian valores de GGT normales, mientras la bilirrubina y los ácidos biliares están elevados. Se indicará TH ante signos de insuficiencia hepatocelular, repercusión en la calidad de vida con prurito incontrolable, retraso en el crecimiento y/o detección de hepatocarcinoma (riesgo incrementado). Debido a la expresión extrahepática del gen *ATP8B1*, el TH puede asociarse a un empeoramiento de síndrome de malabsorción intestinal de gravedad variable con hipocrecimiento, disfunción crónica del injerto con esteatosis y posibilidad de pancreatitis. Por ello, el TH en CIPF1 debe indicarse cuando las técnicas de derivación biliar externa o exclusión ileal han fallado o no son viables. Se han descrito casos de recurrencia de enfermedad hepática pos-TH en pacientes con CIFP2, debido a la formación de anticuerpos anti-BSEP.

Enfermedades hepáticas mediadas por el sistema inmune

Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune (HAI) se caracteriza por hallazgos inflamatorios histológicos, anticuerpos circulantes no órgano-específicos y valores elevados de inmunoglobulina G (IgG) en ausencia de otra enfermedad. El TH estará indicado en un 10-20% de los casos de presentación aguda (FHA) o en aquellos que presentan enfermedad hepática crónica avanzada a pesar del tratamiento convencional. Tras el trasplante, la HAI puede recurrir en el injerto hasta en un 20% de los casos.

Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad rara que cursa con estrechamiento y destrucción del árbol biliar, con progresión variable a enfermedad hepática terminal. Con frecuencia, la CEP coexiste con la enfermedad inflamatoria intestinal. Se estima que, a los 10 años del diagnóstico, un 30% de los niños recibirán un TH y que un 1% de niños desarrollarán colangiocarcinoma. En niños, el riesgo de recidiva de enfermedad después del TH es del 23% a los cinco años.

Enfermedad hepática asociada a la fibrosis quística

El TH es un tratamiento efectivo en pacientes con fibrosis quística con cirrosis descompensada. Es importante seleccionar el momento oportuno para el TH, dado que la malnutrición o falta de crecimiento pretrasplante se asocia a un deterioro de la función pulmonar y aumento de la mortalidad postrasplante. Deberá evaluarse la necesidad de TH aislado o en combinación con otros órganos (páncreas, pulmón).

Síndrome de Budd-Chiari

El síndrome de Budd-Chiari agrupa diferentes procesos patológicos con obstrucción parcial o completa del flujo venoso hepático. En la mayoría de las ocasiones

esta obstrucción es debida a la trombosis de las venas suprahepáticas. Otras causas, más excepcionales, son la presencia de membranas en la luz de la vena cava inferior, compresión por lesiones ocupantes de espacio (tumorales o infecciosas) o secuelas de lesiones traumáticas. Se valorará el TH como tratamiento de rescate en casos refractarios al tratamiento médico y/o revascularización/descompresión, ante cirrosis hepática descompensada o FHA.

Enfermedad fibropoliquística del hígado

Es una indicación de TH poco frecuente en la edad pediátrica e incluye entre otras la enfermedad poliquística renal autosómica recesiva, enfermedad de Caroli y la fibrosis hepática congénita. La función hepática se suele mantener mientras que la colangitis recurrente y las complicaciones graves derivadas de la HTP (sangrado de varices, SHP o hipertensión portopulmonar) suelen ser las indicaciones de TH. El trasplante hepatorrenal debe ser evaluado en casos con enfermedad renal asociada.

Fallo hepático agudo

El FHA pediátrico es una enfermedad potencialmente letal definido como la aparición de disfunción hepática severa en un niño previamente sano, caracterizado por coagulopatía (INR ≥ 2 o INR ≥ 1,5 en presencia de encefalopatía hepática no corregibles con vitamina K parenteral), que puede resultar en muerte o la necesidad de TH hasta en el 50% de los casos. Etiología muy diversa con variaciones geográficas y entre grupos de edad. En el periodo neonatal, la enfermedad hepática gestacional aloinmune constituye la causa más frecuente de FHA y, a pesar del tratamiento con recambio plasmático e inmunoglobulinas, se asocia a una alta tasa de morbimortalidad con necesidad de TH. Otras etiologías incluyen causas infecciosas (hepatitis A, B, otros virus hepatotropos, etc.), tóxicas (paracetamol, Amanita, etc.), inmunológicas (HAI), metabólicas (enfermedad de Wilson, etc.) e idiopáticas. A pesar de todos los esfuerzos diagnósticos, la causa permanece indeterminada hasta el 50% de los casos en algunas series.

Tumores hepáticos

- *Tumores benignos:* en el hemangioma infantil/hemangioendotelima, el TH debe considerarse si no existe respuesta al tratamiento o si se asocia a complicaciones potencialmente letales, como insuficiencia respiratoria por compresión tumoral, síndrome compartimental abdominal, coagulopatía (síndrome de Kasabach-Merritt) o fallo multiorgánico. Los adenomas hepáticos son susceptibles de TH solo cuando ocurren en contexto de enfermedad hepática y comportan un riesgo significativo de sangrado o transformación maligna, sin que sea posible su resección quirúrgica.
- *Tumores malignos:* el tratamiento de elección del hepatoblastoma es la quimioterapia perioperatoria seguido de resección tumoral completa. El TH debe ser considerado en aquellos niños sin enfermedad metastática, con tumores no resecables. La presencia de metástasis pulmonares al diagnóstico no detectables tras el tratamiento con quimioterapia o con márgenes de resección libres de tumor, no se consideran contraindicaciones de TH. El carcinoma hepatocelular

es un tumor raro en la edad pediátrica, en ocasiones asociado a enfermedad hepática (p. ej., CIFP) o enfermedades metabólicas (p. ej., tirosinemia), y en otras en ausencia de cirrosis hepática. La decisión de TH debe individualizarse y considerarse en ausencia de evidencia radiológica de enfermedad extrahepática o invasión vascular macroscópica.

Enfermedades metabólicas con daño estructural hepático

Déficit de α_1-antitripsina

Constituye la causa más frecuente de enfermedad metabólica hepática hereditaria. El fenotipo PiZZ es la forma de déficit más grave, la cual puede asociarse a enfermedad hepática crónica y desarrollo de enfisema pulmonar en la edad adulta. Tras el TH se adquiere el fenotipo del donante y se normalizan los niveles séricos de α_1-antitripsina.

Enfermedad de Wilson

Enfermedad autosómica recesiva cuyas manifestaciones clínicas son secundarias a la acumulación de cobre en diferentes tejidos. La terapia quelante suele ser efectiva, excepto en casos con enfermedad hepática muy avanzada y/o descompensada o en el FHA en los que el TH suele ser la única opción terapéutica. Los criterios de Nazer (1986) y el índice de Wilson revisado por el *King´s College Hospital* (2005) se han utilizado como índices predictores de mortalidad en ausencia de TH (véase Capítulo 34).

Tirosinemia tipo I

Trastorno autosómico recesivo que cursa con fallo hepático, afectación renal, neurológica y riesgo a largo plazo de carcinoma hepatocelular. Desde el uso de NTBC, el TH está solo indicado en presencia de malignidad, enfermedad hepática descompensada refractaria a NTBC o cuando este tratamiento no está disponible.

Trastornos de metabolismo del glucógeno o glucogenosis

Existen diferentes tipos y subtipos de glucogenosis que pueden cursar con variable afectación hepática, muscular, cardiaca, neurológica y/o inmunológica. El TH está indicado en algunas circunstancias, si bien los pacientes permanecen con riesgo de complicaciones extrahepáticas.

Enfermedades metabólicas sin daño estructural hepático

Trastornos del ciclo de la urea

Grupo heterogéneo de defectos enzimáticos del ciclo de la urea que cursan con una capacidad reducida de conversión hepática del amonio en urea. La hiperamoniemia resultante puede conllevar riesgo de toxicidad neurológica central con daño neurológico irreversible. Pacientes con pobre control metabólico a pesar de tratamiento médico, deben ser considerados como candidatos a TH de forma temprana, con el objetivo de prevenir daño neurológico irreversible.

Hiperoxaluria primaria tipo 1

El déficit enzimático se encuentra a nivel hepático y conduce a la sobreproducción y excreción urinaria excesiva de oxalato, con afectación renal y también de otros órganos como la retina, corazón y huesos. La indicación de TH debe realizarse de forma temprana y debe contemplar la posibilidad de proceder con TH preventivo, trasplante hepático-renal combinado o secuencial.

Acidemia propiónica y metilmalónica

El TH permite la estabilización metabólica en pacientes con frecuentes descompensaciones clínico-metabólicas (hiperamoniemia, etc.) a pesar de un tratamiento médico adecuado. En la acidemia metilmalónica, el trasplante simultáneo hígado y riñón se recomienda ante enfermedad renal crónica asociada. En estas metabolopatías, el TH se asocia a menor riesgo de complicaciones (cardiomiopatía, pancreatitis, etc.), menor número de hospitalizaciones, mejoría de los parámetros de crecimiento y un grado variable de liberalización dietética, lo que conlleva una mejor calidad de vida. Sin embargo, a pesar de un TH exitoso, los pacientes mantienen riesgo de presentar algunas complicaciones.

Enfermedad de Crigler-Najjar tipo I

Herencia autosómica recesiva; existe un déficit absoluto de UDP-glucuronil-transferasa que lleva a alcanzar niveles altos de bilirrubina no conjugada y eventualmente daño cerebral (Kernicterus). El tratamiento requiere fototerapia diaria. El TH es curativo y debe realizarse cuando el tratamiento con fototerapia altere significativamente la calidad de vida y/o antes de que se produzca daño cerebral.

Retrasplante hepático

El retrasplante hepático es la única opción terapéutica para disfunción primaria del injerto, el fracaso irreversible del injerto secundario a rechazo, complicaciones biliares y/o vasculares o recurrencia de la enfermedad primaria. El retrasplante está asociado a una mayor complejidad técnica e índice de complicaciones inmediatas.

CONTRAINDICACIONES PARA EL TRASPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO

La evaluación de los candidatos a TH debe ser individualizada y debe tener en cuenta todos los posibles riesgos asociados. Uno de los objetivos principales es la identificación de cualquier contraindicación absoluta o relativa para realizarse. Las contraindicaciones absolutas en el TH pediátrico son pocas y suelen ser aquellas circunstancias en las que el TH conduce irremediablemente hacia una pobre supervivencia del paciente e injerto hepático. Las contraindicaciones relativas suponen aquellas situaciones que pueden conducir a un pobre pronóstico, pero que son potencialmente corregibles. Algunas enfermedades previamente consideradas contraindicaciones absolutas, debido a un mejor conocimiento fisiopatológico y tratamiento, ahora son consideradas contraindicaciones relativas (Tabla II).

El riesgo de recidiva de algunas patologías (HAI, CEP, CPIF2 y malignidad) no representa una contraindicación *per se*, aunque sí debe ser considerado en la toma de decisiones.

TABLA II. Contraindicaciones para trasplante hepático pediátrico.

Absolutas:
- Malignidad extrahepática generalizada a excepción del hepatoblastoma con metástasis hepáticas aisladas
- Infección sistémica no controlada
- Enfermedades extrahepáticas de naturaleza progresiva terminal tales como el fallo hepático inducido por valproato (enfermedad de Alpers) o enfermedad de Niemann-Pick tipo C
- Hipertensión portopulmonar severa refractaria a tratamiento médico
- Daño neurológico grave irreversible

Relativas:
- Carcinoma hepatocelular con invasión vascular y/o progresión rápida a pesar de tratamiento quimioterápico
- Linfohistiocitosis hemofagocítica
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)
- Circunstancias psicosociales graves e irremediables

CIRUGÍA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO

Tipo de donante

La gran mayoría de TH pediátricos en nuestro país se realizan mediante la utilización de **donantes cadavéricos**. Sin embargo, con el objetivo de dar respuesta a la escasez de donantes pediátricos y a la creciente lista de espera, existe un uso creciente de injertos hepáticos procedentes de **donante vivo** (mayoritariamente utilizando los segmentos II y III del lóbulo hepático izquierdo). De los 63 TH pediátricos realizados en España en 2018, 23 fueron trasplantes de donante vivo. El TH de donante vivo exige rigurosos criterios de selección del donante para asegurar un mínimo riesgo en el donante y una elevada precisión quirúrgica para asegurar la obtención de injertos válidos.

Tipo de injerto hepático

La técnica de trasplante con injerto entero (TH convencional) permite reemplazar el hígado del receptor, pero precisa de un donante de edad y volumen similar, lo que limita su accesibilidad. La escasez de donantes pediátricos llevó al desarrollo e implementación de técnicas de **reducción de injerto** de cadáver (el injerto hepático es preparado mediante cirugía de banco previa), con el objetivo de adecuar la desproporción existente entre el peso del donante y el peso del receptor. A ello le siguieron las técnicas de trasplante de donante vivo y la **bipartición hepática *(split)***. Con el s*plit* se consiguen, a partir de un donante cadavérico, dos injertos. Generalmente, el injerto derecho se implanta en un adulto y el izquierdo en un niño o (raramente) en un adulto de poco peso.

MANEJO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO

El tratamiento o la atención médica del niño que ha recibido un TH incluye, por un lado, todas aquellas medidas terapéuticas encaminadas a la prevención de las

posibles complicaciones que pueden presentar estos pacientes y, por otro, las dirigidas al tratamiento propio de dichas complicaciones.

Profilaxis de rechazo - inmunosupresión

El tratamiento inmunosupresor es la piedra angular del tratamiento en estos pacientes y tiene por objetivo principal prevenir o revertir el rechazo del injerto. Debe buscarse el equilibrio entre máxima eficacia para evitar el rechazo y mínima inmunosupresión para evitar efectos indeseables (toxicidad, infección, síndrome linfoproliferativo postrasplante –PTLD–, etc.). Esto tiene particular importancia en el receptor pediátrico dada su larga esperanza de vida tras el TH y exposición acumulada al tratamiento inmunosupresor. Los diferentes agentes inmunosupresores utilizados se clasifican en distintos grupos según inhiban la síntesis de IL-2 (tacrolimus, ciclosporina); impidan la unión de IL-2 con su receptor (basiliximab); bloqueen la señal de proliferación (mTOR: sirolimus, everolimus); interfieran con la síntesis de ácidos nucleicos (derivados de ácido micofenólico, azatioprina); destruyan linfocitos circulantes y los existentes en órganos linfoides (globulina antitimocito) o actúen a varios niveles (esteroides). Las pautas de inmunosupresión pueden variar entre los diferentes centros y para diferentes grupos de pacientes en función de su indicación (enfermedades hepáticas mediadas por el sistema inmune, retrasplante, tumores) y comorbilidades previas al TH (insuficiencia renal, encefalopatía hepática). La mayoría de centros pediátricos utilizan pautas de inducción con metilprednisolona en combinación o no con un antagonista de IL-2 o globulina antitimocito, seguido de la introducción temprana de un agente inmunosupresor (mayoritariamente tacrolimus) que se mantendrá de forma indefinida. La duración del tratamiento con esteroides varía entre los diferentes centros de TH, con algunos centros retirándolos de forma temprana y otros manteniéndolos de por vida a dosis muy bajas.

Profilaxis infecciosa

- *Profilaxis quirúrgica:* todos los receptores de TH reciben profilaxis quirúrgica con antibióticos de dos a cinco días, retirándose si no existe evidencia de infección. En casos seleccionados (retrasplante, cierre incompleto de la pared abdominal) deberá añadirse profilaxis antifúngica sistémica.
- *Profilaxis antifúngica:* se realiza sistemáticamente profilaxis de la candidiasis oral con nistatina durante los primeros 1-3 meses, según centros.
- *Profilaxis de la neumonía por Pneumocystis jirovecii:* durante los primeros meses postrasplante (6-12 meses) es obligada la administración de cotrimoxazol para su prevención. Algunos centros optan por mantener esta profilaxis indefinidamente.
- *Profilaxis frente al citomegalovirus (CMV) y virus Epstein-Barr (VEB):* en niños trasplantados, la situación de inmunosupresión, junto con el hecho habitual de seronegatividad previa frente al CMV y/o VEB, condicionan un alto riesgo frente a este tipo de infecciones, sobre todo durante los primeros meses postrasplante cuando el grado de inmunosupresión es mayor. La mayoría de centros utilizan una estrategia de profilaxis durante los primeros tres meses postrasplante (ganciclovir endovenoso o valganciclovir oral) frente al tratamiento anticipado, siempre

teniendo en cuenta el riesgo de infección según los perfiles de serología (IgG) del donante (D) y receptor (R), siendo la situación D+/R- la que conlleva un mayor riesgo. Independientemente de la estrategia elegida, se pondrá especial atención en la monitorización de la carga viral (PCR) incluso después de finalizar la profilaxis, para iniciar tratamiento y/o ajustar el tratamiento inmunosupresor en caso de viremia o signos de infección.

Profilaxis de la trombosis vascular

La prevención de trombosis con heparina en perfusión endovenosa o subcutánea, según centros, se inicia en el posoperatorio inmediato en ausencia de trombopenia y signos de sangrado activo. La monitorización y corrección de los niveles de antitrombina III también es aconsejable en los primeros días postrasplante, especialmente en aquellos pacientes de bajo peso y receptores de un injerto parcial (donante vivo, injerto reducido o *split)*. Una vez introducida la alimentación oral o enteral, la profilaxis se sustituye por aspirina, que se mantendrá con una duración variable entre 6-12 meses dependiendo de cada centro.

COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO

La excelente supervivencia del TH pediátrico no está exenta de complicaciones, algunas de ellas graves, que influirán en la calidad de vida de estos niños y su posterior paso a la edad adulta.

Complicaciones médicas (Tabla III)

- **Inmediatas:** generalmente en los primeros días del posoperatorio. Son alteraciones metabólicas: alcalosis metabólica, hipopotasemia e hipernatremia en relación a elevadas transfusiones de hemoderivados y la hiperglucemia por resistencia periférica transitoria a la insulina y uso de corticoides e inmunosupresores. También influyen datos del receptor: edad, causa, PELD y estado nutricional.
- **Precoces y a medio plazo:** el *rechazo* es la complicación más frecuente del injerto, originada por la reacción de los linfocitos T del receptor frente a los antígenos alogénicos del injerto. El tratamiento inmunosupresor es para evitar o disminuir esta respuesta inmune, por lo que deben administrarse desde el momento del TH. El *rechazo agudo o celular* es la forma más frecuente (40-60%). Se manifiesta entre el día seis y el primer mes, pero puede aparecer en cualquier momento, con elevación de las transaminasas, bilirrubina y GGT, a veces con leucocitosis y eosinofilia. La confirmación es histológica y el tratamiento ajustar la inmunosupresión, de cuya respuesta depende el pronóstico, siendo muy poco frecuente el retrasplante. El *rechazo crónico (ductopénico y/o arteriohepático)* suele presentarse desde el mes postrasplante, pero más frecuente más tardíamente. La incidencia ha disminuido, menos del 5%, con los nuevos fármacos inmunosupresores. Factores implicados son: enfermedades autoinmunes como indicación del TH, rechazo corticorresistente, edad del donante, retrasplante por rechazo crónico e infección por CMV. Se manifiesta como colestasis progresiva con elevación de la bilirrubina, GGT y colesterol consecuencia de la destrucción progresiva de

TABLA III. Complicaciones médicas postrasplante.

Inmediatas	**Alteraciones metabólicas:** - Alcalosis metabólica - Hipopotasemia/hipernatremia - Hiperglucemia
Precoces, medio plazo	**Rechazo:** - *Agudo o celular (Clasificación de Banff)* · Leve: infiltrado linfocítico leve en la minoría de las triadas, y se localiza en espacios porta · Moderado: infiltrado linfocítico que compromete la mayoría de las triadas porta · Severo: igual al moderado, pero compromete áreas periportales e inflamación perivenular moderada a severa con extensión al parénquima. Asociado a necrosis perivenular de hepatocitos con daño de ductos biliares - *Crónico (ductopénico y/o arteriohepático)* · Colestasis o signos de necrosis · Destrucción progresiva de los conductos biliares interlobulares con desaparición en al menos un 50% de los espacios porta · Arteriopatía obliterativa de las arterias mediano calibre, con infiltración de la íntima arterial por células espumosas que obliteran su luz - *Rechazo mediado por anticuerpos* · Ac contra antígenos específicos del donante (DSA)
	Infección: - Víricas (CMV, VEB, parvo B19, VVZ, VRS, Influenza A y B) - Bacterianas - Fúngicas - Gérmenes oportunistas (*Pneumocistis jirovecii*) - Otros: TBC, *Cryptosporidium*, *Clostridium*
	Síndrome linfoproliferativo post-trasplante (PTLD) *Clasificación histológica:* - Grado 1- Hiperplasia de células plasmáticas - Grado 2- Polimorfo - Grado 3- Monomorfo: linfoma B, linfoma Burkitt - Grado 4- Otros: plasmocitoma, mieloma, linfoma Hodgkin
Tardías, largo plazo	**Hepatitis autoinmune *de novo* o rechazo rico en células plasmáticas** **Recurrencia enfermedad de base:** defecto BSEP, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria **Complicaciones derivadas de inmunosupresión:** - Alergia alimentaria y enteropatía eosinofílica - Talla baja - Nefrotoxicidad - Hipertensión arterial - Dislipidemia y enfermedad cardiovascular - Diabetes - Tumores *de novo*

los conductos biliares interlobulares y presencia de arteriopatía obliterativa, con diagnóstico histológico de confirmación. El tratamiento debe ser precoz, pudiendo conseguir la resolución completa, no así en fases tardías con ausencia de respuesta y la necesidad de retrasplante. En cuanto al *rechazo mediado por anticuerpos*, en algunos pacientes que están sensibilizados a ciertas moléculas HLA del injerto existen altos títulos contra antígenos específicos del donante (DSA), aunque en la mayoría desaparecen poco tiempo después del TH. El papel de los DSA *de novo* en el TH no está claro, pero una baja inmunosupresión favorece la producción. Se asocia a menor supervivencia del injerto y paciente. Este tipo de rechazo se puede producir de forma temprana si el receptor ha sido expuesto previamente a antígenos del donante, aunque también se ha relacionado con transfusiones múltiples operatorias o tiempo quirúrgico prolongado. Se manifiesta en días o semanas tras el TH, produciendo en ocasiones pérdida del injerto. El tratamiento se basa en la utilización de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab).

El *PTLD* representa una de las complicaciones más graves del TH pediátrico. Es una linfoproliferación anormal de linfocitos B inducida por el VEB en pacientes con inmunosupresión, que impide la respuesta normal de linfocitos T para eliminarla. El riesgo acumulativo del PTLD, según diferentes autores, alcanza entre el 10-20% a los 10 años postrasplante. Son factores de riesgo: edad del receptor, seronegatividad VEB pretrasplante, primoinfección sintomática, persistencia de carga viral, inmunosupresión intensa, enfermedad simultánea por CMV.

La clínica es variada, siendo la más frecuente la hipertrofia amigdalar y/o adenoidea, pero puede afectarse el sistema gastrointestinal ocasionando diarrea u otro órgano e injerto. A veces, la afectación es sistémica, con fiebre, anorexia, pérdida de peso, leucopenia e hipergammaglobulinemia. El PTLD ocurre en cualquier momento tras el TH, clasificado según la histología en cuatro grados. El tratamiento se basa en la reducción o retirada de la inmunosupresión, acompañada, si es posible, de la resección de la proliferación local, antiviral (ganciclovir endovenoso y posteriormente valganciclovir oral), anti-CD20 (rituximab), quimioterapia, y según los protocolos de oncología en grados más avanzados como en los linfomas. Globalmente se obtiene la remisión en el 80% de los casos, y se puede desarrollar rechazo, con riesgo de perder el injerto en un 10% de los pacientes.

- **Tardías:** habitualmente relacionadas con el tratamiento inmunosupresor y los efectos secundarios de estos.

Complicaciones quirúrgicas

- **Disfunción primaria del injerto:** complicación muy grave, que se presenta en las primeras 48 horas postrasplante con insuficiencia hepática grave, acidosis metabólica, hiperpotasemia e hiperamoniemia. Su incidencia varía según series, pero no suele llegar al 5%. En la etiología se implican factores del donante: edad, hiponatremia y del injerto [esteatosis macrovesicular severa (> 50%), daño de preservación o isquémico por hipotensión, anemia o un tiempo prolongado de isquemia fría o caliente]. Requiere retrasplante urgente, ya que la mortalidad en la primera semana es superior al 90%. En ocasiones el injerto presenta una función

"perezosa", con disfunción menos grave y una evolución incierta, lo que requiere un seguimiento muy estrecho, aunque lo habitual es que la función hepática mejore en 1-2 semanas.

- **Trombosis de la arteria hepática:** es la complicación vascular más frecuente en el TH y la que con mayor frecuencia conduce al retrasplante. Depende de factores técnico-mecánicos (calibre vaso < 3 mm, necesidad de injerto vascular, experiencia quirúrgica...) y médico (hipercoagulabilidad, disminución de flujo o aumento de resistencia en situación de rechazo, infección por CMV, alteración hemodinámica...). La ecografía es la prueba fundamental y en presencia de factores de riesgo debe realizarse con mayor frecuencia. Ante la duda o si no se visualiza el flujo arterial, deberá realizarse angio-TAC o angio-RMN urgente para confirmarla. Si el diagnóstico es precoz se debe realizar tratamiento trombolítico directo en la AH o valorar trombectomía y reconstrucción de la anastomosis arterial. Si el diagnóstico es más tardío con FHA se debe hacer retrasplante urgente. Formas más tardías y menos abruptas pueden manifestarse como complicaciones en la vía biliar: estenosis, bilomas o fístula en la anastomosis. Un estricto cuidado posoperatorio disminuye esta complicación (hematocrito entre 30-33%, anticoagulación y antiagregación según protocolo del TH).

  La estenosis de la AH a nivel de la anastomosis (no confundir con la diferencia de calibre) puede producir alteración del flujo intrahepático o ser origen de complicaciones biliares tardías. Requiere un alto grado de sospecha mediante ecografía, valorando velocidades del flujo de la arteria y precisando angio-TAC o angio-RMN para su confirmación. Si produce disfunción hepática se puede valorar realizar angioplastia transluminal percutánea y, si esta no es eficaz, intentar cirugía reconstructiva.
- **Trombosis portal, estenosis y acodamiento:** más frecuente en niños trasplantados por AB, ya que generalmente presentan hipoplasia de la porta, requiriendo en ocasiones injertos vasculares. Mayor incidencia en injerto de donante vivo que en reducidos o bipartición. El diagnóstico se confirma por ecografía en la obstrucción total o parcial, como en la estenosis, con menor capacidad de discernir entre esta última y el acodamiento. Se completará el estudio con angio-TAC para confirmación diagnóstica y manejo terapéutico. Si la TP ocurre precozmente con diagnóstico temprano, se puede intentar intervencionismo vascular o trombectomía y reconstrucción de la anastomosis. Si la clínica es grave con FHA, el único tratamiento es el retrasplante. Si la TP ocurre más tardíamente, predominan los signos de HTP, y si la función hepática está conservada el tratamiento es sintomático, en espera del desarrollo de colaterales para llevar a cabo cirugía derivativa (*shunt*).
- **Complicaciones biliares:** incidencia del 10-30%, más frecuente en injerto de donante vivo y reducidos. En los casos de **fístula o fuga biliar** observaremos material bilioso por el drenaje abdominal. El diagnóstico es ecográfico y en los casos dudosos será útil la colangio-RMN. De inicio, actitud expectante con cobertura antibiótica y si no es eficaz o dehiscencia de sutura con peritonitis biliar y/o acolia, el tratamiento es quirúrgico.

  Como consecuencia de la fuga biliar se puede formar un **biloma**, que si es pequeño se puede resolver espontáneamente y si es grande y/o infectado precisará drenaje.

La **estenosis biliar** es la complicación tardía más frecuente. Puede ser anastomótica o no anastomótica, estando la segunda mayormente asociada a problemas isquémicos de la AH. Se manifiesta con patrón de colestasis, colangitis de repetición y dilatación de la vía biliar intrahepática. El tratamiento de la estenosis precoz es quirúrgico y en la estenosis tardía (> 2 meses postrasplante) se intentará dilatación con balón de la zona estenótica y puede ser útil colocar una endoprótesis. En las estenosis difusas e intrahepáticas, no hay buena respuesta al tratamiento percutáneo, pudiendo necesitar a largo plazo retrasplante por disfunción hepática o colangitis de repetición.

- **Complicaciones vena cava:** el síndrome de Budd-Chiari se produce fundamentalmente por una estenosis vascular en la anastomosis, y también por compresión por hipertrofia del parénquima hepático o rotación del injerto. Más frecuente en el retrasplante. Si la alteración es a nivel de la cava intrahepática existirá afectación renal y/o edemas en miembros inferiores; en cava suprahepática cursará con ascitis y/o derrame pleural derecho. El diagnóstico es por ecografía, aunque a veces es necesaria una cavografía que permite la dilatación con balón. Si la estenosis es recurrente se colocará una endoprótesis. Si se produce una trombosis se intentará tratamiento trombolítico y anticoagulante sistémico. Ante un síndrome de Budd-Chiari con repercusión hepática grave, el único tratamiento eficaz es el retrasplante.
- **Complicaciones venas suprahepáticas:** son las menos frecuentes, se manifiestan tardíamente con alteración de la función hepática y ascitis. El diagnóstico es ecográfico y se confirma mediante cavografía, que permite la dilatación con balón a la que la mayoría responden.

RESUMEN

El TH constituye el tratamiento estándar para lactantes, niños y adolescentes con enfermedad hepática crónica avanzada, fallo hepático agudo (FHA), trastornos metabólicos de causa hepática y ciertos tumores hepáticos. La indicación más frecuente de TH en la edad pediátrica es la atresia biliar (AB), que representa hasta el 38% de todas las indicaciones de TH en nuestro país.

La supervivencia después del TH pediátrico ha mejorado mucho desde sus inicios, alcanzando resultados por encima del 90% al año postrasplante en muchos centros. La derivación temprana de los posibles candidatos a TH a un centro especializado de TH, la buena comunicación entre pediatras y subespecialistas y un riguroso proceso de evaluación, selección y priorización de candidatos son piezas claves para el alcance de los mejores resultados posibles antes y después del TH. Consideramos como momento óptimo para el TH cuando, a pesar del riesgo quirúrgico e inconvenientes asociados al tratamiento inmunosupresor, el TH representa un beneficio positivo sobre las complicaciones de la enfermedad de base o el deterioro en la calidad de vida del paciente. La utilización del índice de PELD en niños menores de 12 años (MELD en ≥ 12 años) permite estimar el riesgo de muerte en niños con enfermedad hepática crónica, mientras que en situación de FHA los criterios del *King's College Hospital* pueden ser de utilidad en la toma de decisiones hacia el TH.

El seguimiento postrasplante del paciente se va a centrar en optimizar la calidad de vida a medio-largo plazo, directamente relacionada con las medidas terapéuticas (inmunosupresión, etc.) encaminadas a la prevención de las posibles complicaciones que pueden presentar estos pacientes y, por otro lado, las dirigidas al tratamiento propio de dichas complicaciones (rechazo, infección, PTLD, etc.).

BIBLIOGRAFÍA

- Adam R, Karam V, Cailliez V, Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. Transpl Int. 2018; 31: 1293-317.
- Díaz Fernández C, Gámez Arance M, de la Vega Bueno A, Frauca Remacha E. Pediatric liver transplantation. Indications, surgical techniques, complications and treatment. An Pediatr. 2004; 60: 42-55.
- Kohli R, Cortes M, Heaton ND, Dhawan A. Liver transplantation in children: state of the art and future perspectives. Arch Dis Child. 2018; 103: 192-8.
- Mazariegos G, Shneider B, Burton B, Fox IJ, Hadzic N, Kishnani P, et al. Liver transplantation for pediatric metabolic disease. Mol Genet Metab. 2014; 111: 418-27.
  Este artículo recoge las conclusiones y recomendaciones de la conferencia de Pittsburgh (2012) sobre el papel del TH y trasplante de hepatocitos en el tratamiento de los trastornos metabólicos en la edad pediátrica.
- McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS; Principal Investigators and Institutions of the Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) Research Group. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. Transplantation. 2002; 74: 173-81.
  El resultado de este trabajo colaborativo entre 29 centros de EE.UU. y Canadá generó el índice Pediatric End-stage Liver Disease *(PELD), con el objetivo de identificar factores asociados a peor supervivencia en niños con enfermedad hepática crónica en espera de TH.*
- Oishi K, Arnon R, Wasserstein MP, Díaz GA. Liver transplantation for pediatric inherited metabolic disorders: Considerations for indications, complications, and perioperative management. Pediatr Transplant. 2016; 20: 756-69.
- Organización Nacional de Trasplantes. Memoria actividad donación y trasplante hepático. España, 2018. Disponible en: http://www.ont.es/infesp/Memorias/Forms/AllItems.aspx
- Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintorino D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. World J Gastroenterol. 2009; 15: 648-74.
- Squires RH, Ng V, Romero R, Ekong U, Hardikar W, Emre S, et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 59: 112-31.
  Este documento de consenso describe con detalle el proceso de evaluación del posible candidato pediátrico a TH y revisa las indicaciones más frecuentes y contraindicaciones de TH.
- Taylor SA, Whitington PF. Neonatal acute liver failure. Liver Transpl. 2016; 22: 677-85.

Valoración del estado nutricional 48

A. Rosell Camps, J.M. Riera Llodrá, R. Galera Martínez

INTRODUCCIÓN

La valoración nutricional es el conjunto de medios empleados para describir el estado nutricional de un individuo y valorar sus requerimientos nutricionales. Permitirá detectar a aquellos niños con un estado nutricional y desarrollo adecuados, pero también a aquellos en riesgo nutricional por deficiencias o excesos nutricionales. No existe un método único, sino que se basará en la historia clínica y dietética, exploración física que incluye parámetros e índices antropométricos y determinaciones analíticas en sangre básicamente. Dentro de la valoración nutricional, el conocimiento sobre la composición corporal puede ser de ayuda, existiendo varios métodos, algunos empleados solo en investigación.

1. Historia clínica

Una correcta historia clínica nos permitirá detectar situaciones de riesgo nutricional y sus posibles causas.

Deberá centrarse sobre los antecedentes:

- *Personales:* enfermedades agudas y crónicas, infecciones de repetición, manifestaciones sospechosas de enfermedad orgánica, síndrome de malabsorción, apetito, actividad física... Historia evolutiva de la alimentación, conducta alimentaria y patrones de actividad física, así como curva de crecimiento.
- *Familiares:* enfermedades crónicas o hereditarias. Enfermedades genéticas.
- *Entorno familiar:*
  - Edad del niño, del padre y de la madre.
  - Número de hermanos y edades. Embarazo de la madre.
  - Vivienda familiar, ambiente familiar.
  - Nivel socioeconómico.
  - Nivel educacional y profesional familiar.
  - Responsable de las comidas. Lugar de las comidas.
  - Presencia de situaciones estresantes:
    - Separación familiar.
    - Enfermedades graves o fallecimiento de algún miembro familiar.
    - Cambio de lugar de residencia o vivienda.
- *Momento del cambio:* investigar sobre cuándo se inició el problema nutricional y si existía algún factor relacionado.

2. Análisis de la ingesta

El análisis de la ingesta consta de tres partes: la encuesta dietética, el análisis de composición de la dieta y el conocimiento de las recomendaciones de ingesta de nutrientes y energía para la edad y sexo.

Encuesta dietética

Los métodos más utilizados son el recuerdo dietético de 24 horas y el diario dietético (3-7 días). Las características, ventajas y desventajas de los dos métodos son:

- *Recuerdo dietético (24 horas):*
  - Recordar y referir los alimentos consumidos el día anterior.
  - Ventajas: muy difundido, cualitativo y semicuantitativo, retrospectivo (no modifica los hábitos).
  - Desventajas: sobreestimación de cantidades y omisión de los alimentos reprobables, requiere entrevistador entrenado, no es indicativo de ingesta habitual.
- *Diario dietético:*
  - Anotar los alimentos consumidos durante unos días determinados (3-4 días) tras recibir adecuadas instrucciones (tres días no consecutivos, incluyendo un día festivo).
  - Ventajas: cualitativo y cuantitativo, bastante exacto (> 3 días).
  - Desventajas: inducción a modificar hábitos (prospectivo), elevado coste de tiempo (informatización), precisa de elevada motivación y cooperación.

Otro tipo de encuesta es el cuestionario sobre frecuencia de alimentos que nos permite establecer una posible relación entre nutrición-enfermedad crónica, sospechar déficit específico (calcio, hierro, etc.) y desde una perspectiva más amplia realizar estudios epidemiológicos nutricionales.

Análisis de composición de la dieta

Una vez realizada la encuesta dietética, se puede calcular con las tablas de composición de los alimentos el aporte calórico y la distribución de los diferentes macronutrientes de la dieta.

Existen varias aplicaciones y enlaces web gratuitos que permiten facilitar los cálculos tanto de calorías como de macronutrientes y micronutrientes:

- https://www.tabladecalorias.net
- https://cuantoazucar.com
- http://odimet.es
- https://www.bedca.net

Recomendaciones ingesta de nutrientes y energía

Utilizando las recomendaciones oficiales de ingesta diaria recomendada en calorías, proteínas, vitaminas, oligoelementos, se podrá realizar una intervención terapéutica cuando fuera necesaria (véase Capítulo 50).

3. Exploración física

- **General:** dirigida a valorar globalmente la nutrición y a detectar signos o síntomas orientativos de situaciones carenciales (Tabla II).
  En los niños mayores se debe valorar siempre el estadio de desarrollo puberal.
- **Antropométrica:** las medidas antropométricas son un conjunto de mediciones corporales que permiten valorar el estado nutricional del paciente. Las curvas percentiladas permiten la comparación de los datos obtenidos con una población

TABLA I. Ejemplo de encuesta dietética para la recogida de datos. Se deben completar tres días alternos incluyendo un festivo.

Apellidos y nombre

Primer día	Tipo de alimento	Cantidad	Preparación (crudo, cocido, frito, plancha, horno)
Desayuno Hora:			
Merienda (mañana) Hora:			
Comida Hora:			
Merienda (tarde) Hora:			
Cena Hora:			
Otras Hora:			

TABLA II. Signos a valorar en la exploración física nutricional.

Exploración física	Signos clínicos	Déficit
General	Peso y talla disminuidos Panículo adiposo Edemas	Calorías globales Proteínas
Pelo	Ralo, fácilmente arrancable, escaso Despigmentación	Proteínas, energía, zinc, biotina Proteínas, cobre
Piel	Palidez Despigmentación Xerosis, hiperqueratosis Petequias, púrpura Dermatitis seborreica	Fe, vit. E, ácido fólico Proteínas Vit. A, vit. C Vit. C Vit. B_2, zinc
Uñas	Coiloniquia Distrofia Estrías	Fe Zinc Proteínas, calorías
Ojos	Conjuntiva pálida Xeroftalmía Vascularización marginal córnea	Hierro, folato, vit. B_{12} Vit. A Vit. B_2
Encías	Sangrantes, edematosas	Vit. C
Dientes	Caries Esmalte moteado Esmalte hipoplásico	Flúor Exceso de flúor Vit. A, vit. D
Labios	Estomatitis angular, queilosis	Vit. B_2, complejo B, hierro
Lengua	Glositis, atrofia papilar	Ácido fólico, vit. B_2, B_{12}, hierro
Esqueleto	Craneotabes, rosario costal, prominencia frontal Dolor óseo, hemorragia subperióstica	Vit. D, vit. C Vit. C
Músculo	Atrofia muscular Dolor pantorrillas	Calorías, proteínas Vit. B_1, vit. C

de referencia. Existen distintos métodos matemáticos para construir dichas tablas a partir de una población determinada. En muchas de ellas pueden calcularse la puntuación Z (*Z-score*) a partir de la mediana y desviación estándar (DE) como se muestra a continuación:

- *Z-score* = dato obtenido - mediana / desviación estándar.
- Equivalencia aproximada entre percentiles y *Z-score*: percentil 97 = +1,88; percentil 3 = -1,88.

Sin embargo, la mayoría de referencias publicadas en los últimos años utilizan métodos semiparamétricos basados en el sistema LMS, que ajustan los datos asimétricos y generan curvas suavizadas que siguen con más exactitud los datos empíricos. En este último caso, para obtener el *Z-score* es necesario conocer los valores L, M y S.

Peso, talla

Talla y peso son los indicadores antropométricos que mejor resumen el crecimiento infantil. Valoran el crecimiento y el estado nutricional de todo el conjunto del organismo. La valoración del peso y talla en un momento determinado permitirá realizar un despistaje nutricional identificando pacientes en riesgo nutricional y que, por tanto, precisan una valoración nutricional completa (percentiles 3-10 y > 90: posibilidad de riesgo nutricional, realizar índices nutricionales; percentiles menores de 3: riesgo nutricional, realizar valoración nutricional completa). Por otro lado, siendo el crecimiento un fenómeno dinámico, debemos efectuar su seguimiento. Tanto en un caso como en el otro utilizaremos las gráficas de crecimiento. Debido a los múltiples estudios realizados en las últimas décadas, se ha abierto el debate de qué gráficas de crecimiento debe utilizar el pediatra en la práctica clínica diaria. A continuación, se intentará resumir la situación actual de las diferentes gráficas:

- Gráficas de distancia: peso, talla, IMC y perímetro craneal según la edad, obtenidas preferentemente a través de estudios transversales.
- Gráficas de velocidad de crecimiento, fundamentalmente de la talla, según la edad, obtenidas a través de estudios longitudinales.

Las gráficas más utilizadas a nivel nacional e internacional, año de publicación y características de los estudios:

En España:

- Estudios españoles de crecimiento 2010:
  - Año publicación: 2008 transversal, 2010 longitudinal.
  - Se han integrado los estudios de crecimiento realizados en diferentes comunidades autónomas (Bilbao, Barcelona, Zaragoza, Andalucía y Madrid) a partir del año 2000, en una única muestra.
  - Estudio transversal desde nacimiento hasta 22 años (total sujetos incluidos: 38.461).
  - Estudio transversal de recién nacidos desde las 26 a las 42 semana de edad gestacional (total sujetos incluidos: 9.362).
  - Estudio longitudinal 1978/2000 (total sujetos incluidos: 540).
  - El principal problema de estas gráficas es que infraestimar obesidad y sobrepeso.

- Estudio longitudinal de crecimiento Barcelona 1995-2017 *(Millenials' Growth):*
  - Datos de talla, velocidad de crecimiento, peso e índices de masa corporal, desde el nacimiento hasta la talla adulta, de 1.453 sujetos sanos y no obesos del área metropolitana de Barcelona.
  - Aporta datos actualizados de velocidad de crecimiento prepuberal y puberal en los distintos grupos maduradores puberales, y datos de IMC e IMT (índice triponderal).

Gráficas internacionales:

- Estudio Europeo: Eurogrowth 2000 (www.euro-growth.org):
  - Año publicación: 2000.
  - Estudio longitudinal 1990-1996 (total sujetos incluidos: 2.245).
  - Procedencia: España, Austria, Alemania, Francia, Grecia, Reino Unido, Hungría, Italia, Irlanda, Croacia, Portugal, Suecia.
- Estándares de crecimiento de la OMS 2006/2007 (Organización Mundial de la Salud) (www.who.int/childgrowth):
  - Realizado entre 1997-2003. Estudio longitudinal de 0 a 24 meses (882 sujetos) y transversal de 18 a 71 meses (6.669 sujetos).
  - Procedencia: Brasil, Ghana, India, Noruega, Omán, Estados Unidos de América.
  - Curvas para niños de 0 a 5 años.
- Estudio OMS (www.who.int/childgrowth):
  - A partir de los datos del estudio realizado por el *National Center for Health Statistics* en EE.UU. en 1977, aplicando metodología LMS, genera curvas para niños y adolescentes de 5 a 19 años que continúan las anteriores.
- INTERGROWTH 21st: (http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/es):
  - Proyecto multicéntrico, multiétnico, llevado a cabo entre 2009 y 2014 en Brasil, China, India, Italia, Kenia, Reino Unido y Estados Unidos.
  - Curvas fetales y recién nacidos tanto pretérminos como a término, utilizando el mismo marco conceptual del estudio multicéntrico de la OMS, para así generar estándares internacionales prescriptivos para la fecha del embarazo, la ganancia de peso durante el embarazo, el crecimiento fetal, el tamaño del recién nacido, el crecimiento posnatal de prematuros y el desarrollo cognitivo a los dos años de vida.

Tanto los estudios de crecimiento españoles como internacionales han demostrado cómo en los últimos 20 años hemos asistido a dos cambios seculares respecto al crecimiento, uno positivo y uno negativo: la aceleración de la talla y el aumento del índice de masa corporal, respectivamente. Este último aspecto es uno de los argumentos a favor de utilizar las gráficas de la OMS y no las locales, que tienen el defecto de subestimar el sobrepeso y la obesidad. El estudio de la OMS se ha realizado seleccionando a niños saludables que vivieran en condiciones favorables para que los sujetos alcancen plenamente su potencial genético de crecimiento; los patrones así obtenidos describen el crecimiento normal en la primera infancia bajo condiciones ambientales óptimas y teóricamente pueden utilizarse para estudiar a los niños de cualquier lugar, independientemente de la etnia, situación socioeconómica y el tipo de alimentación. Por otro lado, varios estudios realizados en diferentes países demuestran que la talla adulta difiere entre las diversas poblaciones, cuestionando la utilización de

un único patrón de referencia universal. Igualmente es importante reseñar que una alteración aguda en el estado nutricional es fácilmente detectada por cualquier gráfica.

Pliegues, perímetros

- *Pliegues cutáneos:* se utilizan para valorar la grasa corporal. Miden la grasa subcutánea, que corresponde al 50% de la grasa corporal total. Se utiliza un plicómetro para medir el espesor del pliegue de la piel (doble capa de piel y tejido adiposo subyacente sin incluir el músculo). Se miden a nivel tricipital, bicipital, subescapular y suprailíaco en el hemicuerpo no dominante. Los más utilizados son el tricipital (medido en el punto equidistante entre acromion y olecranon) y el subescapular (medido en la vertical del ángulo inferior de la escápula, justo por debajo). Se interpretan con las gráficas percentiladas, considerando indicadores de sobrepeso los valores mayores del P_{85}, de obesidad los mayores de P_{95} y de desnutrición los menores de P_3. El valor usado es la media de tres mediciones de pellizco vertical con plicómetro. La principal limitación de la medición de pliegues es la variabilidad interobservador, por lo que se recomienda realizar mediciones seriadas por un mismo explorador entrenado.
- *Perímetros:* tienen diferente utilidad según la parte del cuerpo medida.
  El perímetro cefálico se utiliza en menores de dos años, está relacionado estrechamente con el crecimiento cerebral. Se utiliza una cinta métrica no extensible (pasando por occipucio y frontal supraciliar).
  El perímetro braquial permite una medición tanto del compartimento graso como muscular del brazo, por lo que es de gran utilidad, sobre todo en los países en vías de desarrollo, para identificar la desnutrición; se mide con cinta métrica flexible, pero no extensible, en el brazo no dominante en el punto medio entre acromion y olecranon; valores por debajo y por encima del percentil 3 y 90 indican alteración del estado nutricional.
  El perímetro de cintura, cadera, muslo y la relación cintura/cadera y cintura/muslo se utilizan como predictor de obesidad, riesgo coronario y de síndrome metabólico en la edad adulta.

Índices nutricionales

Para una correcta interpretación de las mediciones antropométricas se han elaborado índices nutricionales que nos ayudan a clasificar el estado nutricional y realizar un adecuado seguimiento evolutivo. Como se describe a continuación, existen índices más apropiados para detectar trastornos por defecto y otros más específicos para trastornos por exceso.

- *Relación peso/talla:*
  - Curva percentilada, puntuación Z.
  - Indicado para valorar rápidamente estado nutricional independiente de edad y raza.
  - Interpretación: P < 10 riesgo de malnutrición; P < 3 malnutrición; P > 90 riesgo sobrepeso; P > 97 obesidad.
- *% de peso estándar (Waterlow):*
  - Peso real (kg) × 100/Peso en P_{50} para la talla actual (kg).
  - Indicado para valorar malnutrición aguda.
  - Interpretación: normal > 90; leve 80-89; moderada 70-79; severa < 70.

- *% de talla para la edad (Waterlow):*
  - Talla real (cm) × 100/Talla en P_{50} para la edad (cm).
  - Indicado para valorar malnutrición crónica.
  - Interpretación: normal > 95; leve 90-94; moderada 85-89; grave < 85.
- *Índice de masa corporal (de Quetelet):*
  - Peso (kg)/Talla^2 (m).
  - Indicado sobre todo para valorar sobrepeso y obesidad a partir de los seis años de edad.
  - Interpretación:
    - Curva percentilada. Sobrepeso P > 85 (P > 90 con las curvas de Hernández del 1988); obesidad P > 95 (P > 97 con las curvas de Hernández del 1988).
    - Tablas, publicadas por la *International Obesity Task Force*, con puntos de corte para edad y sexo equivalentes al IMC de 25 y 30 kg/m^2 del adulto que marcan sobrepeso y obesidad, respectivamente.
  - Consideraciones: no diferencia entre masa grasa y magra, por tanto, no diferencia entre sobrepeso y constitución atlética.
- *Índice nutricional de Shukla-McLaren:*
  - Peso real (kg)/Talla real (cm) × 100/Peso P_{50} edad (kg)/Talla P_{50} edad (mm).
  - El índice nutricional de Shukla o de McLaren ha sido ampliamente utilizado con la clasificación del segundo autor, pero tiene un inconveniente esencial y es que varía en función de la talla, de tal manera que los niños altos son catalogados de sobrenutridos y los constitucionalmente pequeños de subnutridos, por lo que no son recomendables, ya que precisamente son difíciles de interpretar los valores más críticos.
  - Normal 90-110%; sobrepeso 110-119%; obesidad > 120%.

La aplicación nutricional de la página web de la SEGHNP (www.seghnp.org/nutricional) permite realizar una valoración nutricional completa introduciendo edad y sexo del paciente, peso, talla, perímetro craneal, pudiendo seleccionar las gráficas de crecimiento en cada ocasión obteniendo percentiles de crecimiento, índices nutricionales. Además, permite introducir los valores de los pliegues y perímetros y calcular el gasto energético basal y total según la actividad física del paciente a valorar.

Los pacientes con algunas enfermedades o síndromes tienen unas características antropométricas que los diferencian de las medidas estándares por edad y sexo, lo que hace interesante la aplicación de unas gráficas específicas para poder adecuar sus medidas antropométricas a los estándares reales por su patología. En la página web de la SEGHNP, en el apartado de la aplicación nutricional más abajo detallado, aparecen unas gráficas específicas para niños con síndrome de Down o pacientes con parálisis cerebral, cuya medición ya es compleja, y se recomienda realizar por segmentos corporales y el peso restado del peso en brazos del acompañante.

4. Pruebas complementarias

- Examen hematológico. Es un método sencillo y accesible. Se determinará la hemoglobina, hematocrito e índices eritrocitarios. Permitirá detectar anemias carenciales,

sobre todo ferropénicas y vitamina B_{12}. Si en el recuento leucocitario se detecta linfopenia, también será indicativo de malnutrición.

- Determinaciones bioquímicas. Permitirá valorar las proteínas, lípidos, glucemia, minerales y vitaminas en el organismo y su exceso o déficit, así como la respuesta al tratamiento nutricional.
  - Proteínas: existen gran variedad de proteínas valoradas como marcadores de malnutrición y de recuperación nutricional. La *albúmina* sérica es una proteína de síntesis hepática con una vida media larga entre 18 y 20 días, por lo que su utilidad es en estados de desnutrición crónica. Sus niveles están influenciados por la temperatura, situaciones de estrés, infecciones, metabolismo hormonal y enfermedades gastrointestinales y hepáticas. La *transferrina* es la principal proteína transportadora de hierro. Se sintetiza en el hígado y tiene una vida media entre ocho y nueve días. Está aumentada en situaciones de déficit de hierro e hipoxia y disminuye en infecciones crónicas y enfermedades gastrointestinales y hepáticas. La *prealbúmina* tiene una vida media corta de 48 horas que permitirá valorar cambios agudos en el estado nutricional. Es de síntesis hepática y disminuyen sus valores en infecciones, inflamaciones y estrés. La *proteína transportadora del retinol* (RBP) tiene una vida media muy corta (12 horas), por lo que es muy útil en la valoración de la desnutrición aguda. Interviene en el transporte de vitamina A. La *fibronectina* tiene una vida media de 20 horas y está sintetizada por el hígado, endotelio y fibroblastos, por lo que sus niveles no dependerán tanto de la función hepática. La *somatomedina C* (IGF-1) está estimulada por la hormona de crecimiento y disminuye rápidamente con el ayuno.

    El índice creatinina/talla es un buen reflejo de la reserva muscular al ser la creatinina un metabolito formado en el músculo. Se calcula dividiendo la determinación de creatinina en orina de 24 horas del paciente por la creatinina normal en orina de 24 horas para la talla, según las tablas de referencia.
  - Hidratos de carbono. Los niveles de glucemia se alteran tardíamente. La hipoglucemia en casos de malnutrición extrema o hiperglucemia en casos de obesidad.
  - Lípidos. Tiene su interés en casos de malnutrición por exceso. Se estudiará el colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de baja y alta densidad.
  - Minerales. Los minerales más estudiados son: hierro, cobre, zinc, yodo, selenio, calcio, fósforo y magnesio. Pueden estar alterados de forma global en el curso de la malnutrición de diferentes etiologías o de forma aislada en cuadros clínicos específicos. La deficiencia más frecuente detectada es el déficit de hierro.
  - Vitaminas. Los niveles de vitaminas (A, D, E, K, complejo B, ácido fólico, vitamina C) pueden estar disminuidos globalmente en situaciones de malnutrición general. En patologías concretas como resección de íleon terminal (vitamina B_{12}), malabsorción de grasas o colestasis (vitaminas liposolubles), dietas vegetarianas estrictas (vitamina B_{12}), fructosemia (vitamina C) o tratamiento con metotrexato (ácido fólico) se producirán déficits particulares de vitaminas.
  - Balance nitrogenado. Mide la diferencia entre el nitrógeno ingerido con las proteínas en la dieta y el nitrógeno excretado a nivel urinario y fecal. En los

niños siempre debe ser positivo. El nitrógeno ingerido se obtiene dividiendo los gramos de proteínas ingeridas entre 6,25. Y el nitrógeno excretado se obtiene de la recogida de orina y heces de 24 horas.

5. Medición de la composición corporal

Los métodos de medida de la composición corporal se usan pocas veces en la clínica y en la mayoría de ocasiones solo tienen interés académico. Solo la impedancia bioeléctrica para la medida de la masa grasa/masa libre de grasa y los ultrasonidos se usan con mayor frecuencia.

- Métodos eléctricos:
  - Impedancia bioeléctrica. Entre la masa grasa y la masa magra hay una diferente conductibilidad eléctrica que se puede medir colocando unos electrodos en el tobillo y muñeca del mismo lado haciendo pasar una débil corriente eléctrica. Nos determinará entonces el porcentaje de masa grasa y masa magra en el organismo. Permitirá este método comparar la efectividad de los tratamientos nutricionales, sobre todo en obesidad. Se verá afectado por la presencia de ascitis, edemas o deshidratación.
  - Conductibilidad eléctrica corporal total (TOBEC). Se basa en los cambios en la conductibilidad eléctrica en un individuo cuando se sitúa en un campo electromagnético. Es un método rápido, seguro, inocuo, con bastante precisión, pero poco utilizado en la aplicación práctica al ser bastante costoso y difícil de transportarlo.
- Estudios de imagen:
  - Ultrasonidos. Consiste en la aplicación de ondas de sonido de alta frecuencia a través de la piel, tejido graso y masa muscular, captando posteriormente los ecos que retornan. Poco utilizado en la práctica clínica habitual.
  - Radiografía del carpo. Permite determinar la maduración esquelética y compararlo con la edad y sexo del niño según unos atlas estandarizados (Greulich y Pyle). Método fácil de realizar y asequible, ampliamente utilizado.
  - Resonancia magnética nuclear (RMN). A través del estudio de las imágenes de alta resolución de resonancia mediante programas informáticos permite distinguir entre músculo esquelético y adiposo y también entre tejido adiposo visceral y subcutáneo. También permite cuantificar la grasa corporal total. Es una técnica que tarda en realizarse y costosa.
  - Infrarrojo próximo (NIR). Consiste en la irradiación de una zona del cuerpo mediante una bomba de rayos infrarrojos. La radiación reflejada variará según las características del tejido y mediante unas ecuaciones de predicción permitirá interpretar las densidades ópticas y estimar la grasa corporal.
- Métodos de absorciometría:
  - Absorciometría de rayos X de energía doble (DEXA). El paso de rayos X a través de los distintos compartimentos del cuerpo se van atenuando dependiendo de la composición de estos. Permitirá valorar la masa grasa, masa magra y contenido mineral óseo. Método muy utilizado para valorar la composición corporal y ósea.

- Métodos isotópicos. Se emplean marcadores isotópicos administrados por vía oral o endovenosa que, tras su distribución por los distintos compartimentos, posteriormente se detectan por diferentes métodos (cromatografía de gases, espectrometría por infrarrojos...) en suero, orina, saliva o aire espirado. Según el isótopo empleado se llaman de forma diferente: potasio total corporal, agua corporal total, nitrógeno corporal total. En pediatría se utilizan el H2 (deuterio) y O18 (isótopo estable de oxígeno), que no son radiactivos. Se basan en que la grasa no contiene agua, pero sí la masa libre de grasa (73,2%). Tras conocerse el agua corporal total se estima la masa libre de grasa. El problema es que la masa grasa no está totalmente exenta de agua y que la hidratación de la masa libre de grasa depende de la edad, sexo y estados patológicos.
- Métodos densitométricos:
  - Hidrodensitometría o pesada bajo el agua. Se basa en el cálculo del volumen corporal mediante la diferencia de peso de los pacientes al ser pesados en tierra o bajo el agua. Se han de introducir factores de corrección para el volumen de gases residuales en los pulmones e intestinos y la temperatura corporal. Con el volumen corporal y el peso se calcula la densidad del cuerpo. Mediante unas fórmulas se calcula el porcentaje de grasa total corporal.
  - Pletismografía. Calcula la densidad corporal midiendo los desplazamientos de volumen de aire al entrar el sujeto en la cámara pletismográfica.

RESUMEN

La valoración nutricional es el conjunto de medios empleados para describir el estado nutricional de un individuo y valorar sus requerimientos nutricionales. Requiere la realización de una correcta historia clínica, con recogida de antecedentes y sobre todo el análisis de la ingesta con encuesta dietética. La exploración física irá encaminada a detectar signos y síntomas orientativos de situaciones carenciales. Una parte importante será la antropometría con el peso y la talla como datos destacados. También se pueden medir los pliegues como el tricipital, bicipital, subescapular y suprailíaco y los perímetros como el cefálico, braquial, cintura, cadera, muslo y la relación cintura/cadera y cintura/muslo. Mediante la determinación del peso y talla se podrán obtener distintos índices nutricionales como la relación peso/talla, % de peso estándar, % de talla para la edad e índice de masa corporal. Ayudará a interpretar estos valores la determinación del *Z-score* y su incorporación a las distintas tablas de referencia.

Otra parte importante serán las pruebas complementarias. Destaca el estudio de proteínas séricas, que puede incluir varias proteínas con vida media diferente, permitiendo estudiar cambios en el estado de nutrición. Otra determinación es el índice creatinina/talla como reflejo de la masa muscular. La determinación de minerales y vitaminas, tanto hidrosolubles como liposolubles, formará parte de la valoración nutricional.

Existen diversos métodos de medición de la composición corporal, siendo la impedancia bioeléctrica y el DEXA los más utilizados en la práctica clínica. El resto de métodos como TOBEC, NIR o métodos isotópicos o densitométricos tienen su importancia en investigación.

BIBLIOGRAFÍA

- Ballabriga A, Carrascosa A. Valoración del estado nutricional. En: Ballabriga A, Carrascosa A (eds.). Nutrición en la infancia y adolescencia, 3ª ed. Madrid: Ergon; 2006.
- Lama More RA. Valoración del estado nutricional en pediatría. Madrid: Ergon; 2018.
- Martínez Costa C. Valoración nutricional. En: Argüelles Martín F, García Novo MD, Pavón Belinchón P, Román Riechmann E, Silva García G, Sojo Aguirre A (eds.). Tratado de Gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHNP. Madrid: Ergon; 2011.
- Moráis A, Lama RA. Utilidad de los exámenes bioquímicos en la valoración del estado nutricional. An Pediatr Contin. 2009; 7: 348-7.
  Revisión práctica de los estudios bioquímicos más empleados en la valoración nutricional en pediatría.
- OMS. Grupo de trabajo de la OMS sobre el crecimiento del lactante. Patrones de crecimiento infantil de la OMS. [Acceso: 1 de noviembre de 2011]. Disponible en: http://www.who.int/childgrowth/es/index.html
- Phillips SM, Jensen C. Laboratory and radiologic evaluation of nutritional status in children. [Internet]. UpToDate; 2020. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/laboratory-and-radiologic-evaluation-of-nutritional-status-in-children
- Phillips SM, Shulman RJ. Measurement of body composition in children. [Internet]. UpToDate; 2020. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/measurement-of-body-composition-in-children
  En este trabajo se realiza una actualización sobre la valoración nutricional y los distintos métodos de cálculo de la composición corporal con una amplia bibliografía.
- Romeo J, Wärnberg J, Marcos A. Valoración del estado nutricional en niños y adolescentes. Pediatr Integral. 2007; XI: 297-304.
  Este trabajo hace una revisión actualizada sobre la valoración nutricional desde la anamnesis y exploración física hasta los métodos de valoración de composición corporal existentes, con especial referencia a los más utilizados.
- Sánchez González E, Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Ferrández Longas A, López de Lara D, López-Siguero JP. Estudios españoles de crecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso. An Pediatr (Barc). 2011; 74: 193.e1-16.
  Amplia revisión sobre las curvas de crecimiento realizadas en España, con recomendaciones para su uso.
- Sarriá A, Bueno M, Rodríguez G. Exploración del estado nutricional. En: Bueno M, Sarriá A, Pérez-González JM (eds.). Nutrición en Pediatría. Madrid: Ergon; 2003.

Desnutrición relacionada con la enfermedad. Cribado nutricional

C. Martínez Costa, P. Cortés Mora

DESNUTRICIÓN RELACIONADA CON LA ENFERMEDAD. CONCEPTO Y PREVALENCIA

Desde el punto de vista terminológico, la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera malnutrición cualquier trastorno del estado de nutrición, tanto por exceso (sobrenutrición y obesidad) como por defecto (desnutrición). En concreto, la desnutrición es la condición en la que los requerimientos corporales de macro y micronutrientes no se alcanzan debido a un consumo insuficiente o a trastornos en la absorción y metabolismo de los nutrientes. Esta situación puede estar producida por la falta de acceso al alimento (desnutrición primaria o exógena) o ser consecuencia de una enfermedad (desnutrición secundaria o endógena), o de forma combinada. La desnutrición puede referirse al déficit global de energía, pero también al déficit de nutrientes específicos, y puede ser primaria o secundaria y aguda o crónica *(ICD, International Classification of Diseases, 11th ed. 2015).*

Según el origen de la desnutrición, esta puede considerarse:

- **Desnutrición primaria:** relacionada directamente con la falta de acceso al alimento asociada a circunstancias socioeconómicas de bajos recursos, condiciones higiénico-sanitarias inadecuadas, falta de seguridad alimentaria y bajo nivel educacional materno. La desnutrición global y carencias asociadas de vitaminas, minerales y oligoelementos predominan en ambientes con muy pocos recursos, agravada en periodos de hambruna por desastres naturales o políticos, etc., como desgraciadamente sigue ocurriendo en países en vías de desarrollo en gran parte de nuestro planeta.
- **Desnutrición secundaria:** predominante en sociedades industrializadas como la nuestra, es la desnutrición relacionada con la enfermedad y en ocasiones es, además, consecuencia de la propia hospitalización, por no prever el riesgo de desnutrición y asegurar las necesidades nutritivas del paciente.

La enfermedad puede ocasionar desnutrición por uno o varios de los siguientes mecanismos (Tabla I):

1. **Reducción de la ingesta,** por anorexia habitualmente, o bien por complicaciones como la mucositis en el paciente inmunodeprimido. También hay que considerar la ingesta disminuida como consecuencia de la hospitalización, durante la cual con frecuencia se somete al paciente a ayunos prolongados e innecesarios por pruebas diagnósticas o por cualquier manifestación de intolerancia digestiva.
2. **Trastornos en la digestión y/o absorción.** Diversas enfermedades condicionan alteraciones en la digestión, como la fibrosis quística, hepatopatías y pancreatitis entre otras; y en la absorción, como la celiaquía al diagnóstico, el síndrome de intestino corto, etc.
3. **Aumento de las pérdidas y/o de los requerimientos** por la enfermedad y/o inflamación crónica. Situaciones frecuentes de alto riesgo de desnutrición incluyen

TABLA I. Mecanismos y enfermedades que asocian riesgo de desnutrición.

Trastornos de la ingestión y/o deglución:
- Anorexia asociada a enfermedad crónica
- Recién nacido pretérmino
- Mucositis
- Anomalías orofaciales: hendidura palatina, síndrome de Pierre-Robin, traumatismos y tumores orofaciales
- Alteraciones esofágicas: atresia o estenosis esofágica, fístula tráqueo-esofágica
- Disfagia orofaríngea en encefalopatías con retraso psicomotor y enfermedades neuromusculares
- Pacientes críticos, en coma y/o con ventilación mecánica
- Trastornos de la conducta alimentaria: anorexia nerviosa. Otras alteraciones de la conducta alimentaria

Enfermedades digestivas que alteran la digestión y/o absorción:
- Enterocolitis necrosante
- Enfermedad celíaca al diagnóstico
- Fibrosis quística
- Cirugía abdominal, síndrome de intestino corto quirúrgico
- Diarrea grave o prolongada por alteraciones en la mucosa de origen diverso
- Enfermedad de Crohn
- Alteraciones graves de la motilidad del tracto: pseudoobstrucción intestinal crónica; enfermedad de Hirschsprung extensa
- Pancreatitis grave
- Hepatopatía/colestasis crónica
- Trasplante intestinal, hepático

Enfermedades con incremento de requerimientos y/o inflamación crónica:
- Recién nacido pretérmino
- Fibrosis quística
- Enfermedad respiratoria grave, displasia broncopulmonar
- Enfermedades hemato-oncológicas, trasplante de médula ósea
- Pacientes críticos: sepsis, politraumatismo
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Enfermedad renal crónica
- Cardiopatías congénitas
- Alteraciones graves de la integridad cutánea: grandes quemados, epidermolisis bullosa grave
- Infecciones de repetición con/sin inmunodeficiencia

la prematuridad, fibrosis quística y otras enfermedades cardiopulmonares crónicas, la enfermedad inflamatoria intestinal, procesos hemato-oncológicos, pacientes críticos, etc.

Atendiendo a la evolución, la desnutrición puede considerarse aguda o crónica. Su distinción obedece a criterios antropométricos más que a un periodo de tiempo determinado.

- **Desnutrición aguda:** cuando el niño sufre un proceso de desnutrición inicialmente enlentece la ganancia ponderal y, posteriormente, pierde peso, pero en ambas circunstancias mantiene la velocidad de crecimiento. Esta situación se traducirá antropométricamente en una disminución de la relación peso/talla y/o del índice de masa corporal –IMC–, manteniendo una talla/edad adecuada.

- **Desnutrición crónica:** cuando el proceso de desnutrición se perpetúa en el tiempo, además de la consunción corporal, disminuye o incluso se detiene la velocidad de crecimiento, lo que refleja la evolución a la cronicidad. Los índices antropométricos como la relación peso/talla y el IMC estarán conservados por estar ambos parámetros disminuidos, pero tendrá una disminución de la talla/edad.

La **prevalencia de desnutrición de niños hospitalizados** en países desarrollados oscila entre el 4 y 29% para la desnutrición aguda, mientras que la desnutrición crónica oscila hasta el 17%. En determinadas enfermedades consideradas de alto riesgo nutricional puede superar el 50% (por ejemplo, en pacientes con tumores sólidos) (Alianza Másnutridos, Senpe 2018). La SEGHNP (Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica) publicó en 2013 un estudio multicéntrico español sobre desnutrición hospitalaria infantil (estudio DHOSPE), donde se recogía la valoración nutricional de los pacientes pediátricos a las 48 horas de ingreso en 32 hospitales públicos de nuestro país. Los resultados mostraron una prevalencia de desnutrición aguda moderada o grave al ingreso del 7,8%.

Consecuencias de la desnutrición

Cuando el niño enferma se somete a un estado de estrés metabólico que desencadena una respuesta adaptativa del organismo, que incluye:

1. **A corto plazo (en circunstancias de desnutrición aguda):**
   - **Alteración en la composición corporal** como consecuencia de la movilización de las reservas energéticas endógenas, siendo la más precoz la disminución de la grasa subcutánea, que se manifestará como adelgazamiento. También se produce movilización proteica, pero en menor grado que la anterior, con una utilización preferente de la masa muscular (respecto de la visceral), especialmente de aminoácidos ramificados que se transforman preferentemente en alanina, gran sustrato gluconeogénico y, por tanto, energético. En el niño crítico, debido al estrés intenso y al elevado grado de inflamación, la adaptación es diferente, pasando por dos fases: a) fase aguda, que a su vez se diferencia en precoz (1-2 días), con necesidad de soporte vital, y tardía (3-7 días), con estabilidad clínica progresiva, predominando en ambas el catabolismo. En la fase precoz se desencadena la producción de gran número de citocinas proinflamatorias y reactantes de fase aguda. Además, se eleva el cortisol y otras hormonas (catecolaminas y glucagón) que favorecen el catabolismo movilizándose la proteína muscular de forma prioritaria, pero conservándose los depósitos de grasa (esta es una diferencia fundamental con la desnutrición por otras causas no inflamatorias, en donde, como se ha comentado, se produce primero la lipolisis con fusión de la grasa subcutánea y posteriormente la muscular); y b) fase posaguda o de rehabilitación, con normalización progresiva de las alteraciones metabólicas y comienzo del anabolismo.
   - **Alteración del sistema inmune,** con aumento de las complicaciones infecciosas. La desnutrición deprime la respuesta inmunitaria celular principalmente (atrofia del tejido linfoide, reducción del número de linfocitos...) y humoral (la disminución de la síntesis proteica implica reducción de inmunoglobulinas y complemento).

- **Trastornos gastrointestinales:** la derivación energética mantenida o intensa condiciona atrofia de las vellosidades, depresión de las enzimas del borde en cepillo (disacaridadasas) e infiltración de linfocitos y células plasmáticas tanto en mucosa como submucosa. La desnutrición junto con la atrofia de vellosidades también causa insuficiencia pancreática exocrina y biliar, dificultando la digestión y absorción de macronutrientes y de las vitaminas liposolubles. Esta hipofunción digestiva global, junto a una irregular motilidad intestinal y un sobrecrecimiento bacteriano gastrointestinal, pueden contribuir a la translocación bacteriana y a la instauración y mantenimiento de diarrea. Estas alteraciones en la función digestiva generalmente son reversibles, pero para su recuperación con frecuencia necesitan de formas especiales de soporte enteral.
- **Otras complicaciones:** aumento de las complicaciones infecciosas posoperatorias, retraso de la cicatrización de las heridas, úlceras de decúbito. Todo ello condiciona, estancias hospitalarias más prolongadas, mayor tasa de reingreso temprano y el consiguiente aumento del gasto sanitario.

2. **A medio-largo plazo (desnutrición crónica):**
   - Enlentecimiento y/o detención del crecimiento. Como ya se ha expuesto anteriormente, cuando el proceso de desnutrición se perpetúa en el tiempo, además de la consunción corporal, se detiene la velocidad de crecimiento, dando como consecuencia una talla baja.
   - La desnutrición precoz y mantenida, especialmente en menores de dos años, tendrá consecuencias a nivel neurológico, que incluyen disminución del crecimiento cerebral, retraso cognitivo y alteraciones conductuales.
   - Deterioro en la evolución de la enfermedad subyacente y en la calidad de vida.

VALORACIÓN DEL ESTADO DE NUTRICIÓN DEL NIÑO ENFERMO

La valoración del estado de nutrición del niño enfermo es imprescindible en su asistencia y se expone de forma detallada en el Capítulo 48. Interesa destacar algunos aspectos en el niño con desnutrición ligada a la enfermedad o con riesgo de padecerla:

Niveles de valoración

1. En la *anamnesis,* además de recoger antecedentes familiares y personales, un aspecto esencial para la interpretación del estado de nutrición es el *perfil o curva de desarrollo.* Se puede conocer empleando percentiles gráficos donde poder visualizar longitudinalmente, desde el nacimiento, las medidas de peso, talla y perímetro craneal (obtenidos de revisiones anteriores recogidas en la historia clínica o bien de datos procedentes de Atención Primaria). Ello nos informará de forma precisa a partir de qué momento comenzó a desviarse de sus percentiles habituales. También es preciso conocer la *ingesta habitual* y si se ha reducido.
2. En la *exploración clínica* conviene destacar que los niños que están padeciendo un proceso de desnutrición con ropa pueden aparentar buen aspecto durante bastante tiempo; sin embargo, al explorarlos desnudos se puede apreciar que están perdiendo masa corporal, con adelgazamiento de extremidades y glúteos y piel laxa, señal de fusión del panículo adiposo y masa muscular. La presencia

TABLA II. Clasificación del estado nutricional en niños y adolescentes según la OMS (ICD-11 modificado).

Clasificación nutricional	Edad: 0 a 5 años Indicadores y puntos de corte	Edad: 5 a 19 años Indicadores y puntos de corte
Nutrición normal	Peso/talla (o IMC para la edad) > –2 a +1 DE (> percentil 2,3 a P85)	*Z-score* IMC > –2 a +1 DE (> percentil 2 a P85)
Desnutrición aguda moderada*	Peso/talla (o IMC para la edad) < –2 ≥ –3 DE (Percentil < 2,3 a ≥ P 0,1)	*Z-score* IMC < –2 a –3 DE (percentil < 2,3 a ≥ P 0,1)
Desnutrición aguda grave*	Peso/talla (o IMC para la edad) < –3 DE (percentil < 0,1)	*Z-score* IMC < –3 DE (percentil < 0,1)
Desnutrición crónica moderada**	*Z-score* talla < –2 a –3 DE (percentil < 2,3 a ≥ P 0,1)	*Z-score* talla < –2 a –3 DE (percentil < 2,3 a ≥ P 0,1)
Desnutrición crónica grave**	*Z-score* talla < –3 DE (percentil < 0,1)	*Z-score* talla < –3 DE (percentil < 0,1)

*Modificado de: World Health Organization. International Classification of Diseases, 11th ed. 2015. Revision-Beta Browser. ICD-11 Maintenance Platform. Disponible en: https://icd.who.int/browse11/l-m/en P: percentil de WHO; IMC: índice de masa corporal; DE: desviación estándar. *También denominado según la OMS "wasting"; **También denominado según la OMS* stunting *(en este caso, el peso/talla o el IMC serán normales).*

de distensión abdominal en un niño desnutrido es un hallazgo muy sugestivo de enfermedad digestiva como la celiaquía. La exploración sistematizada permitirá detectar los signos carenciales específicos y los sospechosos de enfermedad. No hay que olvidar que en los pacientes con edema o con distensión abdominal por ascitis y/o tumores los signos de desnutrición son menos evidentes. La forma clínica de desnutrición va a depender del tipo de déficit: si el déficit nutricional es energético global el niño se consumirá progresivamente hasta la caquexia; sin embargo, si la carencia es fundamentalmente proteica, se producirá una descompensación rápida y, por ello, la apariencia clínica será de desnutrición menos avanzada, con edemas y signos carenciales severos.

3. En la *valoración antropométrica* considerar que, en todo paciente pediátrico enfermo, se deben de obtener de forma sistemática el peso, talla y el perímetro craneal (menores de tres años). Con las medidas de peso y talla se puede calcular la relación peso/talla y el IMC, y de todos ellos, el percentil y el *Z-score*. La valoración completa incluirá el perímetro del brazo y pliegue tricipital. La clasificación del estado de nutrición se recoge en la Tabla II. Es esencial diferenciar tres situaciones clínicas:
   - **Desnutrición aguda:** caracterizada porque se verá afectado el peso y la relación del peso para la talla (percentil o *Z-score* de peso/talla o del IMC disminuidos). Sin embargo, el percentil o *Z-score* de talla para la edad estará conservado.
   - **Desnutrición crónica:** reflejada por una relación peso/talla o IMC, estarán conservados al estar ambos parámetros disminuidos, con una disminución del percentil o *Z-score* de talla/edad.

- **Agudización de una desnutrición crónica previa en enfermos crónicos:** se tratará de un niño con detención del crecimiento sobre el que se instaura una agudización. En este caso, tendrá disminuida tanto la talla/edad como el percentil o *Z-score* de peso/talla o del IMC.

4. *Pruebas complementarias:* en muchas ocasiones cuando se evalúa a un niño con desnutrición se desconoce la causa que lo ha producido, por ello hay que plantear pruebas complementarias para valorar el estado de nutrición, junto a otras dirigidas a orientar el diagnóstico de la enfermedad subyacente. La valoración de la desnutrición deberá incluir: 1) hemograma, metabolismo del hierro por ser frecuente la anemia carencial; y 2) bioquímica: metabolismo proteico (prealbúmina como proteína de vida media corta y albúmina como proteína de vida media larga), triglicéridos, colesterol y fracciones, metabolismo calcio/fósforo y 25 OH vitamina D; urea, creatinina, zinc y niveles de vitaminas si procede. En determinadas circunstancias de riesgo de salud ósea puede requerirse la realización de densitometría ósea. Asimismo, para diferenciar la desnutrición crónica de otros retrasos de crecimiento puede precisarse la valoración de la maduración esquelética.

Patrones de referencia y formas de comparación. Aplicación nutricional

Para la interpretación de las medidas antropométricas del paciente, estas se compararán con los patrones de referencia mediante **percentiles o calculando el *Z-score* de cada parámetro.** Se aconseja aplicar los estándares internacionales de la OMS según la edad. Son patrones normativos que indican cómo debería crecer un niño y además permite comparar con niños de otras procedencias. Se disponen:

- Para lactantes y niños hasta cinco años la referencia es *World Health Organization (WHO) Child Growth Standards 0 to 5 years:* www.who.int/childgrowth/es
- Para niños de 5 a 19 años la referencia es *WHO Growth Reference for school-aged children and adolescents:* http://www.who.int/growthref/en/.

El cálculo del *Z-score* y/o del percentil de cada paciente, tanto con estos patrones como con otros locales, se puede realizar fácilmente accediendo a la **aplicación nutricional** de la SEGHNP (Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica) en el enlace: https://www.seghnp.org.

HERRAMIENTAS DE CRIBADO NUTRICIONAL PARA LA DETECCIÓN DE RIESGO DE DESNUTRICIÓN

La elevada prevalencia de desnutrición ligada a la enfermedad en el ámbito hospitalario de los países de nuestro entorno hace que sea necesario el desarrollo de herramientas de cribado que permitan prevenir, detectar y tratar la desnutrición de forma precoz. Numerosos estudios relacionan la desnutrición con el aumento de la estancia hospitalaria, las complicaciones y el riesgo de reingreso. Incluso su presencia se ha identificado como un factor predictor de mortalidad en el adulto hospitalizado. Se han diseñado diversas herramientas de cribado nutricional con el objetivo de detectar los pacientes con desnutrición establecida y, especialmente, aquellos con riesgo de desnutrición durante la hospitalización. La mayoría de las herramientas incluyen datos

relativos a la ingesta o la enfermedad de base que puede influir en la nutrición. Sin embargo, unas incluyen datos antropométricos y otras no.

Es fundamental considerar que estas herramientas van dirigidas a determinar, principalmente, el riesgo de desnutrición y no la desnutrición establecida. Por ejemplo, un paciente con un tumor sólido al diagnóstico puede tener elevado riesgo de desnutrición, pero aún no la ha desarrollado.

Una herramienta de cribado ideal debería ser rápida, sencilla, aplicable por personal no experto, no invasiva y con alta sensibilidad y especificidad. Estas herramientas suelen asociar planes de intervención o revaluación en función del tipo de riesgo. Su aplicación sistemática debería integrarse en el procedimiento habitual de ingreso de cada niño hospitalizado. Los métodos de cribado no sustituyen a la valoración nutricional completa, que está dirigida a pacientes seleccionados e incluye datos de anamnesis, antropometría y composición corporal, que requieren más tiempo, material específico y personal experto. A lo largo de las últimas décadas se han desarrollado desde las unidades de hospitalización médicas o quirúrgicas multitud de herramientas de cribado nutricional en adultos, con variables relacionadas con la ingesta, el diagnóstico al ingreso, medias antropométricas y datos de laboratorio. De igual manera se han propuesto diversas de herramientas de cribado nutricional diseñadas para niños. Sin embargo, los estudios de validación de las distintas herramientas de cribado pediátrico han demostrado baja homogeneidad en los diseños y una calidad metodológica variable. Asimismo, se ha detectado gran heterogeneidad en la elección del estándar de referencia para la validación de estas herramientas, haciendo especialmente difícil recomendar una herramienta de cribado frente a otras en base de los resultados de los estudios publicados hasta la fecha (Klanjsek, 2019).

Por tanto, no existe consenso (ni recomendaciones de las principales sociedades científicas) sobre la herramienta de cribado de riesgo nutricional más adecuada para el paciente pediátrico hospitalizado. En las Tablas III, IV y V se recogen las herramientas más utilizadas, detallándose el procedimiento e interpretación: *Pediatric Nutritional Risk Score* (PNRS), *Screening Tool for Risk on Nutritional Status and Growth* (STRONGkids) y *Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Paediatrics* (STAMP). Como hemos referido, la heterogeneidad en la elección del estándar en los estudios de validación hace que ninguna de las escalas pueda ser recomendada de forma unánime, aplicando la más asequible a las características de cada centro. Se han desarrollado también herramientas específicas para su uso en enfermedades concretas como: SCAN *(Screening tool for Chilhood Cancer)* en los pacientes pediátricos oncológicos (Tabla VI), CF-NRST *(Risk Screening Tool for Children and Adolescents with Cystic Fibrosis)* en los pacientes con fibrosis quística y CANS *(Clinical Assessment of Nutritional Status)* en los recién nacidos en maternidad.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

El tratamiento de la desnutrición incluye el tratamiento específico de la enfermedad subyacente y el soporte nutricional. El soporte nutricional abarca las formas de nutrición alternativas a la alimentación oral que tienen como misión la corrección de la desnutrición y/o la prevención de la misma en circunstancias de riesgo. Entre

TABLA III. Escala de riesgo nutricional pediátrico (PNRS, versión en castellano).

Ingesta alimentaria		
> 50%	0 puntos	> 50% de la dieta recomendada
< 50%	1 punto	< 50% de la dieta recomendada
Dolor		
Sí	1 punto	**Para los lactantes:** observar cualquier signo de dolor, incluyendo llanto incesante, movimientos anormales y cualquier otro comportamiento que sugiriera que el lactante tiene dolor (escala llanto; escala cara)
No	0 puntos	**Para niños > 6 años:** escala analógica visual con puntuaciones de 0 (sin dolor) a 100 (peor dolor imaginable). El punto de corte para considerar dolor es una puntuación > 40
Condición médica		
Grado 1: factores de estrés leve	0 puntos	P. ej., factores de estrés leve: ingreso para procedimientos de diagnóstico, infecciones menores que no necesariamente requieran hospitalización, otras enfermedades episódicas o cirugía menor
Grado 2: factores de estrés moderado	1 punto	P. ej., factores de estrés moderado: infección severa pero que no constituya riesgo para la vida, cirugía rutinaria, fracturas, enfermedad crónica sin deterioro agudo o enfermedad intestinal inflamatoria
Grado 3: factores de estrés grave	3 puntos	P. ej., factores de estrés grave: sida, tumor maligno, sepsis, cirugía mayor, lesiones múltiples, deterioro agudo de enfermedad crónica y depresión grave

- *Grado 1.* Factor de estrés leve: detección de problemas de salud, bronquiolitis, gastroenteritis, cirugía menor, otras infecciones menores
- *Grado 2. Factor de estrés moderado:* causas quirúrgicas frecuentes, cardiopatía crónica, enteropatía crónica, infección severa, fibrosis quística, anemia drepanocítica
- *Grado 3. Factor de estrés grave:* cirugía cardiaca, deterioro de enfermedad crónica, cirugía visceral mayor, hemopatía, depresión grave, sepsis

Valoración de riesgo PNRS	
Riesgo alto	≥ 3 puntos
Riesgo moderado	1-2 puntos
Riesgo bajo	0 puntos

Tomado de: Balaguer López E. 2018. Adaptación transcultural de la versión original: Sermet-Gaudelus, et al. 2000. Reproducido de SEPHO; 2019.

las técnicas de soporte se cuenta con la *nutrición enteral,* con la *nutrición parenteral* y las formas mixtas de nutrición. Siempre que sea posible, la nutrición enteral es la forma de elección, ya que es la más fisiológica y con menor riesgo de complicaciones comparada con la nutrición parenteral. Además, la administración de nutrientes en la luz intestinal es el mejor estímulo trófico para el intestino, reforzando con ello la

TABLA IV. *Screening* para la valoración de malnutrición en Pediatría (STAMP, versión en castellano).

Diagnóstico		
¿El niño tiene un diagnóstico con alguna implicación nutricional?*	Implicaciones nutricionales claras	3 puntos
	Posibles implicaciones nutricionales	2 puntos
	Sin implicación nutricional	0 puntos
Ingesta dietética		
¿Cuál es la ingesta de alimentos del niño?	Ninguna	3 puntos
	Reducción reciente/ingesta escasa	2 puntos
	Sin cambios del patrón alimentario/buena ingesta	0 puntos
Peso y altura		
Use las tablas de referencia UK-OMS para comparar las medidas del niño	z ≤ -2	3 puntos
	z ≤ -1,34 y > -2	1 punto
	z > -1,34; ≤ o > 0	0 puntos
***Diagnóstico**		
Implicaciones nutricionales claras	Fallo intestinal, diarrea intratable; quemaduras y traumas mayores; enfermedad de Crohn; fibrosis quística; disfagia; enfermedad del hígado; cirugía mayor; múltiples alergias/ intolerancias alimentarias; tratamiento activo oncológico; enfermedad renal/errores congénitos del metabolismo	
Posibles implicaciones nutricionales	Problemas de conducta/trastorno de comportamiento alimentario; patología cardiaca; parálisis cerebral; labio leporino y paladar hendido; enfermedad celíaca; diabetes; reflujo gastroesofágico; cirugía menor; condiciones neuromusculares; desórdenes psiquiátricos; infección virus sincitial respiratorio (VRS); alergia/intolerancia alimentaria únicas	
Sin implicaciones nutricionales	Cirugía ambulatoria; investigaciones/exploraciones diagnósticas	
Valoración de riesgo STAMP		
Riesgo algo	≥ 4 puntos	
Riesgo moderado	2-3 puntos	
Riesgo bajo	0-1 puntos	

Tomado de: Balaguer López E. 2018. Adaptación transcultural de la versión original: McCarthy H, et al. 2008. Reproducido de SEPHO; 2019 modificado.

barrera intestinal y previniendo la translocación bacteriana. En los capítulos 66, 67 y 68 se recogen ambas modalidades de soporte nutricional.

RESUMEN

La desnutrición infantil predominante en nuestra sociedad industrializada es la relacionada con la enfermedad, que en ocasiones se agrava o acelera durante la hospitalización cuando no se valora el riesgo de desnutrición relacionado con la en-

TABLA V. STRONGKids: cribado de riesgo de desnutrición (STRONGKids, versión en castellano).

Valoración clínica subjetiva	
¿El paciente se encuentra en un estado nutricional deficiente a juzgar por la valoración clínica subjetiva (grasa subcutánea reducida/masa muscular escasa/ rostro demacrado)?	1 punto
Enfermedad de alto riesgo nutricional	
¿Hay una enfermedad subyacente o de base, con riesgo de malnutrición o una cirugía mayor prevista?*	2 puntos
Ingesta y pérdidas nutricionales	
¿Están presentes alguno de los siguientes ítems? - ¿Diarrea excesiva (5 al día) y/o vómitos (> 3 veces/ día) en los últimos días? - ¿Ingesta reducida en los días previos al ingreso (sin incluir el ayuno para un procedimiento específico o intervención quirúrgica programada)? - ¿Intervención nutricional dietética aconsejada con anterioridad? - ¿Incapacidad para alcanzar una ingesta adecuada por causa del dolor?	1 punto
¿Pérdida de peso o escasa ganancia ponderal?	
¿Hay una pérdida de peso o estancamiento ponderal (en lactantes < 1 año) durante las últimas semanas/meses?	1 punto
***Enfermedad de alto riesgo**	
Anorexia nerviosa; quemaduras; displasia broncopulmonar (edad máxima 2 años); enfermedad celíaca; fibrosis quística; inmadurez/prematuridad (edad corregida a los 6 meses de edad); enfermedad cardiaca crónica; enfermedades infecciosas (sida); enfermedad inflamatoria intestinal; cáncer; enfermedad hepática crónica; enfermedad renal crónica; pancreatitis; síndrome del intestino corto; enfermedad muscular; enfermedad metabólica; trauma; discapacidad mental; cirugía mayor programada; no especificado (catalogado por el médico)	
Valoración de riesgo STRONGkids	
Riesgo alto	4-5 puntos
Riesgo moderado	1-3 puntos
Riesgo bajo	0 puntos

Balaguer López E. 2018. Adaptación transcultural de la versión original. Hulst JM, et al. 2009. Reproducido de SEPHO; 2019.

fermedad y, por tanto, no se propone una intervención nutricional. Son múltiples las enfermedades que conllevan alto riesgo de desnutrición por diferentes mecanismos únicos o combinados que comprometen la ingesta, digestión, absorción y metabolización de los nutrientes, así como el incremento de los requerimientos. La evaluación sistemática del niño enfermo debe incluir la anamnesis con la encuesta dietética y la exploración para orientar su etiología primaria o secundaria. La antropometría es muy útil para clasificar el estado de nutrición, interpretar su evolución y seguirla en el tiempo. Las exploraciones complementarias incluirán la exploración bioquímica nutricional, además de exploraciones específicas para orientar la etiología de la desnutrición, así como determinaciones que valoren la respuesta a la terapia nutricional. La desnutrición

TABLA VI. Herramienta de cribado nutricional para el cáncer infantil (SCAN).	
1. ¿Tiene el paciente un cáncer de alto riesgo?	1 punto
2. ¿Está el paciente actualmente en tratamiento intensivo?	1 punto
3. ¿Tiene el paciente algún síntoma relacionado con el tracto gastrointestinal?	2 puntos
4. ¿El paciente ha tenido una mala ingesta durante la semana pasada?	2 puntos
5. ¿El paciente ha tenido alguna pérdida de peso durante el mes pasado?	2 puntos
6. ¿El paciente ha mostrado signos de desnutrición	2 puntos
Consideraciones para la respuesta	
1. Esto debería basarse en los criterios de los hospitales e incluir a los pacientes con protocolo de tratamiento de alto riesgo, lactantes y pacientes con comorbilidad	
2. Los criterios para el tratamiento intensivo incluyen el primer bloqueo de quimioterapia, radioterapia, trasplante de médula ósea o próxima cirugía gastrointestinal	
3. Esta pregunta incluye cualquier síntoma gastrointestinal desde la boca hasta el ano; por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, disfagia, mucositis, tifliitis, íleo o enteritis por radiación	
4. De acuerdo con el autoinforme, el informe de los padres o el historial hospitalario, el paciente ha estado comiendo menos durante la semana pasada	
5. Esta pregunta se hace de acuerdo con los registros de peso si el paciente perdió peso durante el mes anterior	
6. Esta pregunta cuestiona si el paciente tiene signos físicos observables de desnutrición, como: pérdida de músculo visible, edema, edema bilateral del pedal, piel seca, delgada, brillante o arrugada, cabello delgado, escaso y fácil de extraer, o evidencia de deficiencias de micronutrientes	
Valoración de riesgo SCAN	
En riesgo de malnutrición. Consulte a un dietista para una evaluación adicional	≥ 3 puntos

Traducción de: Ávila Alzate JA, 2018 a partir de la escala original: Murphy AJ, et al. 2016. Reproducido de SEPHO; 2019.

ligada a la enfermedad requiere una intervención nutricional precoz, especialmente en el paciente hospitalizado. La aplicación de herramientas de cribado tiene como objetivo determinar el riesgo de desnutrición al ingreso hospitalario para programar un seguimiento adecuado y una intervención precoz que detenga o remita el proceso de desnutrición y mejorar el pronóstico. Es esencial no confundir riesgo de desnutrición en una enfermedad con desnutrición establecida. Atendiendo a los estudios de validación, las herramientas más empleadas en las unidades de hospitalización pediátrica son PRNS, STRONGKids y STAMP. La heterogeneidad en la elección del estándar en los estudios de validación hace que ninguna de las escalas pueda ser recomendada de forma unánime, aplicando la más asequible a las características de cada centro. Se han desarrollado herramientas específicas para su uso en enfermedades específicas, como SCAN en los pacientes pediátricos oncológicos, CF-NRST en los pacientes con fibrosis quística y CANS en los recién nacidos en maternidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Chourdakis M, Hecht C, Gerasimidis K, Joosten KF, Karagiozoglou-Lampoudi T, Koetse HA, et al. Malnutrition risk in hospitalized children: use of 3 screening tools in a large European population. Am J Clin Nutr. 2016; 103: 1301-10.
- De Onis M, Zeitlhuber J, Martínez-Costa C. Nutritional disorders in the proposed 11th revision of the International Classification of Diseases: feedback from a survey of stakeholders. Public Health Nutr. 2016; 19(17): 3135-41.
- Galera-Martínez R, Morais-López A, Rivero de la Rosa MD, Escartín-Madurga L, López-Ruzafa E, Ros-Arnal I, et al. Reproducibility and inter-rater reliability of 2 paediatric nutritional screening tools. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 64: e65-70.
- Huysentruyt K, Devreker T, Dejonckheere J, De Schepper J, Vandenplas. Y, Cools F. Accuracy of nutritional screening tools in assessing the risk of undernutrition in hospitalized children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; 61: 159-66.
- Klanjsek P, Pajnkihar M, Marcun Varda N, Povalej Brzan P. Screening and assessment tools for early detection of malnutrition in hospitalized children: a systematic review of validation studies. BMJ Open. 2019; 9: e025444.
- Leis R, Martínez Costa C, Galera R, Morais A y Grupo de trabajo de Nutrición de la SEGHNP. SENPE (Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral) Alianza Másnutridos. Hacia la desnutrición cero en Pediatría. Madrid: Alianza Másnutridos; 2018. Disponible en: http://www.alianzamasnutridos.es/cuadernos/.
- Martínez Costa C, Crehuá Gaudiza E, Balaguer López E. Impacto de la hospitalización en el estado nutricional de niños y adolescentes. Protocolos SEPHO (Sociedad Española de Pediatría Hospitalaria), 2019. Disponible en: http://sepho.es/wp-content/uploads/2016/07/Impacto-de-la-hospitalización-en-el-estado-nutricional-de-niños-y-adolescentes.pdf
  Documento actualizado que aborda la fisiopatología de la desnutrición y expone de forma sistematizada y sencilla los pasos en la asistencia nutricional del niño hospitalizado. Igualmente se exponen las herramientas de valoración del riesgo de desnutrición traducidas y adaptadas transculturalmente.
- Martínez Costa C. Valoración del estado nutricional. En: Arguelles Martín F, García Novo MD, Pavón Relinchón P, Román Riechmann E, Silva García G, Sojo Aguirre A (eds.). Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica aplicada de la SEGHNP. Madrid: Ergon; 2011. p. 631-50.
- Moreno Villares JM, Varea Calderón V, Bousoño García C, Lama More R, Redecillas Ferreiro S, Peña Quintana L, en representación del Grupo de Trabajo DHOSPE de la SEGHNP. Evaluación del estado nutricional de niños ingresados en el hospital en España; estudio DHOSPE (Desnutrición Hospitalaria en el Paciente Pediátrico en España). Nutr Hosp. 2013; 28: 709-18.
- World Health Organization (2015). ICD, International Classification of Diseases, 11th ed. Revision-Beta Browser. Disponible en: https://icd.who.int/dev11/l-m/en
  La OMS, desde 2014, ha propuesto una nueva clasificación internacional de enfermedades. En los trastornos nutricionales clarifica la terminología empleando el término de malnutrición para agrupar a todos los trastornos, por exceso (sobrenutrición, obesidad y exceso de nutrientes específicos) y por defecto (desnutrición y defecto de nutrientes específicos). Destaca que de forma inédita se individualizan los trastornos del niño de los del adulto. En la desnutrición se delimitan antropométricamente (mediante Z-score o percentiles) las formas agudas y crónicas y, en cada una de ellas, las formas moderadas y graves. A su vez, en esta clasificación se definen las principales carencias en micronutrientes (vitaminas y minerales).

Ingestas dietéticas de referencia. Elección del soporte nutricional 50

J.M. Marugán de Miguelsanz, E. Aznal Rodríguez, P. Alonso López

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Una dieta equilibrada es aquella que proporciona la cantidad adecuada de los diferentes nutrientes para mantener la salud y el bienestar.

Requerimiento nutricional. Se define como la cantidad de un nutriente (referida al nutriente absorbido) que un individuo necesita para evitar deficiencias o para mantener en estado óptimo su metabolismo y sus funciones. Los requerimientos pueden quedar definidos por distintos criterios que pueden dar diferentes valores. Varían de un individuo a otro, pues dependen de múltiples factores.

Ingestas recomendadas (IR). Son estándares de referencia de la ingesta de energía y nutrientes que pueden servir para valorar y programar dietas para grupos de población sana. Se definen como la ingesta apropiada para mantener la salud de prácticamente todos los individuos sanos de un grupo. Las IR son una cantidad mayor que contempla la variabilidad individual y todas las posibles "pérdidas" (baja biodisponibilidad, etc.) del nutriente en la dieta y que asegura el requerimiento. Se estiman para determinados grupos homogéneos de edad, sexo, actividad física y situación fisiológica de gestación y lactancia.

ESTIMACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS

Para definir los requerimientos de energía, nutrientes y otros componentes dietéticos hay que conocer los problemas nutricionales de la población y los nutrientes a incluir, definir y seleccionar los criterios apropiados para establecer el requerimiento y posteriormente calcular las ingestas de referencia.

El requerimiento de un individuo para un determinado nutriente se ha establecido como la cantidad que previene la aparición de síntomas de deficiencia. El valor obtenido dependerá, sin embargo, del criterio o criterios usados para definir la deficiencia: clínicos, fisiológicos, bioquímicos, etc. El requerimiento no debe solo evitar la aparición de síntomas de deficiencia, sino también debe mantener de forma óptima los almacenes corporales.

El criterio para establecer los requerimientos es diferente según el grupo de población. Los requerimientos varían de un individuo a otro en función de múltiples factores, por lo que en un grupo de población el rango puede ser amplio.

DE LOS REQUERIMIENTOS A LAS INGESTAS RECOMENDADAS

El concepto de IR es aquel valor de referencia de nutrientes que debe contener una dieta para prevenir las enfermedades deficitarias, reducir las enfermedades crónicas y conseguir una salud óptima, aprovechando el potencial máximo de cada nutriente. El enfoque tradicional de examinar los nutrientes individualmente ha dado paso a considerar la dieta en su conjunto. La estimación de las IR incluye un amplio margen

de seguridad para compensar las variaciones individuales en los requerimientos, la incompleta utilización en el individuo y la diferente biodisponibilidad del nutriente en los alimentos.

Dentro de las IR se incluyen cuatro conceptos o tipos de valores de referencia con aplicaciones concretas:

- EAR (*estimated average requirement* –requerimiento medio estimado–): nivel de ingesta diaria de un nutriente que se estima adecuado para cubrir los requerimientos de la mitad (50%) de los individuos sanos de un grupo de población en una etapa de la vida y género particular.
- RDA (*recommended dietary allowances* –aportes dietéticos recomendados–): nivel de ingesta media diaria de un nutriente que se considera suficiente para cubrir los requerimientos nutricionales de casi todos (97-98%) los individuos sanos de un grupo de población en una etapa de la vida y género particular.
- AI (*adequate intake* –ingesta adecuada–): nivel de ingesta media diaria recomendada, basada en datos de ingesta media de nutrientes de grupos de individuos sanos, determinados mediante estudios observacionales, estudios experimentales o bien por extrapolación. Dicha estimación se utiliza cuando no hay suficiente evidencia científica para establecer el valor de EAR y calcular la RDA.
- UL (*tolerable upper intake level* –nivel de ingesta máxima tolerable–): nivel de ingesta diaria más alto de un nutriente sin riesgo de producir efectos adversos sobre la salud de los individuos de la población general.

CÁLCULO DE LOS REQUERIMIENTOS

En la práctica clínica se asume que, si se conoce el gasto energético del organismo, se pueden estimar sus requerimientos calóricos. En el caso del paciente pediátrico, al tratarse de un organismo en crecimiento, es importante valorar los requerimientos energéticos y proteicos.

Valoración del gasto energético

El gasto energético total (GET) consta de cuatro componentes:

- Gasto energético basal: representa el 60-70% del GET y comprende los requerimientos para el mantenimiento de las funciones vitales. Se trata del gasto en situación de ayunas, reposo muscular, isotermia y vigilia sin estrés. Puede estimarse mediante ecuaciones predictivas o *in vivo* mediante calorimetría indirecta. Las ecuaciones predictivas más utilizadas en población pediátrica son las de Schofield y las de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Tabla I). El gasto medido mediante calorimetría difiere ligeramente del GEB estricto, y se conoce como gasto energético en reposo (GER), ya que las condiciones ideales para determinarlo no se reúnen en la clínica.
- Termogénesis inducida por la alimentación: representa las calorías consumidas en los procesos de digestión, absorción, transporte y metabolismo de los nutrientes. Incrementa el gasto diario en una cantidad aproximadamente equivalente al 10% del GEB.
- Requerimientos energéticos del crecimiento: componente variable del GET. Los requerimientos totales para el crecimiento constituyen un 35% de los requerimien-

TABLA I. Ecuaciones predictivas del gasto energético basal.

Ecuaciones predictivas del GEB (kcal/24 h)	Schofield Peso (kg) y talla (cm)	Schofield Peso (kg)	OMS
Niños			
0-3 años	0,167 × P + 1517,4 × T - 617,6	59,48 × P - 30,33	60,9 × P - 54
3-10 años	19,6 × P + 130,3 × T + 414,9	22,7 × P + 505	22,7 × P + 495
10-18 años	16,25 × P + 137,2 × T + 515,5	13,4 × P + 693	17,5 × P + 651
Niñas			
0-3 años	16,25 × P + 1023,2 × T - 413,5	58,29 × P - 31,05	61 × P - 51
3-10 años	16,97 × P + 161,8 × T + 371,2	20,3 × P + 486	22,4 × P + 499
10-18 años	8,365 × P + 465 × T + 200	17,7 × P + 659	12,2 × P + 746

tos diarios durante los primeros tres meses de vida, para descender hasta el 5% hacia los 12 meses y al 3% durante el segundo año. Posteriormente representan un 1-2% del gasto total hasta la mitad de la adolescencia.

- Gasto energético por actividad física: el gasto por actividad física depende de su intensidad y duración y tiene dos componentes: la actividad sin ejercicio y el ejercicio físico. Habitualmente, el gasto por actividad física se representa mediante un factor de corrección aplicado sobre el GEB, llamado factor de actividad física o PAL *(physical activity level)*. Los valores medios del PAL para cada edad se indican en la Tabla II.

Gasto energético total: corresponde al GEB multiplicado por un factor que incluya actividad, crecimiento y la termogénesis inducida por la alimentación. Sus valores estimados son:

- Lactantes de 1 a 3 meses: GET = GEB × 2.
- Lactantes de 3 a 12 meses: GET = GEB × 1,7.
- Niños a partir de 12 meses: GET = GEB × PAL.

Para los menores de 12 meses, la OMS ha publicado de forma más concreta los requerimientos totales de energía en función del peso, permitiendo un cálculo más preciso en este rango de edad.

Requerimientos proteicos

Las proteínas de la dieta son la fuente de los aminoácidos necesarios para la síntesis de las proteínas corporales y el mantenimiento de todos los tejidos. Durante la infancia, el aporte de estos nutrientes debe incluir los requerimientos para el crecimiento; así, las demandas proteicas del niño son máximas en la etapa de lactante y van disminuyendo relativamente con la edad, aproximándose a las del adulto.

La calidad nutricional de las proteínas depende de su naturaleza, por ello las recomendaciones se expresan en gramos/día, variando estas entre 1,12 g/kg/día en lactantes de seis meses a 0,7 g/kg/día en adolescentes; pero también consideran su fuente dietética seleccionando las de mayor calidad (huevo, carne y pescado) o señalando la complementariedad de los alimentos, como cereales y legumbres. Aumentar la

TABLA II. Valores del factor de actividad física según edad y sexo (OMS, 2004).

Edad (años)	Actividad física ligera		Actividad física moderada		Actividad física intensa	
	Niños	Niñas	Niños	Niñas	Niños	Niñas
1-2			1,45	1,40		
2-3			1,45	1,40		
3-4			1,45			
4-5			1,50			
5-6			1,55			
6-7	1,30		1,55		1,80	
7-8	1,35		1,60		1,85	
8-9	1,40		1,65		1,90	
9-10	1,40		1,65		1,90	
10-11	1,45		1,70		1,95	
11-12	1,50		1,75		2,00	
12-13	1,55	1,50	1,80	1,75	2,05	2,00
13-14	1,55	1,50	1,80	1,75	2,05	2,00
14-15	1,60	1,50	1,85	1,75	2,15	2,00
15-16	1,60	1,50	1,85	1,75	2,15	2,00
16-17	1,55	1,50	1,85	1,75	2,15	2,00
17-18	1,55	1,45	1,85	1,70	2,15	1,95

Actividad física ligera: varias horas al día sentado en clase o en actividades "de pantalla", sin práctica deportiva regular, desplazamientos habituales en vehículos motorizados, actividades de tiempo libre que requieren escaso esfuerzo físico (televisión, leer, ordenador). Actividad física intensa: desplazamientos habituales largos caminando o en bicicleta, dedicar varias horas al día a actividades de tiempo libre o tareas que requieran esfuerzo físico importante (jardín, huerta, granja) y/o práctica deportiva de alto nivel varias horas diarias y varios días a la semana.

ingesta de proteínas por encima de las necesidades se ha relacionado con un aumento del IMC. Se recomienda una ingesta proteica de un 10-15% del aporte calórico total.

Requerimientos de agua

Se calculan en función de la edad (de 1-2 años: 80-120 ml/kg/día; 3-5 años: 80-100 ml/kg/día; 6-12 años: 60-80 ml/kg/día; 13-18 años: 50-70 ml/kg/día), peso, estado de hidratación, factores ambientales y enfermedad de base. Para calcular el mantenimiento se utiliza la fórmula de Holliday-Segar: de 1 a 10 kg: 100 ml/kg; de 10 a 20 kg: 1.000 ml + 50 ml/kg por cada kg por encima de 10 kg; por encima de 20 kg: 1.500 ml + 20 ml/kg por cada kg por encima de 20 kg; a ello se le sumarán los requerimientos específicos y las pérdidas.

Requerimientos de hidratos de carbono

Los hidratos de carbono son la principal fuente de energía para el organismo. En la dieta del niño, el aporte de hidratos de carbono ha de cubrir el 45-65% de la energía total para todo el periodo desde 1 a 18 años.

Se recomiendan hidratos de carbono complejos (almidón) por su bajo índice glucémico, y asegurar la ingesta de fibra todos los días. Se recomienda limitar el consumo de azúcar libre a < 5% de la ingesta calórica total.

Requerimientos de grasas

La grasa de la dieta proporciona al niño ácidos grasos esenciales, vitaminas liposolubles y energía, además de procurar las cualidades organolépticas y la sensación de saciedad.

En 2018 la OMS realiza nuevas recomendaciones sobre la ingesta de grasas en la dieta. Las grasas deben suponer menos del 30% de la ingesta calórica diaria. El consumo de grasas trans debe ser menor del 1% y se deben sustituir las grasas saturadas y las grasas trans por grasas no saturadas, en particular grasas poliinsaturadas.

Los ácidos grasos linoleico y linolénico son precursores de reguladores metabólicos e imprescindibles durante toda la infancia para el crecimiento y desarrollo cerebral y de la retina. La *Food and Nutrition Board* especifica la necesidad de estos nutrientes esenciales en la dieta del niño con valores similares a los establecidos para el adulto: los ácidos grasos de cadena larga omega 6 y omega 3 deben contribuir a un 10% de la energía total, siendo el aporte del ácido linoleico del 5-10% y del ácido linolénico del 0,6-1,2%.

Requerimientos de fibra

Se recomiendan 14 g/1.000 kcal consumidas. La relación recomendada de fibra soluble e insoluble se ha establecido en 1:4 a 1:3.

Requerimientos de minerales, oligoelementos y vitaminas

En la dieta del niño deben estar presentes todas las vitaminas y todos los minerales. Todos ellos son nutrientes esenciales, y su carencia conlleva estados de desnutrición con consecuencias en la salud del niño y, posteriormente, en la edad adulta. Estos micronutrientes se necesitan en pequeñas cantidades diarias, y una dieta variada y adecuada asegura la cobertura de sus requerimientos (Tablas III y IV).

ELECCIÓN DEL SOPORTE NUTRICIONAL

Denominamos soporte nutricional (SN) al aporte de nutrientes por vía enteral y/o parenteral, cuando las necesidades del organismo no pueden ser cubiertas totalmente con la ingesta oral voluntaria de alimentos naturales. Ese aporte puede ser alternativo, o bien un suplemento a la alimentación habitual, y pretende mejorar o mantener el estado nutricional del paciente.

La malnutrición es un hecho frecuente en múltiples situaciones patológicas y se asocia a un peor curso clínico. Deberemos anticiparnos a su aparición, porque una intervención nutricional precoz puede condicionar la evolución de la enfermedad. Siempre se ha aconsejado un cribado de riesgo para identificar a pacientes que puedan desarrollar malnutrición, especialmente en el paciente ingresado. Existen múltiples herramientas para llevar a cabo dicho despistaje. La última guía ASPEN de 2017 para el niño crítico destaca el bajo nivel de evidencia de la mayoría de escalas actuales, su variabilidad para identificar y clasificar el riesgo, y no recomienda su uso clínico.

TABLA III. Ingestas dietéticas de referencia para minerales y oligoelementos.

					9-13 años		14-18 años	
Nutriente	0-6 m	6-12 m	1-3 a	4-8 a	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Na (g)	0,11	0,37	0,8	1	1,2		1,5	
K (g)	0,4	0,86	2	2,3	2,5	2,3	3	2,3
Cloro (g)	0,18	0,57	1,5	1,9	2,3		2,3	
Ca (mg)	200	260	700	1.000	1.300		1.300	
P (mg)	100	275	460	500	1.250		1.250	
Mg (mg)	30	75	80	130	240		410	360
Hierro (mg)	0,27	11	7	10	8		11	15
Cobre (g)	200	220	340	440	700		890	
Zinc (mg)	2	3	3	5	8		11	9
Se (µg)	15	20	20	30	40		55	
Manganeso (mg)	0,003	0,6	1,2	1,5	1,9	1,6		
Molibdeno (µg)	2	3	17	22	34		43	
Flúor (mg)	0,01	0,5	0,7	1	2		3	
Yodo (µg)	110	130	90	90	120		150	
Cromo (µg)	0,2	5,5	11	15	25	21	35	24

Mientras tanto, la historia dietética, exploración física, estado funcional y valoración antropométrica en las primeras 48 horas del ingreso siguen siendo claves, con reevaluación periódica de las mismas al menos semanalmente durante su estancia. En función de la disponibilidad de cada centro, la valoración de la composición corporal y balance energético podrían complementar dicho estudio.

La ingesta oral, patología de base y conservación parcial o total de la función e integridad del aparato digestivo son los hechos clave para decidir el tipo de soporte. En muchas ocasiones una alimentación normal adaptada a los gustos del paciente será el primer paso para intentar aumentar la ingesta calórica, es lo más sencillo y mejor tolerado. Si no se consigue, los suplementos orales a la misma son una medida habitual, previa a la indicación de nutrición enteral y/o parenteral, que, en virtud de la naturaleza del proceso, pueden ser prescritas ya de entrada.

En esta revisión no analizaremos las distintas fórmulas utilizadas en nutrición enteral, ni la composición de la nutrición parenteral, existiendo excelentes revisiones sobre los mismos. Tampoco haremos apenas mención al recién nacido, por sus especiales características.

INDICACIONES DEL SOPORTE NUTRICIONAL

Cualquier situación de malnutrición o con riesgo de desarrollarla aconsejan iniciarlo. Hay tablas que establecen un riesgo moderado o elevado de malnutrición en función de criterios antropométricos o pérdida de peso. El Comité de Nutrición de la

TABLA IV. Ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para la población española.

Categoría Edad (años)	Energía (1) (2)	Proteínas (3)	Ca	Fe	I	Zn	Mg	K	P	Se	Tiamina (4)	Riboflavina (4)	Equivalentes de niacina (4) (5)	Vitamina B6	Folato (6)	Vitamina B12	Vitamina C	Vitamina A (7)	Vitamina D (8)	Vitamina E (9)	Vitamina K
	kcal	g	mg	mg	µg	mg	mg	mg	mg	µg	mg	mg	mg	mg	µg	µg	mg	µg	µg	mg	µg
Niños y niñas																					
0-6 meses	650	14	400	7	35	3	60	800	300	10	0,3	0,4	4	0,3	40	0,3	50	450	10	6	2
7-12 meses	950	20	525	7	45	5	85	700	250	15	0,4	0,6	6	0,5	60	0,3	50	450	10	6	2,5
1-3 años	1.250	23	600	7	55	10	125	800	400	20	0,5	0,8	8	0,7	100	0,9	55	300	15	6	30
4-5 años	1.700	30	700	9	70	10	200	1.100	500	20	0,7	1	11	1,1	200	1,5	55	300	15	7	55
6-9 años	2.000	36	800	9	90	10	250	2.000	700	30	0,8	1,2	13	1,4	200	1,5	55	400	15	8	55
Hombres																					
10-12 años	2.450	43	1.300	12	125	15	350	3.100	1.200	40	1	1,5	16	1,6	300	2	60	1.000	15	10	60
13-15 años	2.750	54	1.300	15	135	15	400	3.100	1.200	40	1,1	1,7	18	2,1	400	2	60	1.000	15	11	75
16-19 años	3.000	56	1.300	15	145	15	400	3.500	1.200	50	1,2	1,8	20	2,1	400	2	60	1.000	15	12	120
Mujeres																					
10-12 años	2.300	41	1.300	18	115	15	300	3.100	1.200	45	0,9	1,4	15	1,6	300	2	60	800	15	10	60
13-15 años	2.500	45	1.300	18	115	15	330	3.100	1.200	45	1	1,5	17	2,1	400	2	60	800	15	11	75
16-19 años	2.300	43	1.300	18	115	15	330	3.500	1.200	50	0,9	1,4	15	1,7	400	2	60	800	15	12	90

.../...

TABLA IV. *(Continuación)* Ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para la población española.

Categoría Edad (años)	Energía [1] [2]	Proteínas [3]	Ca	Fe	I	Zn	Mg	K	P	Se	Tiamina [4]	Riboflavina [4]	Equivalentes de niacina [4] [5]	Vitamina B6	Folato [6]	Vitamina B12	Vitamina C	Vitamina A [7]	Vitamina D [8]	Vitamina E [9]	Vitamina K
	kcal	g	mg	mg	µg	mg	mg	mg	mg	µg	mg	mg	mg	mg	µg	µg	mg	µg	µg	mg	µg
Gestación (2.ª mitad)																					
	+250	+15	1.300	18	+25	20	+120	3.500	700	65	+0,1	+0,2	+2	1,9	600*	2,2	80	800	15	+3	90
Lactancia																					
	+500	+25	1.300	18	+45	25	+120	3.500	700	75	+0,2	+0,3	+3	2	500	2,6	85	1.300	15	+5	90

[1] Las necesidades energéticas están calculadas para una actividad moderada. Para una actividad ligera/sedentaria reducir en un 10% y para actividad alta aumentarlas en un 20%.
[2] No se señalan ingestas recomendadas de grasa, pero se aconseja que su aporte a la energía total no sobrepase el 30-35%. El ácido linoleico debe suministrar entre 2-6% de la energía.
[3] Las ingestas recomendadas de proteína se calculan para la calidad media de la proteína de la dieta española: NPU (coeficiente de utilización neta de la proteína) = 70, excepto para los lactantes que se refieren a proteínas de la leche. Las personas que sigan una dieta vegetariana o que consuman menor cantidad de proteínas de alta calidad (p. ej., de carnes, pescados, huevos, lácteos…) deberán aumentar las ingestas recomendadas o cuidar la complementación de aminoácidos esenciales.
[4] Por su papel en el metabolismo energético, las necesidades de tiamina, riboflavina y niacina deben incrementarse cuando la ingesta de energía sea alta, siendo como mínimo de 0,4 mg de tiamina/1.000 kcal; 0,6 mg de riboflavina/1.000 kcal y 6,6 mg de niacina por 1.000 kcal.
[5] 1 equivalente de niacina = 1 mg de niacina = 60 mg de triptófano dietético.
[6] Por su importante papel en la prevención de malformaciones congénitas, se recomienda que las mujeres en edad fértil consuman 400 µg de ácido fólico sintético de alimentos fortificados y/o suplementos, además del folato procedente de una dieta variada. 1 µg de folato de los alimentos = 0,6 µg de ácido fólico (de alimentos fortificados y suplementos) consumidos con las comidas = 0,5 µg de ácido fólico sintético (suplementos) consumidos con el estómago vacío.
[7] 1 equivalente de retinol (µg) = 1 µg de retinol (vitamina A) = 6 µg de β-caroteno. 0,3 µg de vitamina A = 1 UI.
[8] Expresada como colecalciferol. 1 µg de colecalciferol = 40 UI de vitamina D.
[9] Expresada como alfa-tocoferol. 1 mg de alfa-tocoferol = 1,49 UI.
**Primera y segunda mitad de la gestación.*
Revisadas en 2015. Adaptado de: Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de composición de alimentos, 18ª ed. Ediciones Pirámide. Grupo Anaya, SA; 2016.

TABLA V. Criterios sugeridos por el Comité de Nutrición de la ESPGHAN para el soporte nutricional.

Ingesta oral insuficiente	- Incapacidad para alcanzar el 60-80% de requerimientos individuales más de 10 días - En niños > 1 año, el SN debería iniciarse dentro de los primeros cinco días, o en los primeros tres días de la ausencia anticipada de ingesta oral en los menores de esa edad - Tiempo total de alimentación oral en un niño discapacitado superior a 6 horas diarias
Criterios antropométricos	- Inadecuado crecimiento o ganancia de peso durante más de un mes en < 2 años - Pérdida de peso o no ganancia de peso durante más de tres meses para > 2 años - Desmedro en peso para la edad más de dos percentiles de las gráficas de crecimiento - Pliegue del tríceps por debajo del Pc 5 para la edad - Retraso en la velocidad de crecimiento mayor de 0,3 DS/año - Descenso en la velocidad de crecimiento mayor de 2 cm/año desde el año anterior, durante la pubertad precoz o media

ESPGHAN sugirió en 2010 unos criterios para iniciar el soporte nutricional, que deben ser solo orientativos (Tabla V).

Más concretamente, las principales indicaciones para el SN se exponen también en la Tabla VI. Antes de iniciarse el soporte nutricional debemos estimar las necesidades, poner unos objetivos nutricionales y establecer el plan de tratamiento, así como el producto y vía de administración.

NUTRICIÓN ENTERAL

Clásicamente hablamos de nutrición enteral para referirnos al aporte o infusión de alimentos o bien fórmulas definidas en el tubo digestivo mediante sonda u ostomía, bien en el estómago o en el intestino. El Comité de Nutrición de la ESPGHAN en 2010 incluyó además el aporte de fórmulas especiales de composición definida por boca (NE oral), concepto más aceptado en la actualidad, aunque algunos autores siguen considerando NE únicamente a la realizada a través de sondas.

La NE precisa la integridad funcional al menos parcial del tracto gastrointestinal, puede llevarse a cabo en la mayoría de los casos, y de hecho es la técnica de elección siempre que sea posible. Es más fisiológica y barata que la NP, tiene menos complicaciones y favorece el mantenimiento y recuperación de la integridad morfológica y funcional del tracto digestivo.

Las indicaciones de NE son las mismas del soporte nutricional, con algunas exclusivas, como es la transición de nutrición parenteral a oral, la inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn, el uso de fórmulas específicas o para evitar largos periodos de ayuno en algunos errores congénitos del metabolismo, o para la nutrición trófica. En la pancreatitis, la nutrición parenteral fue la elección durante años, pero parece demostrado que la falta de estímulo intestinal puede prolongar

TABLA VI. Principales indicaciones específicas de soporte nutricional.

- **Ingesta oral inadecuada:** trastornos de succión y deglución (prematuridad, disfagia de la enfermedad neuromuscular grave, disfagia cricofaríngea), malformaciones congénitas orofaciales y del tracto GI superior, tumores, traumatismos y quemaduras extensas faciales, cuidados intensivos (coma, ventilación mecánica), reflujo gastroesofágico severo, anorexia nerviosa
- **Trastornos de digestión y absorción:** síndrome de intestino corto, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, alergia alimentaria, diarrea crónica e intratable con enteropatía, inmunodeficiencias/infecciones de repetición, hepatopatía/colostasis crónica, pancreatitis e insuficiencia pancreática grave (FQ)
- **Trastornos de motilidad gastrointestinal:** pseudoobstrucción intestinal crónica, enfermedad de Hirschsprung extensa
- **Incremento de requerimientos nutricionales y/o pérdidas:** FQ, enfermedad pulmonar, cardiaca, hepática o renal crónicas, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, politraumatismo, epidermolisis bullosa grave, estados hipercatabólicos (enfermo crítico, sepsis, quemaduras extensas), tratamiento de neoplasias, trasplantes, reacción-injerto contra huésped
- **Malnutrición** crónica primaria moderada-grave y fallo de crecimiento
- **Enfermedad de Crohn:** tratamiento primario para inducción de la remisión
- **Errores congénitos del metabolismo:** para administración de fórmulas específicas o evitar periodos de ayuno prolongado
- **Nutrición trófica** en el prematuro

la duración y gravedad de la enfermedad, indicándose cada vez más NE en formas leves o moderadas.

Las contraindicaciones absolutas de la NE quedan reducidas prácticamente al íleo paralítico u obstrucción mecánica intestinal. De forma relativa, en hemorragias digestivas, diarrea intratable o vómitos incoercibles. Su uso en las unidades de cuidados intensivos ha tenido límites, por un retraso en su inicio, o interrupciones prolongadas por intolerancias o realización de técnicas. Debemos reducir sus paradas al mínimo para poder alcanzar el objetivo nutricional. Sin embargo, la NE ha demostrado ser segura en pacientes con ventilación mecánica o fármacos vasoactivos.

Vías de acceso para nutrición enteral

La elección de la vía de acceso al tubo digestivo, método y fórmula utilizada, debe realizarse tras una cuidadosa valoración de la enfermedad de base y de la estimación del tiempo de duración previsto para la NE. El acceso artificial puede obtenerse con sondas introducidas a través de:

1. **Nariz o boca.** Muy útiles para NE de corta duración, que no debería exceder los tres meses. El extremo de las mismas puede estar en:
   - *Estómago.* De elección siempre que sea posible, sobre todo la sonda nasogástrica. La orogástrica tiene mayor riesgo de extracción accidental y se usa sobre todo en neonatos. Su colocación y retirada es muy sencilla, y permite un uso inmediato. La radiografía de abdomen es el estándar de oro para verificar su posición, aunque la comprobación del pH ácido del aspirado gástrico es un método aceptado para ello si no toma antiácidos, pero no así la técnica auscultatoria.

– *Pospilórica.* Liberación más allá del estómago (nasoduodenal, nasoyeyunal), preferiblemente distal al ligamento de Treitz. Puede indicarse en pacientes con RGE importante, alto riesgo de aspiración, alteraciones de motilidad o anatomía gástrica (gastroparesia, cirugía gástrica previa, obstrucción gástrica o duodenal), o fracaso de la vía gástrica. Especialmente indicada en la pancreatitis aguda, para evitar el estímulo pancreático. Suelen tener un lastre final que facilita su implantación, con ayuda o no de un procinético. Este acceso debería evitarse en pretérminos.

Debería alternarse la fosa nasal cada 1-3 semanas para prevenir enfermedades auditivas o sinusales asociadas. Las sondas nasoentéricas pueden ser de:

– *Cloruro de polivinilo* PVC, para descompresión y aspiración en casos de obstrucción intestinal, más en niños pequeños, y para NE de breve duración, ya que por su rigidez tienen que ser cambiadas cada 3-4 días para evitar lesiones por decúbito en la piel, con riesgo incluso de perforación digestiva.
– *Poliuretano o silicona.* Más blandas y flexibles, producen menos lesiones por decúbito, llevan un fiador ya que su inserción es más complicada, se colapsan y obstruyen con más facilidad y son más caras, pero son las ideales para NE de larga duración, pudiendo mantenerse incluso hasta 4-6 semanas.

2. **Ostomías:** ante elevado riesgo de broncoaspiración o si prevemos una duración de la NE superior a 4-6 semanas (en ningún caso mayor de tres meses). Previenen las lesiones por decúbito de las sondas nasoentéricas, secreciones nasofaríngeas, obstrucción y extracción fortuita de la sonda. El calibre de la sonda es mayor y se obstruye menos. Precisa anestesia, y debe diferirse si existe infección de la pared o cavidad abdominal, y puede estar contraindicada en insuficiencia renal que pueda precisar diálisis peritoneal. La ostomía puede realizarse en estómago (gastrostomía) o yeyuno (yeyunostomía).

   Aunque se prevea una NE superior a 12 semanas, pero que sabemos autolimitada en el tiempo, podría recurrirse mejor quizás a una sonda nasoenteral. Cada situación debe valorarse individualmente.

   – *Gastrostomía.* La más utilizada en pediatría, salvo que exista alteración a la salida del estómago, fístulas GI altas o enfermedad de la pared gástrica. En pediatría es de elección la gastrostomía endoscópica percutánea PEG, técnica sencilla y más utilizada. En menor medida, puede recurrirse a una gastrostomía quirúrgica (abierta o laparoscópica), con los mismos resultados, pero más compleja, y que estará indicada ante cirugía previa o simultánea, alteraciones esofágicas que impidan el paso seguro del endoscopio, derivaciones ventriculoperitoneales o pérdida de las relaciones anatómicas por graves deformidades o malformaciones toracoabdominales. Solo excepcionalmente podría intentarse mediante radiología intervencionista, por sus mayores riesgos.

     La sonda inicial puede ser reemplazada por una de botón cuando se ha consolidado el estoma, no antes de dos meses en las PEG, o más precozmente en las quirúrgicas. Si llega un momento que ya no es necesaria, puede retirarse, cerrándose espontáneamente el estoma entre dos y cuatro semanas de su retirada, y solo raramente se precisará su cierre quirúrgico.

En niños con enfermedades neurológicas graves, como la parálisis cerebral, donde el 60% presentan trastornos alimentarios y malnutrición, la PEG es cada vez más utilizada. Previamente a su colocación debemos tener claro si existe una enfermedad por reflujo gastroesofágico y riesgo de aspiración, para proceder a una gastrostomía quirúrgica y cirugía antirreflujo simultáneas. Por ello es recomendable una endoscopia alta y biopsia, o bien una pHmetría esofágica, antes de la funduplicación. Sin embargo, no está indicada la cirugía antirreflujo profiláctica simultánea a la PEG en ausencia actual de enfermedad por reflujo, por aumentar significativamente la morbilidad.

– *Yeyunostomía.* Excepcional en pediatría. Indicada sobre todo ante un alto riesgo de aspiración o íleo gástrico, o en grandes cirugías abdominales. También puede llevarse una sonda hasta el yeyuno a través de una gastrostomía (gastroyeyunostomía).

Métodos de infusión de la nutrición enteral

- **NE intermitente (bolos).** Método más fisiológico y forma más habitual de NE gástrica. Aporta una fórmula en volúmenes periódicos, facilita la movilidad del enfermo entre tomas y la estimulación de la alimentación oral, al originar periodos de hambre y saciedad alternativos. Puede administrarse con jeringa, con bomba o por gravedad, 4-8 veces al día, durante 15-45 minutos.
- **NE continua.** Ritmo de infusión continuo todo el día. Produce poco residuo gástrico, aunque se discute su posible asociación con una mayor incidencia de neumonía nosocomial al alcalinizar el pH gástrico y favorecer el sobrecrecimiento bacteriano. Indicada en pacientes con riesgo elevado de aspiración o con mala tolerancia a la NE intermitente, en situaciones con alteración importante de la absorción, como en grandes resecciones intestinales, o cuando la NE intermitente suponga un gasto energético difícilmente tolerable, como en algunas cardiopatías congénitas o en la enfermedad pulmonar crónica. Es mejor tolerada, y suele permitir aportar más energía y una mayor ganancia de peso.
  Es obligada en la NE pospilórica para evitar el síndrome de Dumping que aparecería en la forma intermitente (dolor, náuseas, diarrea, cuadro vegetativo, hipoglucemias), pero no existen datos suficientes sobre el posible beneficio de la forma intermitente *versus* la continua en la NE gástrica del niño grave. La NE a débito continuo precisa el uso de bombas de infusión para aumentar su precisión.
- **NE cíclica.** Infusión continua pero en periodos inferiores a 24 horas (8-12 horas), habitualmente durante el sueño, como complemento a una alimentación oral a demanda diurna. Parece producir menos trastorno de la conducta alimentaria en el lactante que la continua o intermitente. Estaría indicada sobre todo en niños con altas necesidades calóricas o pobre tolerancia al volumen.
- **NE trófica o mínima.** Infusión de pequeñas cantidades de producto enteral (0,5-25 ml/kg/día) para mantener el trofismo intestinal y reducir las complicaciones metabólicas e infecciosas en niños con NP. Se introdujo sobre todo en Neonatología y el producto de elección es la leche materna.

No hay evidencia de superioridad de una técnica sobre otra, ni tampoco de su inicio precoz (primeras 24 horas) respecto a partir de las 48 horas, en el niño hospitalizado.

Aunque el objetivo primario es alcanzar una nutrición adecuada de forma segura lo antes posible, se recomienda un avance progresivo para alcanzar los objetivos en unos 2-3 días. No hay consenso sobre la necesidad de monitorizar los restos gástricos, aunque puede ser aconsejable en prematuros o en pacientes críticos. En ese caso, si el contenido es superior al 50% del volumen de la toma anterior (en NE intermitente), o mayor o igual a la velocidad de infusión (en NE continua), se interrumpirá o reducirá el ritmo de administración.

NUTRICIÓN PARENTERAL

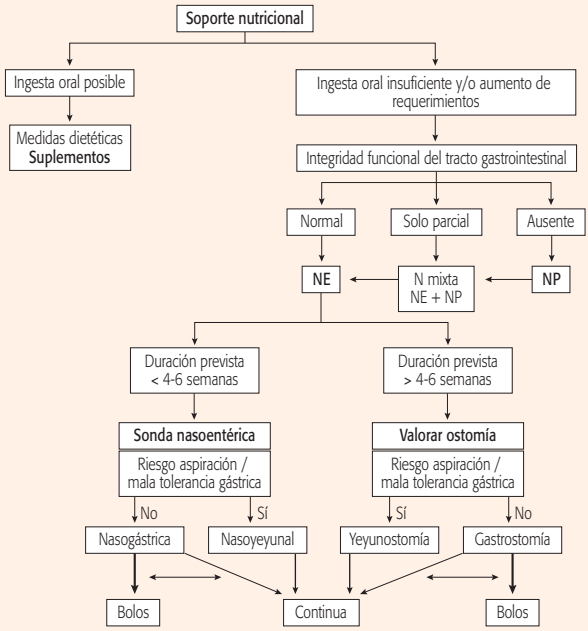
La nutrición parenteral (NP), o infusión de nutrientes en una vía venosa, será necesaria cuando los requerimientos nutricionales no puedan ser administrados completamente por vía enteral. Estaría indicada cuando en un lactante no sea posible la vía enteral más de dos días, o entre cinco y siete días en niños mayores, o incluso antes si existía ya desnutrición (NP total o exclusiva, cuando es el único aporte de nutrientes). También puede administrarse asociada como complemento a la NE cuando esta última no consigue aportar todos sus requerimientos (NP parcial). Debe mantenerse hasta que se consiga una adecuada transición a la NE, es decir, cuando los aportes enterales alcancen 2/3 de los requerimientos nutricionales estimados.

No hay evidencia sobre el momento más oportuno de inicio de la NP, aunque no debe ser precoz en el niño crítico (no en las primeras 24 horas de ingreso en UCI). En las pancreatitis graves en los que no se puede comenzar la NE, el inicio de la NP podría retrasarse (hasta al menos cinco días tras el ingreso) para superar el momento de máxima inflamación. Sin embargo, en recién nacidos pretérmino, especialmente en prematuros extremos, debe iniciarse la NP en las primeras 24 horas de vida.

Vías de acceso de NP

En función de la enfermedad subyacente y la duración prevista del tratamiento.

1. *NP periférica,* en venas accesibles de los miembros. Permite la administración de soluciones que no excedan los 800 mOsm/L. Son accesos de corta duración, y permiten aportes limitados.
2. *NP central.* El catéter se hace avanzar hasta la vena subclavia, cava superior, cava inferior o entrada de la aurícula derecha. Permite administrar volúmenes mayores y soluciones con osmolaridad hasta 1.500 mOsm/L. Única vía que permite realizar una NP total. Estos accesos pueden ser:
   - *Transitorios:*
     - Catéter central percutáneo no tunelizado. Inserción por punción percutánea (yugular interna, subclavia, femoral). Suele ser transitorio y de corta duración (< 3-4 semanas).
     - Catéter central de inserción periférica o epicutáneo. El acceso se realiza a través de venas periféricas, avanzando el silástico hasta colocar su punta en una vena central.
   - *Permanentes:*
     - Catéteres centrales tunelizados. Los más utilizados, los de Hickman y Broviac. El cirujano inserta el extremo en la vena central, con un trayecto subcutáneo



NE: nutrición enteral; NP: nutrición parenteral.

FIGURA 1. Elección del soporte nutricional.

que separa aquella del orificio de salida en la piel. Son los de elección para NP domiciliaria, preferiblemente los de una sola luz, que permiten tener el catéter sellado cuando no se está infundiendo la NP, y reducen el riesgo de infección y de desplazamiento del mismo.

- Catéteres reservorios o implantados. Tipo *port-a-cath.* Implantados por el cirujano en una vena central, acoplados a un reservorio que queda bajo la piel. Este tiene una membrana de silicona autosellante, que se punciona con agujas especiales rígidas que limitan la movilidad del enfermo. No son los idóneos para NP, y son más utilizados para ciertos tratamientos como la quimioterapia.

En todo soporte nutricional prolongado en el primer año debemos prevenir un trastorno del comportamiento alimentario precoz, manteniendo aportes por boca, aunque sean mínimos, en todo niño con capacidad de deglución, y permitiendo la succión no nutritiva. Asimismo, en todo paciente malnutrido debemos alcanzar el objetivo nutricional progresivamente para evitar el síndrome de realimentación, comenzando con un tercio o la mitad de lo calculado o, de no ser así, monitorizando los primeros días especialmente los niveles de potasio, fósforo y magnesio.

Un algoritmo para toma de decisiones en el soporte nutricional se expone en la Figura 1.

SOPORTE NUTRICIONAL DOMICILIARIO

Ante la necesidad de soporte nutricional prolongado, tanto la nutrición enteral como la parenteral pueden continuarse en su domicilio, una vez asegurada la estabilidad clínica del enfermo y la tolerancia de la técnica en el propio hospital. Debe contar siempre con una colaboración adecuada y entrenamiento de los cuidadores del niño y con un equipo multidisciplinar. Evita hospitalizaciones prolongadas y mejora la calidad de vida del niño y la familia. El soporte se administrará de forma cíclica en cuanto sea posible, intentando un número variable de horas de descanso que permitan mayor autonomía al paciente.

RESUMEN

Se revisan en este artículo los distintos conceptos en recomendaciones dietéticas y los métodos de cálculo de los requerimientos energéticos, recordando la recomendación de ingesta de los principales nutrientes. En una segunda parte, se define el soporte nutricional y sus diferentes indicaciones, vías y técnicas de administración, tanto a nivel hospitalario como domiciliario.

BIBLIOGRAFÍA

- Braegger C, Decsi T, Dias JA, Hartman C, Kolacek S, Koletzko B, et al. Practical approach to paediatric enteral nutrition: a comment by the ESPGHAN Committee on nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 51: 110-22.
  Revisión sobre nutrición enteral pediátrica realizada por el Comité de Nutrición de la ESPGHAN, cuyo objetivo es proporcionar una guía práctica sobre nutrición enteral basada en la evidencia científica disponible, así como en la experiencia clínica de los autores. Se repasan los diferentes aspectos del soporte nutricional enteral: definición, indicaciones, contraindicaciones, fórmulas, vías y formas de administración, así como las complicaciones.
- Carbajal Azcona A. Ingestas recomendadas de energía y nutrientes. En: García-Arias MT, García-Fernández MC (eds.). Nutrición y dietética. Secretariado de Publicaciones y Medios Audiovisuales: Universidad de León; 2003. p. 27-44.
- Carpenter A, Pencharz P, Mouzaki M. Accurate estimation of energy requirements of young patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; 60: 4-10.
- Cuervo M, Corbalán M, Baladía E, Cabrerizo L, Formiguera X, Iglesias C, et al. Comparativa de las Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) de los diferentes países de la Unión Europea, de Estados Unidos (EE.UU.) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Nutr Hosp. 2009; 24(4): 384-414.
  Artículo de revisión de los conceptos y la metodología que han seguido países de la Unión Europea, Estados Unidos y la Organización Mundial de la Salud para documentar sus propios valores de referencia, con objeto de ofrecer una información que facilite el establecimiento de los valores de referencia de la población española.
- Galera-Martínez R, López-Ruzafa E, Moráis López A, Lama More RA. Actualización en el soporte nutricional del paciente pediátrico críticamente enfermo. Acta Pediatr Esp. 2017; 75(7-8): e117-23.
- Joffe A, Anton N, Lequier L, Vandermeer B, Tjosvold L, Larsen B, et al. Nutritional support for critically ill children. Cochrane Database Syst Rev. 2016; (5): CD005144.
- Mann J, Cummings JH, Englyst HN, Key T, Liu S, Riccardi G, et al. FAO/WHO Scientific Update on carbohydrates in human nutrition: conclusions. Eur J Clin Nutr. 2007; 61 (Suppl. 1): S132-7.

– Martínez Costa C, Pedrón Giner C. Nutrición enteral y parenteral. En: Moro M, Málaga S, Madero L (eds.). Cruz Tratado de Pediatría. Asociación Española de Pediatría. Madrid: Ed. Panamericana; 2014. p. 1061-72.

– Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, Coss-Bu JA, Vermilyea S, Farrington EA, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017; 41(5): 706-42.
Reciente revisión de la evidencia disponible por parte de estas dos sociedades científicas, con metodología GRADE, sobre terapia nutricional en el niño grave entre 1 mes y 18 años de edad con duración estimada de la estancia superior a 2-3 días en cuidados intensivos.

– Segarra Cantón O, Redecillas Ferreiro S, Clemente Bautista S. Guía de Nutrición pediátrica hospitalaria, 4ª ed. Madrid: Ergon; 2016.

Nutrición en el recién nacido de bajo peso 51

G. Rodríguez Martínez, M. Blanco Rodríguez

INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES

El recién nacido prematuro (RNP) es aquel que nace antes de la semana 37 de gestación. Tras el nacimiento se interrumpe bruscamente el flujo continuo intrauterino de nutrición que llega a través de la placenta. El crecimiento prenatal y el desarrollo dependen de ese aporte de nutrientes que, durante el periodo posnatal, deberá iniciarse precozmente para asegurar la homeostasis hidroelectrolítica y las necesidades nutricionales.

El RNP tolera muy mal el ayuno, las reservas son escasas y cualquier problema añadido precipita una situación de fracaso nutricional agudo que añade más riesgo a la propia situación intercurrente. La correcta instauración del soporte nutricional será clave para mejorar su pronóstico y disminuir la morbimortalidad en este grupo de pacientes tan vulnerables, especialmente los menores de 1.500 gramos al nacer (hipoglucemia, hipocalcemia, hipotermia, otros trastornos metabólicos, problemas digestivos, dificultad respiratoria, infecciones, etc.).

Estos niños presentan características nutricionales y funcionales diferenciales que, según el peso al nacimiento y la edad gestacional, serán la base para llevar a cabo su soporte nutricional. Una nutrición precoz y eficaz mejora su pronóstico.

Existen diferencias nutricionales y funcionales muy importantes entre los que han nacido cerca de los límites de la viabilidad (alrededor de las 24-26 semanas de gestación) con pesos entre 500 y 800 g y, por otro lado, los prematuros de más de 34 semanas. Desde la semana 24 a la 37 aparecen una serie de cambios madurativos y en la composición corporal que serán claves a la hora de programar el soporte nutricional de estos recién nacidos:

- La masa corporal se multiplica por cuatro, el porcentaje de agua corporal disminuye y la proporción de masa magra y de masa grasa aumentan progresivamente.
- El vaciamiento gástrico es más efectivo y el tránsito gastrointestinal mejora. La motricidad esofágica organizada y bien coordinada con la deglución aparece a partir de las 33-34 semanas. A esa misma edad también se coordinan la succión, deglución y respiración. Respecto al tránsito intestinal, el peristaltismo es desorganizado hasta la semana 30 y a partir de las 35-36 semanas aparecen los complejos motores migratorios maduros.
- La función digestiva madura paulatinamente (mejora la hidrólisis de lactosa y la actividad lipásica, entre otras). La absorción de los carbohidratos no suele representar grandes problemas en el prematuro y sí la malabsorción parcial de las grasas.
- Existen déficits enzimáticos que condicionan un enlentecimiento en el metabolismo de los aminoácidos sulfurados, catabolismo de la tirosina y en el ciclo de la urea. Los aminoácidos histidina, tirosina, arginina y glicina son esenciales.

Respecto a los ácidos grasos de cadena larga, la baja actividad de las desaturasas provoca que el docosahexaenoico (DHA) y el araquidónico (ARA) sean también esenciales.

- La vulnerabilidad de diferentes órganos, sobre todo en RNP de muy bajo peso, condiciona mala tolerancia a la sobrecarga renal de solutos, hepatotoxicidad y colostasis, riesgo de hemorragia cerebral por la hiperosmolaridad, sobrecarga cardiaca hemodinámica ante el exceso de líquidos, etc.

En función de estas diferencias funcionales, se distinguen varios subgrupos de RNP que necesitarán *a priori* diferente manejo nutricional:

- RNP con un peso menor a 1.000 g (24-28 semanas) o de extremo bajo peso, en los que habrá que comenzar con soporte nutricional parenteral y posteriormente nutrición enteral (NE) lentamente progresiva según la evolución clínica.
- RNP de 1.000-1.500 g (28-32 semanas) o de muy bajo peso, en los que con frecuencia precisan nutrición parenteral pero rápidamente permiten la transición a la NE.
- RNP de 1.500-2.000 g (32-35 semanas) o de bajo peso, en los que se puede comenzar directamente con NE si no tienen complicaciones clínicas.

Los objetivos principales de la nutrición artificial del RNP son: a) mantener el crecimiento extrauterino lo más parecido al crecimiento intraútero; b) aportar todos los nutrientes y la energía necesarios para el mantenimiento de las funciones vitales y asegurar la supervivencia; c) evitar la morbilidad precoz y a largo plazo debida a la prematuridad y/o a la propia nutrición (sobrecarga metabólica, daño tisular, programación metabólica, etc.). Estos objetivos se alcanzan más fácilmente en aquellos RNP con más peso, mayor edad gestacional y con buena adaptación a la vida extrauterina. Se ha podido demostrar cómo los RNP en los que se consigue mantener desde los primeros días de vida un crecimiento posnatal adecuado asocian una mayor tasa de supervivencia y un mejor pronóstico global, teniendo en cuenta tanto la morbilidad aguda como la crónica del prematuro.

Pese a la influencia de la morbilidad perinatal en el estado nutricional resultante, los estudios prospectivos realizados en cohortes de RNP, con peso menor de 1.500 g y características inicialmente similares, han mostrado que aquellos en los que se inició una nutrición parenteral agresiva precoz presentaban mejor evolución clínica que los sometidos a la pauta clásica sin aporte de lípidos y aminoácidos durante las primeras 24-48 horas posparto. Actualmente, en el RNP de muy bajo peso se comienza la nutrición parenteral y la nutrición enteral mínima trófica desde las primeras horas de vida, con avance posterior de la NE lo más rápido posible según las posibilidades del tubo digestivo y valorando, por supuesto, el riesgo de enterocolitis necrotizante. Sin embargo, por muy buena que sea su evolución, el retraso del crecimiento posnatal (en comparación con el intrauterino) es muy frecuente en los que pesan al nacer menos de 1.000 g. Justamente en este grupo de edad es en el que menos evidencia científica hay respecto a las pautas ideales de manejo nutricional, y las necesidades pueden variar mucho entre individuos y en dependencia de la patología acompañante; además, cuanto más inmaduro es un recién nacido, más difícil es no provocar iatrogenia.

REQUERIMIENTOS

Energía

El metabolismo basal es la cantidad de energía necesaria para mantener los procesos vitales sin incluir la energía consumida en el ejercicio ni la alimentación. Se han propuesto diversas ecuaciones para el cálculo de los requerimientos basales de energía. El aporte de energía afecta al balance nitrogenado. En el recién nacido prematuro los requerimientos mínimos de energía son de 50-60 kcal/kg/día, pero se precisan 100-120 kcal/kg/día para favorecer la acreción proteica. Se considera que se precisan 4-5 kcal por cada gramo de peso ganado. No obstante, un recién nacido que recibe NP precisa menos calorías (90-100 kcal/kg/día) que un recién nacido con nutrición enteral, ya que no hay pérdida de energía durante la digestión.

Generalmente se toma como *gold standard* la distribución energética de los macronutrientes en la leche materna. En recién nacidos prematuros la distribución de energía habitualmente recomendada es de 45-55% para los carbohidratos, 35-40% para los lípidos y 10-15% para las proteínas.

Los requerimientos de energía para garantizar el crecimiento son difíciles de obtener debido al efecto del aporte de proteínas.

En general, entre 100-120 kcal/kg/día, aunque si es NP total con 100 kcal/kg/día será suficiente, debido a una menor termogénesis y a la ausencia de pérdida de nutrientes por heces. El objetivo es alcanzar esa cifra de energía y los aportes máximos de los nutrientes durante la primera semana tras el nacimiento.

Líquidos

Se comienza con 70-80 ml/kg/día para evitar la sobrecarga hídrica y se aumentan unos 10 ml/kg/día hasta alcanzar las cifras finales. Tras los primeros 7-10 días de vida, el aporte definitivo oscila entre 140-180 ml/kg/día.

Proteínas

En NP, el aporte inicial de 1,5 g/kg/día de aminoácidos interrumpe el catabolismo proteico, pero aportes de 2,5-3,0 g/kg/día logran conseguir retención nitrogenada en el RNP. La necesidad de proteínas en los RNP con NP (3,5 g/kg/día) es menor que en aquellos con enteral. En NP se recomienda comenzar con un aporte de 1,5-2,5 g/kg/día durante el primer día y avanzar hasta alcanzar 3,5 g/kg/día a los 2-4 días. En NE del RNP se aportan 3,6-4 g/kg/día. La composición de aminoácidos debe estar adaptada en el RNP, ya que la cisteína, taurina y tirosina son esenciales para este grupo de edad debido a su inmadurez metabólica. Los RNP de menor peso deben recibir más cantidad de proteína (g/kg/día), porque tienen mayores necesidades basales y más procesos intercurrentes que aumentan los requerimientos. El Comité de Nutrición de la ESPGHAN recomienda alcanzar aportes de 3,5-4 g/kg/día; posteriormente, si el patrón de crecimiento del niño lo permite, es recomendable disminuir el aporte progresivamente hasta igualarlo al de un RN a término cuando la edad posconcepcional del RN prematuro sea superior a 40-42 semanas.

Hidratos de carbono

Aportes precoces de dextrosa parenteral, con un ritmo de 5-6 mg/kg/min, suelen ser bien tolerados en los RNP y emulan el paso transplacentario de glucosa. Progresivamente, el aporte parenteral se aumentará hasta 11-12 mg/kg/min (16-18 g/kg/día) o algo menos si hay suficiente aporte de lípidos. Los requerimientos en una NE bien balanceada son 12-14 g/kg/día. La tasa máxima de metabolización es de aproximadamente 12 mg/kg/min, aportes mayores van a favorecer la formación de tejido adiposo.

Si los aumentos de hidratos de carbono no son tolerados se debe interrumpir la progresión y valorar instaurar una perfusión de insulina, con un ritmo inicial de 0,05 UI/kg/hora si la glucemia es mayor de 180 mg/dl. Debe tenerse en cuenta que cuando se administra un exceso de glucosa, se oxida directamente para la producción de energía y glucógeno. El exceso de glucosa promueve la lipogénesis y la aposición de grasa. Además, un aporte excesivo de glucosa puede alterar la función hepática, favoreciendo la esteatosis y colestasis. Las principales consecuencias de los aportes excesivos de glucosa e insuficientes de lípidos son:

- La hiperglucemia, con retención hídrica y diuresis osmótica.
- El aumento en la producción de CO_2 con incremento del cociente respiratorio (VCO_2/VO_2) y la retención hídrica, que pueden inducir insuficiencia respiratoria en pacientes con función pulmonar comprometida.
- La esteatosis y la alteración de la función hepática.
- Aumento del riesgo de infección.

En las fórmulas especiales para RNP se sustituye la mitad de la lactosa aproximadamente por polímeros de glucosa (dextrinomaltosa), que favorecen el vaciamiento gástrico y la tolerancia, ya que los grandes prematuros poseen pobre capacidad lactásica.

Lípidos

El recién nacido prematuro, debido a su rápido crecimiento y bajas reservas en ácidos grasos, es especialmente vulnerable a la deficiencia de ácidos grasos esenciales, de forma que la omisión de un aporte de lípidos en NP puede manifestarse a los pocos días como una deficiencia de ácidos grasos esenciales. La utilización metabólica de los lípidos intravenosos varía con la edad gestacional, edad posnatal, gravedad de la enfermedad y otros factores. En la NP se introducen progresivamente, con inicio antes de los dos días de vida (1 g/kg/día) y avance hasta cifras máximas de 3 g/kg/día, y son el grupo de macronutrientes que menos contribuyen al incremento de la osmolaridad de la NP. En NE del RNP se aportan 4,8-6 g/kg/día. Suponen un 40% del total energético y su componente mayoritario son ácidos grasos. Las fórmulas para prematuros deben incluir cantidades adecuadas de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFAS), que son esenciales en el RNP.

La infusión de lípidos puede activar el sistema monocito-macrófago e inducir hemofagocitosis y trombopenia al disminuir la vida media plaquetaria. En estas situaciones se deben monitorizar los niveles de triglicéridos y considerar disminuir el aporte de lípidos si los triglicéridos plasmáticos están elevados.

En determinadas circunstancias hay que tener precaución y reducir el aporte de lípidos, garantizando la administración de ácidos grasos esenciales (0,5-1 g/kg/

día): infecciones graves, hiperbilirrubinemia, trombocitopenia, insuficiencia hepática y enfermedades pulmonares.

Electrolitos

En NP aumentan progresivamente los aportes de sodio, potasio y cloro hasta alcanzar durante la primera semana los requerimientos (Na: 2-3 mEq/kg/día; K: 1-2 mEq/kg/día; Cl: 2-3 mEq/kg/día). Desde el principio, 40-90 mEq/kg/día de calcio, 40-70 mEq/kg/día de fósforo y 3-7 mEq/kg/día de magnesio.

NUTRICIÓN PARENTERAL

Indicaciones

- Inicio del soporte nutricional en el gran prematuro (< 28 semanas de gestación).
- Fracaso transitorio de la instauración de la NE en algunos RNP de 28-32 semanas de gestación por inmadurez.
- Imposibilidad para el inicio o el mantenimiento de una NE efectiva en el RNP de cualquier edad con patología médica o quirúrgica.

Ventajas de una NP precoz

- Contrarresta la interrupción del aporte transplacentario de nutrientes.
- Evita la sobrecarga de nutrientes en un tracto gastrointestinal inmaduro.
- Optimiza el avance precoz hacia una nutrición enteral trófica, maduración del tracto gastrointestinal y posterior paso hacia nutrición enteral o alimentación oral.
- Reduce la morbilidad neonatal y la estancia hospitalaria.

Diseño de la fórmula de inicio y evolución (NP de primer día y siguientes)

- **Volumen.** Inicio: 80-100 ml/kg/día; avance: 10-20 ml/kg/día hasta 150-180 ml/kg/día a los 6-10 días de vida (considerar los volúmenes de NP + NE).
- **Energía:** 90 y 110 kcal/kg/día. El primer día se comienza con un aporte parenteral de 60 kcal/kg/día, subiendo progresivamente 10-15 kcal/kg/día.
- **Proteínas.** Inicio precoz nada más nacer, con un mínimo de 1,5 g/kg/día de aminoácidos; avance: 0,5-1 g/kg/día hasta 3,5-4,2 g/kg/día a las 72 horas de vida.
- **Glucosa.** Inicio precoz nada más nacer: 5 mg/kg/min; avance: 1-2 mg/kg/min según glucemia (máximo 11-12 mg/kg/min). Generalmente no se alcanza el máximo indicado por hiperglucemia o avance significativo de la NE al 4º-5º día de vida (si el RNP la tolera).
- **Lípidos.** Inicio: 1 g/kg/día (durante el primer día de vida); avance: 0,5-1 g/kg/día (máximo 3 g/kg/día). Generalmente no se alcanza el máximo indicado por avance significativo de la NE al 4°-5° día de vida.
- **Electrolitos.** Inicio precoz nada más nacer. Las necesidades de sodio son altas, con aportes basales de 3-5 mEq/día en la fase estable e incluso más en dependencia de la función tubular (el primer día de vida solo 0-3 mEq/día). Los requerimientos de potasio son de 1-3 mEq/día, pero generalmente hay que esperar a alcanzar estas cifras cuando la diuresis se instaura y los valores plasmáticos descienden

y se normalizan tras el parto (primeras 24-48 horas de vida, 0-2 mEq/día). Los iones calcio y fósforo se deben aportar desde el inicio (0,8-1,5 y 1-2,3 mmol/kg/día, respectivamente) para evitar la hipocalcemia/hipofosforemia aguda precoz, osteopenia tardía y asegurar un crecimiento adecuado posterior. Tras el periodo inicial de estabilización, se precisa seguir manteniendo dichas cantidades de calcio y fósforo con una proporción Ca/P (mEq/mEq) en un rango de 0,8-1.

Monitorización

- Control clínico y balance hídrico diario.
- Peso diario y longitud y perímetro craneal semanal.
- Control metabólico con:
  - Glucemias 2-4 veces al día inicialmente y luego una al día.
  - Electrolitos, equilibrio ácido base (diario hasta estabilización, luego 1-2/semana).
  - Urea, creatinina (diario hasta estabilización, luego 1-2/semana).
  - Proteinemia, albúmina, triglicéridos, bilirrubina (1-2/semana).
  - Hemograma una vez a la semana.
  - Metabolismo fosfo-cálcico, fosfatasa alcalina y elementos traza mensual en NP prolongada.

Complicaciones

- Relacionadas con el catéter: perforación, rotura, desplazamiento del mismo, trombosis, infección...
- Atrofia intestinal.
- Complicaciones por exceso o defecto de nutrientes. Osteopenia del prematuro.
- Alteraciones hepáticas. Colestasis.
- Síndrome metabólico en la edad adulta.

NUTRICIÓN ENTERAL

La NE en el RNP debe instaurarse lo antes posible para conseguir una serie de beneficios que van más allá de los meramente nutricionales, aportando sustrato energético y plástico, estímulo trófico intestinal, vínculo madre-hijo y confort posingesta, flora bacteriana más apropiada, instauración de ritmos fisiológicos gastroenterológicos y hábitos alimenticios, y maduración psicomotora relacionada con la succión-deglución.

Elección del alimento

El mejor alimento para iniciar y continuar con la NE en el RNP es la leche humana, salvo contraindicación absoluta o intolerancia grave. La leche de la propia madre, o de otra mujer si se dispone de un banco de leche, es la más adecuada por su composición nutricional, digestibilidad y elementos no nutritivos (inmunológicos, hormonales, enzimáticos, etc.). Independientemente del peso al nacer y de la edad gestacional, la leche humana es la que biológicamente está preparada para el RNP, favoreciendo un crecimiento óptimo y disminuyendo el riesgo de infección, enterocolitis necrotizante y malabsorción. La leche humana secretada cuando nace un RNP está inicialmente

TABLA I. Composición nutricional de la leche materna madura y composición recomendada para la fórmula del RNP.

Energía y nutrientes (cada 100 ml)	Leche materna madura	Fórmulas para RNP
Energía (kcal)	68-70	75-85
Proteínas total (g)	0,8-1,0	2,2-2,4
Grasas (g)	3,5-5,0	3,8-5,0
Hidratos de carbono (g)	6,8-7,2	8,0-9,0
Calcio (mg)	25-33	100-110
Fósforo (mg)	11-15	50-60
Hierro (mg)	0,03-0,07	0,9-1,1
Yodo (µg)	7,7-8,2	10-30
Zinc (mg)	0,1-0,3	0,6-0,8
Sodio (mEq)	0,8	1,3-1,5
Potasio (mEq)	1,3	1,8-2,5
Vitamina A (UI)	50-400	800-1.000
Vitamina D (UI)	2,5-4	100-200
Vitamina E (UI)	0,3-0,4	> 0,4

adaptada a sus necesidades; sin embargo, tras 2-4 semanas, la leche madura parece insuficiente nutricionalmente para los RNP menores de 1.800 g y es conveniente suplementarla para conseguir un aporte adecuado de energía, proteínas, lípidos, minerales y vitaminas (Tabla I). Para suplementar la leche humana en el RNP de muy bajo peso existen fortificantes que, añadidos a la leche tras las primeras 2-4 semanas, constituyen la mejor alternativa para la alimentación del prematuro. Según el grado de inmadurez y el peso del RNP se puede individualizar la suplementación, añadiendo de 2 a 5 gramos de producto por cada 100 ml de leche humana. Cuando no se dispone de leche materna, existen fórmulas especiales para RNP que constituyen la mejor opción alternativa. En el caso de existir problemas de malabsorción por patología intercurrente o causa quirúrgica también se pueden utilizar de forma transitoria las fórmulas semielementales y elementales ideadas para lactantes, teniendo en cuenta que, si las circunstancias lo permiten, se debe pasar lo antes posible a la fórmula para RNP para asegurar mejor los requerimientos.

Elección del procedimiento de alimentación

La vía y el ritmo de administración del alimento dependerán nuevamente del estado clínico, edad gestacional y peso del RNP. Por encima de las 32-34 semanas de gestación se elige inicialmente la nutrición fraccionada por vía oral cada 2-3 horas (si es posible directamente al pecho) o con ayuda de sonda gástrica en caso de succión insuficiente. En los RNP más inmaduros se comienza con NE mediante sonda, con cantidades que aumentan progresivamente (mientras se disminuye la cantidad de nutrición parenteral) y ritmos que pasarán del débito continuo a fraccionado en

cuanto la tolerancia digestiva lo permita. Es importante considerar que en algunos momentos del avance de la NE pueden coexistir varias modalidades de nutrición y, como alimento, la leche humana y la de fórmula al mismo tiempo. La transición de una modalidad a otra se hará con paciencia y respetando el estadio madurativo y la capacidad digestiva del RNP.

El ritmo de la introducción del alimento puede ser:

- Débito continuo cuando la tolerancia o la capacidad absortiva no son buenas.
- Fraccionada cada dos o tres horas oral o mediante sonda, adaptándose al ritmo de alimentación-ayuno de los RNP. Esta modalidad es la de elección en los RNP mayores de 32 semanas de gestación. Con esta técnica se acortan los tiempos de progresión hacia la nutrición completa y oral. El periodo de ayuno puede ser variable en dependencia de que la leche se introduzca por gravedad en unos 15 minutos o mediante bomba de infusión durante 1-2 horas.
- A demanda cuando el RNP reclama el alimento y la capacidad digestiva lo permite.

Nutrición enteral mínima y progresión hacia la NE total

La nutrición enteral mínima (NEM) se define como la administración precoz de pequeñas cantidades de leche, preferiblemente humana, sin apenas valor nutricional, pero con repercusión trófica y fisiológica intestinal en el RNP con nutrición parenteral (NP). Esta técnica presenta beneficios para el avance y tolerancia precoz de la NE nutritiva, maduración intestinal y menor incidencia de colestasis e ictericia, sin aumentar el riesgo de enterocolitis necrotizante. Se puede iniciar desde el primer día de vida en menores de 32 semanas de edad gestacional, mediante la administración progresiva de 20-30 ml/kg/día de leche mediante sonda nasogástrica de forma fraccionada cada 3-6 horas.

La NEM y la NP se instauran desde el primer día de vida en el RNP de muy bajo peso y durante los primeros 3-5 días avanzan progresivamente. A partir de este momento, si el estado clínico del RNP lo permite, el volumen de NE aumenta hasta cifras que ya tienen valor nutricional, y se continúan incrementando mientras se disminuye el volumen de NP hasta su suspensión definitiva durante los primeros 7-10 días tras el nacimiento. Estos tiempos se suelen alargar cuando el RNP es extremadamente inmaduro o evoluciona mal clínicamente.

Intolerancia digestiva en el neonato

Puede deberse a inmadurez y haber sobrepasado su capacidad digestiva, porque su estado clínico no permita una función gastrointestinal adecuada o por aparición de algún proceso intercurrente.

Los signos de intolerancia digestiva en el neonato son vómitos, residuo gástrico con sangre o bilis, retención gástrica, distensión abdominal evidente, alteración del color de la pared abdominal, presencia de asas intestinales dilatadas o ausencia de ruidos intestinales. En caso de que aparezcan estos signos, se debe interrumpir la alimentación, evaluar al neonato y, en función de la evolución clínica y las pruebas complementarias, valorar suspender la NE temporalmente, disminuir el débito o continuar como estaba.

ALIMENTACIÓN TRAS EL ALTA EN EL PREMATURO

Actualmente, a los RNP se les da el alta con menor edad posconcepcional y con un peso más bajo que hace unos años. A este respecto se contemplan una serie de cuidados que consiguen que el niño evolucione mejor en casa que en el hospital. La alimentación del RNP al alta no debe ser muy diferente al periodo anterior y, de este modo, en el domicilio se continúa con lo iniciado en el hospital y con los padres ya adiestrados. La labor educativa hacia los padres comienza en el periodo hospitalario con consejos prácticos, colaboración precoz en la alimentación de sus hijos y aprendizaje de las técnicas de extracción y conservación de la leche. Al alta se les dan las instrucciones precisas sobre la alimentación en el domicilio (tipo de leche, técnica, fortificación de la leche materna, suplementos, etc.), sobre el control de peso y la atención pediátrica ambulatoria.

Las posibilidades son diversas y, aunque lo ideal es que el RNP ingiera la leche vía oral, a veces incluso se debe continuar en casa con NE mediante sonda nasogástrica hasta que madure definitivamente. El alimento preferido al alta en los que nacieron con un peso menor a 1.500 g sigue siendo la leche humana succionada directamente del pecho o también, si necesita biberón o sonda, leche humana suplementada con fortificantes. Cuando no se dispone de leche materna se utilizarán las diversas fórmulas para el RNP. A la hora de decidir el tipo de alimentación al alta hay que tener en cuenta la evolución ponderal posnatal. En los RNP con peso adecuado para su edad gestacional en el momento del alta y buena evolución clínica se aconseja continuar con lactancia materna directamente al pecho y a demanda. Sin embargo, en los RNP que no han evolucionado bien y presentan un peso al alta por debajo del percentil 10º se considerará que existe un retraso del crecimiento extrauterino y necesidad de más energía y nutrientes que los aportados por la lactancia materna. En este caso será recomendable fortificar la leche humana en el domicilio o complementarla con fórmula para RNP si no hay suficiente leche materna.

Existe controversia respecto a los inconvenientes de suplementar la leche humana en prematuros que la obtienen directamente del pecho con eficacia, obligando a la madre a extraerse leche para añadir el fortificante tras el alta. En estos casos sería importante estimar las cantidades de leche materna que está obteniendo el RNP (a veces incluso superan los 200 ml/kg/día) y controlar estrechamente que la ganancia ponderal sea la adecuada. Otra solución es intercalar tomas de biberón con leche materna fortificada u ofrecerla siempre después de cada toma de pecho. Siempre que la madre no tenga suficiente leche, el biberón se preparará con fórmula para prematuros.

Otra duda que se plantea es hasta qué momento se debe fortificar la leche humana en el RNP o, en caso de necesitar fórmula, hasta cuándo continuar con leche especial para prematuros. A este respecto, en el último consenso del Comité de Nutrición de la ESPGHAN se recomienda continuar hasta la semana 40 posconcepcional o incluso hasta la semana 52. Sin embargo, se necesitan nuevos estudios longitudinales que aporten evidencia científica para apoyar las recomendaciones ya postuladas y otros aspectos que aún quedan por dilucidar sobre la evolución de los RNP en dependencia del tipo de alimentación instaurada.

Tras el alta, en aquellos prematuros que nacieron con peso menor de 1.500 g se debe continuar con aportes de suplementos de vitamina D (400-1.200 UI/día) y hierro (1-2 mg/kg/día) durante al menos un año. También se deberán aportar suplementos de calcio y fósforo en algunos casos según el grado de osteopenia.

RESUMEN

- Los objetivos principales de la nutrición artificial del RNP son:
  - Mantener el crecimiento extrauterino lo más parecido al crecimiento intraútero.
  - Aportar todos los nutrientes y la energía necesarios para el mantenimiento de las funciones vitales y asegurar la supervivencia.
  - Evitar la morbilidad precoz y a largo plazo debida a la prematuridad y/o a la propia nutrición (sobrecarga metabólica, daño tisular, programación metabólica, etc.).
- El RNP debe recibir de modo inmediato NP en las primeras horas de vida.
- El primer día se instaura una NE mínima asociada a la NP, idealmente con leche materna.
- La fórmula definitiva es hipercalórica, hiperproteica y con alto contenido en glucosa. La cisteína, taurina, tirosina e histidina son esenciales.
- Además de las complicaciones evidenciadas a otras edades, el RNP presenta complicaciones de la NP propias de su inmadurez.

BIBLIOGRAFÍA

- Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 50: 85-91.
- Arslanoglu S, Boquien CY, King C, Lamireau D, Tonetto P, Barnett D, et al. Fortification of Human Milk for Preterm Infants: Update and Recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Milk Fortification. Front Pediatr. 2019; 7: 76. *En este artículo se revisa de manera detallada toda la información existente respecto a la fortificación de la leche humana para la nutrición del recién nacido prematuro de muy bajo peso. Existe evidencia sobre la necesidad de alimentar al recién nacido prematuro de muy bajo peso con leche humana donada cuando no hay leche disponible de la propia madre. La leche humana otorga beneficios en la mejora del pronóstico global del recién nacido prematuro de muy bajo peso y sobre todo en el caso de la enterocolitis necrotizante (Quigley M, et al. 2019). La leche humana madura es insuficiente para abastecer las necesidades nutricionales del prematuro de muy bajo peso, por lo que la fortificación de la misma ofrece la oportunidad de alcanzar un crecimiento posnatal más adecuado en estos niños de riesgo. El retraso de crecimiento extrauterino conlleva un peor pronóstico posterior en el desarrollo. Se revisan las diferentes maneras de fortificar la leche humana, la estándar y la individualizada (dirigida o no) con los beneficios y desventajas de cada una.*
- Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, Cai W, Campoy C, Carnielli V, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition. Clin Nutr. 2018; 37: 2303-5. *En este monográfico, el comité de expertos de las sociedades científicas internacionales ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN presentan la evidencia científica existente sobre requerimientos y elaboran las recomendaciones para la nutrición parenteral en pediatría en todas las edades, incluyendo la neonatal y la del recién nacido prematuro de muy bajo peso. En cada uno de los artículos de*

este monográfico se actualizan los requerimientos de energía, proteína, resto de macronutrientes, agua, minerales, oligoelementos y vitaminas. También se revisan las recomendaciones sobre el inicio, avance y soluciones prácticas para los distintos componentes de la nutrición parenteral del recién nacido prematuro de muy bajo peso, tanto en su primer día posnatal como en la fase de estabilización y en la de crecimiento. Finalmente, se abordan temas relacionados con la estabilidad y la estandarización de la nutrición parenteral.

– Narbona E, Uberos J, Armadá MI, Closa R, Couce ML, Rodríguez G, et al. Nutrición enteral y parenteral en recién nacidos prematuros de muy bajo peso. Grupo de Nutrición y Metabolismo de la SENeo. Madrid: Ergon; 2013.
En esta referencia, así como en la de Uberos Fernández J et al. 2017, se revisa y se organiza la evidencia que existe respecto a la nutrición enteral y parenteral del recién nacido prematuro de muy bajo peso. Esta revisión queda al cargo del Grupo de Nutrición y Metabolismo de la Sociedad Española de Neonatología (SENeo). En algunos casos, cuando la evidencia no alcanza nivel de recomendación, se otorga una respuesta consensuada desde los grupos de opinión nacionales e internacionales sobre nutrición del recién nacido prematuro de muy bajo peso. El tema se aborda en un manual breve y práctico (con respuestas a preguntas concretas), con los requerimientos enterales y parenterales para este grupo de edad, tipos de alimentos y fórmulas, fortificación de la leche humana, modalidad de inicio y avance de los distintos componentes (incluyendo el volumen) de la nutrición enteral y parenteral, propuestas para la monitorización nutricional y recomendaciones sobre los estándares de crecimiento.

– Narbona E, Uberos J, Armadá MI, Couce ML, Rodríguez G, Sáenz de Pipaón M. Recomendaciones nutricionales tras el alta hospitalaria en recién nacidos de muy bajo peso. Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal de la SENeo. Madrid: Ergon; 2015.

– Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 7: CD002971.

– Uberos Fernández J, Narbona López E, Gormaz Moreno M, Linés Palazón M, Rodríguez Martínez G, Sáenz de Pipaón Marcos M, et al. Nutrición parenteral en el recién nacido prematuro de muy bajo peso. Propuesta de un protocolo de actuación tras revisión de la evidencia científica. Grupo de Nutrición y Metabolismo de la SENeo. Madrid: Ergon; 2017.

Nutrición durante los primeros 1.000 días de vida

C. Campoy Folgoso, N. Martinón-Torres, B. Martín Martínez

INTRODUCCIÓN

Durante mucho tiempo, la comunidad científica sostuvo la idea de que el feto estaba totalmente protegido dentro del vientre materno frente al daño causado por agentes externos. Este concepto cambió en la década de los 40-60 al observarse defectos congénitos en los recién nacidos de madres que sufrieron rubéola durante el embarazo o que habían ingerido determinados fármacos. El concepto de *programación*, promulgado por Barker y cols. y Lucas y cols., define cómo la genética, la dieta, la nutrición y los hábitos en los periodos críticos o sensitivos del desarrollo y de la organogénesis (*embarazo, lactancia, infancia*) no solo afectan al óptimo crecimiento, desarrollo neuropsicológico y conductual del niño, sino que pueden predeterminar la aparición de enfermedades no transmisibles (ENT) a largo plazo (*enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades crónicas pulmonares, alergias, algunos tipos de cáncer, alteraciones psíquicas, osteoporosis, sarcopenia y desórdenes afectivos*). Si bien este fenómeno de *programación* suele tener un efecto beneficioso sobre la salud y supervivencia del bebé, el problema ocurre cuando existe una *falta de coincidencia* entre el medio en el que un individuo se adapta y en el cual se desarrolla posteriormente. Sin embargo, este riesgo no es igual en todos los individuos, ya que la variación genética determina que algunos presenten una situación desfavorable y, por tanto, un mayor riesgo de padecer ENT. Por todo ello, es preciso tener en cuenta que los factores que afectan al desarrollo no causan directamente las ENT, sino que simplemente influyen en el riesgo de padecerlas.

Actualmente, los estudios experimentales y epidemiológicos han demostrado el papel clave de la nutrición durante las etapas pre- y posnatales sobre el desarrollo de enfermedades de tipo metabólico. A pesar de ello, la *programación metabólica* no debe considerarse como la única hipótesis que explica este origen de las enfermedades; así, Waterland y Garza, en 1998, definieron el término de *impronta* para referirse a la existencia de mecanismos biológicos específicos responsables de *memorizar* los efectos metabólicos causados por la exposición precoz a los nutrientes. Este concepto implica que todas aquellas señales nutricionales recibidas por el embrión, el feto o el lactante, serán responsables de desarrollar respuestas de adaptación y características fenotípicas adecuadas al medio ambiente en el cual la descendencia predice que va a vivir. Sin embargo, la probabilidad de predecir con exactitud el efecto *a largo plazo* de una intervención es baja, y su evaluación aproximada requiere conocer diversos factores, como el *tipo de exposición*, el *periodo de tiempo* en el cual tiene lugar la exposición y su *duración*. En efecto, en muchos casos una simple intervención nutricional, incluso a un nivel de dosis efectiva bajo, puede tener un efecto exponencial a largo plazo mayor de lo esperado cuando se realiza sobre un sistema en desarrollo *(feto, recién nacido o lactante)*. No obstante, los efectos de la *programación precoz*

pueden minimizarse por el tiempo de exposición a numerosos factores a lo largo de la vida, situación que, junto a la reducción de la plasticidad metabólica y el aumento de la diferenciación celular, explicarían la disminución del potencial de la programación metabólica conforme las células y el organismo van envejeciendo.

IMPORTANCIA DE LA NUTRICIÓN DURANTE LOS PRIMEROS 1.000 DÍAS DE VIDA

El periodo de los primeros 1.000 días de vida abarca desde la concepción hasta cumplir los dos años de edad, y se caracteriza por ser la ventana más crítica del crecimiento y desarrollo humano dada su naturaleza extremadamente dinámica. Es, en consecuencia, un momento clave para controlar todos aquellos factores o interacciones (*exposición a sustancias tóxicas, infecciones, estilos de vida inadecuados, estrés psicológico, nivel socioeconómico o cultural o malos hábitos alimentarios)* que puedan predisponer al individuo a padecer determinadas enfermedades durante la niñez, adolescencia o vida adulta.

Si bien es preciso realizar una valoración conjunta de todos los factores mencionados, existe un especial interés en cómo la alimentación durante estos primeros 1.000 días *(nutrición de la madre durante el embarazo, lactancia y alimentación complementaria)* puede causar o acelerar cambios a corto y largo plazo sobre diferentes estructuras y funciones del organismo humano que predisponen a padecer futuras patologías. Este interés ha provocado la aparición del término *nutrition programming* (programación mediada por la nutrición), bajo el cual se estudian todos aquellos mecanismos y efectos que la nutrición tiene, durante los primeros años de vida, sobre el crecimiento y desarrollo corporal del niño, permitiendo establecer posibles estrategias de prevención sobre futuras enfermedades en la vida adulta.

Un aspecto importante para conocer el papel de la nutrición en la salud reside en comprender las múltiples interacciones entre los nutrientes y el genoma (**genómica nutricional**), proteínas y metabolitos (**nutrigenómica**), así como la influencia de estos cambios genéticos sobre la utilización y metabolismo de los nutrientes y sobre la tolerancia a los alimentos (**nutrigenética**). No obstante, como hemos referido anteriormente, el efecto de la nutrición sobre la regulación génica, proteómica o metabolómica va a depender igualmente de la naturaleza y duración de la exposición a los nutrientes, así como de los efectos derivados de interacciones más complejas dependientes del tiempo. Con la consideración de todos estos factores, se puede obtener una valiosa información sobre las consecuencias de la intervención nutricional basada en *un único nutriente* o en *múltiples nutrientes*, la influencia del tiempo de exposición y los resultados de acumulación, así como la identificación de los *periodos críticos para cada nutriente*. Este conocimiento nos permitirá, en definitiva, planificar de forma adecuada intervenciones o tratamientos nutricionales en el contexto de predisposición a enfermedades crónicas relacionadas con la dieta.

Programación nutricional del crecimiento y de la composición corporal

La correcta nutrición durante los periodos pre y posnatal es clave para un óptimo desarrollo del feto, peso adecuado al nacimiento y un patrón de crecimiento saludable

del bebé hasta la edad de dos años. La consecución de estos objetivos es primordial para alcanzar un peso y estatura adecuados en la edad adulta, presentar un óptimo rendimiento escolar y reducir el riesgo de sufrir ENT como la *obesidad, enfermedades cardiovasculares, diabetes, hipertensión o síndrome metabólico.*

El peso materno se ha consolidado como un factor importante para la adiposidad del recién nacido y el posterior riesgo de sufrir obesidad a lo largo de su vida. Los niños nacidos con bajo peso, desarrollados bajo un ambiente materno de privación nutricional, desarrollan durante su gestación un "fenotipo de ahorro" funcional que preservan el crecimiento y desarrollo de órganos esenciales a expensas de otros órganos. No obstante, durante los primeros años de vida posnatal, experimentan un mecanismo de compensación en el crecimiento (*catch-up*) que se traduce en un exceso de peso, menor tolerancia a la glucosa, mayor resistencia a la insulina y a la leptina (señal supresora del apetito) y mayor deposición de grasa, factores que predisponen a la obesidad en la vida adulta. Por otro lado, la obesidad materna, así como el propio embarazo, contribuyen a un mayor estado inflamatorio y mayor resistencia a la insulina y circulación de lípidos, lo que puede resultar en una hiperinsulinemia fetal que conduce a un crecimiento fetal excesivo, recién nacidos con sobrepeso y aumento de la adiposidad. Estas situaciones se perpetúan durante el crecimiento del niño dando lugar en la adolescencia a un peso elevado.

El tipo de alimentación (*lactancia materna versus fórmula infantil*) que recibe el niño en su primer año de vida juega un papel clave en la programación del crecimiento y de la composición corporal. La lactancia materna se asocia con un bajo riesgo de sobrepeso y obesidad a largo plazo, principalmente por los bajos niveles de proteínas presentes en su composición en comparación con los existentes en las fórmulas infantiles. En este sentido, los resultados obtenidos del estudio CHOP (*The EU Childhood Obesity Programme*) ponen de manifiesto que aquellos niños alimentados con una fórmula infantil baja en proteínas (fórmula de inicio: 1,7 g prot/100 kcal; fórmula de continuación: 2,2 g prot/100 kcal) tienen menor puntuación *Z-score* en el peso para la talla a los dos años y menor prevalencia de obesidad a los seis años en comparación con los niños alimentados con fórmulas con una concentración más alta de proteínas (2,9 g prot/100 kcal, 4,4 g prot/100 kcal), sin observarse diferencias respecto a los niños alimentados con leche materna. Estos resultados dieron lugar a un cambio muy importante de regulación de la EFSA (*European Food Safety Authority*) sobre el contenido de proteínas en las fórmulas infantiles vigente en la actualidad, no debiendo superar la concentración de 1,8 g prot/100 kcal. Asimismo, el uso de fórmulas infantiles con una concentración óptima de proteínas, junto con la introducción de la alimentación complementaria entre los 4-6 meses de edad, aseguran que el rebote adiposo [incremento del índice de masa corporal (IMC)] en el niño se produzca en torno a los 5-7 años, y no a edades más tempranas, evitándose así el rápido incremento de peso y grasa corporal en las primeras etapas de la vida, y el consiguiente aumento del riesgo de obesidad y síndrome metabólico en edades más avanzadas.

Sin embargo, existe gran discrepancia a la hora de establecer si es el peso al nacimiento o bien es la ganancia rápida de peso en la infancia precoz el factor más determinante para el desarrollo de obesidad en la edad adulta. Los hallazgos obtenidos

hasta el momento sugieren que ambos factores, junto a la genética del individuo y la presencia de hábitos familiares obesogénicos, deben tenerse en cuenta a la hora de programar estrategias nutricionales durante los primeros 1.000 días de vida, ya que el proceso de *catch-up* puede darse incluso en aquellos bebés nacidos dentro del rango de peso normal.

Programación nutricional del desarrollo cerebral y la conducta

El cerebro humano se desarrolla de forma intensa desde el tercer trimestre de la gestación hasta la edad de dos años; así pues, cualquier insulto o estímulo acontecido durante este periodo puede ocasionar graves efectos a corto y largo plazo sobre la estructura y funcionalidad del cerebro. Existe una gran evidencia del papel clave de la nutrición prenatal y posnatal sobre el correcto desarrollo morfológico, neuroquímico y neurofisiológico del cerebro. Durante el embarazo, y muy especialmente en el tercer trimestre de gestación, el déficit aislado o conjunto en ciertos nutrientes y el estado metabólico de la madre ejercen un papel clave sobre la programación del circuito neural que regula el neurodesarrollo y comportamiento del niño a largo plazo (Tabla I). De entre estos nutrientes, numerosos estudios se han centrado en el papel de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL), especialmente los ácidos grasos docosahexaenoico (DHA) y araquidónico (ARA), durante el embarazo y los primeros meses de la vida sobre el neurodesarrollo del niño. En ese sentido, se ha comprobado que la suplementación con DHA y ARA mejora el desarrollo cognitivo tanto en prematuros como en recién nacidos a término, aunque el efecto es más pronunciado en niños malnutridos y en prematuros. Se ha comprobado que la alimentación de los niños con fórmulas infantiles suplementadas con DHA y ARA durante el primer año de vida determina cambios en la estructura, función y metabolismo cerebral a los nueve años de edad. También se ha demostrado que la suplementación con AGPI-CL n-3 en la vida precoz es efectiva para mejorar problemas de conducta en los niños con déficit de atención/hiperactividad. Asimismo, la suplementación prenatal equilibrada con AGPI-CL (DHA/ARA), y los polimorfismos de las desaturasas que intervienen en su síntesis, parecen ejercer un efecto de programación a largo plazo sobre el metabolismo de los AGPI-CL en la descendencia. Esta variabilidad genética podría ser una de las principales causas por las que la suplementación perinatal con DHA no haya aportado evidencia científica de su efecto sobre la conducta y el neurodesarrollo del niño.

La obesidad de la madre gestante, junto con la presencia de otras patologías metabólicas como la diabetes gestacional, pueden suponer un riesgo negativo para el desarrollo del cerebro fetal, al verse afectada la transferencia transplacentaria de nutrientes, principalmente la de ácidos grasos esenciales, hierro o ácido fólico. Dicha alteración en el cerebro fetal puede traducirse a largo plazo en un incremento en el riesgo de desarrollo de trastornos de conducta, déficits cognitivos (*fallos en el lenguaje, en la actividad motora, alteraciones de atención*), alteraciones de la conducta alimentaria y trastornos psicóticos en edad adulta. En el periodo posnatal, la programación del desarrollo cerebral y de la conducta vendrá determinada por el tipo y la calidad de nutrientes que reciba el niño, de tal forma que tanto la malnutrición

TABLA I. Papel de los nutrientes sobre el neurodesarrollo y función cerebral, y consecuencias a corto y largo plazo de su déficit y/o exceso.

Nutriente	Función específica sobre el desarrollo y función cerebral	Consecuencias déficit/exceso pre/posnatal en desarrollo cerebral y conducta en niños
Proteínas/ Energía	Crecimiento cerebral y macroestructura del cerebro	- Retraso en las funciones motoras y cognitivas - Menor coeficiente intelectual - Déficit de atención - Trastornos de aprendizaje y memoria
Lípidos		
AGPI-CL omega 3		
DHA	Fluidez y flexibilidad de las membranas; neurogénesis; migración y transmisión neuronal; señalización neuronal	- Anormalidades neuroanatómicas relacionadas con déficit en la corticogénesis perinatal - Déficit en arborización neuronal - Desarrollo neuronal anormal en el hipocampo - Alteraciones en los sistemas de señalización dopaminérgicos y serotoninérgicos - Retraso en las funciones motoras y de aprendizaje - Menor agudeza visual - Mayor riesgo de TDAH, ansiedad, depresión y conductas agresivas
EPA	Función neuroprotectora: actividad antioxidante y regulación de los procesos antiinflamatorios	- Mayor riesgo de depresión y TDAH - Menor coeficiente intelectual
AGPI-CL omega 6		
ARA	Papel clave en el desarrollo cerebral y del sistema nervioso central; división y señalización celular; plasticidad del hipocampo; protección frente a estrés oxidativo	- Alteración metabolismo lipídico y energético, así como de las membranas celulares, en el cerebro - Defectos en la plasticidad sináptica a nivel del hipocampo - Menor respuesta cerebral a eventos sensoriales, cognitivos o motrices - Menor inteligencia, memoria, capacidad de aprendizaje y agudeza visual
Azúcares		
Glucosa	Fuente de energía; síntesis de neurotransmisores, neuromoduladores y componentes estructurales; producción de ATP; manejo del estrés oxidativo	- Déficit cognitivo por exposición pre o posnatal precoz a carbohidratos refinados - Dietas ricas en carbohidratos refinados se asocian con déficits cognitivos a largo plazo, particularmente relacionados con la función del hipocampo

.../...

TABLA I. *(Continuación)* Papel de los nutrientes sobre el neurodesarrollo y función cerebral, y consecuencias a corto y largo plazo de su déficit y/o exceso.

Nutriente	Función específica sobre el desarrollo y función cerebral	Consecuencias déficit/exceso pre/posnatal en desarrollo cerebral y conducta en niños
Minerales		
Hierro	Neurogénesis; morfología de las neuronas; plasticidad sináptica; mielinización y síntesis de neurotransmisores	- Menor desarrollo motor - Menor coeficiente intelectual - Dificultades en los procesos de memoria y aprendizaje - Problemas de atención sostenida
Zinc	Expresión génica; división celular y desarrollo del sistema nervioso central	- Declive de la función cognitiva y motora - Problemas conductuales
Yodo	Síntesis de hormonas tiroideas implicadas en metabolismo y desarrollo cerebral	- Cretinismo neurológico (déficit mental) - Déficit cognitivo y motor - Menor coeficiente intelectual y habilidad de lectura
Vitaminas		
Vitamina A	Función como factor de transcripción nuclear esteroideo sobre la diferenciación neural y neuromodulación	- Déficit de memoria
Ácido fólico (B_9)	Síntesis de mielina; proliferación y reparación celular; crecimiento cerebral fetal	- Defectos del tubo neural - Menor rendimiento mental (memoria, razonamiento, atención, desarrollo visuo-espacial y habilidades verbales) - Problemas de externalización, internalización y emocionales
Tiamina (B_1)	Conducción nerviosa y síntesis de acetilcolina	- Déficit cognitivo
Piroxina (B_6)	Síntesis de neurotransmisores: serotonina y noradrenalina	- Autismo - Neuropatía periférica
Cobalamina (B_{12})	Metabolismo de ácidos grasos; mantenimiento de la mielinización periaxonal	- Defectos tubo neural - Déficit cognitivo - Menor inteligencia, memoria y función del lóbulo frontal
Vitamina D	Función desconocida pero presencia de metabolitos y enzimas implicadas en su conversión en el cerebro	- Alto riesgo de desórdenes neurológicos y problemas psiquiátricos

ACPI-CL: ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga; AA: ácido araquidónico; DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

como la obesidad infantil pueden causar cambios neurofisiológicos que predisponen a problemas de externalización, déficit cognitivo, ansiedad, dificultad para la resolución de problemas, menor capacidad verbal, alteraciones en el desarrollo psicomotor y falta de control de la impulsividad dirigida por las emociones. Promover la lactancia materna exclusiva, y la correcta introducción de la alimentación complementaria, emergen como estrategias para favorecer el óptimo neurodesarrollo del niño a corto, medio y largo plazo. Esto se debe, en parte, al alto contenido en la leche materna de AGPI-CL, colesterol, hormonas y factores de crecimiento que promueven el desarrollo de la sustancia blanca, lo que determina una mayor puntuación en los test cognitivos y de coeficiente intelectual en edades más avanzadas respecto a aquellos que reciben fórmulas infantiles.

Programación nutricional de la microbiota intestinal

El establecimiento de la microbiota intestinal se caracteriza por ser un proceso altamente dinámico durante el cual *la nutrición, el tipo de parto, el microbioma de la leche materna o la exposición a fármacos y antibióticos* provocan continuos cambios en la composición de las comunidades microbianas, aumentando de forma gradual la diversidad filogenética, hasta llegar a ser similar a la microbiota presente en el adulto. A lo largo de este proceso, el microbioma pasa de estar constituido, durante el desarrollo del feto por bacterias no patógenas de la placenta (*Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteriodetes*, *Fusobacteria* y *Tenericutes*) a una microbiota donde primero predominan bacterias anaerobias facultativas (*Enterobacteria, Streptococci* y *Staphycocci*), que generan el ambiente necesario para la posterior colonización por bacterias aerobias estrictas *(Bifidobacteria, Bacteroides* y *Clostridia)* al final del primer año de vida. No obstante, la influencia de los factores referidos anteriormente puede provocar fluctuaciones en la homeostasis de la microbiota intestinal (*disbiosis*) responsables de la aparición de enfermedades en edades posteriores: *enterocolitis necrotizante, eczema, asma, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome del intestino irritable, obesidad, diabetes o autismo*. Además, la correcta estructura y función de la microbiota intestinal durante los primeros 1.000 días parece tener una gran influencia sobre el neurodesarrollo infantil mediante el denominado eje *microbiota intestinal-cerebro.*

En los últimos años existe un gran interés en estudiar el papel de la alimentación en los cambios y establecimiento de la microbiota intestinal durante la infancia temprana. La leche materna se considera el alimento ideal para alcanzar una composición y funcionalidad de la microbiota intestinal saludable (predominante en *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*), a diferencia de las poblaciones asociadas a la alimentación con fórmulas infantiles (*Bacteroides, Clostridium, Streptococcus, Enterobacteria* y *Veillonella*). Es por ello que las fórmulas infantiles se están suplementando con prebióticos, probióticos, o ambos de forma conjunta (simbióticos), lo que parece permitir el desarrollo de una microbiota muy parecida a la obtenida con la leche materna y los consecuentes efectos beneficiosos a la hora de prevenir o tratar las enfermedades referidas.

Finalmente, numerosos estudios se han centrado en determinar la asociación entre la obesidad y la estructura y composición de la microbiota intestinal. Así, las madres

obesas o con una ganancia de peso excesiva durante el embarazo transmiten una *microbiota obesogénica* a su descendencia, caracterizada por un alto ratio *Firmucutes/ Bacteriodetes* y una elevada presencia de *Bacteriodetes fragilis*, que los hace más susceptibles de padecer obesidad en edades adultas. Esta *microbiota obesogénica* sería responsable de una diferente metabolización de los nutrientes, incrementando la absorción de calorías de la dieta y la cantidad de energía disponible para el individuo, lo que contribuiría a la acumulación excesiva de grasa y el consiguiente mayor riesgo de obesidad. La exposición a antibióticos durante el embarazo y los primeros años de vida también se relaciona con un exceso de adiposidad, ya que interfiere en el correcto establecimiento de la microbiota intestinal. En definitiva, la estrategia de optimizar la alimentación durante los primeros 1.000 días de vida y así favorecer un ambiente microbiano intestinal beneficioso, se considera relevante para alcanzar el objetivo de reducir el sobrepeso/obesidad de la población adulta.

Programación nutricional del sistema inmune

Los primeros 1.000 días de vida son un periodo con un alto riesgo de infecciones, debido a que el sistema inmune del bebé no es completamente funcional y no dispone de los mecanismos de defensa apropiados para hacer frente al paso de un ambiente aparentemente estéril a otro donde se ve expuesto a numerosos patógenos. Desde el punto de vista inmunológico, el embarazo es un proceso paradójico, ya que cohabitan en el cuerpo de la madre dos sistemas de defensa de dos individuos diferentes; para evitar rechazo, es necesario que el sistema inmune de la madre sea regulado y el del feto inmaduro, recibiendo este protección por diferentes barreras mecánicas *(placenta, saco vitelino y moco cervical)* o por la transferencia materna de anticuerpos a través de la placenta. La maduración del sistema inmune comienza desde el mismo momento del paso por el canal del parto, al recibir el sistema inmune del recién nacido los estímulos procedentes de las bacterias presentes en la vagina materna. Desde los primeros meses hasta la edad de dos años, el sistema inmune sufre numerosos cambios, encaminados a permitir una respuesta eficiente al entrar en contracto con estímulos antigénicos y preparar la memoria inmunológica frente a la infección. Durante esta maduración del sistema inmune, la nutrición, y en especial la lactancia materna, cumplen un papel clave como modulador y promotor del óptimo desarrollo del sistema inmune del bebé. A través de la leche materna, el recién nacido recibe los factores inmunomoduladores necesarios para la programación del sistema inmune y de la microbiota intestinal, protegiéndolo frente a desórdenes inmunológicos a largo plazo. La introducción de fórmula infantil y alimentos sólidos expone al bebé a nuevos antígenos ligados a los alimentos que van a afectar a la flora intestinal, si bien estos mismos nutrientes son responsables, por ellos mismos, de modular la maduración del sistema inmune y de las respuestas inmunológicas. De esta forma, la nutrición durante los primeros 1.000 días de vida va a afectar a la inmunocompetencia a largo plazo, la habilidad para desarrollar una respuesta inmune adecuada frente a las infecciones, la capacidad de desarrollar respuestas tolerogénicas frente a antígenos propios y externos, y al desarrollo de alteraciones inmunológicas.

NUTRICIÓN MATERNO-FETAL

Junto con la lactancia, el embarazo constituye un periodo de gran demanda nutricional en la vida de la mujer, al tener que cubrir no solo sus necesidades de nutrientes, sino igualmente las del feto en crecimiento, garantizando en todo momento la salud de ambos. Sin embargo, es importante puntualizar que los buenos hábitos alimentarios y estilos de vida saludables deben instaurarse desde el periodo preconcepcional, ya que una mala situación nutricional o restricciones dietéticas no fundamentadas se asocian con infertilidad, aborto, retraso del crecimiento intrauterino y bajo peso neonatal.

El embarazo es un proceso de adaptación fisiológica en el cual se producen cambios hormonales que dirigen los nutrientes hacia la placenta para favorecer su transferencia al feto y promover su crecimiento y desarrollo adecuados. Los requerimientos nutricionales difieren durante las distintas etapas de la gestación; así, durante el primer trimestre de embarazo las necesidades calóricas apenas varían, pero se debe asegurar un aporte de nutrientes de buena calidad para evitar alteraciones irreversibles en el feto. Por el contrario, la demanda de energía y nutrientes incrementa durante el segundo y tercer trimestre, para asegurar el crecimiento del feto y permitir el establecimiento de depósitos de grasa en la madre destinados a garantizar la lactancia materna.

Recomendaciones nutricionales actuales

- Durante el embarazo se requiere una mayor ingesta de **agua** que favorezca el incremento del volumen plasmático, la formación del líquido amniótico y el crecimiento del feto. Las cantidades de ingesta recomendadas oscilan entre los 2-2,5 L/día durante el primer trimestre y los 3 L/día durante el segundo y tercer trimestres de embarazo.
- En cuanto a la **energía**, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un extra diario de 300 kcal durante todo el embarazo; en España, esta recomendación se establece en un extra de 250 kcal/día a partir de la segunda mitad de la gestación, si bien estas recomendaciones deben individualizarse en función del peso previo de la embarazada.
- Las **proteínas** se necesitan para cubrir las necesidades del crecimiento fetal, de la placenta y de los tejidos maternos, estableciéndose como adecuado un consumo que no exceda el 25% de la energía total.
- La ingesta de **hidratos de carbono** debe aportar el 50-55% de la energía total durante el embarazo, manteniéndose en todo momento la glucemia materna bajo valores normales dado el efecto diabetógeno propio del embarazo.
- Debe asegurarse una ingesta óptima de **lípidos**, especialmente DHA y ARA, para favorecer el crecimiento del feto y obtener el máximo potencial de desarrollo neurológico del niño. En este sentido, la EFSA y la OMS recomiendan un consumo de omega 3 de 300 mg/día, de los cuales 200 mg/día deben corresponder a DHA.
- El aporte de **minerales** y **vitaminas** debe cumplir, o exceder en el caso de aquellos nutrientes claves, las recomendaciones diarias establecidas para la población general en función de la edad (Tabla II).

TABLA II. Ingestas recomendadas de minerales y vitaminas durante la gestación. Consecuencias para los hijos de la deficiencia materna durante el embarazo.

	Mujer			
	20-39 años	40-49 años	Gestación (2ª mitad)	Efectos deficiencia durante el embarazo
Minerales				
Hierro (mg/día)	18	18	25-60 (100-120 si hay déficit previo)	- Bajo peso al nacer, prematuridad, aumento de la mortalidad perinatal - Menor rendimiento cognitivo y desarrollo físico de los recién nacidos
Calcio (mg/día)	900	900	1.000	- Preeclampsia (hipertensión)
Yodo (µg/día)	150	150	175	- Cretinismo, aborto, anomalías fetales y sordera profunda
Zinc (mg/día)	7	7	10-20	- Retraso en el crecimiento intrauterino y parto prematuro - Malformaciones congénitas en casos de déficit importante - Alteraciones en la conducta y capacidad de aprendizaje del niño
Vitaminas				
Vitamina B_6 (mg/día)	1,2	1,2	1,5 (máximo 1,9)	- Baja puntuación Apgar - Menor peso al nacer - Alta incidencia de preeclampsia
Ácido fólico (µg/día)	300	300	500	- Defectos del tubo neural - Aborto espontáneo - Desprendimiento prematuro de la placenta - Preeclampsia
Vitamina B_{12} (µg/día)	2	2	2,2	- Factor de riesgo para defectos del tubo neural
Vitamina A (µg/día)	600	600	700	- Aumento mortalidad materna - Bajo peso neonatal y parto prematuro - Preeclampsia
Vitamina C (mg/día)	60	60	80	- Preeclampsia - Crecimiento intrauterino retardado - Rotura prematura de membranas
Vitamina D (µg/día)	5	5	10	- Retraso del crecimiento intrauterino - Raquitismo - Mayor riesgo de hipocalcemia en el neonato
Vitamina E (mg/día)	12	12	15	- Menor crecimiento fetal - Preeclampsia - Rotura prematura de membranas

Tomado de: Ingestas dietéticas de referencia para la población española. FESNAD (Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética), 2010.

- Por último, se recomienda una ingesta de **fibra** de 35 g/día con la finalidad de prevenir el exceso de aumento de peso, reducir el riesgo de preeclampsia, intolerancia a la glucosa o estreñimiento.

Estas recomendaciones deben alcanzarse con una dieta sana y equilibrada, recurriéndose al uso de suplementos alimenticios solamente en aquellas mujeres gestantes que, por diversos motivos, no obtienen el 100% de los requerimientos a través de la alimentación. Estos suplementos generalmente hacen frente al déficit en el consumo de DHA, hierro, zinc, yodo, ácido fólico y vitamina D durante el embarazo. Evidentemente, el uso de complementos alimenticios no debe sustituir a una dieta equilibrada ni alimentos convencionales, ni tampoco deben ser considerados como medicamentos destinados a tratar o curar enfermedades. Asimismo, su uso no debe suponer un exceso en la ingesta del nutriente en cuestión, controlándose en todo momento las posibles interacciones que se puedan establecer entre los distintos suplementos.

NUTRICIÓN DEL RECIÉN NACIDO Y LACTANTE

Lactancia materna

Se recomienda la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de vida, y en combinación con la alimentación complementaria, hasta los dos años de edad. Desde el punto de vista nutricional, la leche materna aporta los nutrientes necesarios para el crecimiento y desarrollo del lactante en cantidades adecuadas a sus requerimientos, y de forma adaptada a su capacidad de absorción y metabolización. Asimismo, la leche materna se considera como *un alimento vivo* que hace difícil imitar su composición, ya que no solo aporta diferentes tipos de células inmunocompetentes, factores de crecimiento, hormonas y bacterias, sino que su composición varía a lo largo del día, según la dieta de la madre o la edad gestacional del recién nacido. Así, la leche materna producida en los primeros días (*calostro*) es una combinación de anticuerpos rica en proteínas y carbohidratos, cuya composición varía hacia una *leche de transición* rica en grasa y azúcar, pero baja en inmunoglobulinas y proteínas, que prepara el intestino, sistema digestivo y riñones del recién nacido a una *leche madura.* Esta se empieza a producir a las 3-4 semanas del nacimiento, y proporciona al recién nacido energía en cantidades de 65-70 kcal/100 ml, un aporte proteico de 0,9 g/100 ml, 6,7 g/ml de carbohidratos y grasas en una cantidad de 3,5 g/ml. Precisamente estas grasas son el componente crítico de la leche materna al suministrar la energía y nutrientes necesarios para el desarrollo del sistema nervioso del recién nacido, especialmente DHA (0,32 ± 0,22%, rango 0,06-1,4%). Todo ello hace que la leche materna tenga múltiples beneficios para la salud a corto y largo plazo, tanto para el bebé como para la madre: *reducción de trastornos e infecciones gastrointestinales y del tracto respiratorio, enfermedades atópicas, mejor desarrollo neurológico y menor riesgo de padecer alergias, obesidad, diabetes, leucemia infantil y síndrome metabólico.*

Fórmulas infantiles

A pesar de los beneficios comentados de la leche materna, el uso de fórmulas infantiles está en continua expansión, siendo además recomendable en aquellos casos

de problemas de salud de la madre o del recién nacido, uso de ciertos medicamentos por parte de la madre, o decisión personal de no amamantar. En consecuencia, los esfuerzos en investigación se han centrado en aproximar la composición de las leches para lactantes al patrón nutricional de la leche materna. Gracias a ello, se dispone en el mercado de fórmulas infantiles de inicio y continuación formuladas de acuerdo a normas del *Códex Alimentarius, ESPGHAN* (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition)* y la *Academia Americana de Pediatría*, así como fórmulas infantiles enriquecidas con diversos compuestos bioactivos presentes en la leche materna, principalmente DHA y ARA, componentes de la membrana del glóbulo graso de la leche, gangliósidos, nucleótidos, osteopontina y pre/probióticos. Las directrices referentes a la composición de las fórmulas infantiles hacen especial énfasis en ajustar su aporte de energía, grasas y proteínas, puesto que su exceso predispone al lactante a sufrir obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o esclerosis renal en edades más avanzadas. No obstante, esta mayor similitud en cuanto a composición no hace de la leche artificial un método de alimentación superior a la leche materna, ya que es inalcanzable conseguir *la naturaleza viva* de esta última en su composición. Asimismo, es necesario mencionar que los estándares de calidad y seguridad para las fórmulas infantiles no son universales, y no todas pueden considerarse iguales. A pesar de las estrictas medidas implementadas actualmente para garantizar fórmulas infantiles nutritivas y de calidad para el bebé, puede producirse la retirada del producto cuando se detectan variaciones en el contenido de nutrientes por encima o por debajo de los rangos objetivos, a pesar de que no exista riesgo apreciable para el lactante. Finalmente, la preparación del producto no está exenta de riesgos, recomendándose unas estrictas normas de higiene que eviten la aparición de infecciones y trastornos digestivos, la correcta dilución de la leche en polvo (la menor dilución de la fórmula disminuye el aporte de nutrientes y puede causar deshidratación hipertónica), y no usar para su preparación agua de alta mineralización, altos niveles de nitritos o no higienizada.

Alimentación complementaria

La alimentación complementaria (AC) define *"el proceso que comienza cuando la leche materna ya no es suficiente para satisfacer los requerimientos nutricionales de los bebés y se necesita el aporte conjunto de otros alimentos y líquidos"*. El momento de la introducción de alimentos complementarios supone un proceso de gran importancia no solo para el crecimiento y desarrollo del niño, sino igualmente para establecer sus preferencias alimentarias, la progresiva adquisición de autonomía, su interacción con la familia e incorporación a las tradiciones de su entorno social y cultural. Las recomendaciones dadas por la ESPGHAN fijan las ingestas diarias recomendadas en macro y micronutrientes (Tabla III), así como la edad de introducción de los alimentos complementarios, la cual no debe ser antes de los cuatro meses y no más tarde de los seis meses. Además de la edad, el método de introducción de la AC ha evolucionado desde unos esquemas rígidos con calendarios de edad para cada grupo de alimentos, a una mayor flexibilidad tanto en la edad de introducción como en la forma de administración (purés, papillas con cuchara o destete dirigido por el bebé). Igualmente, este documento pone especial énfasis en la necesidad de ofrecer

TABLA III. Recomendaciones actuales para los requerimientos de nutrientes durante la alimentación complementaria.

	Ingesta diaria recomendada
Energía	6-8 meses: 615 kcal/día 9-11 meses: 686 kcal/día 12-23 meses: 894 kcal/día
Agua	0,8 L/día
Proteínas	1,1 g/kg/día (10% de la ingesta total de energía)
Carbohidratos	45-60% de la ingesta total de energía
Fibra	10 g/día
Grasas totales	30-45% de la ingesta total de energía (no < 25%)
Grasas saturadas	< 10% de la ingesta total de energía
AGPI-CL - Ácido linoleico - Ácido α-linolénico - DHA	250 mg/día 4,6 g/día 0,5 g/d 100 mg/día
Minerales - Hierro - Zinc	 11 mg/día 3 mg/día
Vitaminas - Vitamina A - Vitamina D - Vitamina K	 500 µg/día 10 µg/día 2,5 µg/día

AGPI-CL: ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga; DHA: ácido docosahexaenoico.
Tomado de: Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union: EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA J. 2013; 11(Suppl 10): 1-03.

al recién nacido alimentos con una amplia variedad de sabores y texturas, incluidos aquellos vegetales verdes de sabor amargo, y continuar con la leche materna junto a esta alimentación complementaria, retrasándose la incorporación de la leche entera de vaca hasta los 12 meses de edad. Los alimentos alergénicos deben introducirse a partir de los cuatro meses de edad y, en el caso de un alto riesgo de alergia, el niño debe comenzar a ingerir este tipo de alimentos entre los 4 y 11 meses de edad, siempre bajo la evaluación del pediatra. La edad para la introducción de alimentos ricos en gluten es similar, si bien debe evitarse el consumo de grandes cantidades de estos alimentos durante las primeras semanas después de su introducción y durante la infancia. Todos los niños deben recibir alimentos complementarios ricos en hierro (productos cárnicos y/o alimentos fortificados con hierro) y suplementos de vitamina D hasta la edad de 12 meses. Asimismo, es necesario evitar añadir azúcar o sal a los alimentos, así como el consumo de zumos de fruta o bebidas azucaradas. Por último, a pesar de que no se recomienda una dieta vegetariana en lactantes y niños de corta edad, si esta es la opción tomada por los padres debe realizarse siempre bajo supervisión médica o nutricional apropiada, con un aporte suficiente de leche

materna o fórmula (500 ml) y productos lácteos, e informando en todo momento a los padres de las graves consecuencias que puede sufrir el recién nacido al no seguir las recomendaciones sobre la suplementación de la dieta.

NUTRICIÓN DEL NIÑO PEQUEÑO

La edad de uno a dos años representa la fase de transición entre el crecimiento acelerado del lactante y el crecimiento estable de la edad escolar, y durante la cual se producen importantes cambios en el niño: madurez de órganos, sistemas y mecanismos fisiológicos, adquisición de funciones psicomotoras, apreciación de sabores y olores de los alimentos y un menor apetito al disminuir la tasa de crecimiento. Este periodo de tiempo constituye igualmente el momento adecuado para implementar en el niño pequeño unos hábitos de vida y de alimentación saludables, al interaccionar el *ambiente nutricional* familiar con influencias externas, como es la relación con compañeros y amigos, guardería y las tecnologías de la información y comunicación.

La distribución calórica en esta edad debe ser de un 50-55% de hidratos de carbono (< 10% refinados), un 30-35% de grasas (con equilibrio entre las grasas animales y vegetales) y un 15-20% de proteínas, el 50% de las cuales deberán ser de alto valor biológico de origen animal y vegetal. El total de calorías debe repartirse en tres comidas principales y dos ligeras, atendiendo siempre a una dieta variada y equilibrada basada en alimentos de gran calidad y presentados de forma atractiva: 1) **Desayuno** (20-25% del total de calorías, incluyendo media mañana), el cual debe contener un lácteo, cereales y preferiblemente una pieza de fruta fresca o en su defecto zumo natural. A media mañana se puede incorporar la ingesta de un bocadillo pequeño y/o una pieza de fruta y/o un lácteo. 2) **Comida** (35-40%), compuesta por hidratos de carbono, verduras, proteínas y fruta o lácteos de postre. La bebida debe ser el agua y el acompañamiento el pan. 3) **Merienda** (5-10%), a base de lácteos, fruta o zumos y bocadillos, y de forma ocasional galletas o dulces caseros. 4) **Cena** (25-30%), preparada teniendo en cuenta la comida principal, y que debe incluir un plato de verdura, pasta o arroz como aporte de hidratos de carbono, carne, pescado o huevos y fruta o postre lácteo. Se debe cocinar con poca grasa y consumirse a una hora no muy tardía para facilitar que el niño duerma bien.

Como hemos referido, la falta de apetito es una de las principales dificultades relacionadas con la alimentación a esta edad, recomendándose el cumplimiento de las comidas diarias, variar la presentación de los alimentos, presentarlos en porciones pequeñas o tener en cuenta las preferencias alimentarias del niño para estimular la ingesta de alimentos. No debe caerse en la permisividad y, con el tiempo, se deben reintroducir en la dieta diaria aquellos alimentos que causen rechazo. Además, es necesario tomar medidas para prevenir ciertas deficiencias de nutrientes en los niños de dos años que pueden causar efectos deletéreos sobre la salud a largo plazo. En efecto, la EFSA establece un importante riesgo de déficit en la ingesta de ácido α-linolénico, DHA, vitamina D, hierro y yodo. Es por ello que aconsejan el consumo de verduras y/u hortalizas diariamente, tanto en la comida como en la cena, en forma de purés, ensalada u otras preparaciones de fácil masticación. Asimismo, se recomienda aumentar el consumo de pescado hasta una ingesta de 3-4 veces a la semana, siendo el más

recomendable para este grupo de edad el pescado blanco. Dado que hay ciertos nutrientes cuyos requerimientos son difíciles de conseguir con una dieta normal, existe la posibilidad de recibirlos a través de alimentos suplementados, como por ejemplo leches suplementadas con vitamina D y hierro, o cereales con hierro y folato.

RESUMEN

Las enfermedades no transmisibles (ENT) constituyen la primera causa de mortalidad, morbilidad y discapacidad en nuestro medio, causando además un importante impacto económico al consumir una elevada cantidad de recursos sanitarios y sociales. Algunos de los factores que predisponen a sufrir este tipo de enfermedades son la hipertensión arterial, el exceso de peso, una ingesta energética excesiva o malos hábitos alimentarios por exceso o deficiencia de determinados nutrientes. Dado que todos estos factores guardan una estrecha relación con la nutrición y la alimentación, su impacto puede verse modificado al intervenir sobre los hábitos alimentarios. En efecto, no hay duda de que la nutrición es uno de los hábitos más relevantes para poder vivir una vida saludable, relevancia que cobra especial interés en los primeros 1.000 días de vida, dado el efecto programador que tienen determinados nutrientes y condiciones metabólicas asociadas sobre el crecimiento y composición corporal, desarrollo cerebral y conducta, establecimiento y funcionalidad de la microbiota intestinal y maduración del sistema inmune. Este capítulo recoge la importancia de mantener una alimentación saludable y equilibrada desde el mismo momento de la concepción hasta la edad de dos años, reflejando las recomendaciones actuales de nutrientes específicos para cada periodo, así como las deficiencias sobre las cuales se deben desarrollar planes o estrategias de salud específicos, aportando una visión integral necesaria para establecer unos hábitos saludables que redunden en beneficios para la salud posterior de la población infantil, juvenil y adulta.

BIBLIOGRAFÍA

- Anjos T, Altmäe S, Emmett P, Tiemeier H, Closa-Monasterolo R, Luque V, et al. Nutrition and neurodevelopment in children: focus on NUTRIMENTHE project. Eur J Nutr. 2013; 52 (Suppl 8): 1825-42.
- Ariza MC, De la Rosa Z, Gutiérrez MM, Puertas A. Alimentación materna y desarrollo fetal. Rev Latin Perinat. 2019; 22 (Suppl 2): 76-84.
- Barker DJ. The fetal and infant origins of disease. Eur J Clin Invest. 1995; 25 (Suppl 7): 457-63.
  Trabajo que dio origen al concepto de programación temprana de la salud del individuo y cuyos hallazgos pueden resumirse en: 1) la restricción de nutrientes o de oxígeno durante el desarrollo fetal cambia la posterior fisiología y estructura corporal; 2) el exceso de nutrientes tiene diferentes efectos en función del momento de la vida temprana en los cuales se producen; así, durante el último trimestre de gestación, esta condición conduce a un crecimiento desproporcionado, mientras que si tiene lugar durante la fase inicial del embarazo el resultado es un menor crecimiento; 3) el rápido crecimiento del bebé es más vulnerable al exceso de nutrientes; 4) la sobrenutrición fetal es consecuencia de unos malos hábitos alimentarios antes y durante el embarazo, afectando al transporte de nutrientes y su transferencia placentaria al feto.
- Calder P, Krauss-Etschmann S, De Jong E, Dupont C, Frick J, Frokiaer H, et al. Early nutrition and immunity–progress and perspectives. Br J Nutrition. 2006; 96 (Suppl 4): 774-90.

- Lepping RJ, Honea RA, Martin LE, Liao K, Choi IY, Lee P, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in the first year of life affects brain function, structure, and metabolism at age nine years. Dev Psychobiol. 2019; 61 (Suppl 1): 5-16.
  En este trabajo los investigadores muestran los resultados de un largo seguimiento de los niños participantes en el estudio DIAMOND (desde el nacimiento hasta los nueve años), que recibieron fórmulas infantiles con diferentes concentraciones de AGPI-CL. Los niños que recibieron fórmulas suplementadas con AGPI-CL en la proporción 0,64% DHA/0,64% ARA (1:1) muestran una mayor activación en el córtex cingulado anterior y en las regiones parietales a los nueve años de edad, una mayor conectividad entre las regiones prefrontal y parietal, y cambios en el volumen y la concentración de diferentes neuroquímicos respecto a los otros grupos de estudio. Los investigadores concluyen que la suplementación con AGPI-CL de las fórmulas infantiles determinaron efectos sobre la estructura, la función y las concentraciones neuroquímicas cerebrales en regiones asociadas con la atención (parietal) y la inhibición, así como productos neuroquímicos asociados con la integridad y señalización neuronal.
- Cerdó T, Ruiz A, Campoy C. Human gut microbiota and obesity during development. En: Gordeladze J (ed.). Adiposity-Omics and molecular understanding. IntechOpen; 2017. p. 365-85.
- Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler N, et al. Complementary Feeding: A position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 64 (Suppl 1): 119-32.
  Documento de posición realizado por la ESPGHAN sobre diferentes aspectos claves y recomendaciones que deben tenerse en cuenta en la alimentación complementaria en niños sanos, actualizando las recomendaciones dadas en 2008 e incorporando las medidas para la introducción del gluten y alimentos alergénicos. Además de dar información sobre el contenido óptimo de la alimentación complementaria, este documento evalúa la importancia del momento adecuado de introducción, métodos de alimentación y prácticas dietéticas específicas, a fin de asegurar en todo momento un aporte de nutrientes equilibrado y de calidad que permita el óptimo desarrollo del niño en esa edad y la prevención de enfermedades en edades más avanzadas.
- Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Gopalan S, Hernell O, et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005; 41 (Suppl 5): 584-99.
- Koletzko B, Bhutta ZA, Cai W, Cruchet S, El Guindi M, Fuchs GJ, et al. Compositional requirements of follow-up formula for use in infancy: recommendations of an international expert group coordinated by the Early Nutrition Academy. Ann Nutr Metab. 2013; 62 (Suppl 1): 44-54.
- Koletzko B, Brands B, Grote V, Kirchberg FF, Prell C, Rhezak P, et al. Long-term health impact of early nutrition: the power of programming. Ann Nutr Metab. 2017; 70 (Suppl 3): 161-9.

Nutrición en el niño en la edad preescolar y escolar 53

I. Ros Arnal, G. Botija Arcos

INTRODUCCIÓN

Una vez superados los 2-3 primeros años de vida, existen numerosos mitos y errores sobre la alimentación del niño. Mientras que en el lactante se tiende a dar una dieta natural y sin productos manufacturados, en la época preescolar y escolar entran en juego numerosos factores que pueden modificar esa tendencia a proporcionar alimentos naturales y adecuados. El establecer hábitos saludables desde edades tempranas de la vida es un medio de prevención y control a corto y largo plazo de enfermedades nutricionales crónicas.

Es, por tanto, muy importante establecer las necesidades y requerimientos de los niños por encima de los 2-3 años de edad, para asegurar un correcto crecimiento y desarrollo, pero también para establecer recomendaciones nutricionales y hábitos de alimentación saludables.

El acto de la comida debe ser utilizado durante esta etapa de la vida como un medio educativo para la adquisición de hábitos alimentarios que repercutirán en el comportamiento nutricional del futuro adulto. El objetivo de este capítulo es plantear de forma práctica las peculiaridades biológicas, las necesidades nutricionales y la promoción de hábitos saludables en estas edades.

CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS, PSICOLÓGICAS Y SOCIALES DE LA EDAD PREESCOLAR Y ESCOLAR

En esta fase se producen importantes cambios que, desde un punto de vista nutricional, afectan principalmente a tres esferas de desarrollo: somática, social y de actividad física.

Somático

El desarrollo es la conjunción del crecimiento y la maduración. Transcurridos los dos primeros años de la vida del niño correspondientes al periodo de crecimiento acelerado, se pasa a la etapa de crecimiento estable, que corresponde a la edad preescolar (3-5 años) y escolar (desde los seis años al comienzo de la pubertad). El crecimiento longitudinal en el preescolar es de 6-8 cm/año y el incremento ponderal de 2-3 kg anuales. En el escolar se retarda más el crecimiento longitudinal (5-6 cm/año) y la ganancia de peso es de 3-3,5 kg/año. Paralelamente continúa la maduración de órganos y sistemas. El desarrollo psicológico en los preescolares incluye la incorporación paulatina de habilidades motoras y del lenguaje; más tarde, durante la época escolar, maduran habilidades como la lectura, escritura, operaciones matemáticas y adquisición progresiva de conocimientos.

Social

La incorporación a la guardería y/o a la escuela conlleva, además de la independencia de los padres, la influencia de educadores y de otros niños en todos los ámbitos,

incluido el de la alimentación, especialmente en aquellos que se incorporan al comedor escolar. Esta es una época fundamental para inculcar hábitos adecuados de alimentación que prevengan problemas de salud en edades posteriores. Hoy en día muchos niños aprenden a comer en las guarderías y es en ellas donde prueban nuevos alimentos. En esta edad la televisión y las otras tecnologías de la información y la comunicación van adquiriendo una influencia cada vez mayor promoviendo el consumo de gran variedad de productos atractivos por su presentación (salsas, dulces, productos de bollería, etc.), pero de escaso o incluso negativo valor nutricional. Los niños mayores frecuentemente adoptan costumbres importadas de otros países, como las comidas en hamburgueserías, los *snacks* o un consumo importante de refrescos y zumos industriales.

Actividad física

Se incrementa de forma progresiva, aunque con una amplia variabilidad entre niños, siendo algunos muy activos frente a otros muy sedentarios, con gran dedicación a los ordenadores, videojuegos y a la televisión. Algunos escolares mayores desarrollan una actividad deportiva intensa (particularmente los que ejercitan gimnasia de competición y/o danza) que los hace vulnerables a la insuficiencia nutricional.

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES DEL NIÑO MAYOR

Los objetivos de la nutrición en el preescolar y escolar son: 1) asegurar su crecimiento y desarrollo, adecuándose a la actividad física, y 2) promover hábitos dietéticos saludables que prevengan el desarrollo de enfermedades nutricionales a corto y largo plazo.

La gran mayoría de las recomendaciones de macro y micronutrientes vienen determinadas por las publicaciones del *Food and Nutrition Board Institute of Medicine* de Estados Unidos, realizadas entre 1997 y 2011, que establece las ingestas dietéticas de referencia (*Dietary Reference Intakes* o DRIs).

Las recomendaciones vienen dadas como:

- **Requisitos medios estimados/EAR (*Estimated Average Requirement*).** Nivel diario estimado para cubrir los requerimientos de la mitad de los individuos sanos.
- **Ingesta dietética recomendada/RDA (*Recommended Dietary Allowance*).** El nivel medio diario de ingesta de nutrientes para cubrir las necesidades de casi todos los individuos sanos (98%).
- **Ingesta adecuada/AI (*Adequate Intake*).** Nivel diario recomendado de ingesta de nutrientes que se consideran adecuadas, basado en aproximaciones o estimaciones determinadas experimentalmente, en individuos aparentemente sanos. Se usan cuando no se pueden determinar las RDA.
- **Nivel superior de ingesta tolerable/UL (*Tolerable Upper Intake Level*).** Nivel superior medio diario de ingesta de nutrientes en la dieta que probablemente no aumente el riesgo de efectos perjudiciales en la salud en casi todos los individuos.
- **Rango de distribución aceptable de macronutrientes/AMDR (*Acceptable Macronutrient Distribution Ranges*).** Rango de ingesta de una fuente determinada de energía que se asocia con un riesgo reducido de enfermedades, a la vez que proporciona ingestas adecuadas de nutrientes esenciales.

Calorías diarias

El aporte de las calorías necesarias para promover un correcto desarrollo, evitando tanto la desnutrición como la obesidad, se debe ajustar de forma individual al tamaño corporal y al nivel de actividad física.

Para calcular las calorías diarias necesarias en la dieta del niño sano se realiza el cálculo del gasto energético total diario. Este gasto incluye el gasto energético basal, el gasto asociado a la absorción de alimentos, el gasto energético por actividad física y el gasto energético por crecimiento.

De manera general, las necesidades calóricas diarias han sido estimadas por dos organismos internacionales: el Comité de Nutrición de la Academia de Ciencias Americana, 2002 (Ingestas dietéticas de referencia –*Dietary Reference Intakes,* DRIs–) y también por la FAO/WHO/UNU, 2004 (*Food and Agriculture Organization/World Health Organitation/United Nations University*) y revisadas en 2010 (Tabla I).

En estas recomendaciones, el gasto calórico ha sido determinado mediante el estudio del agua doblemente marcada, que mide el gasto, mediante la tasa de eliminación de dos diferentes marcaciones de agua administradas al individuo. A este dato se añade el gasto asociado al crecimiento, que a estas edades es muy bajo y supone únicamente entre 8 y 32 kcal/día. En las DRIs se exponen las ecuaciones de predicción en función del coeficiente de actividad física. Los últimos datos sugieren que las recomendaciones podrían sobreestimar las necesidades calóricas del niño preescolar, por lo que las recomendaciones calóricas deben ser siempre individualizadas.

El cálculo del gasto energético basal se puede realizar de manera indirecta mediante calorimetría, y si no se dispone de ella, mediante el uso de fórmulas matemáticas, que tienen en cuenta la edad, el sexo, el peso y la talla. Las más extendidas son publicadas por Schofield, desarrolladas en 1985 mediante el análisis de datos de más de 7.000 personas. El cálculo de este gasto energético puede realizarse mediante la herramienta *on-line* de la Sociedad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, accesible de manera gratuita (https://www.seghnp.org/nutricional/).

De forma general conviene resaltar que el mejor indicador de un adecuado aporte calórico es una adecuada progresión pondoestatural y nutricional, independientemente de la percepción paterna de que su hijo come de forma escasa. Por tanto, en nuestro medio, el cálculo del aporte calórico va a ser principalmente importante en el niño con patología, incluyendo el fallo de medro. En los niños sanos va a ser más importante la calidad de la caloría más que la cantidad, que se desarrolla en los siguientes apartados.

Relación calórica de los principios inmediatos

En la dieta tiene que existir una proporción entre los diferentes principios inmediatos administrados. En el niño escolar, los hidratos de carbono deben suponer entre un 50-60% de las calorías totales de la dieta, mientras que las proteínas deben suponer entre un 10-15%. Con respecto a las grasas, las recomendaciones se encuentran entre un 30-35% para niños de dos a tres años y un 25-35% de las calorías totales para niños mayores de tres años. En cuanto a la distribución diaria de la energía en las diversas comidas del día, es recomendable destinar el 25% de las calorías para el desayuno (incluyendo el almuerzo de media mañana, siempre que se mantenga la

TABLA I. Requerimientos energéticos diarios en el preescolar y escolar.

	DRI, 2002*				OMS, 2004**			
	Chicos		Chicas		Chicos		Chicas	
Edad (años)	kcal/kg/d	kcal/d (promedio edad; peso)	kcal/kg/d	kcal/d (promedio edad; peso)	kcal/kg/d	kcal/d (promedio edad; peso)	kcal/kg/d	kcal/d (promedio edad; peso)
3-8	82	1.740 (6 años; 20,7 kg)	80	1.640 (6 años; 20,2 kg)	75	1.467 (5-6 años; 19,7 kg)	72	1.330 (5-6 años; 18,6 kg)
9-13	63	2.280 (11 años; 35,9 kg)	56	2.070 (11 años; 37,2 kg)	63	2.340 (11-12 años; 37,5 kg)	55	2.150 (11-12 años; 39,5 kg)

*Cálculo:
- **Niños (3-8 años):** 88,5 – [61,9 × edad (años)] + CAF × [26,7 × peso (kg) + 903 × talla (m)] + 20 kcal
- **Niñas (3-8 años):** 135,3 – [30,8 × edad (años)] + CAF × [10 × peso (kg) + 934 × talla (m)] + 20 kcal
- **Niños (9-18 años):** 88,5 – [61,9 × edad (años)] + CAF × [26,7 × peso (kg) + 903 × talla (m)] + 25 kcal
- **Niñas (9-18 años):** 135,3 – [30,8 × edad (años)] + CAF × [10,0 × peso (kg) + 934 × talla (m)] + 25 kcal

GE: gasto energético; ED: energía depositada (9-18 años = 25 kcal/día); CAF: coeficiente de actividad física que se obtiene del nivel de actividad física (NAF): 1) sedentario (NAF ≥ 1,0 < 1,4) CAF = 1,0; 2) poco activo (NAF ≥ 1,4 < 1,6) CAF niños = 1,13 y niñas = 1,16; 3) activo (NAF ≥ 1,6 < 1,9) CAF niños = 1,26 y niñas = 1,31; 4) muy activo (NAF ≥ 1,9 < 2,5) CAF niños = 1,42 y niñas = 1,56.

**Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes (DRIs) 2002 (modificado); **OMS, 2004 (modificado).*

ingesta suficiente en la primera hora del día); del resto, el 30-35% de las calorías se consumirán en la comida, el 15-20% para la merienda y el 25% restante para la cena. En el momento actual han aparecido nuevas dietas en adultos que cuestionan estas pautas, como son las dietas bajas en carbohidratos o el ayuno prolongado. No existe ninguna evidencia en el momento actual para emplearlas en la alimentación del niño y su uso podría dar lugar a graves repercusiones sobre el niño en crecimiento, por lo que están actualmente desaconsejadas.

Proteínas

La ingesta recomendada de proteínas (RDA) se estima mediante el sumatorio de las proteínas necesarias para el crecimiento, calculado en función de la tasa de depósito de proteínas y la composición de aminoácidos del compartimiento proteico corporal total, y de los requerimientos necesarios para mantener el equilibrio corporal de nitrógeno.

La ingesta recomendada varía en función de la edad y del peso corporal. En general, entre los 4-10 años, los límites establecidos por las DRIs son de 0,76 g/kg (EAR) y 0,95 (RDA). Esta cifra recomendada de proteína podría estar infraestimada, pues se han encontrado en estudios realizados mediante la medición de la oxidación de la fenilalanina que las RDA deberían ser de 1,55 g/kg.

Pese a que no existe suficiente evidencia para establecer un rango máximo (UL) de ingesta proteica, el consumo de proteínas de la dieta en España en los niños tiende a ser muy alto, con un alto porcentaje de proteínas de origen animal. En la práctica clínica se recomienda como límite superior la cifra de 2-3 g/kg de proteína a estas edades, si bien es cierto que va a depender del aporte de kilocalorías de la dieta. El aporte de proteínas debería encontrarse en torno al 10-15% del volumen calórico total.

Es recomendable que la fuente alimentaria sea de origen animal (leche, huevo, carne, pescado) y vegetal al 50%, lo que implica controlar el aporte de proteínas animales. De manera práctica y simplificada, la leche aporta 3 g/100 cc, un huevo 15 gramos y la carne y el pescado, de media, 20 g/100 g de producto.

Las proteínas animales son de alto valor biológico, mientras que las vegetales son de bajo. Por ello es importante considerar el fenómeno de complementación proteica, por el cual la combinación de alimentos proteicos dentro de la misma comida puede compensar entre sí sus aminoácidos esenciales haciendo que las proteínas de esa comida incrementen su valor biológico. Por ejemplo, la combinación de cereales y frutos secos o de lentejas y arroz es muy beneficiosa.

Especial atención requieren el planteamiento de dietas de exclusión proteica (vegetarianas) en la infancia. Cuando se planteen, es importante recomendar la ingesta de productos lácteos, realizar comidas con complementación proteica e incorporar en las dietas alimentos vegetales con alto contenido proteico.

Lípidos

Las recomendaciones de la ingesta de lípidos en las fases precoces de la vida están cada vez menos restringidas, dado que se ha observado que dietas bajas en grasas pueden aumentar el riesgo de obesidad.

Las recomendaciones en el niño preescolar y escolar se basan en una transición entre la dieta rica en grasa de los primeros años de vida hacia una dieta más controlada en grasa en el adolescente. Esto supone que la recomendación va desde un rango del 30-35% de las calorías de la dieta para niños de dos a tres años, hasta un 25-35% de las calorías totales por encima de los cuatro años.

Mucho más importante que la cantidad resulta la calidad de las grasas que deben aportarse al niño, pues si bien es cierto que el aporte calórico es el mismo con cualquier grasa, su repercusión sobre la salud es bien diferente.

En general, se recomienda disminuir el consumo de grasas saturadas, colesterol y ácidos grasos trans (cuya ingesta debe ser lo más baja posible), aumentando los aportes de grasa poliinsaturada, monoinsaturada y de ácidos grasos esenciales. Si tomamos una media del 35% de las calorías que deben aportar los lípidos, se recomienda administrar un 10% en forma de grasa saturada, un 15% de monoinsaturada y el 10% restante de poliinsaturada (con una relación aproximada ω-6:ω-3 de 10:1). El colesterol total no debe sobrepasar los 100 mg/1.000 kcal o 300 mg/día. Las ingestas adecuadas de ácidos grasos esenciales se han estimado en: linoleico 10 g/día de 4-8 años y 12 g/día de 9-13 años, y de alfa-linolénico de 0,9 y 1,2 g/día, respectivamente.

Trasladando estas recomendaciones a los alimentos, sería aconsejable incrementar el consumo de aceite de oliva, por su aporte de monoinsaturados y principalmente aceite de oliva virgen porque suministra, además, antioxidantes (tocoferoles, carotenos, etc.). Incrementar el consumo de pescados como fuente principal de ω-3. Consumir frutos secos naturales ricos en monoinsaturados (cacahuete, pistacho, almendras, nueces) y poliinsaturados (nueces).

Siguiendo las recomendaciones de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), se debe evitar el consumo de determinadas especies de pescados con gran contenido en mercurio. La cantidad de mercurio en los peces está relacionada con su alimentación, siendo los peces depredadores, de gran tamaño y más longevos (pez espada, emperador, tiburón, atún rojo o lucio), los que tienen concentraciones más altas. Se recomienda evitar el consumo de estas especies de pescados de alto riesgo en niños menores de 10 años. En niños de 10-14 años se aconseja limitar el consumo de las especies mencionadas a menos de 120 gramos al mes. Pese a esta advertencia, se recomienda que los niños incluyan en su dieta pescado azul (excepto los comentados) una vez por semana.

Por otra parte, se debe restringir el consumo de carnes grasas, *fast food*, margarina, alimentos industriales hidrogenados, alimentos ya preparados, bollería industrial y en general alimentos envasados con un alto contenido en aceite de coco o de palma, ricos en grasas saturadas.

Hidratos de carbono

Los hidratos de carbono deben de suponer la principal fuente energética de la dieta. Además, una ingesta adecuada contribuye a la ingesta suficiente de fibra, hierro, tiamina, niacina, riboflavina y ácido fólico. Las ingestas de referencia establecen un consumo medio de hidratos de carbono entre un 50-60% de las calorías de la dieta. La cantidad recomendada diaria (RDA) se calcula en función de las necesidades de

glucosa del cerebro, y suponen en la edad escolar 130 g/día. Su consumo debe basarse en la ingesta de cereales, verduras, hortalizas, frutas y legumbres, minimizando el consumo de azúcares libres. El término azúcar total se refiere tanto a los azúcares naturales como al azúcar libre. El azúcar natural se encuentra en las frutas, verduras, algunos cereales y lactosa de la leche y los productos lácteos. La OMS define el azúcar libre como todos los monosacáridos y disacáridos que se han agregado a los alimentos y bebidas por el fabricante, cocinero o consumidor, más el azúcar naturalmente presente en miel, jarabes, zumos de frutas y zumos de frutas concentrados. Es importante destacar que el consumo excesivo de azúcares libres, especialmente en forma líquida, está asociado con diferentes patologías a corto y largo plazo como son el sobrepeso, obesidad, caries dentales, patología gastrointestinal, aumento del riesgo cardiovascular y diabetes tipo 2. El Comité de Nutrición de la ESPGHAN recomienda que la ingesta de azúcares libres se reduzca y minimice a < 5% de la ingesta energética para niños y adolescentes (edad ≥ 2-18 años). La ingesta de azúcares libres debería ser aún menor en lactantes y niños menores de dos años.

Fibra

La ingesta recomendada en g/día se puede calcular en niños mayores de dos años como el número de años que tenga más cinco (edad + 5). Según esto, la cantidad para un niño de tres años sería de 8 g/día y a los 14 años de 19 g/día. Las DRIs sin embargo, establecen niveles superiores, basados en una ingesta de 14 g/1.000 kcal, protectora frente a la enfermedad coronaria (19 gramos a los tres años, 17-20 entre 4-8 años y 22-25 gramos hasta los 13 años). Estas recomendaciones deben significar una ingesta alta de productos naturales ricos en fibra, como fruta y verdura y también legumbres y tubérculos.

Hay que tener en cuenta que el contenido en fibra de los zumos es mucho más bajo o incluso nulo. Además de ello, como se ha comentado previamente, el consumo excesivo de zumos puede tener un efecto saciante y favorecer la obesidad. Por tanto, se debe favorecer el consumo de fruta entera y limitar los zumos a un máximo diario de 150 cc en el niño preescolar y 250 cc en el niño escolar.

Minerales y oligoelementos

Las necesidades de minerales como el calcio, fósforo, magnesio, hierro, zinc y flúor se recogen en la Tabla II. Las de calcio se han establecido basándose en un balance positivo de calcio y la adquisición del contenido mineral óseo que prevenga de la osteoporosis.

Respecto al flúor, se recomiendan aquellas cantidades que disminuyen la incidencia de la caries dental. Dado que la fuente principal de flúor es el agua, habrá que contemplar su suplementación en aquellas zonas donde esta contenga cantidades insuficientes (< 0,3 mg/litro). Sin embargo, dado el riesgo de fluorosis, con límites máximos únicamente un 50% superiores a la recomendación diaria, solo se recomienda suplementar con fluoruro a aquellos niños con riesgo de desnutrición y en niños con enfermedades crónicas que conllevan trastornos de la salivación y deglución.

TABLA II. Ingestas dietéticas recomendadas de minerales y vitaminas.

Nutriente/edad	1-3 años	4-8 años	9-13 años
Calcio (mg)**	700	1.000	1.300
Fósforo (mg)**	460	500	1.250
Magnesio (mg)**	80	130	240
Hierro (mg)**	7	10	8
Zinc (mg)**	3	5	8
Flúor (mg)*	0,7	1	2
Vitamina A (µg)**	300	400	600
Vitamina D (UI)**	600	600	600
Vitamina E (mg)**	6	7	11
Vitamina K (µg)*	30	55	60
Vitamina C (mg)**	15	25	45
Tiamina o vitamina B_1 (mg)**	0,5	0,6	0,9
Rivoflabina o vitamina B_2 (mg)**	0,5	0,6	0,9
Niacina o vitamina B_3 (mg)**	6	8	12
Piridoxina o vitamina B_6 (mg)**	0,5	0,6	1
Folato (µg)**	150	200	300
Cianocobalamina o vitamina B_{12} (µg)**	0,9	1,2	1,8

**AI: ingesta adecuada; **RDA: ingesta recomendada.*
Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes (DRIs) 1997-2001. Recomendaciones modificadas DRIs 2010.
American Academy of Pediatrics, American Dental Association y American Academy of Pediatric Dentistry.

Con respecto al hierro, las recomendaciones se establecen según la estimación del hierro absorbido para cubrir las necesidades, asumiendo que el 75% del hierro proviene de fuentes de hierro hemo. Dada la baja absorción de hierro no hem, en las dietas con bajo contenido animal las recomendaciones deben de ser el doble de las normales.

Vitaminas

Las recomendaciones de las vitaminas liposolubles y de hidrosolubles se especifican en la Tabla II. La manera más sencilla de conseguir un adecuado aporte vitamínico es favorecer una dieta lo más variada posible, evitando la alimentación selectiva y dietas en las que no se incluyan verduras y frutas. No se recomienda, en nuestro medio, la suplementación vitamínica salvo situaciones concretas con dietas restrictivas o malabsorción.

En cuanto a la vitamina D, se establecen recomendaciones de 600 UI (15 µg)/día. La Academia Americana de Pediatría recomienda la suplementación con vitamina D en niños mayores de un año cuando la ingesta de productos lácteos y alimentos suplementados en vitamina D sea insuficiente, así como en niños con niveles inferiores a 20 ng/ml. Los niños con factores de riesgo de deficiencia de vitamina D, como

aquellos con síndromes malabsortivos, tratamiento crónico con anticonvulsivantes, insuficiencia renal crónica o dietas ricas en fitatos, oxalatos y fosfatos, pueden seguir siendo deficientes en vitamina D a pesar de una ingesta o suplementación adecuada, pudiendo precisar dosis más altas de vitamina D para alcanzar niveles normales. En estos casos los niveles de vitamina D deberían monitorizarse con pruebas de laboratorio.

ASPECTOS ALIMENTARIOS NO NUTRICIONALES DE LA ÉPOCA ESCOLAR

Hábitos alimentarios

Desde un punto biológico, la deceleración del crecimiento condiciona un cambio sustancial desde el punto de vista nutricional al disminuir las necesidades energéticas y de nutrientes específicos en relación al tamaño corporal.

El niño a partir de los dos o tres años se vuelve muy selectivo con rechazo a alimentos nuevos o desconocidos para él (neofobia alimentaria) y solicitando otros de forma reiterada. La neofobia es una respuesta fisiológica de los niños que es percibida muchas veces por los padres como que son selectivos. Se resuelve con la exposición repetida, con un pico entre los dos y los seis años, aunque persiste toda la vida.

El papel de los padres es fundamental en esta etapa en la que se están adquiriendo los hábitos de alimentación, debiendo procurar una alimentación equilibrada, respetando su apetito y modelando sus preferencias.

Hay que tener en cuenta que las preferencias y aversiones del niño por ciertas comidas se configuran en gran parte en este periodo de la vida. La actitud de los padres puede ser muy divergente: responsable, autoritaria, negligente o indulgente. Un medio familiar estimulante y responsable favorecerá la estructuración de hábitos adecuados. Se recomienda a los padres la exposición repetida a nuevos alimentos, junto con la oportunidad de aprender acerca de sus beneficios. Comidas rápidas con una actitud insistente y ansiosa pueden condicionar trastornos alimentarios, al inducir en el niño respuestas negativas frente al alimento y al acto de comer. También es característico que los niños preescolares varíen considerablemente la cantidad de unas comidas a otras, habiéndose observado la gran capacidad de estos para ajustar su ingestión en respuesta a la densidad energética de los alimentos. En general, las observaciones muestran que a una gran comida sigue otra más pequeña y viceversa. En la edad escolar, la actitud ante la comida cambia, recuperándose el apetito en relación a la edad anterior y tendiendo a desaparecer las apetencias caprichosas, siempre y cuando se hayan establecido unos adecuados hábitos alimentarios. Durante este tiempo, el horario de las comidas suele ser más irregular y desordenado, particularmente en los mayores, en los que influye mucho el ritmo escolar. Es muy importante que en estas edades los padres y educadores enseñen a consumir alimentos variados y saludables y que, a su vez, los niños sean capaces de regular por sí mismos la cantidad de energía consumida.

Comedores escolares

Además de la familia, cada vez adquiere una mayor importancia la influencia ejercida por los comedores escolares en la configuración de los hábitos alimentarios del preescolar, ya que un elevado porcentaje de niños aprenden a comer en ellos y es

donde prueban los nuevos alimentos. La escolarización permite al niño adquirir cierto grado de autonomía en su alimentación, al realizar alguna de sus comidas fuera de su casa, sin supervisión familiar. Por ello, además del papel nutricional, cabría añadir el impacto cultural, gastronómico, educativo y la experiencia de socialización que induce la participación del niño en el hecho de comer con otros niños.

El principal objetivo del servicio de comedor escolar es proporcionar una alimentación segura y nutricionalmente adecuada. Es importante tener en cuenta que los escolares realizan cinco comidas a la semana durante nueve meses en el centro escolar, lo que supone aproximadamente 180 comidas anuales.

Los menús tienen que satisfacer los requerimientos nutricionales del niño y favorecer su creciente autonomía alimentaria, a través del aporte de alimentos de sabores, colores y texturas variadas, y el uso de utensilios de mesa que faciliten la incorporación progresiva a la alimentación familiar:

Las recomendaciones de cómo deben ser los menús en los centros escolares pasan por:

- Dar una dieta variada y gastronómicamente aceptable y apetecible, que será sinónimo de una dieta equilibrada, lo que asegurará que estén tomando todos los nutrientes que necesitan. Los niños han de habituarse a masticar y a degustar todo tipo de alimentos.
- Deben ajustarse a las recomendaciones dietéticas en cuanto a "raciones", composición energética y nutricional de la edad preescolar y escolar. Se debe controlar el tamaño de las raciones y los ingredientes dentro del plato para que se pueda consumir la totalidad del menú y que no se quede exclusivamente en el consumo de aquello que gusta.
- Se deben diseñar los menús teniendo en cuenta los gustos y preferencias alimentarias de la población a la que van dirigidos para que estos sean aceptados. Deben ser distintos en función de la época del año. Conviene que incluyan alimentos de temporada, sobre todo frutas frescas, hortalizas y verduras. En épocas de calor son más recomendables las preparaciones más frescas y ligeras, mientras que en las de frío son deseables preparaciones más consistentes que se sirven a mayor temperatura.
- Comprobar la frecuencia semanal de alimentos básicos: verduras, pescado y legumbres. El menú deberá estar compuesto preferentemente por alimentos ricos en hidratos de carbono complejos (cereales, patatas, verduras, leguminosas, etc.). Las verduras no deben presentarse siempre trituradas, como purés o cremas, y han de ser variadas.
- Los segundos platos, también variados, irán acompañados de guarniciones o salsas, verdura o ensalada, puré de patata, sofritos de verdura. No se incluirán precocinados y derivados cárnicos grasos más de dos veces por semana
- De postre, fruta fresca y lácteos sencillos, y no dulces como bizcocho, helados, etc.
- Se emplearán diversas técnicas culinarias (plancha, horno, estofado, guiso, frito...) y no se abusará de preparaciones grasas como fritos, rebozados o empanados. Para la elaboración de los menús se deberán utilizar preferentemente aceites vegetales monoinsaturados (aceite de oliva) o poliinsaturados (aceite de girasol, maíz, soja).

- Debe ofrecerse la posibilidad de adaptar menús a alteraciones o enfermedades: diabetes, intolerancia al gluten, alergias alimentarias.
- Se debe hacer entrega a los alumnos de una guía de menús mensual para que los padres puedan hacer un menú compensador con el resto de las comidas (desayuno, merienda y cena).

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

- **Calcular las calorías de forma individualizada** en función del peso respecto a la talla y según el grado de actividad física, intentando adecuarlas a las actividades escolares. De forma especial, el deportista escolar debe incrementar el aporte energético en relación al tipo de actividad y a la duración de la misma.
- **Ofrecer una alimentación variada** atendiendo a la calidad más que a la cantidad de los alimentos. La dieta del escolar debe incluir alimentos de todos los grupos, con el fin de conseguir un aporte de nutrientes satisfactorio. En su elección hay que tener en cuenta los gustos, costumbres y condicionamientos sociales de la población a la que va a dirigirse, para poder ofrecer diversas posibilidades con alimentos de un valor nutritivo similar.
- **Repartir las comidas del día en tres principales (desayuno, comida y cena) y una o dos intermedias (almuerzo y merienda),** promoviendo de forma especial la importancia del **desayuno**. Una distribución calórica aceptable dentro de la jornada sería: en el desayuno el 25% de la energía diaria; en la comida el 30%; en la merienda el 15-20% y en la cena el 25-30% restante. De esta forma, el 55% de las calorías se recibirán en la primera mitad de la jornada, con objeto de cubrir mejor los gastos del periodo de mayor actividad intelectual y física. La cena debe tener una composición complementaria a la comida, aportando alimentos que no se toman habitualmente en la comida del mediodía.
- **Utilizar preparaciones culinarias sencillas,** que no precisen la adición de cantidades importantes de grasa y/o sal en su elaboración. Es recomendable utilizar aceite de oliva frente a otro tipo de grasas.
- Las fuentes de **proteína** deben combinar las de origen animal, principalmente a través de huevos, lácteos y pescado, con las de origen vegetal a partir de las legumbres y cereales. En el desayuno es muy recomendable la combinación de leche y pan por su complementación en aminoácidos.
- En relación a las **grasas**, debe incrementarse el consumo de monoinsaturadas (aceite de oliva virgen, frutos secos) y de poliinsaturadas, especialmente de ω-3 (pescados). Se aconseja consumir 3-4 raciones de pescado a la semana, evitando totalmente el consumo de especies con alto contenido en mercurio en menores de 10 años. Se recomienda reducir el de saturadas (carnes, embutidos y bollería industrial).
- En **hidratos de carbono**, se debe favorecer la ingesta de cereales (sobre todo integrales), frutas, verduras, hortalizas y legumbres. Se debe reducir la ingesta de azúcares libres para que sea < 5% de la ingesta energética total. Los colegios y guarderías deben procurar que las celebraciones, especialmente los cumpleaños, no impliquen necesariamente el reparto de dulces, sino de algún objeto material que también resulte atractivo para los niños.

- Incrementar el aporte de **fibra** de origen natural con frutas (al menos dos piezas diarias), cereales, frutos secos (a diario, en forma natural), verduras y legumbres. Además, estos productos son la fuente principal de antioxidantes naturales.
- Asegurar una **ingesta de lácteos** (leche, yogur y queso) suficiente para cubrir las recomendaciones de vitamina D y calcio en las distintas edades (Tabla II). La leche aporta aproximadamente 120 mg/100 ml de calcio, el yogur 130-150 mg/100 ml y el queso es muy variable, aunque los menos grasos contienen 180-500 mg/100 g.
- En las **comidas intermedias**, limitar la ingesta de calorías de escaso o nulo valor nutritivo (aperitivos o *snacks*, dulces, zumos industriales y refrescos), que además incrementan el consumo de azúcares simples, grasas saturadas y "trans". Favorecer el consumo de frutas y lácteos (yogur), así como pequeños bocadillos preparados en casa, limitando de este modo el consumo de productos de bollería y pastelería, ricos en azúcares refinados y grasas saturadas.
- **Restringir la sal**, evitando el salero y el consumo de aperitivos, salsas y de precocinados. Usar sal yodada.
- **Beber agua** en cantidad suficiente. Se desaconseja el consumo sistemático de zumos industriales y refrescos. Las colas se desaconsejan por ser excitantes, al igual que el té y el café. Las bebidas alcohólicas no deberán figurar en la alimentación del niño.

RESUMEN

Los **objetivos** de la nutrición en el preescolar y escolar son:

- Asegurar su crecimiento y desarrollo, adecuándose a la actividad física.
- Promover hábitos dietéticos saludables que prevengan del desarrollo de enfermedades nutricionales a corto y a largo plazo (obesidad, ateroesclerosis, hipertensión, osteoporosis, estreñimiento, diabetes, cáncer).

Las **características biológicas** que sustentan los requerimientos en estas edades son: 1) crecimiento estable (el incremento longitudinal en el preescolar es de 6-8 cm/año y el ponderal de 2-3 kg anuales; en el escolar es de 5-6 cm/año y la ganancia de peso de 3-3,5 kg/año); 2) actividad física variable, y 3) actividad social creciente.

Recomendaciones nutricionales

- Mantener un estado de nutrición adecuado aportando energía en función de la edad, la progresión del peso para la talla y la actividad.
- Distribuir la ración calórica aportando un 10-15% de las calorías en forma de proteínas (de origen animal y vegetal), 25-35% en lípidos y 50-60% en hidratos de carbono.
- En relación a las grasas, incrementar el consumo de monoinsaturadas (aceite de oliva virgen, frutos secos) y de poliinsaturadas, especialmente de ω-3 (pescados), y reducir el de saturadas (carnes, embutidos y bollería industrial).
- Reducir al mínimo la ingesta de azúcares libres.
- Incrementar el aporte de alimentos ricos en calcio y vitamina D.

- Aumentar el aporte de fibra y sustancias antioxidantes con verduras, legumbres y cereales integrales.
- Restringir la sal evitando el salero y el consumo de aperitivos, salsas y precocinados.
- Beber suficiente cantidad de agua evitando el consumo de refrescos.

Es fundamental también la promoción de otras conductas saludables como la reducción del sedentarismo, limitando las horas de televisión, videojuegos e incrementando la actividad física, especialmente con el desarrollo de actividades deportivas.

BIBLIOGRAFÍA

– Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (http://www.aesan.msc.es).
En esta página se pueden consultar los siguientes documentos: la alimentación de tus niños y niñas, la estrategia NAOS (Estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad) y el programa PERSEO para la promoción de hábitos saludables en el ámbito escolar, y la Guía de Comedores escolares.

– American Academy of Pediatrics. Comité de Nutrición (ed.). Alimentación del niño. En: Manual de nutrición pediátrica, 5ª ed. México: Intersistemas; 2006. p. 119-36.

– American Heart Association, Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gilman MW, Lichtenstein AH, et al. Dietary recommendations for children and adolescents: A guide for practitioners. Pediatrics. 2006; 117: 544-59.
Expone la guía nutricional de la AHA (American Heart Association) avalada por la AAP (American Academy of Pediatrics) para la prevención en la infancia de la enfermedad cardiovascular. Está dirigida a los médicos, incluyendo recomendaciones prácticas dietéticas y de actividad física para las familias.

– Butte NF, Wong WW, Wilson TA, Adolph AL, Puyau MR, Zakeri IF. Revision of Dietary Reference Intakes for energy in preschool-age children. Am J Clin Nutr. 2014; 100(1): 161-7.

– Fidler Mis N, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellof M, Embleton N, et al. Sugar in infants, children and adolescents: A position paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 65: 681.

– Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes (DRIs) for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. Washington DC: The National Academy Press; 2002.
Se establecen las ingestas recomendadas sustentadas en indicadores objetivos que estiman las calorías según el balance energético, reconociendo que las recomendaciones anteriores (RDA 1989) eran excesivas al basarse en ingestas de poblaciones sobrenutridas.

– Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes (DRIs) for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington DC: The National Academy Press; 1997.
Primer informe publicado sobre las Dietary Reference Intakes (DRIs), en donde se explican sus categorías, aspecto importante para interpretar y utilizar adecuadamente las ingestas recomendadas.

– Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes (DRIs) for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients). Washington DC: The National Academy Press; 2005.

– Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes (DRIs) for vitamin d and calcium. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.

– Hess J, Slavin J. Snacking for a cause: nutritional insufficiencies and excesses of U.S. children, a critical review of food consumption patterns and macronutrient and micronutrient intake of U.S. children. Nutrients. 2014; 6(11): 4750-9.
– Heyman MB, Abrams SA; Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; Committee on Nutrition. Fruit juice in infants, children, and adolescents: Current recommendations. Pediatrics. 2017; 139(6): e20170967.
– Leis R, Tojo R. Alimentación del niño escolar. En: Comité de Nutrición de la AEP (ed.). Manual práctico de nutrición en pediatría. Madrid: Ergon; 2007. p. 91-106.

Nutrición en el adolescente 54

J.C. Salazar Quero, V. Crujeiras Martínez

INTRODUCCIÓN

La adolescencia es una etapa de tránsito entre la niñez y la edad adulta en la cual se completa el desarrollo del organismo. La pubertad es el evento madurativo central y característico de esta etapa y marca su inicio, debido a la progresiva maduración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. La OMS define la adolescencia como el periodo entre los 10-19 años, proponiendo el concepto de joven para el comprendido entre los 15-24 años. Dentro de la adolescencia se han propuesto dos periodos: un periodo de adolescencia precoz entre los 10-14 años y otro de adolescencia tardía entre los 15-19 años. Epidemiológicamente corresponden a un cuarto de la población a nivel mundial.

Desde el punto de vista somático, la pubertad está marcada por la adrenarquia (aparición del vello axilar y púbico) en ambos sexos, y la telarquia y menarquia en las niñas. Conjuntamente con estos cambios físicos en el adolescente acontecen otra serie de factores que marcan su desarrollo: mayor importancia a las opiniones de los demás y de la apariencia física, sensación de independencia, deseo de experimentar y sentimientos de desconfianza. Todo ello puede condicionar la aparición de hábitos nutricionales poco saludables como obesidad, anorexia o bulimia. A todo esto, hay que unirle que las pautas de alimentación instauradas en esta época se harán extensibles a la edad adulta.

PECULIARIDADES FISIOLÓGICAS EN EL ADOLESCENTE Y SU RELACIÓN CON LA ALIMENTACIÓN

Desde el punto de vista fisiológico, la adolescencia va a estar marcada principalmente por: la maduración sexual, un aumento de peso y talla, cambios en la composición corporal (distribución de grasa y masa muscular) y cambios psicológicos. Todos estos procesos requieren una elevada cantidad de energía y nutrientes que deben ser aportados en cantidades adecuadas a la edad y sexo.

- Maduración sexual. Los cambios que conllevan este proceso se establecen de manera progresiva y en general suelen durar entre cinco y siete años. En las niñas estos cambios pueden comenzar a los 10-11 años, llegando al pico de máximo desarrollo hacia los 12-13 años. Para los niños, el desarrollo suele comenzar uno o dos años después y el pico de mayor desarrollo se produce en torno a los 14-15 años. La edad de la menarquia varía entre las poblaciones, siendo la edad media de aparición los 12,6 años (con un rango entre los 11 y los 14,1 años).
- Cambios somatométricos. Durante este periodo, el adolescente adquiere el 40-50% de su peso definitivo y el 25% de la talla adulta, logrando las niñas prácticamente su talla adulta un año después de la menarquia. Estos cambios van unidos a la maduración sexual; esto condiciona que las niñas a una misma edad crecen y se desarrollan más rápidamente que los varones, con un patrón de crecimiento

propio que condiciona una cintura escapular más estrecha y unas piernas más cortas en relación con el tronco en comparación con los hombres.

- Cambios en la distribución corporal. Los varones presentan un mayor aumento de peso, talla y masa ósea que corresponde a un mayor aumento de masa muscular y a una mayor duración del periodo de crecimiento. Por su parte, las niñas ganan más grasa y menor tejido óseo y muscular. La distribución de la masa grasa es diferente entre ambos sexos, lo que condiciona un incremento del cociente cadera/cintura en el caso de las mujeres.

  Todos estos cambios provocan, por un lado, un aumento en el gasto energético debido al crecimiento de tejidos metabólicamente activos, como es la masa libre de grasa, que condicionan un aumento del gasto energético en reposo; por otro, que los requerimientos nutricionales sean diferentes entre ambos sexos, ya que no se necesitará la misma cantidad de energía, proteínas, vitaminas o minerales para formar mayor o menor cantidad de músculo, grasa, masa ósea o compensar pérdidas menstruales, según el individuo. Es por ello por lo que la edad de desarrollo (como es la descrita por Tanner), valorada según maduración sexual y/o edad ósea, es un dato más exacto que la edad cronológica para la estimación de los requerimientos nutricionales y el estado nutricional en los adolescentes.
- Cambios psicológicos. Durante la adolescencia se establece el final de la maduración psicológica, con patrones de conducta individualizados, en los que los factores ambientales desempeñan un papel preponderante. Es característico el aumento del individualismo y que busquen el apoyo en sus iguales, rechazando la autoridad de padres y profesores. Existe un aumento de la importancia de la imagen corporal, por lo que son muy sensibles a mensajes publicitarios. Junto a ello hay que tener presente que los hábitos diarios cambian, en muchas ocasiones hacia una vida más sedentaria. Por todo ello se deben desarrollar planes de recomendaciones nutricionales para adolescentes que logren despertar su interés y a la vez mantengan su independencia y capacidad para hacer sus propias elecciones dietéticas.

VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN EL ADOLESCENTE

La valoración del estado nutricional se hará en términos generales tanto en el niño como en el adulto. Se va a basar en la anamnesis, exploración física, completándose con datos obtenidos de una historia dietética y, en los casos que sea necesario, del laboratorio.

En la anamnesis, además de los antecedentes personales y familiares, se debe investigar sobre los factores sociales y familiares del adolescente, la percepción que tiene de sí mismo, el grado de satisfacción personal o si realiza algún tipo de dieta o actividad deportiva.

En la exploración física se debe valorar la existencia de signos que nos delaten la existencia de algún problema nutricional. En general son datos poco específicos que van a ponerse de manifiesto en piel, mucosas o por la presentación de alteraciones esqueléticas. La valoración antropométrica debe hacerse lo más completa posible (peso, talla, perímetro braquial y pliegues cutáneos), así como los índices derivados de ellos. Como se comentó anteriormente, es recomendable que los parámetros se pongan en relación con el grado de maduración sexual o con la edad ósea más que

con la edad cronológica, ya que dentro del mismo grupo etario y de sexo pueden existir amplias diferencias antropométricas en relación con el grado de desarrollo sexual.

REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

Es difícil establecer unas recomendaciones estándar para los adolescentes debido a las peculiaridades individuales que existen. Los estudios sobre requerimientos nutricionales en adolescentes son muy limitados, por lo que la mayoría de las recomendaciones se extraen de extrapolaciones de estudios en niños o en adultos. De los primeros se obtienen datos con respecto a las necesidades durante la época de crecimiento y de los segundos con respecto a la demanda de nutrientes para el mantenimiento.

En cualquier caso, los aportes deben ajustarse a la velocidad de crecimiento, el estadio de maduración y a los cambios en la composición corporal. Hay que tener presente que todos estos cambios van a condicionar que las necesidades nutricionales sean considerablemente superiores a las de los niños y los adultos, y que junto con ellos haya un aumento del apetito. Esto condiciona que en sujetos que incrementen en exceso sus aportes sin una actividad física adecuada puedan llegar a presentar alteraciones nutricionales y obesidad.

Las referencias más utilizadas para valorar las necesidades nutricionales han sido las publicadas por la *Nacional Academy of Sciences* norteamericana desde 1941 como RDA (ingestas dietéticas recomendadas), aludiendo a las cantidades suficientes para evitar la aparición de enfermedades carenciales en la práctica totalidad de personas sanas. Desde entonces, se han ido publicando en forma de DRI, o ingesta dietética de referencia, que incluye un concepto más amplio de mejorar la calidad de vida, el riesgo y prevención de las enfermedades crónicas y el límite máximo tolerable. Dichas recomendaciones se han ido evaluando científicamente y con periodicidad, pudiendo consultarse en la página www.nap.edu. Los requerimientos son únicos para niños hasta los nueve años y diferentes por sexos a partir de esa edad. Para la correcta interpretación de las recomendaciones existen una serie de conceptos que son necesarios conocer:

- *Estimated average requirement* (EAR): valor de la ingesta de un nutriente que cumple con los requisitos definidos por ser indicador específico de adecuación en el 50% de los individuos, según edad y sexo.
- *Recommended dietary allowances* (RDA): término medio del nivel de ingesta que es suficiente para cumplir los requisitos nutricionales del 97% de los individuos de una población.
- *Adecuate intake* (AI): se usa cuando no se dispone de suficiente evidencia para calcular el EAR. Se basa en niveles de ingesta derivados de la observación de ingestas de nutrientes de uno o varios grupos de individuos sanos.
- *Upper level* (UL): mayor nivel de ingesta diaria de un nutriente que supuestamente no entraña riesgos de efectos adversos para la salud para casi todos los individuos de una población.

Requerimientos de energía

En la última revisión de las RDI han dejado de existir unas recomendaciones establecidas de energía para todos los grupos de edad. Lo recomendable es hacer una

TABLA I. Ecuaciones para el cálculo del gasto energético en reposo.

Edad (años)	Ecuación (kcal/día)
Varones (10-18 años)	
- Schöfield	(16,25 × peso) + (1,372 × talla) + 515,5
- OMS	(17,5 × peso) + 65
Mujeres (10-18 años)	
- Schöfield	(8,365 × peso) + (4,65 × talla) + 200
- OMS	(12,2 × peso) + 746

aproximación de las necesidades energéticas a partir de ecuaciones para el cálculo del gasto energético en reposo. En dichas guías proponen una ecuación, aunque existen otras como las de la OMS o Schöfield que son más usadas en nuestro medio (Tabla I). En cualquier caso, hay que tener presente que habrá que tener en cuenta las variaciones individuales de factores tan importantes como la actividad física y la velocidad de crecimiento.

La distribución calórica recomendada es del 20-25% en desayuno, 30-35% almuerzo, 15-20% merienda, 25% cena.

Principios inmediatos

En general, el aporte energético debe hacerse con la siguiente distribución de principios inmediatos: proteínas, 10-30%; grasas, 25-35%; hidratos de carbono, 45-65% del aporte calórico. Esto representa una ingesta proteica de 45-59 g/día. Estos elevados requerimientos proteicos se deben al elevado nivel de crecimiento de los tejidos. Hay que decir que en las sociedades occidentalizadas no suelen existir problemas para cubrir estos requerimientos, más bien lo contrario, suele existir un aporte proteico elevado. Aun así, hay que alertar de que progresivamente están apareciendo más situaciones de malnutrición por diversos motivos: dificultades económicas, patrones sociales (ideal de tener un peso lo más bajo posible) o patológicos (anorexia o bulimia). En general, el patrón en todos ellos es un descenso en la ración proteico-energética por debajo de lo suficiente para cubrir las necesidades para el correcto desarrollo físico y mental. Esto es importante, ya que hay estudios que demuestran que el metabolismo proteico es especialmente sensible a la restricción calórica en la adolescencia.

En relación con las grasas, hay que recordar la existencia de la relación directa entre el consumo de ácidos grasos saturados (presente generalmente en las grasas de origen animal y de aceite de coco o palma) y un mayor riesgo cardiovascular, por lo que se recomienda un uso lo más bajo posible. Igual ocurre con la ingesta de colesterol y de ácidos grasos trans (presentes en margarinas procesadas, bollería industrial), por lo que también se recomienda su consumo lo más bajo posible. Los ácidos grasos poliinsaturados ω-6 y ω-3 son ácidos grasos esenciales, para los cuales sí existen unas recomendaciones de ingesta: 5-10% (12-16 g/d) del aporte energético total en forma de ω-6 y un 0,6-1,2% (1,2-1,6 g/d) en forma de ω-3. Son fuentes de ω-6 los frutos secos (nuez, almendras), los aceites vegetales de girasol, maíz, soja, y de ω-3 los aceites de semilla de lino, soja o aceite de pescado azul.

Los hidratos de carbono hay que intentar que sean complejos (no más del 25% de los azúcares en forma de azúcares refinados), aportados por cereales, vegetales y frutas, que son además una fuente importante de fibra, cuyas cifras recomendadas de ingesta están entre los 26-38 g/día, aunque también se pueden ajustar según la fórmula de edad en años más 5. Los azúcares añadidos, hidratos de carbono que son incorporados a diversos alimentos durante su elaboración, no deben de sobrepasar el 25% del total de hidratos de carbono ingeridos.

Vitaminas

Debido al mayor gasto energético, hay una mayor necesidad de vitaminas que intervienen en el metabolismo intermediario de los hidratos de carbono o la síntesis del ADN y el ARN, como son la tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B_{12}, vitamina B_6 y ácido fólico. Este último va a ser más importante en el caso de la adolescente embarazada, ya que su deficiencia se asocia a defectos en el desarrollo del tubo neural del feto.

Las vitaminas A, C, D, E también van a tener unos requerimientos aumentados debido a que están implicadas en diversos procesos de crecimiento, diferenciación, proliferación y reproducción celular. Especial importancia tiene la vitamina D, necesaria para el proceso de osificación y cuya principal fuente son los rayos UVA sobre el tejido celular subcutáneo que favorece que esta vitamina se sintetice en la piel (Tabla II).

Minerales

En la adolescencia hay tres minerales que tienen una especial importancia:

- **Calcio.** Implicado en el crecimiento de la masa ósea. Hay que tener presente que el 99% de la masa ósea es calcio y un 45% de esta se forma durante la adolescencia. El pico de máximo depósito de calcio se alcanza alrededor de los 13 años en chicas y los 14,5 años en los chicos, coincidiendo con el pico máximo de crecimiento, aunque este hecho varía mucho entre individuos, debido a los diferentes estados de maduración sexual y ósea. Conseguir una adecuada masa ósea es de especial importancia en las mujeres, ya que si esta no se alcanza existe un mayor riesgo de osteoporosis en la etapa posmenopáusica.

  Existen diferentes recomendaciones de ingesta para adolescentes según la fuente que se consulte. El problema estriba en conocer qué cantidad se debe ingerir para asegurar que se asimila la cantidad de calcio necesario, ya que no todo el calcio que se ingiere con los alimentos se absorbe, ni de todas las fuentes se absorbe con la misma eficacia. Se sabe que la ingesta de cafeína, fósforo (muy presente en refrescos carbonatados), ácido oxálico (contenido en espinacas, patatas, ruibarbo y guisantes) y ácido fítico (presente en panes sin levadura, soja, nueces, semillas) dificultan la absorción del calcio. Clásicamente se ha propuesto la lactosa como un elemento que favorece la ingesta de calcio. Realmente lo que ocurre es que los sujetos que son diagnosticados de intolerancia a la lactosa disminuyen su ingesta de lácteos de manera secundaria y, por tanto, disminuyen la ingesta de calcio, sin tener ninguna relación con la absorción. En general se absorbe un 30% del calcio consumido, lo que implica unas necesidades de calcio en la etapa de mayor crecimiento de al menos 900 mg/día.

TABLA II. RDAs y AIs para adolescentes.

	Vit A (µg/d)	Vit C (mg/d)	Vit D (µg/d)	Vit E (mg/d)	Vit K (µg/d	Tiamina (mg/d)	Riboflavina (mg/d)	Niacina (mg/d)	Vit B_6	Folato	Vit B_{12}	Ac. pantoténico	Biotina	Colina (mg/d)
Hombres														
9-13 años	**600**	**45**	**5**	**11**	60*	**0,9**	**0,9**	**12**	**1**	**300**	**1,8**	**4***	**20***	**375***
14-18 años	**900**	**75**	**5**	**15**	75*	**1,2**	**1,3**	**16**	**1,3**	**400**	**2,4**	**5***	**25***	**550***
Mujeres														
9-13 años	**600**	**45**	**5**	**11**	60*	**0,9**	**0,9**	**12**	**1**	**300**	**1,8**	**4***	**20***	**375***
14-19 años	**700**	**65**	**5**	**15**	75*	**1**	**1**	**14**	**1,2**	**400**	**2,4**	**5***	**25***	**400***

	Calcio (mg/d)	Cromio (µg/d)	Cobre (µg/d)	Flúor (mg/d)	Iodo (mg/d)	Hierro (mg/d)	Magnesio (mg/d)	Manganeso (mg/d)	Molibdeno (µg/d)	Fósforo (mg/d)	Selenio (µg/d)	Zinc (mg/d)	Potasio (g/d)	Sodio (g/d)	Cloro (g/d)
Hombres															
9-13 años	**1.300**	**25***	**700**	**2***	**120**	**8**	**240**	**1,9***	**34**	**1.250**	**40**	**8**	**4,5***	**1,5***	**2,3***
14-18 años	**1.300**	**35***	**890**	**3***	**150**	**11**	**410**	**2,2***	**43**	**1.250**	**55**	**11**	**4,7***	**1,5***	**2,3***
Mujeres															
9-13 años	**1.300**	**21***	**700**	**2***	**120**	**8**	**240**	**1,6***	**34**	**1.250**	**40**	**8**	**4,5***	**1,5***	**2,3***
14-18 años	**1.300**	**24***	**890**	**3***	**150**	**15**	**360**	**1,6***	**43**	**1.250**	**55**	**9**	**4,7***	**1,5***	**2,3***

Las RDAs son representadas en negrita. Las AIs en letra normal con asterisco (*).

- **Hierro.** Los adolescentes requieren un mayor aporte de hierro debido, por un lado, a la expansión del volumen sanguíneo, por lo que se necesita para la formación de hemoglobina y, por otro, para la formación de mioglobina en los músculos. En las niñas hay que unir que una vez aparezca la menarquia las pérdidas de hierro van a aumentar, lo que provoca que una vez instaurada la menstruación se recomienda alcanzar los 15 mg/día, en comparación con los 11 g/día de los varones. Hay que tener presente que se absorbe aproximadamente el 20% del hierro procedente de las carnes (hierro en forma hemo) y el 5% del procedente de frutas y verduras (lo que hace más probable su déficit en el caso de dietas vegetarianas estrictas). En adultos se sabe que es necesario absorber 1 mg/día en el caso de los hombres y 1,5 mg/día para las mujeres para mantener unos niveles adecuados. Eso equivale a una ingesta de 10-18 mg diarios. Entre los elementos que favorecen la absorción del hierro se encuentra el ácido ascórbico, mientras que los fitatos y el calcio dificultad su absorción.
- **Zinc.** Relacionado con el desarrollo de la masa ósea, muscular, cabello y uñas, debido a su contenido en diversas enzimas implicadas en estos procesos. La principal fuente de zinc son las carnes, el pescado y los huevos. Al igual que con el calcio, existen alimentos que interfieren en su absorción como son los fitatos y la fibra.

FACTORES DE RIESGO NUTRICIONAL EN EL ADOLESCENTE

Durante la adolescencia se producen una serie de cambios biopsicosociales que van a influir en los hábitos de vida, los patrones dietéticos, la actividad física y la imagen corporal.

La adolescencia es un periodo de la vida muy vulnerable, sobre todo desde el punto de vista nutricional. Unido al aumento de las necesidades de energía y nutrientes, los jóvenes se ven influenciados por una serie de factores que condicionan cambios conductuales, entre los que se incluyen los hábitos alimentarios.

Entre los factores de riesgo alimentario se encuentran:

- Saltarse o suprimir comidas principales, sustituyéndolas por otras de escaso valor saludable. En general, en este tipo de comidas se consumen principalmente alimentos como bollería o *snacks*, ricos en grasas saturadas, carbohidratos refinados, sal y escaso aporte de fibra, vitaminas y minerales y componentes funcionales. Una de las comidas que más frecuentemente se suprime es el desayuno. Hay estudios que cifran hasta en un 30-50% el número de adolescentes que no desayunan o lo hacen deficitariamente.
- Aumento de frecuencia de consumo de alimentos precocinados en detrimento de los frescos, con la consiguiente mayor contribución de la grasa saturada y trans al consumo energético total en perjuicio de los hidratos de carbono complejos y la fibra.
- Consumo de refrescos y zumos industriales. Aportan un exceso de calorías que favorece el desarrollo de obesidad infantil, disminuyendo a su vez la ingesta de lácteos necesarios para el adecuado aporte de calcio. A este factor se añade que las bebidas carbonatadas son ricas en fosfatos, colaborando a un mal índice calcio/fósforo y, por tanto, a un mayor riesgo de no alcanzar un pico de masa ósea saludable.

- "Picoteos" entre horas. Suelen basarse en dulces, golosinas, bollería, etc. Alimentos con un alto valor energético y bajo valor nutricional.
- Adquisición de hábitos tóxicos, más frecuentemente consumo de alcohol y tabaco. La ingesta excesiva de alcohol altera la absorción de muchos nutrientes, entre ellos la tiamina, el folato y la vitamina C. El tabaco altera el metabolismo de la vitamina C y del folato, e incrementa las necesidades de vitamina E.
- Iniciar dietas especiales. Muchos adolescentes se ven tentados a iniciar dietas hipocalóricas, vegetarianas, naturistas, de aumento de masas muscular, etc., persiguiendo patrones físicos y de salud erróneos, o incluso tendencias morales y filosóficas. En ocasiones la comida sirve para canalizar la angustia y la no adaptación, disminuyendo la ingesta o aumentándola, al comer compulsivamente.

ALTERACIONES NUTRICIONALES EN EL ADOLESCENTE

Los cambios en los hábitos alimenticios que han tenido lugar en los adolescentes conducen a una dieta rica en energía, grasa saturada y trans, sal y azúcares simples, pobres en azúcares complejos y componentes funcionales. Todo ello puede producir importantes riesgos nutricionales tanto por exceso como por defecto y relacionarse con el aumento de la prevalencia de patologías, que son hoy la principal causa de enfermedad y muerte en el mundo actual. Debemos tener presente que, en la malnutrición por exceso, existen también déficits de determinados nutrientes por malas dietas o por "secuestración" por el tejido graso.

Dentro de los **déficits de nutrientes** más frecuentes en la adolescencia se encuentran el déficit de hierro, de zinc y de calcio. Asociado al déficit de hierro podemos encontrarnos desde ferropenia hasta anemia. En el caso del déficit de ingesta de alimentos que contengan calcio, los jóvenes presentan una disminución de la masa ósea y como consecuencia mayor riesgo de osteoporosis en la edad adulta. En el déficit de zinc pueden presentar fragilidad del pelo y anejos, así como aumento de frecuencia de las infecciones. Otros de los problemas secundarios a una ingesta elevada de nutrientes o alimentos con escaso valor biológico y alto contenido de energía asociado a una disminución de la actividad física y tendencia al sedentarismo es la obesidad y sobrepeso.

La **obesidad** es la enfermedad nutricional más prevalente en la edad pediátrica, siendo la adolescencia uno de los periodos críticos para su desarrollo. Es un importante problema de salud pública, los últimos datos del Ministerio de Sanidad y Consumo ponen en evidencia que la prevalencia en niños y adolescentes españoles de sobrepeso es del 26,1% y la de obesidad, del 19,1%. También se observa un aumento de la circunferencia de cintura, parámetro que guarda una estrecha relación con la grasa visceral y, por tanto, las comorbilidades asociadas. El 14,3% de los adolescentes españoles de 12 a 17 años tienen obesidad abdominal y, por tanto, un riesgo metabólico aumentado.

Como consecuencia de la obesidad se producen toda una serie de alteraciones psicosociales, entre las que se encuentran la depresión y el aislamiento social, unido a un aumento de patologías más propias del adulto como la diabetes tipo 2, la hipertensión y el síndrome metabólico. Asimismo, las alteraciones psicosociales secundarias a la obesidad pueden colaborar a aumentar los excesos o defectos nutricionales de la misma.

Además de los déficits nutricionales por malas dietas, debemos tener presente que la adolescencia es una edad crítica para el debut o el desarrollo de los **trastornos del comportamiento alimentario** (TCA).

Dentro de los TCA, el que se diagnostica con más frecuencia en la adolescencia es el TCA no especificado, seguido de la anorexia nerviosa y bulimia nerviosa. El síntoma cardinal de estos trastornos es una preocupación excesiva por el peso y/o figura corporal, preocupación por la comida y uso de medidas para disminuir el peso produciendo un deterioro significativo del estado de bienestar físico, psíquico y social. Los principales signos de alarma son: 1) queja constante sobre el peso o el tamaño corporal; 2) valoración frecuente del peso o mediciones de determinadas partes de su organismo; 3) comparación frecuente de sí mismo con algunas figuras ideales; 4) ausencia de la pubertad; 5) sentimiento de burla por sus compañeros, y 6) cambiar frecuentemente de forma de comer.

Alteraciones relacionadas con la búsqueda de la perfección física y la "salud total"

Existen entidades actualmente emergentes relacionadas con la búsqueda de la perfección física y la "salud total" que pueden ocasionar alteraciones en los jóvenes por conductas alimentarias inapropiadas; estas son la **vigorexia** y la **ortorexia**.

- La vigorexia afecta principalmente al sexo masculino y se manifiesta por la adicción de mantener un físico musculoso; para ello la dieta se basa en la ingesta de altas cantidades de proteínas e incluso en ocasiones el consumo de esteroides y anabolizantes.
- La ortorexia se caracteriza porque las personas que la padecen presentan una preocupación patológica por la comida sana, consumiendo exclusivamente alimentos naturales procedentes de la agricultura ecológica, es decir, que estén libres de componentes transgénicos, sustancias artificiales, pesticidas o herbicidas. Esta práctica puede conducir muchas veces a que se supriman la carne, la grasa y algunos grupos de alimentos que, en ocasiones, no se reemplazan correctamente por otros que puedan aportarle los mismos complementos nutricionales.

Otra de las causas que puede provocar un desequilibrio nutricional en los jóvenes es la **práctica de deportes de alta competición**. En ocasiones, los adolescentes se ven obligados a realizar unas dietas que le permitan mantenerse en una categoría determinada o a recibir suplementos dietéticos para mejorar el rendimiento físico. Sin embargo, una alimentación variada y equilibrada permite practicar deporte sin necesidad de recibir suplementos, excepto aumentar la ingesta de agua y calorías. Se considera necesario por norma general 1 ml/kcal de energía consumida.

Por otro lado, se ha visto en numerosos estudios que los atletas de ambos sexos presentan con más frecuencia trastornos en la conducta alimentaria que la población general, sobre todo aquellos deportistas en los cuales el aspecto externo es importante y en los que un bajo peso corporal favorece los resultados, como es el caso de la gimnasia y el patinaje artístico. De ahí la importancia de realizar un control nutricional en aquellos jóvenes que realicen un deporte de alta competición para prevenir riesgos nutricionales que puedan producir consecuencias importantes para la salud del adolescente.

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES PARA UNA ALIMENTACIÓN SALUDABLE

Una nutrición adecuada permite alcanzar un desarrollo físico e intelectual correcto y evita el desarrollo de enfermedades crónicas que repercutan en la vida adulta.

Para conseguir una dieta saludable se recomienda realizar cinco comidas al día, donde las calorías y los alimentos estén distribuidos para conseguir una dieta variada y equilibrada. A mayor variedad de alimentos, mayor garantía de que la alimentación sea equilibrada y contenga todos los nutrientes necesarios.

A la hora de promocionar una alimentación saludable, una de las herramientas que se pueden utilizar es la pirámide de los alimentos. La pirámide es un medio práctico que permite de forma visual identificar la cantidad y frecuencia con la que debemos ingerir los distintos alimentos. La base representa aquellos aspectos relacionados con un estilo de vida saludable, seguido del grupo de alimentos que deberíamos consumir en mayor cantidad y frecuencia. Según ascendemos en la pirámide vamos limitando la suma de alimentos que debemos ingerir a diario, hasta finalizar en el vértice con los alimentos de consumo opcional y ocasional.

A continuación, explicaremos la pirámide recientemente elaborada por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria de 2019 (Fig. 1).

En la base de la pirámide se hace referencia a aquellos aspectos relacionados con un estilo de vida saludable:

- **Actividad física:** se recomienda realizar ejercicio físico de forma regular aproximadamente 60 minutos cada día. Fomentar el aumento de actividad física en la vida diaria como subir las escaleras, caminar o ir en bicicleta.



FIGURA 1. Pirámide de la alimentación saludable población infantil de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC).

- Beber **agua**: el agua es el líquido de bebida, entre 4-6 vasos al día como mínimo, ajustando en función de la actividad física, aumento de la temperatura, humedad ambiental, fiebre o pérdida de líquidos. Se deben evitar todas aquellas bebidas azucaradas que solo aportan calorías y no tienen valor nutricional.
- Técnicas culinarias saludables.
- Equilibrio emocional.

En el siguiente escalón se encuentran aquellos alimentos que deben ser ingeridos a diario, fuente de carbohidratos complejos, ricos en vitaminas del grupo B y E, minerales y fibra. Entre ellos se encuentran las **legumbres tiernas**, **patatas**, **castañas** y el **pan**, el **arroz** y los **cereales integrales**. Se priorizan los alimentos integrales o elaborados con harinas de grano entero frente a los refinados por ser más ricos en fibra, vitaminas y minerales.

Continuamos en la pirámide con las **frutas**, las **verduras** y **hortalizas**. Se deben consumir como mínimo cinco raciones en total al día, tres o más de frutas y dos o más de verduras. La fruta aporta agua, azúcares, vitaminas (como la vitamina C y los carotenos), minerales (potasio y selenio) y fibra. Se recomienda el consumo de pieza frente al zumo, evitar la fruta enlatada edulcorada y los zumos que no sean 100% naturales.

Las verduras y hortalizas son los alimentos ricos en vitaminas A, E y C, potasio, folatos, minerales (hierro y magnesio), fibra soluble e insoluble y antioxidantes. El adolescente debe consumir la verdura con cada comida principal, a ser posible una de ellas en crudo para aprovechar más las vitaminas, variando entre verduras de hoja verde, verduras de hoja amarilla y otras verduras (tomate, cebolla, pimiento...).

En el mismo escalón se encuentra el **aceite de oliva**, que se debe consumir a diario, tanto para cocinado como aliñado.

En el nivel superior se encuentran los **lácteos** esenciales para el buen desarrollo óseo. Son fuente importante de calcio, de proteínas de elevada calidad, vitaminas (A, D, B_2 y B_{12}) y minerales. Se aconseja una ingesta entre 2-3 raciones al día (aproximadamente 500 ml). Una de las formas de reducir la ingesta calórica y/o de grasa saturada es sustituir los lácteos enteros por semidesnatados o bajos en grasa. En el mismo escalón se sitúan las **carnes magras**, **pescado**, **legumbres**, **huevos** o **frutos secos**. Los alimentos de este grupo proporcionan proteínas, vitaminas y minerales, incluyendo las vitaminas del grupo B, hierro y zinc. Se recomienda una ingesta de una a tres veces al día, alternando entre los diferentes grupos de alimentos.

- La carne es fuente importante de proteínas de alto valor biológico, vitamina B_{12}, hierro, potasio, fósforo y zinc. El consumo se limita a tres veces por semana, resecando la grasa visible antes de su preparación.
- El pescado aporta proteínas de elevada calidad, vitamina D, yodo y ácidos grasos poliinsaturados omega 3. Los mariscos son una gran fuente de vitaminas B_1 y B_{12}, y minerales como fósforo, potasio, hierro, yodo, flúor y zinc. Se debe procurar tomar de tres a cuatro raciones semanales.
- Los huevos son un alimento de elevado interés nutricional que aportan proteínas de gran calidad y vitaminas (A, D y B_{12}). El consumo de tres o cuatro huevos por semana es una buena alternativa a la carne y el pescado.

- Las legumbres nos aportan hidratos de carbono, proteínas, fibra, vitaminas y minerales. Se recomienda consumir de dos a cuatro raciones semanales (60-80 g/ración en crudo, 150-200 g cocidas), por su gran interés nutricional. Su riqueza en fibra favorece la sensación de saciedad y también el tránsito intestinal.
- Los frutos secos son fuente de proteínas y lípidos de origen vegetal. Tienen alto contenido energético y aportan ácidos grasos insaturados y vitamina E con un fuerte efecto antioxidante. Su consumo oscila de tres a siete veces a la semana (20-30 g).

Finalmente, en el vértice de la pirámide están aquellos alimentos de consumo opcional y ocasional como son las **carnes rojas** y **procesados** o **embutidos**, **dulces**, **bollería**, ***snacks*** y **grasas**. En este escalón se encuentran los nutrientes con escaso valor biológico, poco útiles para la salud. Importante vigilar los productos que estén elaborados con grasas saturadas, incluyendo algunas grasas vegetales como el aceite de coco.

La pirámide, en su cúspide lateral, muestra un mensaje de advertencia sobre la necesidad y utilidad de los suplementos dietéticos y nutricionales, recordando la importancia de consultar con un profesional antes de su consumo.

¿Cómo promocionar hábitos de vida saludables en la adolescencia?

Para favorecer que los jóvenes realicen una dieta equilibrada y consigan una vida saludable es importante:

- Desarrollar un plan de recomendaciones nutricionales para adolescentes que logre despertar su interés y a la vez mantenga su independencia y capacidad para hacer sus propias elecciones dietéticas.
- Mejorar la educación hacia la elección de alimentos saludables y bebidas no edulcoradas. No se recomienda informar de los alimentos no permitidos, sino dar una explicación accesible sobre lo que realmente es una dieta saludable. La transmisión de la información debe ser clara e interactiva, evitando folletos y charlas prolongadas.
- Fomentar la comida en familia, sin televisión, y que los adolescentes se involucren en todas aquellas decisiones que tienen que ver con la alimentación, como hacer la compra, preparar la comida...

  Es muy importante que la familia sepa transmitir a los hijos respeto y aceptación de su propio cuerpo, al mismo tiempo que hábitos alimentarios y de vida adecuados.
- Motivar a los adolescentes para tener una vida saludable y un gasto energético adecuado. Dentro de las actividades que pueden favorecer el aumento de gasto energético se encuentran: uso de escaleras en lugar de los ascensores, contribuir a la realización de las tareas del hogar, aumentar el tiempo dedicado a prácticas deportivas, caminar y usar la bicicleta para los desplazamientos, evitar escaleras mecánicas, ascensores, cintas transportadoras... En resumen, realizar actividad física evitando todo aquello que favorezca la inactividad.

RESUMEN

- La adolescencia presenta una serie de cambios, sexuales, corporales, psicológicos, que implican unas necesidades energéticas y nutrientes diferentes a las del niño y las del adulto.

- Existen recomendaciones de ingesta (RDA) para adolescentes, aunque hay que tener presente que estas recomendaciones se deben adaptar a cada individuo en función de su desarrollo puberal y circunstancias personales.
- La adolescencia es una etapa clave en la que se deben promover hábitos alimentarios adecuados que ayuden en la prevención de enfermedades crónicas en la vida adulta.
- Los cambios en los hábitos alimenticios que han tenido lugar en los adolescentes pueden producir importantes riesgos nutricionales, tanto por exceso como por defecto, y relacionarse con el aumento de la prevalencia de patologías, que son hoy la principal causa de enfermedad y muerte en el mundo actual.
- Para favorecer que los jóvenes realicen una dieta equilibrada y consigan una vida saludable es importante desarrollar un plan de recomendaciones nutricionales para adolescentes que logre despertar su interés y a la vez mantenga su independencia y capacidad para hacer sus propias elecciones dietéticas.
- Una ingesta equilibrada y variada de alimentos ligada a la práctica de actividad física regular se asocia con una vida saludable y un adecuado desarrollo intelectual.

BIBLIOGRAFÍA

- Aranceta-Bartrina J, Partearroyo T, López-Sobaler AM, Ortega RM, Varela-Moreiras G, Serra-Majem L, et al; the Collaborative Group for the Dietary Guidelines for the Spanish Population (SENC). Updating the Food-Based Dietary Guidelines for the Spanish Population: The Spanish Society of Community Nutrition (SENC) Proposal. Nutrients. 2019; 11(11): 2675.
- Cooper SB, Bandelow S, Nevill ME. Breakfast consumption and cognitive function in adolescent schoolchildren. Physiology Behav. 2011; 103: 431-9.
- Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Disponible en: http://www.nap.edu/catalog/11537.html
  Guía actualizada con los requerimientos nutricionales para todas las edades, con explicación detallada de fuentes, interacciones y origen de las recomendaciones nutricionales para su correcta aplicación.
- Diethelm K, Huybrechts I, Moreno L, De Henauw S, Manios Y, Beghin L, et al. Nutrient intake of European adolescents: results of the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study. Public Health Nutrition. 2012; 17(3): 486-97.
- Guía de Alimentación y Salud. Alimentación en las etapas de la vida: Adolescencia. 2015. UNED. Facultad de Ciencias, Nutrición y Dietética. Disponible en: http://www.uned.es/pea-nutricion-y-dietetica-I/guia/etapas/adolescencia/index.htm?ca=n0
- Huang JS, Barlow SE, Quiros-Tejeria RE, Scheimann A, Skelton J, Suskind D, et al.; for the NASPGHAN Obesity Task Force. Childhood Obesity for Pediatric Gastroenterologists. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013; 56: 99-109.
- Herpertz-Dahlmann B. Adolescent eating disorders: uptodate on definitions, symptomatology, epidemiology and comorbility. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2015; 24(1): 177-96.
- Moreno Aznar LA, Rodríguez Martínez G, Bueno Lozano G. Nutrición en la adolescencia. En: Gil A (ed.). Tratado de Nutrición. Tomo 4. Nutrición Humana en el Estado de Salud, 3ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2017. p. 389-403.
  Excelente capítulo que aborda de manera exhaustiva la nutrición en el adolescente desde sus necesidades nutricionales a los programas nutricionales adecuados para un correcto abordaje de los problemas nutricionales en los adolescentes.

– MSSSI. Estudio de vigilancia del crecimiento "ALADINO". Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad. Estrategia NAOS. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerios de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2011. Disponible en: http://www.naos.aesan.msssi.gob.es/naos/ficheros/investigacion/ALADINO.pdf

– Sánchez-Valverde Visus F, Moráis López A, Ibáñez J, Dalmau Serra J; Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones nutricionales para el niño deportista. An Pediatr (Barc). 2014; 81(2): 125.e1-6.
Artículo en el que se hace referencia a los requerimientos nutricionales y diferentes pautas para mantener una vida saludable en los niños deportistas.

Modulación de la microbiota intestinal. Uso de probióticos y prebióticos en pediatría

G. Álvarez Calatayud, R. Leis Trabazo, J.J. Díaz Martín

MICROBIOTA Y MICROBIOMA

Aunque desde hace más de un siglo se conoce que la microbiota de ocupación tiene efectos beneficiosos para el organismo, el interés por el microbioma humano y su relación con la salud ha aumentado notablemente en los últimos años. Las investigaciones del proyecto Microbioma Humano estadounidense y del proyecto MetaHIT europeo han revolucionado el mundo de la ciencia y han confirmado que los humanos somos superorganismos cuyo funcionamiento representa una amalgama de propiedades microbianas y humanas. Numerosas enfermedades son fruto de la pérdida de armonía entre nosotros y nuestras bacterias. Aunque todavía queda mucho camino por recorrer, el conocimiento y la modulación de la microbiota abre la puerta a un gran número de investigaciones para tratar y prevenir muchas enfermedades, lo que constituye una de las revoluciones científicas más importantes de la medicina.

Los seres humanos tenemos aproximadamente el mismo número de bacterias que de células propias en nuestro organismo. Están presentes en todas las partes del cuerpo, aunque la mayoría se localizan en la piel y aquellas cavidades del organismo que se comunican con el exterior y que son, fundamentalmente, la vagina y el aparato digestivo, sobre todo en el intestino grueso. Es lo que llamamos **microbiota autóctona** y supone aproximadamente 1,5 kg de nuestro peso corporal. La relación que mantenemos con ella es habitualmente mutualista, ya que sus microorganismos nos proporcionan una serie de ventajas, que van desde la protección frente a la invasión por agentes patógenos y el desarrollo del sistema inmunitario a la colaboración en la digestión de componentes de la dieta y la provisión de vitaminas y otros nutrientes esenciales. Las funciones que ejerce la microbiota son esenciales para la vida de los organismos superiores, hasta el punto de que esta no sería posible en su ausencia. La microbiota está constituida por alrededor de 100 trillones de microorganismos, siendo las bacterias el grupo más numeroso, pero también hallamos virus, arqueas, protozoos e incluso artrópodos (ácaros). Su composición varía en función del sitio colonizado, pero tiende a mantenerse invariable en cada uno de ellos. La mayor proporción de la microbiota intestinal se localiza en el intestino grueso, con 10^{14} bacterias. En el colon el tránsito es lento (24-72 horas), lo que brinda a los microorganismos la oportunidad de proliferar fermentando los sustratos disponibles derivados de la dieta o de las secreciones endógenas. El **microbioma** es el término utilizado para hacer referencia al conjunto de los genes de todos los componentes de la microbiota de un hábitat determinado.

Cada individuo posee una comunidad microbiana peculiar que depende de su genotipo y de la exposición temprana a los microorganismos de su entorno, pero también de la dieta, los cambios de estilo de vida o la terapéutica frente a las infecciones. Esto implica que la colonización desde el nacimiento será diferente dependiendo de factores como la edad gestacional, el tipo de parto, el modelo de lactancia, el entorno

rural o urbano en que crecemos, el nivel de desarrollo del país de nacimiento, el uso de antibióticos, especialmente los utilizados para combatir infecciones durante el parto y en la primera infancia, etc. Al final del segundo año podemos tener una microbiota estable, similar a la del adulto, aunque esta variará a lo largo de toda nuestra vida. Así, un inadecuado desarrollo de nuestra microbiota digestiva durante los primeros meses de vida por el aumento del número de cesáreas, el abandono prematuro de la lactancia materna o, ya en la edad adulta, por el abuso de antibióticos u otros fármacos, una dieta inadecuada o el proceso del envejecimiento, nos puede llevar a un estado de disbiosis con una alteración de la microbiota tanto cualitativa (especies distintas a las habituales) como cuantitativa (menor concentración de sus bacterias beneficiosas).

Existen numerosas patologías que se han asociado a cambios en la microbiota intestinal, generalmente digestivas, como diferentes tipos de diarrea, la enfermedad inflamatoria intestinal o los trastornos funcionales digestivos. También se ha relacionado su alteración con enfermedades alérgicas, infecciosas o metabólicas, como la obesidad. De hecho, se han relacionado las disbiosis microbianas con más de un centenar de enfermedades de todo tipo: gastrointestinales, hepatobiliares, infecciosas, metabólicas, cardiovasculares, oncológicas, autoinmunes, alérgicas, respiratorias y neuropsiquiátricas. Sin embargo, esta asociación no implica necesariamente causalidad, pudiendo ser estos hallazgos consecuencia de la propia enfermedad, de manera que muchos de los trastornos de la microbiota encontrados en estas enfermedades pueden ser propios de ellas. En definitiva, no sabemos si la disbiosis es **causa** o **consecuencia** de la enfermedad.

En la actualidad, el conocimiento de la composición de la microbiota no se puede utilizar aún con fines diagnósticos ni para implementar recomendaciones terapéuticas, porque no se han logrado definir todavía los patrones de normalidad de la microbiota intestinal, por lo que debería reservarse para estudios de investigación. Sin embargo, se espera que, en un futuro, podamos dar respuestas sobre el verdadero papel de la microbiota en la prevención de muchas enfermedades. Así, el estudio del microbioma se constituiría en un método diagnóstico útil para: a) identificar biomarcadores de riesgo, de prospectiva sobre progresión de la enfermedad; b) para la instauración de estrategias de estratificación que permitan clasificar a los pacientes en función del agravamiento del problema de salud, o c) el diseño de planes terapéuticos personalizados basados en la microbiota. En este sentido, empezamos a optimizar la relación de simbiosis entre la microbiota y el hospedador utilizando diversas estrategias para la modulación de la microbiota intestinal que ayudan a mejorar el estado de salud de nuestra población. Entre ellas destacan:

- La dieta y nutrición personalizada.
- Los probióticos, prebióticos y simbióticos.
- El trasplante fecal.
- Las microbiotas mínimas o sintéticas.

PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS

Concepto

La modulación de la microbiota intestinal para mejorar la salud se ha efectuado empíricamente desde tiempos ancestrales, existiendo noticias del empleo de alimentos

fermentados para el tratamiento de infecciones gastrointestinales desde el año 76 a.C. En 1899, *Henry Tissier* descubrió que las heces de los niños amamantados presentaban unas curiosas bacterias con forma de Y, por eso las llamó *Lactobacillus bifidum*, que no estaban presentes en las de los alimentados con leche de fórmula, defendiendo que estas bacterias serían responsables de la menor morbilidad de los lactantes. Hacia 1910, *Elie Metchnikoff* observó que los habitantes de las aldeas de los Balcanes alcanzaban edades muy avanzadas. Relacionó este hecho con el consumo habitual de una leche fermentada y postuló que las bacterias implicadas en dicha fermentación serían las responsables de su longevidad. En 1917, *Alfred Nissle* aisló una cepa no patógena de *Escherichia coli* a partir de heces de un soldado de la Primera Guerra Mundial que no había desarrollado enterocolitis durante un brote severo de shigellosis. Por último, hacia 1930, *Minoru Shirota*, un pediatra japonés preocupado por la alta incidencia de la diarrea infecciosa infantil, aisló una cepa de *Lactobacillus casei* de las heces de un niño, por lo que sería el primero en utilizar microorganismos vivos para combatir una enfermedad y no solo para prevenirla. Sin embargo, una tesis doctoral defendida en 1911 en la Universidad de Madrid por el pediatra gaditano *Francisco Muñoz Seca* nos sugiere que este mérito debería atribuirse a nuestro compatriota.

El término **probiótico** fue introducido por primera vez en 1965 como antagónico al de antibiótico. Por tanto, serían factores de origen microbiano que estimularían la proliferación de otros organismos. El concepto fue cambiando paulatinamente hasta que en 1989 se postuló que no serían compuestos, sino organismos, que estos deberían llegar vivos al lugar de acción y que debían dar lugar a un efecto beneficioso sobre el que los consumía. En 2001, una comisión de expertos internacionales convocados de forma conjunta por la FAO y la OMS definió a los probióticos como "*microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del hospedador*". Desde entonces, esta definición ha sido la más ampliamente aceptada en todo el mundo y ha sido recientemente confirmada por la ISAPP (*International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics)*. Los microorganismos probióticos remedarían los efectos positivos que ejerce la microbiota autóctona, por lo que, en principio, cualquier componente de ella podría ser candidato a convertirse en probiótico. Sin embargo, la mayoría pertenecen a dos grupos microbianos: los **lactobacilos** y las **bifidobacterias**, aunque la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y algunas especies de *E. coli* y *Bacillus* también son empleadas.

Los **prebióticos**, según la última definición de la ISAPP en 2017, son sustratos que son selectivamente utilizados por los microorganismos de la microbiota intestinal confiriendo beneficios para la salud del hospedador. Estructuralmente son oligo o polisacáridos, principalmente formados por la polimerización de fructosa (FOS e inulina respectivamente), pero también se utilizan polímeros de galactosa (GOS) y de manosa (MOS) y compuestos mixtos como la lactulosa (un disacárido de galactosa y fructosa) y el lactitol (galactosa y un polialcohol derivado de la glucosa). Los lactantes alimentados al pecho se benefician de las propiedades de los oligosacáridos de la leche materna (HMO), que se encuentran en mucha mayor cantidad que en cualquier otro mamífero. El efecto inmediato de la llegada de estos compuestos al colon sería la proliferación de la microbiota indígena, lo que potenciaría su antagonismo frente a microorganismos

TABLA I. Definiciones.

Probióticos (Lilly-Stillwell, 1965) Microorganismos vivos que confieren un beneficio a la salud del huésped cuando se los administra en cantidades adecuadas
Prebióticos (Gibson-Roberfroid, 1995) Ingredientes fermentados selectivamente que dan lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal, confiriendo así beneficios a la salud del huésped
Simbióticos (Gibson-Roberfroid, 1995) Productos que contienen tanto probióticos como prebióticos
Posbióticos (Rescigno, 2012) Compuestos microbianos generados por el metabolismo de los probióticos y liberados al medio extracelular que, cuando son administrados en cantidades adecuadas, producen un efecto beneficioso para el consumidor
Paraprobióticos (Taverniti, 2011) Células microbianas inactivadas o fracciones de células que, cuando son administradas en cantidades adecuadas, pueden conferir un beneficio para el consumidor
Psicobióticos (Dinan, 2013) Organismos vivos que, cuando se consumen en cantidades adecuadas, producen un beneficio en la salud de pacientes con trastornos mentales

Tomado de: Díaz Martín JJ, Álvarez Calatayud G, 2016 (con autorización).

foráneos. Además, los prebióticos serán fermentados, lo que generará ácidos acético, propiónico y butírico, H_2 y CO_2. Tanto los oligosacáridos como los ácidos orgánicos generados por su catabolismo incrementan la presión osmótica luminal, induciendo la secreción de agua e incrementando el peristaltismo, lo que aumentará la frecuencia de las deposiciones y es la causa de que los prebióticos se utilicen también como laxantes.

Un **simbiótico**, según la *International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics* (2020) es una mezcla que comprende microorganismos vivos y sustratos utilizados selectivamente por los microorganismos del hospedador que confiere un beneficio para la salud. Se reconocen dos categorías de simbióticos: a) complementario, que combina un prebiótico y un probiótico que funcionan independientemente para obtener beneficios para la salud y b) sinérgico, que contiene un sustrato prebiótico que es utilizado selectivamente por los microorganismos vivos coadministrados. Recientemente se han introducido otros términos como **posbiótico**, **paraprobiótico** y **psicobiótico**. En la Tabla I se incluyen las definiciones de estos con la finalidad de clarificar la nomenclatura y evitar confusiones.

Preparados probióticos

Los microorganismos, para ser catalogados como probióticos, deben cumplir una serie de **características esenciales**, que tienen que permanecer inalteradas en los preparados: no ser patógenos, estar vivos, ser resistentes a la destrucción por las secreciones gástricas/biliares, permanecer estables durante su vida útil, contener la cantidad adecuada de microorganismos viables para su efecto, tener una nomenclatura específica,

evidencia científica con ensayos controlados en humanos de su efecto beneficioso, almacenamiento adecuado y etiquetado reseñado de forma clara y veraz. Tradicionalmente se recomendaba que las cepas probióticas se hubieran aislado de muestras de la misma especie a la que se le iban a administrar, basándose en la creencia de que las cepas de origen humano se implantarían o colonizarían nuestras mucosas con mayor facilidad que las aisladas de otras especies. Sin embargo, un informe de la FAO/OMS (2002) concluyó en que, globalmente, la propiedad "*origen humano*" no constituye un criterio relevante en la selección de probióticos para su uso en nuestra especie.

Los probióticos pueden administrarse como parte de un alimento, como medicamentos y como suplementos dietéticos. En el mercado español (farmacias, parafarmacias, venta *on-line*, etc.) existe una amplia gama de productos que contienen probióticos, prebióticos o simbióticos, solos o en combinación con otros componentes. Pero, no todos estos preparados son eficaces. Siguiendo la Guía de la Organización Mundial de Gastroenterología sobre Probióticos y Prebióticos (WGO), que especifica lo que debe expresar en la etiqueta para que el profesional prescriptor y dispensador y también el consumidor entiendan cuál es el beneficio de un producto con probióticos: el género y la especie con designación de la cepa específica; recuento de microorganismos viables de cada cepa; condiciones de almacenamiento recomendadas y seguridad de las mismas; dosis recomendada para la inducción del efecto beneficioso y descripción del mismo, e información de contacto para la vigilancia poscomercialización.

Una cepa probiótica se cataloga en base a su género, especie y a una nomenclatura alfanumérica que designa la cepa. Por ejemplo, en el caso de *Lactobacillus rhamnosus* GG, el término *Lactobacillus* se corresponde con el género, la denominación *rhamnosus* indica la especie y el epígrafe GG se refiere a la cepa. Sin embargo, los nombres con que se designan los probióticos en los productos comerciales no están sujetos a regulación, lo cual puede ser una fuente de incertidumbre importante sobre la realidad de los efectos saludables del producto comercializado. Por ello, es importante tener en cuenta para un buen uso de los probióticos que los efectos beneficiosos solo pueden atribuirse a la cepa o cepas que han demostrado conferirlos y no a la especie o a todo un grupo de probióticos, y que los estudios que documentan la eficacia de una cepa a una dosificación determinada no son evidencia suficiente para avalar los efectos a una dosificación más baja.

Algunos estudios han mostrado efectos positivos en la salud cuando se usan probióticos multicepa, y tales efectos se han achacado a la posible actividad sinérgica entre las distintas cepas. Sin embargo, muy pocos trabajos han valorado si realmente existe una actividad sinérgica entre las distintas cepas de un mismo probiótico multicepa. Para ello, son necesarios ensayos clínicos donde se comparen los efectos de cada cepa por separado y de la mezcla, además del placebo correspondiente, ya que las bacterias lácticas y bifidobacterias también pueden mostrar actividades antagónicas entre sí, bien mediante la producción de sustancias antimicrobianas y/o mediante otros mecanismos de exclusión competitiva, como puede ser la competición por los mismos receptores en el hospedador. En este sentido, no es válida la máxima "cuantos más, mejor", sino que depende de los integrantes de la mezcla y, en cualquier caso, hay que reiterar que tales relaciones se tienen que demostrar científicamente.

Seguridad en el empleo

Los probióticos se emplean en un abanico muy amplio de situaciones, que incluye individuos sanos, personas sanas, pero en una situación especial (bebés, mujeres embarazadas o lactantes, ancianos...) y otras con patologías de distintos tipos y severidades. Aunque su empleo es seguro en la población general, la evaluación de la seguridad debe tener en cuenta, entre otros factores: el microorganismo en cuestión, la forma de administración, el nivel de exposición, el estado de salud del hospedador y las funciones fisiológicas que pueden desempeñar en el mismo.

Aunque en los últimos años la prescripción de probióticos se ha incrementado entre los profesionales sanitarios, en muchos de ellos existe la duda de si es realmente segura su administración, tanto en pacientes sanos como en enfermos. Este temor responde a la consideración generalizada de que los microorganismos son dañinos y de que su presencia en el organismo es sinónimo de patología infecciosa. Esto puede ser cierto cuando se produce la invasión del medio interno, pero no necesariamente cuando consideramos la colonización de las cavidades orgánicas, es decir, por fuera del recubrimiento mucoso de las mismas. El uso preferencial de lactobacilos y bifidobacterias se debe, por una parte, a que muchas especies gozan del estatus GRAS (*Generally Recognized as Safe)* de la FDA estadounidense y QPS de la EFSA; por otra, a que son los organismos que más se han empleado en las pruebas de aptitud probiótica y, en consecuencia, sus propiedades beneficiosas están más contrastadas.

Los casos en los que se ha podido establecer una relación entre el consumo de un probiótico y un efecto adverso son extremadamente escasos. En teoría, los probióticos podrían producir cinco tipos de efectos adversos: 1) infectividad o patogenicidad; 2) producción de metabolitos no deseables; 3) posibilidad de transmisión de genes que confieran resistencia a antibióticos; 4) excesiva inmunoestimulación o inmunodepresión en individuos sensibilizados; 5) efectos negativos asociados a los excipientes.

En general, el uso de probióticos es seguro en la población general, aunque, sin embargo, su uso en pacientes críticos, prematuros o inmunocomprometidos debe ser evaluado de manera extensa y cuidadosa, ya que se han descrito efectos adversos de gran importancia, como el desarrollo de infecciones sistémicas en estos pacientes. En la mayoría de los casos, la balanza entre el riesgo y el beneficio va a estar claramente inclinada hacia este último. Para poder concluir de manera categórica que los probióticos son seguros, son necesarios estudios que evalúen cada cepa de forma individual, a altas dosis y en uso prolongado. En la Tabla II se describen aquellos pacientes potencialmente en riesgo de sufrir complicaciones derivadas del uso de probióticos.

TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

Se denomina trasplante de microbiota fecal a la transferencia de material microbiano fecal de un donante sano a un receptor que presenta una condición relacionada con la disbiosis, con la finalidad de restaurar la comunidad microbiana intestinal normal. Es el método más eficaz para tratar la infección recidivante por *Clostridium difficile,* sobre todo en pacientes ancianos, cuyo rotundo éxito ha promovido un interés creciente de este modalidad terapéutica para otras indicaciones asociadas a las alteraciones de la microbiota intestinal, tales como la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome

TABLA II. Pacientes potencialmente en riesgo de sufrir complicaciones derivadas del uso de probióticos.

- Inmunocomprometidos (incluido desnutrición severa y pacientes oncológicos)
- Prematuros*
- Neonatos con patología grave
- Cardiopatías (alteraciones valvulares y su reemplazo, antecedente de endocarditis)
- Embarazadas*
- Pacientes en UCI (patologías graves, portadores de catéteres centrales)
- Pacientes intervenidos quirúrgicamente*
- Riesgo de translocación potencial a través de la mucosa intestinal (abdomen agudo, fuga intestinal, barrera epitelial intestinal incompetente, presencia de neutropenia o riesgo de neutropenia por quimioterapia, radioterapia)
- Administración de probióticos por yeyunostomía
- Administración concomitante de antibióticos de amplio espectro a los cuales los antibióticos son resistentes* (por ejemplo, algunos lactobacilos son naturalmente resistentes a vancomicina)
- Probióticos con alta capacidad de adhesión a la mucosa intestinal o patogenicidad conocida

**Riesgo relativo. En general, se considera seguro su uso en estos grupos.*
Tomada de: Tolín M, et al. Libro de SEMiPyP (con autorización).

de intestino irritable, la obesidad, el síndrome metabólico, las enfermedades autoinmunitarias, las alergias alimentarias o los trastornos del espectro autista (TEA), entre otras. En los niños con TEA se han realizado ensayos con buena seguridad y resultados prometedores, lo que abre una puerta a la esperanza al beneficio que puede aportar la modificación de la microbiota intestinal en estos pacientes, aunque es necesario mantener la cautela, ya que uno de los objetivos principales en estos niños es el de mejorar su calidad de vida y no debemos caer en el error de crear falsas esperanzas a pacientes y familiares. Resumiendo, los datos actualmente disponibles sobre su eficacia en estas enfermedades son únicamente series de casos y, por ello, se requieren estudios controlados para probar la eficacia y verificar la validez del trasplante fecal en estas condiciones clínicas relacionadas con la disbiosis intestinal.

El riesgo de transmisión de patógenos desconocidos a través del trasplante fecal no se puede eliminar. Por consiguiente, es importante evaluar y seleccionar cuidadosamente a los donantes para prevenir la aparición de nuevas enfermedades en el receptor. Los posibles donantes deben ser interrogados acerca de su historial de viajes, comportamiento sexual, intervenciones quirúrgicas previas, transfusiones de sangre y otros factores que suponen un riesgo potencial de enfermedades transmisibles. También es fundamental contemplar que la implantación de nuevas comunidades de microbiota tras un trasplante fecal puede afectar a otros aspectos de la salud humana, teniendo en cuenta el importante rol que ejerce la microbiota intestinal en múltiples funciones fisiológicas. Cuando realizamos un trasplante fecal para tratar una enfermedad, puede que, sin ser conscientes, aumentemos el riesgo de padecer otras enfermedades (síndrome metabólico, neoplasias, alergias), por lo que la salud del donante debe servir de guía para determinar la salud de la microbiota intestinal. Aunque es un procedimiento relativamente sencillo, faltan datos sobre su seguridad a corto y largo plazo, hecho que limita su generalización en la práctica clínica. La implementación de un protocolo

de cribado adecuado a los donantes que evite la transmisión de material indeseable, junto con la confección de ensayos clínicos adecuados, son esenciales para determinar su rol en la práctica clínica. La continua investigación sobre el papel del microbioma intestinal en la salud y la enfermedad ampliará los conocimientos en este campo, con la finalidad de obtener el máximo beneficio y reducir al mínimo los efectos adversos.

MICROBIOTAS MÍNIMAS O SINTÉTICAS

Las microbiotas mínimas, sintéticas o definidas están formadas por consorcios de microorganismos identificados y caracterizados. Generalmente son específicas de huésped y constituyen modelos muy útiles para estudios mecanísticos de los integrantes de la microbiota. Estas microbiotas permiten definir con precisión grupos reducidos de microorganismos o microorganismos únicos, responsables de un efecto biológico concreto. Además, posibilitan la estandarización de la composición de la microbiota, algo que es muy difícil de conseguir cuando se trabaja con microbiotas totales. Por ello, en estudios preclínicos y clínicos se han utilizado diferentes modelos de microbiotas definidas para esclarecer el papel de la microbiota en algunas enfermedades, o con el objetivo de determinar sus posibles aplicaciones terapéuticas, sobre todo en enfermedades infecciosas.

El trasplante de microbiotas definidas en investigación preclínica ha generado numerosos resultados que avalan este tipo de experimentación para determinar los mecanismos de acción de la microbiota, para estudiar las interacciones microbiota-hospedador, y para esclarecer los efectos de los trasplantes de microbiota en enfermedades infecciosas y no infecciosas. En investigación clínica, la opción de utilizar trasplantes de microbiotas definidas como alternativa a los trasplantes de heces se ha explorado poco, aunque con considerable éxito en los casos de diarrea recidivante por *C. difficile*. No obstante, el trasplante de microbiotas sintéticas presenta ciertas ventajas, como una mayor aceptación por parte del médico y el paciente, la posibilidad de ser administrada por vía oral y el conocimiento sobre la composición exacta de sus miembros. Sin embargo, aunque muchos de los microorganismos utilizados en los consorcios sintéticos son pobladores habituales de nuestro intestino, es imprescindible una correcta caracterización de todos sus integrantes para determinar su función biológica y garantizar su seguridad. Sin duda, estas microbiotas definidas contribuirán, en un futuro próximo, a los tratamientos con medicina personalizada basados en microbiota (microbiomaterapia personalizada) de algunas enfermedades.

APLICACIONES CLÍNICAS EN GASTROENTEROLOGÍA PEDIÁTRICA

Para que exista evidencia de que la administración de una cepa probiótica específica o un prebiótico o de mezclas de ellos pueden ser beneficiosos para la salud o pautarse como tratamiento de una determinada enfermedad, es necesario que cumpla una serie de condiciones clínicas que estén respaldadas por ensayos clínicos bien diseñados y con suficiente poder estadístico. Teniendo en cuenta que el intestino humano es el origen de estos microorganismos, parece lógico pensar que gran número de las indicaciones para su uso deberían estar relacionadas precisamente con en el aparato digestivo.

TABLA III. Indicaciones pediátricas de probióticos y prebióticos con nivel de evidencia 1 y 2 según la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO).

Indicación	Cepas
Tratamiento diarrea infecciosa aguda	*L. rhamnosus* GG, *S. boulardii* (1) *L. reuteri* DSM 17938 (2)
Prevención diarrea nosocomial	*L. rhamnosus* GG (1) *B. lactis* Bb12 + *S. thermophilus* (2)
Prevención diarrea asociada a antibióticos	*L. rhamnosus* GG, *S. boulardii* (1)
Infecciones niños hospitalizados (diarrea asociada a antibióticos)	*L. rhamnosus* GG (1) *L. reuteri* DSM 17938, *L. casei* D-114001 y *L. casei* Shirota (2)
Dolor abdominal funcional	*L. rhamnosus* GG, *L. reuteri* DSM 17938 (2)
Cólico del lactante	*L. reuteri* DSM 17938
Prevención de enterocolitis necrotizante	Mezcla de lactobacilos y bifidobacterias *L. reuteri* DSM 17938 (2)
Terapia adyuvante erradicación *Helicobacter pylori*	*L. casei* D-114001, *S. boulardii* (2)
Inducción a la remisión de colitis ulcerosa	VSL#3, *E coli* Nissle 1917 (2)

En la última década, el número de publicaciones sobre el tema ha crecido de forma exponencial. Uno de los principales problemas a los que se enfrenta el clínico a la hora de valorar críticamente estas publicaciones es la gran heterogeneidad de las mismas: diferentes cepas, diferentes dosis, diferente tiempo de tratamiento, etc. La aparición, en los últimos años, de metaanálisis y revisiones sistemáticas permite clarificar en cierta medida este panorama. En la Tabla III se especifican los procesos gastrointestinales en niños donde están indicados la terapia con probióticos y prebióticos con nivel de evidencia científica 1 y 2 según las guías de práctica clínica de la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO). A continuación, se desarrollan los más importantes.

Diarrea aguda infecciosa

La mayor evidencia sobre la eficacia de los probióticos ha sido descrita en el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa, sobre todo en la infancia, siendo más significativo en las diarreas producidas por rotavirus. Parece que los efectos beneficiosos son más notables cuanto más precozmente se administran los probióticos en el curso de la enfermedad, no evidenciándose efectos adversos con su administración. Las revisiones sistemáticas y metaanálisis realizados sobre los estudios con diferentes cepas concluyen, a pesar de la gran variabilidad de los mismos, que los probióticos producen un efecto beneficioso en la evolución de la diarrea aguda infecciosa. En general, la eficacia de los probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda en los niños se caracteriza por acortar en un día la duración del episodio y disminuir el número de deposiciones al segundo día de tratamiento y el porcentaje de diarreas que se prolongan más de cuatro días.

Aunque es difícil extraer conclusiones definitivas, ya que la metodología empleada por los distintos autores ha sido muy heterogénea, empleando distintas especies de

microorganismos y en dosis muy variables. Basándose en los datos anteriores, las principales guías de práctica clínica y protocolos solo contemplan el empleo de probióticos de eficacia comprobada y a dosis adecuadas. Concretamente, se ha observado una disminución de la duración media del proceso, sobre todo a partir del tercer día, efecto evidenciado principalmente con *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Además de la guía de la WGO, hay que subrayar la firme recomendación sobre su empleo de las guías elaboradas por el Grupo de Trabajo de Probióticos y Prebióticos de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) y del Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA), editadas en 2014.

Recientemente han aparecido en una revista con un gran factor impacto, *The New England Journal of Medicine,* dos artículos y un editorial donde se ponía en duda la eficacia del empleo de probióticos, precisamente en la patología donde, hasta la fecha, hay mayor evidencia científica como la diarrea en la infancia. Revisando detenidamente ambos artículos, aunque metodológicamente parecen muy bien diseñados, adolecen de un defecto muy importante: el inicio tardío de la terapia con probióticos. La mayoría de los niños fueron reclutados cuando llevaban más de dos días con diarrea. Este dato ha sido muy cuestionado, ya que las guías de práctica clínica recomiendan su uso en las primeras 24-48 horas para que sean efectivos. Además, los autores ya advierten de la benignidad de la diarrea de los niños reclutados, con gran probabilidad de mejoría sin ningún tratamiento a partir de las 48 horas.

Diarrea asociada a antibióticos

En líneas generales, aproximadamente una cuarta parte de los pacientes que consumen antibióticos presentarán diarrea como efecto secundario al provocar un desequilibrio de la microbiota intestinal. Esto puede traer como consecuencia la suspensión de la terapia antibiótica. La diarrea asociada a antibióticos (DAA) puede definirse como aquella que aparece desde el inicio del tratamiento antibiótico hasta 3-8 semanas después, siendo inexplicable por otra causa. En los niños el uso de antibióticos es tres veces mayor al de la población adulta, siendo la asociación de amoxicilina-clavulánico la causa más frecuente de DAA. En un porcentaje nada despreciable (hasta un 20%, sobre todo, en pacientes ancianos y hospitalizados) puede evolucionar a una forma más grave, la colitis pseudomembranosa producida por el *Clostridium difficile*.

Los estudios realizados han podido demostrar que los probióticos en combinación con antibióticos reducen el riesgo de diarrea asociada a los mismos. No hay, por el momento, estudios concluyentes para recomendar de manera rutinaria el empleo conjunto de probióticos y antibióticos, aunque algunas cepas, principalmente *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 y *Lactobacillus rhamnosus* GG, han demostrado su eficacia disminuyendo la incidencia de DAA. Su administración debe realizarse al principio del tratamiento y no cuando se ha desencadenado el cuadro.

Trastornos funcionales digestivos

En los últimos años han aumentado los estudios sobre el papel que los probióticos pueden tener en la prevención y tratamiento de distintos trastornos funcionales

digestivos (TFDs), ya que entre los diversos factores que se han implicado como detonantes y moduladores de su expresión clínica se encuentran alteraciones en la motilidad, sensibilidad y regulación de respuestas pro y antiinflamatorias a nivel intestinal derivadas de anomalías en el eje cerebro-intestino-microbioma. Si bien se han identificado diferencias en la composición de la microbiota de lactantes con cólico y niños con síndrome de intestino irritable (SII) comparados con controles sanos, no hay certeza sobre si dichas diferencias son causa o consecuencia de la condición de base.

Cólico del lactante

Los probióticos podrían actuar, por un lado, sobre la alteración de microbiota descrita previamente, y por otro mejorando la motilidad intestinal, modificando la percepción de dolor intestinal por inhibición de la contractilidad intestinal y disminuyendo la inflamación intestinal, así como inhibiendo el crecimiento de bacterias coliformes productoras de gas en niños con cólicos. Se han publicado numerosos ensayos clínicos sobre diferentes probióticos en el cólico del lactante, sobre todo *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, pudiendo disminuir el tiempo de llanto o malestar, y otros estudios muestran el importante papel en la prevención del cólico de lactante. Otras cepas empleadas incluyen *Lactobacillus rhamnosus* GG en prematuros y la mezcla de *Bifidobacterium longum* CECT 7894 y *Pediococcus pentosaceus* CECT8330 que se ha asociado a una menor producción de flatulencia. Aun así, son necesarios más estudios para su recomendación rutinaria tanto en la prevención como en el tratamiento del cólico del lactante.

TFD del niño mayor y adolescente

Los probióticos, prebióticos y simbióticos tienen potencial terapéutico en los trastornos intestinales funcionales, aunque la evidencia disponible no resulta suficiente para realizar recomendaciones sistemáticas de uso. Son eficaces, especialmente, en el tratamiento del síndrome de intestino irritable, con un efecto beneficioso sobre la sintomatología global, dolor abdominal, flatulencia e hinchazón, frente al placebo. Su empleo debe basarse en la mejor evidencia disponible: ensayos clínicos y metaanálisis, en humanos. No está perfectamente definido qué especies y cepas, presentaciones, posología y duración del tratamiento, pueden resultar más beneficiosas, aunque deben emplearse como complemento a otros tratamientos, no como tratamiento único. En el síndrome de intestino irritable, el tratamiento prebiótico con galactooligosacáridos, a dosis medias (3,5-7 g/día), constituye una alternativa saludable, factible y eficaz, frente a la dieta baja en FODMAPs a largo plazo. También se ha observado que los probióticos han demostrado ser eficaces en pacientes con **sobrecrecimiento bacteriano** intestinal y el **síndrome posenteritis**. En el **dolor abdominal funcional**, dosis altas de *Lactobacillus rhamnosus* GG y de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 redujeron significativamente la frecuencia y la severidad del dolor con un efecto mantenido en el tiempo.

Infección por *Helicobacter pylori*

Los probióticos son beneficiosos en la reducción de los efectos adversos de los antibióticos y aumentan la tolerabilidad de los regímenes de erradicación del *H. pylori*.

Pueden ser especialmente útiles en los pacientes con infección por *H. pylori* refractaria a tratamientos previos o antecedentes de mala tolerancia gastrointestinal de los antibióticos. Dada la evidencia disponible, en la quinta edición del consenso de Maastricht en el manejo de la infección por *H. pylori* se declaró que "ciertos probióticos parecen ser eficaces, reduciendo los efectos secundarios de la terapia de erradicación, aunque hay que definir qué cepas, dosis y duración son las adecuadas, habiendo menor evidencia en relación a los efectos sobre la erradicación de *H. pylori*".

Enfermedad inflamatoria intestinal

Dada la responsabilidad de la microbiota intestinal en la activación de la respuesta inmunitaria, el uso de prebióticos ofrece datos esperanzadores sobre la modulación de dicha actividad, pero debemos esperar a que se realicen más estudios aleatorizados controlados con tamaño muestral adecuado. Las guías europeas de la ECCO (*European Crohn's and Colitis Organization*) le reservan un posible papel terapéutico de los probióticos en determinadas indicaciones. En lo relativo al uso de prebióticos como plantago ovata, inulina y fibra derivada de la cebada, las guías de la ECCO no ofrecen unas indicaciones claras dada la escasa evidencia científica.

Colitis ulcerosa

Existen evidencias de alto grado que muestran la utilidad de los probióticos, en concreto la mezcla VSL#3, para la prevención y el mantenimiento de la remisión en pacientes con *pouchitis*. Otras formulaciones basadas en lactobacilos no parecen tener la misma eficacia. En el momento actual se puede recomendar a pacientes con *pouchitis* en remisión como terapia de mantenimiento o como tratamiento en aquellos con actividad leve. La adición de probióticos al tratamiento convencional también puede ser útil para la inducción de la remisión en pacientes con brote leve o moderado de colitis ulcerosa. Una vez más, el probiótico más estudiado tanto en niños como en adultos es el VSL#3. Las cepas *E. coli* Nissle 1917 y VSL#3 han demostrado ser tan efectivas como la mesalazina en el mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa. Por tanto, podría considerarse su uso en pacientes con alergia o intolerancia a los salicilatos o como tratamiento coadyuvante al tratamiento convencional con el objetivo de prolongar la duración de la remisión.

Enfermedad de Crohn

Los ensayos clínicos sobre el empleo de probióticos en la enfermedad de Crohn han mostrado resultados dispares. En el momento actual no se recomienda el uso de probióticos en esta entidad. A pesar de todo, estudios prometedores con simbióticos que incluyen distintos tipos de bifidobacterias sugieren que los probióticos podrían tener un rol en el futuro, tanto para la inducción de la remisión como para el tratamiento de mantenimiento.

Enterocolitis necrotizante

El menor riesgo de enterocolitis necrotizante en los neonatos alimentados con leche materna y las peculiaridades de la microbiota colónica del recién nacido pre-

maturo, sugieren que la administración de probióticos podría ser una alternativa para su prevención y tratamiento. La mayoría de los estudios que han demostrado mayor eficacia utilizan una combinación de varias cepas de lactobacilos y bifidobacterias. La suplementación con probióticos en prematuros menores de 34 semanas y 1.500 gramos disminuye la incidencia de enterocolitis necrotizante establecida alrededor de un 30%. Por ello, la *Cochrane Neonatal Review Group* apoya un cambio en la práctica clínica mediante el uso sistemático de probióticos en prematuros, excepto en aquellos de extremado bajo peso para la edad gestacional (< 1.000 g), debido a la falta de datos específicos en este grupo de alto riesgo. Todos los estudios recomiendan un inicio temprano de la suplementación con probióticos, normalmente cuando el neonato inicia la nutrición enteral y debe ser continuada hasta alcanzar una edad gestacional corregida de 36-37 semanas o hasta el alta, ya que la relación entre la incidencia de enterocolitis necrotizante y edad gestacional es inversa.

Suplementación en fórmulas lácteas infantiles

Las fórmulas lácteas surgen como una alternativa en la nutrición del lactante cuando la lactancia materna no es posible. Son seguras y han demostrado ser bien toleradas por los lactantes, no producen efectos adversos y no alteran el crecimiento. Además, presentan una serie de efectos clínicos beneficiosos, tales como menor incidencia de infecciones gastrointestinales y de vías respiratorias altas, menor utilización de antibióticos, menos incidencia de procesos alérgicos, principalmente dermatitis atópica, en los lactantes con riesgo y menor incidencia de estreñimiento. Sin embargo, la revisión del Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) establece, respecto a los posibles beneficios en la administración de fórmulas suplementadas con probióticos, prebióticos, simbióticos, posbióticos y paraprobióticos a lactantes, y según la evidencia disponible, que no se han constatado efectos clínicos consistentes para que sean recomendados de manera rutinaria. Aun así, admite que su adición (tanto en las fórmulas de inicio como de continuación) puede tener efectos beneficiosos. También las fórmulas hidrolizadas se suplementan con probióticos y prebióticos para evitar los síntomas de la alergia a las proteínas de leche de vaca y adquirir la tolerancia inmunológica. Aunque todavía está por determinar el papel que jugaría su empleo en esta patología y son necesarios más estudios para evaluar su eficacia, empiezan a aparecer numerosos ensayos clínicos controlados con diferentes cepas con resultados esperanzadores, por lo que su uso va teniendo aceptación en las diferentes guías.

Patología hepática

El empleo de probióticos y/o prebióticos en las enfermedades hepáticas es uno de los campos donde más se ha avanzado en los últimos años. Esto es debido a la capacidad de aquellos para modular la microbiota, la permeabilidad intestinal y la respuesta inmune, y por ello podrían jugar un papel importante en el tratamiento de diferentes hepatopatías y en la prevención de las complicaciones de la cirrosis. La prevención de la encefalopatía hepática es en la que existen mayores evidencias de la utilidad de probióticos y prebióticos. También podrían representar una estrategia

terapéutica útil en la esteatohepatitis no alcohólica y en la hepatopatía alcohólica, aunque las evidencias clínicas son todavía limitadas. Son precisos más estudios bien diseñados, tanto a nivel experimental como a nivel clínico, con un elevado número de pacientes, para conocer mejor los efectos de estos tratamientos, así como los mecanismos implicados en dichos efectos. Dichas recomendaciones están recogidas en la última revisión de la WGO.

Otras enfermedades gastrointestinales

Aunque en la actualidad el único tratamiento de la **enfermedad celíaca** sea una dieta exenta de gluten, es posible que, basándonos en la alteración de la microbiota intestinal de estos pacientes, en un futuro, la administración de bifidobacterias pueda producir efectos beneficiosos. Los pacientes afectados de **fibrosis quística** son candidatos idóneos al beneficio del tratamiento con probióticos por sus propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y por su potencial efecto contra la traslocación bacteriana y la disminución de la permeabilidad intestinal. También es probable que puedan ser utilizados en la práctica clínica a corto-medio plazo, una vez se realicen ensayos clínicos controlados en pacientes con **síndrome del intestino corto**. Otros procesos diarreicos que se podían beneficiar con su empleo son los debidos a **radioterapia** y **nutrición enteral**. Por último, las especies del yogur *S. thermophilus y L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus,* con al menos 10^8 UFC por gramo de producto y con una toma de una vez al día, tienen un nivel de evidencia 1 en la última revisión de la Guía de la WGO y, de hecho, el uso de los microorganismos de yogur para mejorar la **intolerancia a la lactosa** es, por el momento, la única declaración de salud aceptada por el marco regulador de la CE.

RESUMEN

La colonización microbiana del aparato digestivo durante la infancia es un proceso esencial para nuestra existencia. Cada vez resulta más evidente que las interacciones que se establecen en las primeras etapas de la vida entre la microbiota y el ser humano tienen consecuencias muy importantes para la salud. Su posible modulación con el empleo de probióticos y prebióticos ha cobrado un inusitado interés científico en los últimos años, afirmación apoyada por numerosos proyectos de investigación. En Pediatría, la creciente evidencia científica hace que la utilización de probióticos y prebióticos a cualquier edad para tratar diversas enfermedades sea cada vez más frecuente, principalmente en problemas gastrointestinales, aunque también se usan con éxito en alergias y en la prevención de infecciones. Paralelamente, las investigaciones abren la puerta a futuras aplicaciones como la obesidad y alteraciones del comportamiento como el autismo.

A lo largo del presente capítulo se definen los conceptos de prebiótico, probiótico, simbiótico, posbiótico, paraprobiótico y psicobiótico y se hace una revisión de las diferentes evidencias disponibles para el uso de las distintas cepas en diferentes enfermedades del aparato digestivo en niños, entre las que destacan: diarrea aguda infecciosa, diarrea asociada a antibióticos, enfermedad inflamatoria intestinal, tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, trastornos digestivos funcionales y enterocolitis necrotizante.

BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez-Calatayud G, Suárez JE, Requena T, Rodríguez JM. Más de 100 cuestiones básicas sobre microbiota, probióticos y prebióticos. Madrid: Ergon; 2020.
- Díaz JJ, Álvarez-Calatayud G. Probióticos. En: SEGHNP (ed.). Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, 4ª ed. Madrid: Ergon; 2016. p. 831-44.
- FAO/WHO. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. London Ontario, Canada, 2002.
  En 2001, una comisión de expertos internacionales convocados de forma conjunta por la FAO y la OMS definió a los probióticos como "microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del hospedador". Desde entonces, esta definición ha sido la más ampliamente aceptada en todo el mundo.
- Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Garisch J, et al; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organization Global Guidelines: probiotics and prebiotics. February 2017. Disponible en: www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html
  Desde hace unos años, la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO) edita en varios idiomas (incluido el castellano) una serie de guías sobre diversos temas, entre los que incluye la Guía Mundial sobre Probióticos y Prebióticos. Dicho documento puede descargarse de manera gratuita de su página web (www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html). Además de abordar los conceptos básicos sobre los probióticos y la microbiota intestinal, existen tablas donde se especifican las indicaciones basadas en la evidencia científica sobre el empleo de probióticos y prebióticos en diferentes patologías gastroenterológicas tanto en niños como en adultos.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014; 11(8): 506-14.
- Rodríguez JM. Probióticos: del laboratorio al consumidor. Nutr Hosp. 2015; 31 (Suppl 1): 33-47.
- SEMiPyP. Probióticos, prebióticos y salud. Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2016.
  Libro oficial de la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMiPyP) (www.semipyp.es), asociación que cuenta con más de 400 socios científicos y está respaldada por las empresas más importantes del sector. Se trata de una organización científica sin ánimo de lucro dedicada al fomento y difusión del conocimiento científico y la investigación, la aplicación clínica y la divulgación sobre microbiota de las regiones corporales, probióticos y prebióticos y su impacto en la salud. Los profesionales que la integran pertenecen a varias disciplinas: médicos, farmacéuticos, veterinarios, microbiólogos, investigadores básicos, inmunólogos, nutricionistas, matronas, etc. Anualmente organiza el Workshop Probióticos, Prebióticos y Salud: evidencia científica.
- Suárez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. Nutr Hosp. 2013; 28 (Suppl 1): 38-41.
- Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020; 17: 687-701.
- Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 58(4): 531-9.
- Valdovinos MA, Guarner F, eds. Microbiota y probióticos en gastroenterología. México: Permanyer; 2019.

Fallo de medro 56

M. Herrero Álvarez, S. García Calatayud

INTRODUCCIÓN

El crecimiento es el proceso fundamental que caracteriza a la edad pediátrica; comienza con la concepción y continúa durante el embarazo, la infancia, la niñez y se completa con el final de la adolescencia. Para conseguir que este proceso sea armónico se precisan unos condicionantes favorables, como son el factor genético y endocrino, una nutrición adecuada, un ambiente psicosocial y familiar afectivo y unos cuidados de salud de calidad.

Las medidas antropométricas seriadas y la utilización de las gráficas de crecimiento constituyen en pediatría una parte esencial del seguimiento de la salud del niño. La medida del peso, longitud y perímetro cefálico suelen realizarse al nacimiento y posteriormente de forma repetida a lo largo de la infancia, fundamentalmente en los primeros 24 meses en todas las revisiones de salud, y siempre que el niño sea hospitalizado.

Es necesario conocer bien la dinámica del crecimiento en un niño sano a término, recordando que el peso promedio al nacer es de 3,3 kg y que existe una disminución fisiológica del peso cercana al 10% en los primeros días de vida, causada por la pérdida de líquidos. La recuperación ponderal en los niños lactados al pecho se completará entre los 10 y 14 días de vida. La evolución normal estimada de los parámetros antropométricos se recoge en la Tabla I.

Son muy importantes las medidas sucesivas y exactas de peso, longitud/talla y perímetro cefálico; una vez realizadas y colocadas en las gráficas de crecimiento estándar validadas, podremos determinar si el crecimiento del niño se ajusta o no a los parámetros normales.

TABLA I. Evolución normal estimada de la antropometría en los primeros años de vida.

Peso (ganancia)	- 0-3 meses: 1 kg/mes - 3-6 meses: 0,5 kg/mes - 6-9 meses: 0,33 kg/mes - 9 a 12 meses: 0,25 kg/mes - 12 meses-edad preescolar: 2 kg/año
Talla/longitud (ganancia)	- 0-12 meses: 25 cm/año - 12-24 meses: 12,5 cm/año - 2 años-pubertad: 5-6 cm/año - Pubertad: hasta 12 cm/año
Perímetro cefálico (valores medios)	- Nacimiento: 35 cm - 12 meses: 47 cm - 6 años: 55 cm

CONCEPTO

El fallo de medro (FM) es un concepto médico descriptivo y no un diagnóstico, cuya definición no está establecida de forma unánime en la literatura. Se puede definir como la incapacidad para mantener una velocidad de crecimiento normal, en peso o en longitud/talla, en menores de tres años, y que supone un riesgo para la salud, así como para el correcto desarrollo motor, social y emocional del niño.

El carácter mantenido en el tiempo de esta situación conllevará progresivamente malnutrición grave, afectación de la longitud/talla e incluso del perímetro cefálico. Muchos niños con FM presentarán simultáneamente dificultades de alimentación, trastornos de la conducta alimentaria del lactante, falta de interés por la comida, escasa ingesta y saciedad precoz.

La definición de FM plantea dos condiciones a analizar. El *carácter evolutivo*, es decir, mantenido en el tiempo, y el concepto de *normalidad en la ganancia de peso y talla*. Respecto al carácter evolutivo, se ha definido un intervalo de seguimiento de al menos dos meses para lactantes menores de seis meses, o de tres meses para lactantes mayores de esa edad, aunque de forma práctica la persistencia del problema más de tres meses es el dato más recogido en la literatura.

El concepto de crecimiento normal va ligado a la comparación de un individuo concreto a una curva de referencia de la población general de similares características. Así, un *crecimiento anormal* se define de forma teórica como:

- Peso por debajo del percentil 3 o 5, según las curvas de referencia utilizadas.
- Peso inferior al 80% del peso ideal para la talla.
- Caída de dos percentiles principales en las referencias de crecimiento que se utilicen.
- Ganancia de peso, inferior a lo esperado para la edad: 26-31 g/día entre 0 y 3 meses, 17-18 g/día entre 3 y 6 meses, 12-13 g/día entre 6 y 9 meses, 9-13 g/día entre 9 y 12 meses y 7-9 g/día entre 1 y 3 años.

Ante tantas definiciones, lo más sensato para diagnosticar un FM es **observar la trayectoria del crecimiento a lo largo del tiempo, junto con la proporcionalidad entre peso, talla y perímetro cefálico**.

Las curvas de referencia para control del crecimiento varían entre países, incluso dentro de un país, y no existe un acuerdo sobre cuál debe usarse. En España tenemos un amplio abanico de gráficas utilizadas para evaluar el crecimiento que actualmente son cinco locales: Hernández y cols. 1988, Sobradillo y cols. 2004, Carrascosa y cols. 2008, Carrascosa y cols. 2017 y Fernández y cols. 2011, así como unas internacionales, las de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2007. Los puntos de corte de obesidad y fallo de medro difieren de unas gráficas a otras y debemos conocer que, durante los primeros años y debido a la aceleración secular del crecimiento, así como el aumento de prevalencia de obesidad en nuestro país, las gráficas de Sobradillo, Fernández y Carrascosa sobrestiman respecto a las de la OMS y Hernández la prevalencia de desnutrición e infraestiman la de obesidad. Ante tanta disparidad de opciones, lo más importante será utilizar siempre las mismas gráficas para valorar el crecimiento del mismo paciente, así como dejar reflejado la que estamos utilizando.

Hay una creencia errónea de que el niño tiene que moverse matemáticamente dentro de su canal de crecimiento innato, y por tanto que cualquier desviación entrañaría un problema en el crecimiento. Existen algunas situaciones especiales que pueden asemejarse a un FM, pero que son en realidad *variantes de la normalidad* y que deben conocerse para no cometer errores. Dentro de ellas incluimos los niños hijos de padres pequeños que crecen dentro de su potencial genético estando en percentiles bajos, tanto en peso como en la talla, los niños grandes para la edad de gestación como los hijos de madres diabéticas que regresan hacia la media (*catch-down*) y, finalmente, los niños con retraso constitucional del crecimiento, cuyo desarrollo corporal se retrasa por meses o años cuando se comparan con niños de su misma edad. También deben considerarse como situaciones normales un 20% de lactantes que tienen periodos de hasta tres meses sin crecimiento adecuado, un 5% de los neonatos que pueden bajar en las primeras semanas de vida un tramo de percentil y, finalmente, un 5% de lactantes entre los 6 y 12 meses que pueden cruzar dos tramos de percentiles sin ninguna enfermedad. Se trataría en todos los casos de lactantes sanos que solo recanalizan su curva de crecimiento.

Además, debe tenerse en cuenta que existen *poblaciones especiales de niños* que no deben compararse con las referencias de crecimiento de la población general; entre ellas destacamos los prematuros que se incorporarían a referencias generales con la edad corregida o niños con crecimiento intrauterino retardado, que entrarán dentro de la normalidad, aunque se encuentren por debajo del percentil 3, siempre que el peso sea apropiado para su talla y se mantenga un crecimiento lineal mantenido. También se considerará crecimiento normal algunas enfermedades o síndromes genéticos que tienen publicadas sus propias referencias de crecimiento, entre otras la trisomía 21, el síndrome de Noonan, el síndrome de Williams y las parálisis cerebrales infantiles según su nivel de afectación motora.

Es importante destacar que la principal consecuencia del FM a corto y medio plazo es la malnutrición con sus complicaciones (infecciones, diarrea, etc.), pero también se han descrito consecuencias a largo plazo en la infancia tardía y adolescencia, como problemas de alimentación, problemas en el desarrollo del lenguaje y de lectura, e incluso trastornos conductuales.

EPIDEMIOLOGÍA

La falta de consenso en la definición de fallo de medro supone una dificultad para establecer las cifras de prevalencia de esta situación clínica. Se ha calculado que en torno al 10% de la población pediátrica podría encajar en el concepto de FM, concretándose en frecuencias de hasta un 10% en consultas de Atención Primaria y de un 5% en los ingresos hospitalarios. La edad más frecuente de presentación es por debajo de los 12-18 meses y no parece existir predominio de ningún sexo.

Los *factores de riesgo asociados al FM* incluyen algunos ambientales como la pobreza, aislamiento social, deprivación afectiva, abuso y maltrato o negligencia, y otros de carácter médico estricto, bien dependientes del niño, como crecimiento intrauterino retardado, prematuridad o enfermedades crónicas, o bien dependientes de la familia, como la depresión materna.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

La división clásica del FM en orgánico (causa orgánica) y no orgánico (causa conductual o psicosocial) es una clasificación práctica, pero algo engañosa y tiende a no usarse. En la actualidad, la mayoría de los FM son multifactoriales, no suele encontrarse una causa orgánica que lo justifique, ambos pueden interaccionar en la misma patología, así como el mismo FM no orgánico puede conducir a consecuencias orgánicas.

El FM puede deberse a tres causas fisiopatológicas: ingesta insuficiente o inadecuada, incapacidad para la utilización de nutrientes por problemas de digestión, absorción o excesiva pérdida de nutrientes y situaciones clínicas con requerimientos nutricionales especiales o aumentados. Esta clasificación se recoge de forma detallada en la Tabla II.

La *ingesta inadecuada o insuficiente* incluye situaciones ambientales externas al lactante, alteraciones y pérdida del apetito y la incapacidad para la ingesta por malformaciones o disfunciones orales motoras. Las **situaciones ambientales** constituyen el grupo mayoritario y se refiere al antiguo *FM no orgánico* en el que se implican múltiples factores psicosociales y ambientales, como gestación no deseada, padres jóvenes, con drogodependencias o enfermedades físicas, depresión posparto, problemas en la pareja o maltrato familiar. Existen determinados datos clínicos que ayudan a sospechar este

TABLA II. Clasificación fisiopatológica del fallo de medro.

Causas primarias	Causas secundarias
Ingesta insuficiente o inadecuada	- Dieta insuficiente - Ingesta calórica inadecuada - Negligencia/maltrato - Deprivación psicoafectiva - Mala interacción padres-hijo - Mala técnica alimentaria: lactancia materna - Expectativas inapropiadas - Dieta inadecuada - Dietas aberrantes - Rechazo de alimento - Mal apetito - Aversiones alimentarias - Trastornos de la conducta alimentaria del lactante. Anorexia del lactante. Desorden evitativo restrictivo en la ingesta de comida (DSM-V) - Trastornos alimentarios postraumáticos - Incapacidad para la succión-deglución - Disfunción oral motora - Malformaciones orofaciales: paladar hendido, anquiloglosia
Incapacidad para la utilización de nutrientes	- Reflujo gastroesofágico-esofagitis-estenosis píloro - Enteropatías malabsortivas: enfermedad celíaca - Malformaciones intestinales: malrotación, atresia - Intestino corto - Alergia e intolerancia alimentaria - Errores del metabolismo

.../...

TABLA II. *(Continuación)* Clasificación fisiopatológica del fallo de medro.

Causas primarias	Causas secundarias
Requerimientos aumentados o especiales	- Patología pulmonar crónica - Displasia broncopulmonar - Fibrosis quística - Bronquiectasias - Patología cardiaca - Fallo cardiaco/cardiopatías congénitas - Patología oncológica - Neuroblastoma - Tumor de Wilms - Síndrome diencefálico - Patología quirúrgica - Patología del SNC - Encefalopatías neonatales - Parálisis cerebral infantil - Metabolopatías - Patología infecciosa-inmunitaria - Hepatitis neonatales - VIH - Inmunodeficiencias - Patología endocrinológica - Resistencia a insulina (CIR) - Hipertiroidismo - Patología nefrourológica - Acidosis tubular renal - Patología aguda recurrente - Síndromes genéticos/cromosomopatías

FM de origen psicosocial como son falta de contacto ocular con el lactante, ausencia de sonrisa o vocalización, falta de interés por el estímulo exterior, respuesta negativa al abrazo materno o imposibilidad de calmar el llanto.

La *incapacidad para la utilización de nutrientes* por problemas de digestión, absorción o excesiva pérdida de nutrientes y las *situaciones con requerimientos nutricionales especiales o aumentados* representan las causas intrínsecas al individuo, es decir, el antiguo *FM orgánico*, en el que se identifica como causa del FM una mala digestión, absorción o asimilación de los nutrientes como reflujo gastroesofágico (RGE) o enfermedad celíaca, o bien una demanda especial o exagerada de los mismos por una condición orgánica que lo justifique como patologías cardiacas o pulmonares crónicas.

Existen otras formas de clasificación como el momento de inicio del FM. Si se inicia de forma prenatal sugerirá malnutrición intrauterina, si es desde el nacimiento orientará patología congénita y si se inicia durante la lactancia o posterior nos hará pensar en patología digestiva o en relación con la ingesta.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

El diagnóstico se hará en base a tres pilares que son la historia clínica, encuesta dietética y exploración física, y solo en los casos infrecuentes en que se sospe-

che etiología orgánica precisaremos pruebas complementarias para completar el diagnóstico.

Historia clínica

Para orientar la causa del FM deberemos recabar el mayor número de datos posibles en cuanto a antecedentes gestacionales y perinatales, hábitos y sintomatología asociada, así como la edad de inicio del fallo de medro. Estos datos deben incluir:

- Embarazo:
  - Concebido de forma natural o artificial. Deseado o no. Los padres con hijos de embarazos concebidos artificialmente, y por tanto muy deseados, estarán más preocupados por la ganancia ponderal y la ingesta.
  - Control del embarazo y enfermedades durante su curso que puedan orientar a un crecimiento intrauterino retardado (CIR) o a un menor crecimiento posnatal.
  - Ingesta de fármacos o tóxicos que condicionen CIR o anomalías fetales.
  - Existencia de abortos previos de repetición que pueden sugerir patología genética.
- Antecedentes prenatales y perinatales: prematuridad, CIR simétrico o asimétrico (mejor pronóstico este último), malformaciones congénitas (cardiopatías, nefropatías, etc.).
- Edad gestacional y somatometría al nacimiento.
- Desarrollo psicomotor. Si existe un retraso nos hará pensar en un FM secundario a una patología neurológica.
- Hábitos de sueño: ronquidos o apneas secundarias a hipertrofia de adenoides, alta demanda de los padres.
- Asistencia a guardería/colegio y tiempo desde el inicio, teniendo en cuenta que es característico que durante el primer año de escolarización el niño presente un FM secundario a infecciones intercurrentes, que se solventarán con el paso del tiempo.
- Sintomatología acompañante:
  - Digestiva: vómitos (descartar RGE), diarrea (indicativa de malabsorción), estreñimiento (puede causar anorexia secundaria), dolor abdominal, anorexia, hemorragia digestiva alta o baja.
  - Respiratoria: infecciones respiratorias o neumonías de repetición (descartar inmunodeficiencias si infecciones graves de repetición).
  - Neurológica: relación entre retrasos psicomotores graves y malnutrición.
  - Infecciones o cirugías recurrentes.
- Alergias o intolerancias que condicionen dietas restrictivas.
- Entorno psicosocial que puede condicionar de forma primaria FM debido a escasos recursos o secundaria por afectación psicológica: conviene preguntar por los recursos económicos y conflictos familiares, así como la situación laboral de los padres.
- Antecedentes familiares:
  - Edad, peso y talla de los padres.
  - Hábito constitucional de los padres durante la infancia y en la actualidad: generalmente padres delgados durante la infancia tienen hijos delgados.

- Hábitos nutricionales de los padres: difícilmente un niño comerá variado si los padres no comen de todos los grupos alimentarios.
- Enfermedades de base genética en la familia: diabetes, celiaquía, alergias, fibrosis quística, etc.
- Enfermedades psicológicas/psiquiátricas tipo ansiedad, depresión, abuso de sustancias, o familias con alta emoción expresada con antecedentes de patologías funcionales, como síndrome de intestino irritable o fibromialgia.

Encuesta dietética

Será importante recoger tanto los antecedentes como la ingesta actual, sin olvidar la conducta del niño frente a la comida, que nos puede orientar de forma inequívoca hacia un trastorno del comportamiento alimentario del niño pequeño.

- Existencia y duración de la lactancia materna.
- Diversificación alimentaria: momento de introducción e incidencias en relación con la introducción de alimentación complementaria que puedan orientar a una relación con un determinado alimento, como en la enfermedad celíaca o intolerancias alimentarias.
- Momento de inicio de sólidos de fácil masticación y actitud hacia ellos. Le llaman la atención de forma precoz o por el contrario existe un retraso en su aceptación o introducción.
- Encuesta dietética: se puede realizar de diversas formas, como la ingesta de tres días, el recuento de frecuencia de ingesta o bien el recuerdo de 24 horas (más rápido en la consulta, aunque menos representativo). En cualquier forma de registro que elijamos no deberemos olvidar reflejar:
  - Variedad y frecuencia de alimentos dentro de cada grupo.
  - Restricciones alimentarias voluntarias (dietas vegetarianas o bien comedores selectivos...) o involuntarias, como alergias o intolerancias.
  - Cantidades. Es frecuente encontrar el padre que cree que su hijo "come poco" cuando el niño come cantidades adecuadas para su edad.
  - Horarios: come a todas horas o bien pasan muchas horas entre comidas.
  - Comidas dentro y fuera de casa (escuela infantil, abuelos...). Las normas son las mismas en todos los cuidadores.
  - Picoteos fuera de horas, toma muchas bebidas azucaradas (zumos o batidos) o alimentos no nutritivos con alta cantidad de azúcar o grasa.
  - Se premia o castiga con la comida.
- Conducta alimentaria:
  - Come solo o acompañado.
  - Come mejor en casa o en la escuela infantil.
  - Precisa entretenimientos para comer tipo pantallas o juguetes.
  - Dónde se sienta a comer: en trona, en mesa familiar o en mesa baja separado del resto.
  - Presenta sensación de hambre o siempre hay que obligarle a comer.
  - Presenta interés por la comida o bien comportamientos de rechazo: gritos, llanto, cierre de la boca, autolesiones, vómitos anticipatorios.

- Problemas en la masticación o rechazo de ciertas texturas o temperaturas.
- Duración de la comida.
- Cuidador principal encargado y cómo interacciona con él.

Exploración física

- **Antropometría:** peso, talla, perímetro cefálico, índices peso/talla y pliegues cutáneos. Según el parámetro más afectado podremos hacernos una idea del diagnóstico más probable:
  - Afectación de peso, talla y PC: patología intrauterina.
  - Afectación de talla, con peso y PC proporcionados: patología endocrina.
  - Afectación de peso, con talla y PC normales: ingesta inadecuada, patología gastrointestinal, enfermedades crónicas.

  En cuanto a los índices peso/talla podremos utilizar:
  - Relación peso/talla.
  - Índice de masa corporal (IMC): peso/talla^2, preferiblemente expresado en *Z-score*.
  - Índice de Waterlow: peso real/peso ideal para la talla × 100.
  - Índice nutricional o de Shukla: peso real/talla real/peso P_{50}/talla P_{50}.
- Realización de **curva de crecimiento** recabando datos obtenidos previos a la visita para hacernos una idea de la evolución del niño: si curva mantenida por debajo de p3 pero con ganancia constante (niño sin patología con alta probabilidad); si curva con aplanamiento a partir de un determinado momento, debe hacernos buscar factores precipitantes en el tiempo, como comienzo de escuela infantil o introducción de determinados alimentos.
- **Exploración física** por órganos y aparatos, fijándonos específicamente en:
  - Datos de enfermedad orgánica subyacente.
  - Rasgos dismórficos.
  - Signos de malos tratos o deprivación afectiva: llanto no controlado por los padres, escaso contacto ocular por parte del padre, movimientos repetitivos ante la demanda del niño, respuesta negativa al abrazo paterno, desinterés por el entorno, ausencia de sonrisa.
  - Alteraciones del desarrollo psicomotor o del desarrollo del lenguaje.
  - Signos de malnutrición: piel poco elástica y turgente, escaso panículo adiposo subcutáneo, disminución de masa muscular, lanugo, rágades bucales, pelo ralo, áspero y escaso.
  - Déficits de micronutrientes específicos: xeroftalmia, queratomalacia (vitamina A), gingivitis (vitamina C), craneotabes, rosario costal (vitamina D), caries (flúor), bocio (yodo), queilitis angular (niacina, riboflavina), palidez conjuntival (hierro).

Pruebas complementarias

Se realizarán las mínimas e imprescindibles, puesto que con la historia clínica y exploración física previamente reseñadas deberíamos tener una idea clara de si es un FM no orgánico, en cuyo caso no se precisaría ninguna prueba complementaria. En el caso de sospechar que fuera orgánico se solicitarían las pruebas de 1ª línea para un

TABLA III. Pruebas complementarias a solicitar en caso de fallo de medro orgánico.	
Pruebas complementarias de 1ª línea	- Hemograma - Bioquímica básica - Metabolismo del hierro (sideremia, transferrina, ferritina e índice de saturación de transferrina, siendo este último el más sensible y específico del déficit) - Función hepática y tiroidea - Inmunoglobulinas séricas y serología de enfermedad celíaca - Sistemático de orina y urocultivo - Parásitos en heces y coprocultivo
Pruebas complementarias de 2ª línea	- Edad ósea: si talla < P10 - Digestión de principios inmediatos: si diarrea - Test del sudor: si diarrea o clínica respiratoria (en comunidades donde no esté incluido en el cribado metabólico al nacimiento) - Estudios de imagen: TC craneal si focalidad neurológica, ecografía abdominal si dolor o masa abdominal - Endoscopia digestiva, estudio de RGE o *H. pylori*: si clínica digestiva - Estudios de inmunodeficiencia: si infecciones graves frecuentes - Sangre oculta en heces: si sospecha de hemorragia digestiva - Colonoscopia: si sospecha de EII

despistaje general, y en el caso de que fuera necesario se podrían añadir algunas de 2ª línea de forma dirigida (Tabla III).

TRATAMIENTO

El tratamiento del FM debe considerar inicialmente todos los posibles factores condicionantes implicados, ambientales, psicosociales, médicos, nutricionales y neuroconductuales. El manejo terapéutico efectivo del FM, especialmente en el caso del FM no orgánico, precisa un equipo multidisciplinar, formado por pediatra, gastroenterólogo infantil, nutricionista, trabajadora social, logopeda, psicóloga y terapeuta ocupacional experta en integración sensorial. La intervención tiene y debe ser precoz y mantenida en el tiempo, para evitar las graves consecuencias que la cronificación del problema puede tener a nivel cognitivo y en otras áreas.

El tratamiento del FM debe incluir: 1) el tratamiento de la enfermedad de base, 2) el soporte nutricional, 3) las modificaciones ambientales, 4) el abordaje conductual y psicosocial, y 5) considerar situaciones especiales como el síndrome de realimentación, los niños hipoactivos y la sospecha de maltrato infantil. En cualquier caso, el objetivo prioritario del tratamiento del FM es la recuperación nutricional.

Tratamiento de la enfermedad de base

Si bien la mayoría de los casos de FM no tienen una causa orgánica, el reconocimiento precoz de una enfermedad de base es fundamental para instaurar lo antes posible un tratamiento específico y adecuado. Tras un descarte de las etiologías descritas en apartados anteriores, debe considerarse especialmente en la etapa de

lactante el reflujo gastroesofágico y la alergia alimentaria. En los casos de FM orgánico, al tratamiento específico de cada enfermedad, deben añadirse las recomendaciones de soporte nutricional particulares de cada enfermedad, como en el caso de las enfermedades cardiovasculares, respiratorias, oncológicas, etc.

Soporte nutricional

El soporte nutricional tiene como principales objetivos cumplir los requerimientos nutricionales para cada edad, mejorar el consumo de energía, promover el aumento de peso para conseguir la recuperación y un crecimiento óptimo, y corregir las deficiencias nutricionales y lograr así una ingesta nutricional adecuada.

Para conseguir el *catch-up* o recuperación nutricional se necesita una dieta hipercalórica y enriquecida en nutrientes. La estimación de las **calorías requeridas para el *catch-up* se calcula** multiplicando las calorías requeridas para la edad *por* el peso ideal para la talla y dividido *entre* el peso actual. El peso ideal para la talla se calcula en la gráfica de peso para la talla, llevando en vertical el percentil real hasta el percentil 50 de la gráfica, y posteriormente en horizontal hasta cruzar el eje del peso, que será el peso ideal para la talla. Los requerimientos de proteínas se obtienen de forma similar, multiplicando los requerimientos diarios de proteínas por peso ideal para la talla/peso actual. Algunas directrices de la OMS recomiendan que 8,9-11,5% de la energía sea proporcionada como proteínas, para conseguir una recuperación óptima de las masas magra y grasa. Así, se recomienda para una ganancia promedio de 10 g/kg/día aportar 2,82 g/kg/día de proteínas y 126 kcal/kg/día. Para una ganancia promedio de 20 g/kg/día, aportar 4,82 g/kg/día de proteínas y 167 kcal/kg/día. Debe suplementarse la dieta con vitaminas y minerales, mediante preparados multivitamínicos, especialmente que contengan hierro y zinc.

La decisión con respecto a la mejor vía de administración del alimento depende de la capacidad del niño para recibir los aportes calculados mediante su apetito e ingesta natural por vía oral. Si un niño no alcanza por vía oral los requerimientos nutricionales calculados, debe considerarse principalmente la alimentación enteral y, en los casos excepcionales en que tampoco pueda lograrse con esta modalidad por aumento de las necesidades, aumento de las pérdidas o por mala tolerancia enteral, habrá que contemplar como alternativa la nutrición parenteral.

La principal circunstancia para utilizar la alimentación enteral en lactantes es que la necesidad de cubrir sus requerimientos sobrepasa su capacidad de ingesta, es decir, que el volumen necesario de alimento supera la tolerancia del lactante. La nutrición enteral, mediante sonda nasogástrica, es el método preferido para conseguir los requerimientos en niños con ingestas inadecuadas en calorías, problemas oromotores o malfuncionamiento gastrointestinal leve. La alimentación transpilórica estaría indicada en niños con reflujo gastroesofágico o gastroparesia graves, o pacientes con alto riesgo de aspiración, aunque precisa que la infusión de alimento sea continua. Para la alimentación enteral se cuenta con fórmulas enriquecidas tanto en nutrientes como en calorías, y adaptadas generalmente a tres tramos de edades: menores de un año, de un año a seis años y mayores de seis años. Su composición está elaborada específicamente para cubrir las necesidades nutricionales pediátricas, especialmente en lo que respecta a proteínas, para cada edad.

Las dietas poliméricas hipercalóricas que proporcionan de 1-1,5 kcal/ml son útiles en el caso de niños que tienen aumento en las necesidades energéticas o una restricción en el aporte de líquidos, y especialmente como suplementación nocturna. Las fórmulas peptídicas, semielementales y elementales, son útiles en niños con FM y problemas gastrointestinales que no toleran las dietas poliméricas con proteína íntegra.

En los **niños lactados al pecho** pueden usarse fortificantes de lactancia materna y es muy recomendable ofrecer la alimentación más a menudo, contar con un grupo de apoyo de lactancia materna y cuidar y adecuar la dieta de la madre con objeto de mejorar la producción y la calidad de la leche materna. Otra opción a proponer es suplementar la lactancia materna con una fórmula artificial hasta que se alcance la recuperación ponderal.

Para los niños **alimentados con fórmula** se recomienda a los padres aumentar el volumen, aumentar su concentración o suplementar la fórmula con módulos nutricionales, ya que fórmulas con una concentración de 1 kcal/ml son particularmente efectivas. A los *lactantes* se les puede aumentar la concentración de la fórmula para dotarla de mayor contenido calórico, manteniendo la relación entre nutrientes, pero con inconvenientes como el aumento de la carga osmótica y de la carga renal de solutos, por ello esta práctica debe tener como requisito previo una función renal normal. Otra opción es añadir a las fórmulas suplementos energéticos o proteicos, para poder cubrir las necesidades nutricionales del niño con FM; son los llamados módulos nutricionales, que puede ser de hidratos de carbono, de lípidos, mixtos y proteicos.

Los **módulos de hidratos de carbono** proporcionan 4 kcal por gramo. Se emplean los polímeros de glucosa, maltodextrinas, disacáridos o monosacáridos. Su introducción debe hacerse de forma paulatina y teniendo en cuenta el grado de tolerancia, comenzando con 2,5 g por cada 100 ml de la fórmula. A modo orientativo, los lactantes de menos de 6 meses recibirán 5 g por cada 100 ml; los lactantes entre 6 y 12 meses 5-10 g por cada 100 ml de la fórmula; los niños de 1-2 años 7-13 g/100 ml de la fórmula y los niños mayores 13-20 g/100 ml de fórmula. Los **módulos de lípidos** en forma de triglicéridos de cadena larga (TCL) y de triglicéridos de cadena media (TCM) proporcionan respectivamente 9 kcal/g y 8,3 kcal/g. Para incorporarlos a una fórmula hay que tener en cuenta su contenido graso, que suele ser de unos 3 g/100 ml. En lactantes no debe pasarse de 5-6 gramos por cada 100 ml. Estas cantidades pueden incrementarse en los lactantes mayores. Hay que tener la precaución de añadirlo una vez que se ha preparado la fórmula y a temperatura ambiente. Los **módulos proteicos** pueden ser de proteína entera, péptidos o aminoácidos libres. No deben sobrepasar los 4 g/kg/día, por lo que hay que contar con otros aportes proteicos adicionales para hacer los ajustes adecuados. Existen módulos que combinan hidratos de carbono y lípidos, es decir los **módulos mixtos**, cuyo empleo es más sencillo, pero tienen el inconveniente de no poder modificar la cantidad fija entre ambos.

En el **niño pequeño** hay que evitar el excesivo consumo de zumos o de leche, porque puede interferir con una nutrición adecuada y hay que considerar opciones y consejos con la finalidad de aumentar el aporte energético necesario para conseguir la recuperación nutricional. Dichas opciones pasan por ofrecer varias comidas al día con alimentos de alta densidad energética, ofreciendo cantidades que sean aceptadas y apetecibles para el niño, recomendándose más los alimentos sólidos que los líquidos.

Hay otras formas de enriquecer la dieta que pueden venir bien al lactante mayor y a niños de otras edades, como son la utilización de salsas, rebozar, freír y empanar carnes, pescados y verduras, hacer uso de la mayonesa, bechamel, maicena, nata, chocolate, cacao, miel, azúcar, picatostes, *muesli* triturado, queso rallado, mantequillas, aguacate, frutos secos triturados, que, añadidos a diversos alimentos, aumentan su rendimiento energético. Cuando las medidas anteriores no son suficientes, los suplementos nutricionales en forma de módulos de hidratos de carbono, grasa o proteínas pueden enriquecer alimentos, pero se prefiere utilizar dietas poliméricas hipercalóricas ya preparadas para consumir directamente.

Los estimulantes del apetito como la ciproheptadina pueden ser útiles en algunas circunstancias, aunque su uso es controvertido.

Modificaciones ambientales

Las modificaciones ambientales pueden ayudar a conseguir ingestas adecuadas y así alcanzar la recuperación nutricional. Es importante que todos los cuidadores tengan la misma actitud en el momento de la comida de los niños con fallo de medro. Los lactantes deben comer con la cabeza alta y en posición cómoda, los lactantes mayores en sillas altas y en los niños más mayores se debe fomentar gradualmente que coman solos. Se deben reducir las distracciones y crearse durante la comida un ambiente relajado y socializar con otros miembros de la familia; por otra parte, se debe evitar que la hora de comer sea una batalla continua, sin forzar repetidamente al niño a comer. El niño mayor debe ser premiado si come bien, pero no castigado si come mal. En resumen, se debe asesorar, motivar y apoyar a los padres en todos estos cometidos para que el niño coma guiado por su apetito.

Es importante tener presente todos los posibles condicionantes que pueden influir en la alimentación del niño. La anorexia, náuseas, vómitos, dolor o la debilidad debida a una determinada enfermedad pueden potenciar el desinterés del niño por la comida o de forma solapada reforzar comportamientos aversivos o indeseables hacia la misma.

Tratamiento sobre neurodesarrollo y conductas, soporte psicosocial

El neurodesarrollo y la conducta de los niños con FM debe ser monitorizado los dos primeros años de vida, porque se ha demostrado una relación entre FM y déficits irreversibles del desarrollo y trastornos de conducta. El apoyo en unidades de **atención temprana** permite detectar precozmente estos problemas y estimular positivamente el neurodesarrollo y la conducta. Además, es importante conocer que un grupo de niños con FM presentan alteraciones en el procesamiento sensorial, que dan lugar a dificultades en la alimentación, rechazo a alimentarse, selectividad alimentaria, entre otros trastornos, lo que precisará un abordaje y manejo adecuado, en el que el **terapeuta ocupacional** experto en integración sensorial tiene un papel destacado.

Tratamiento en situaciones especiales

En niños con malnutrición grave y anoréxicos, la instauración de un aporte calórico incrementado puede dar lugar al denominado síndrome de realimentación,

que se define como el conjunto de alteraciones metabólicas que pueden suceder tras instaurar un soporte nutricional en pacientes con malnutrición calórica-proteica, habiéndose descrito tanto en tratamiento por vía oral, enteral o parenteral. Por tanto, se debe ser cuidadoso a la hora de planificar la rehabilitación nutricional en estos pacientes, estando atento tanto a síntomas como sudoración, fiebre, hepatomegalia, ensanchamiento de suturas o sueño excesivo, como a datos de laboratorio como hipofosfatemia o hipocalemia.

En niños hipoactivos, como sucede en niños con parálisis cerebral no espástica o niños con problemas neuromusculares en los que los requerimientos calóricos están disminuidos, puede ofrecer ventajas utilizar fórmulas hipocalóricas que contienen 0,75 kcal/ml, para evitar el sobrepeso y la obesidad. Un problema presente puede ser el estreñimiento, y en tales casos, para disminuir o evitar el consumo de laxantes, se pueden utilizar fórmulas enriquecidas con fibra.

En los niños con FM y sospecha de un maltrato infantil, se debe ingresar e iniciar el tratamiento en régimen hospitalario, además de poner esta grave contingencia en conocimiento de las autoridades pertinentes y de los servicios sociales encargados de la protección infantil.

PRONÓSTICO

En el pronóstico de los niños con FM se pueden diferenciar dos aspectos, el crecimiento físico o antropométrico y el neuroconductual. El potencial de crecimiento definitivo de un niño con FM está determinado por su potencial genético, el tiempo de instauración de la malnutrición (prenatal, neonatal, tardío), el grado de malnutrición, los problemas médicos acompañantes y el tratamiento exitoso de los problemas colaterales. Aunque el pronóstico respecto al potencial final de crecimiento es en general bueno, excepto en los casos de instauración prenatal, el pronóstico respecto al área neuroconductual es mucho más difícil de establecer.

En cualquier caso, el pronóstico del FM mejorará con una precoz instauración de las medidas terapéuticas médicas encaminadas a la recuperación nutricional y con la mejora de la situación ambiental y psicosocial que rodea al niño. Este pronóstico favorable se concretará en un progreso adecuado del crecimiento y desarrollo del niño, de su función social y emocional, y del área cognitiva, entre otras funciones cerebrales.

RESUMEN

El FM no es un diagnóstico, sino la descripción de un estado físico. La historia clínica completa, en la que se debe hacer hincapié en los aspectos psicosociales, y la exploración física con los datos antropométricos evolutivos constatados son los pilares fundamentales para su valoración. Se deben hacer las investigaciones oportunas y de manera ordenada, lo cual permitirá determinar una causa orgánica, no orgánica o mixta. La recuperación nutricional y otras intervenciones terapéuticas son necesarias para evitar las consecuencias negativas de la malnutrición y deben instaurarse de manera precoz, eficiente y coordinada con la colaboración de un equipo multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

- Bueno Pardo S. Fallo de medro. Pediatr Integral. 2015; XIX(5): 308-12.
- Clemente Bautista S, Redecillas Ferreiro S, Segarra Cantón O. Guía nutrición pediátrica hospitalaria: Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron Barcelona. Madrid: Ergon; 2016.
- Germán M, Moreno JM, Dalmau J. Y ahora, si es preciso aumentar el contenido en energía y nutrientes en la alimentación de un lactante, ¿qué debo emplear? Acta Pediatr Esp. 2014; 72: 195-201.
- Goulet O. Growth faltering: Setting the scene. Eur J Clin Nutr. 2010; 64 (Suppl 1): S2-4.
  Revisión del problema que, desde situaciones clínicas, permite concretar diagnósticos y actitudes terapéuticas.
  Excelente revisión del abordaje terapéutico a la hora de decidir y poner en práctica la utilización de medidas dietoterápicas en la malnutrición del lactante.
- Faltering growth recognition and management of faltering growth in children. NICE guideline. 2017. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ng75/resources/faltering-growth-recognition-and-management-of-faltering-growth-in-children-pdf-1837635907525
  Guía desarrollada para la orientación en el diagnóstico y seguimiento del fallo de medro, ofreciendo consejos prácticos para su manejo que son útiles tanto para pediatras como para padres.
- Ferrer B, Gómez L, Dalmau J. Fallo de medro. En: Tratado de gastroenterológica, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHNP. Madrid: Ergon; 2010. p. 87-93.
- Jaffe AC. Failure to thrive: current clinical concepts. Pediatr Rev. 2011; 32(3): 100-8.
  Artículo que pone de manifiesto las dificultades para el diagnóstico del concepto de fallo de medro, realizando clasificaciones del mismo de forma bastante exhaustiva; así como destaca la importancia del tratamiento multidisciplinar de esta patología.
- Joosten K, Meyer R. Nutritional screening and guidelines for managing the child with faltering growth. Eur J Clin Nutr. 2010; 64 (Suppl 1): S22-4.
- Kyle UG, Shekerdemiam LS, Coss-Bu Jorge. Growth failure and nutrition considerations in Chronic Childhood wasting Disease. Nutr Clinical Pract. 2015; 30: 227-38.
- Motil K, Duryea T. Poor weight gain in children younger than two years in resource-rich countries: Etiology and evaluation. [Internet]. UpToDate. [Acceso: enero de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/poor-weight-gain-in-children-younger-than-two-years-in-resource-rich-countries-etiology-and-evaluation

Alteraciones del comportamiento alimentario en el lactante y niño pequeño 57

E. Castejón Ponce, A. de la Mano Hernández, A.B. Martínez Zazo

INTRODUCCIÓN

La alimentación es un proceso que se inicia desde el nacimiento, interviniendo simultáneamente factores biológicos, psicológicos y sociales. Comer no es solo el cumplimiento de una necesidad básica, sino que puede llegar a ser un marcador fundamental en las relaciones entre los padres y los hijos. El niño desarrolla y regula de forma progresiva el hambre y la saciedad, y lo expresa de forma diferente en cada etapa. Los problemas de alimentación en la primera infancia pueden aparecer al inicio de la vida del niño y a lo largo de etapas evolutivas de la lactancia, la fase de semisólidos (7-10 meses) y/o la de sólidos (a partir de los 12 meses de forma progresiva).

Cuando hablamos de trastornos de la conducta alimentaria en el niño pequeño nos referimos a niños de 0-6 años de edad (mayor frecuencia entre 0 y 3 años) que presentan conductas inadecuadas en la alimentación, viéndose comprometidos a través de los padres y/o cuidadores. La negativa a comer corresponde a un fenómeno conductual del desarrollo de la alimentación que debemos conocer y detectar de manera precoz para evitar el desarrollo de trastornos más complejos.

La incidencia de este heterogéneo problema es difícil de precisar debido a que no se cuenta con una clara definición del mismo. Se estima que hasta un 20-30% de niños sanos y un 80% de niños con necesidades especiales sufren algún trastorno de la alimentación, ocurriendo con mayor frecuencia entre los 7 y los 11 meses. Sin embargo, solo cumplirán criterios de trastorno de conducta alimentaria entre un 1-5% de pacientes (el resto serán dificultades leves o interpretaciones familiares erróneas).

DEFINICIONES

Los términos que se manejan con frecuencia en la literatura y que debemos conocer son:

- **Neofobia:** rechazo de alimentos nuevos o desconocidos para el niño y que se resuelve con la exposición repetida al alimento.
- **Dificultad de alimentación:** un paraguas útil que sugiere que hay un problema de alimentación de algún tipo, desde la malinterpretación de los padres a verdaderos trastornos de la conducta alimentaria.
- **Trastorno de la conducta alimentaria del niño pequeño:** término que engloba a cualquier rechazo lo suficientemente grave para ocasionar un problema nutricional o socioemocional tanto en el niño como en los cuidadores, y que va a precisar de tratamiento (ARFID, acrónimo del inglés: *Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder*), incluido en el DSM V desde 2013.
- **Trastorno de alimentación en el niño** (PFD, acrónimo del inglés *Pediatric Feeding Disorders*): término más amplio que el anterior, descrito por un grupo de expertos en consenso, y se define como la incapacidad para conseguir la ingesta oral apropiada

para la edad asociada a problemas médicos, nutricionales, destrezas inapropiadas en la alimentación (manejo de utensilios, texturas...) y/o problemas psicosociales.

ETIOLOGÍA

En la etiología de estos trastornos intervienen factores genéticos, ambientales, conductuales, emocionales y orgánicos. Todos estos factores influyen en la regulación de la sensación de hambre y saciedad del niño, y son susceptibles de cambios a lo largo de la vida. Asimismo, ciertos estilos parentales favorecen el no autocontrol asociándose a una respuesta no adecuada ante las señales de hambre y saciedad (y por tanto a una dificultad para regular la ingesta energética).

CLASIFICACIÓN

En este capítulo nos centramos en las clasificaciones que ponen el foco en la conducta alimentaria como punto de partida, si bien existen otras clasificaciones de trastornos de la alimentación que priorizan en otros aspectos de la misma.

Las alteraciones de la alimentación en la lactancia y primera infancia no se contemplan como categoría diagnóstica en psiquiatría hasta 1994 (en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales: DSM-IV).

Una clasificación posterior con evidencia científica es la que proporciona la psiquiatra infantil Irene Chatoor. Establece seis subtipos de trastornos en el desarrollo de la conducta alimentaria (las cuatro primeras entidades se desarrollan cronológicamente durante las fases específicas del desarrollo del niño y las dos últimas a cualquier edad): 1) Alteración de la homeostasis o disregulación de los ciclos básicos. 2) Reciprocidad inadecuada (alteración del vínculo madre-hijo). 3) Anorexia infantil. 4) Aversión alimentaria sensorial. 5) Alteraciones asociadas a enfermedad médica. 6) Alteración postraumática con rechazo de la alimentación secundario a una experiencia traumática.

Posteriormente, Bryant-Waugh y cols., así como Kreipe y Palomaki, realizan excelentes revisiones del DSM-V. La clasificación de estos desórdenes viene reflejando las disciplinas de los autores y a menudo carece de una nomenclatura previamente unificada. En 2015, Kerzner y cols. unifican todo lo anterior en una clasificación acertada y práctica, que subdivide en tres los tipos de dificultades de la conducta alimentaria:

- Niños que comen poco (apetito limitado).
- Niños con rechazo selectivo de los alimentos (por sus características organolépticas y sólidos).
- Niños con rechazo de la alimentación (miedo a la alimentación).

Cada categoría tiene subcategorías con un espectro desde casos leves a graves. La clasificación tiene sus limitaciones porque los niños pueden tener más de una dificultad para alimentarse y más de una condición médica. La categorización nos va a dar unas directrices específicas para llevar a cabo una intervención adecuada.

Niños que comen poco (apetito limitado)

Abarca desde los que comen adecuadamente, pero parece que comen poco (percepción errónea), hasta aquellos con enfermedad orgánica manifiesta.

- **Comen poco, pero adecuadamente a su perfil de crecimiento:** la percepción errónea puede ser la base de una dificultad para alimentarse si los padres ansiosos adoptan prácticas inadecuadas.
- **Niño activo con apetito limitado (anorexia infantil):** Chatoor y cols. se refieren a ellos como "la anorexia infantil". Se desarrollan entre los seis meses y tres años durante la transición a la alimentación complementaria; son niños activos, enérgicos, curiosos y mucho más interesados en jugar y hablar que en comer, negándose a permanecer sentado durante las comidas. Una característica distintiva es el conflicto entre los padres y el niño, que puede obstaculizar un desarrollo cognitivo y nutricional óptimo.
- **Niño apático y retraído:** niños que comen poco por problemas psicológicos importantes. Son niños inactivos y desinteresados tanto en la comida como en su medio ambiente. A menudo interactúan mal con sus cuidadores.
- **Niños que comen poco por enfermedad orgánica:** enfermedades que obstaculizan la alimentación por dolor (esofagitis, gastritis, trastornos más sutiles de la motilidad...), insuficiencia cardiorrespiratoria, alteraciones estructurales...

Niños con rechazo selectivo de alimentos (por sus características organolépticas y sólidos)

Grupo de niños que comen adecuadamente para su etapa de desarrollo (percepción errónea) y aquellos con aversiones sensoriales relacionados a enfermedad orgánica.

- **Neofobia:** engloba a niños en los que se da una percepción errónea por parte de los padres y a niños inapropiadamente selectivos, y que mejorarán con la exposición repetida a los mismos.
- **Selectividad leve:** grupo de niños referidos como "caprichosos". A diferencia de la neofobia, la exposición repetida a alimentos rechazados no mejora la sintomatología, por lo que los padres siguen ofreciendo los alimentos bien aceptados, perpetuándose la situación.
- **Aversión alimentaria (selectividad mayor):** mayor rechazo que el anterior, limitándose hasta a 10-15 alimentos. Chatoor refiere que estos niños tienen "aversiones alimentarias sensoriales" (se niegan a comer alimentos en función a su sabor, textura, olor, temperatura y/o apariencia. También toleran mal mancharse, tocar o pisar ciertas texturas). Puede interrumpir el desarrollo normal de las habilidades motoras orales. Alguno de estos niños puede tener manifestaciones sensoriales adicionales, incluyendo respuestas adversas a los ruidos fuertes, luces brillantes y texturas en la piel.
- **Niños con aversión alimentaria en el contexto de enfermedad orgánica (alteraciones motoras, neurológicas...) o trastornos generalizados del desarrollo:** hasta un 90% de los niños autistas tienen problemas de alimentación selectiva grave.

Niños con rechazo de la alimentación

Cualquier alimentación relacionada con experiencia traumática puede causar temor a la alimentación.

- **Lactante irritable (percepción errónea):** el llanto excesivo es mal percibido como hambre en ocasiones y el lactante puede resistirse al biberón o al pecho.
- **Niños con experiencia negativa frente a la alimentación o miedo a la alimentación,** donde encontramos tres patrones: a) miedo a la alimentación en el lactante después de una experiencia previa negativa frente a la alimentación que genera rechazo con la sola visualización de la comida, pero que va a comer contento cuando tenga sueño y esté dormido; b) miedo a la alimentación en el niño mayor, con antecedentes de atragantamiento, vómitos, dolor o niños que han sido forzados a comer (disfagia funcional); c) miedo a la alimentación, en niños con alimentación con sonda y/o que han perdido los hitos de alimentación, carecen de experiencia o que se sienten amenazados cuando la comida se introduce por vía oral.
- **Orgánico:** cualquier condición orgánica que produzca dolor significativo al alimentarse tiene el potencial de causar un temor (niños con sonda nasogástrica, odinofagia debido a esofagitis, gastroparesia, trastornos de la motilidad del intestino delgado...).

DIAGNÓSTICO

La preocupación de los padres sobre la alimentación de su hijo es un dato suficiente para que el pediatra preste atención a ese paciente. El esquema de actuación se iniciaría con una historia clínica completa seguida de una exploración física detallada y, en ocasiones, de la solicitud de pruebas complementarias. El objetivo será descartar la posible existencia de una enfermedad orgánica e identificar el tipo de trastorno de alimentación ante el que nos encontramos para instaurar un manejo específico. De forma esquemática, en la Figura 1 presentamos un algoritmo resumen.

Historia clínica

La historia clínica es, junto con la exploración física, la base para un correcto enfoque diagnóstico. Debe recoger los datos médicos, sociales y psicológicos que puedan estar relacionados con la patología del paciente.

Deberemos realizar una historia general pediátrica, con especial atención a la historia nutricional; el inicio del rechazo a la alimentación y los hábitos/actitud de los padres son esenciales para establecer una correcta anamnesis, acompañado de una valoración nutricional detallada que nos sitúe en el estado de desnutrición o normo-nutrición del paciente. Es necesario conocer los estilos alimentarios de los padres, saber escuchar, establecer una buena relación con ellos, comprenderlos y no generar sentimientos de culpabilidad.

La historia clínica incluirá:

- Antecedentes familiares y personales, valorando antecedentes de talla baja, retraso constitucional para el crecimiento y la progresión cronológica de la alimentación del paciente. Es esencial reflejar los aspectos psicosociales y socioeconómicos (composición de la familia, aislamiento familiar, depresión o trastornos de la personalidad).

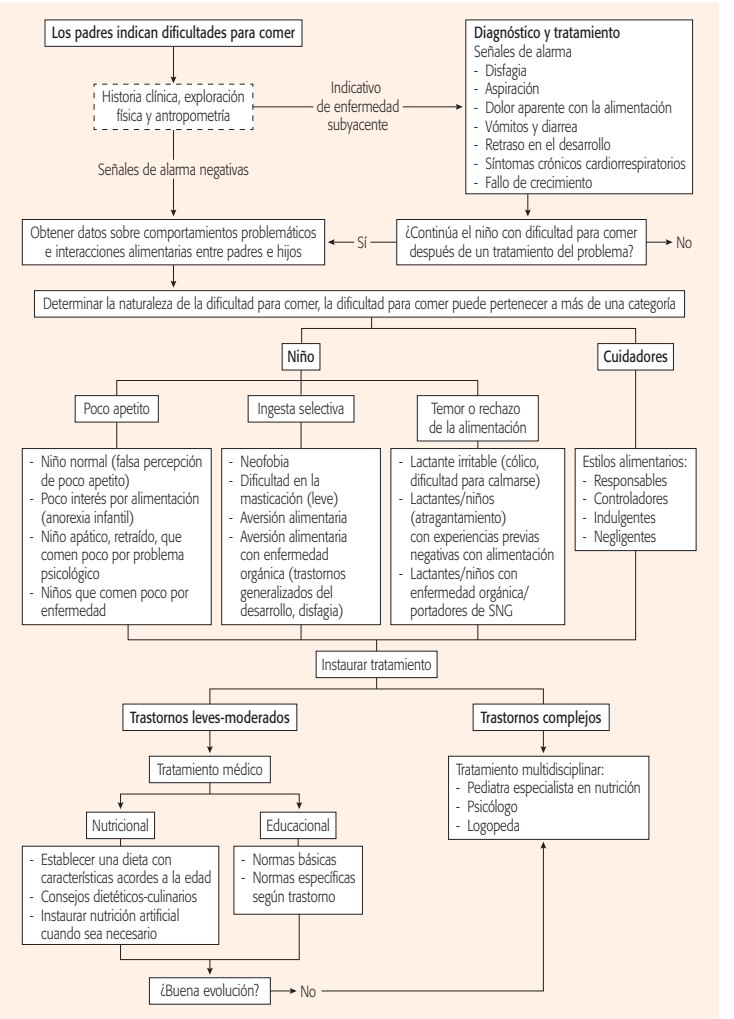


FIGURA 1. Algoritmo para la identificación y tratamiento de las dificultades de alimentación. *(Modificado de: Kerzner B, et al. 2015).*

- En la anamnesis por aparatos valoraremos la existencia o no de infecciones recurrentes, síntomas respiratorios y vómitos o diarrea con o sin alimentos desencadenantes. Estos datos nos podrán dirigir a una causa no conductual. En muchos de estos pacientes el motivo de consulta es el bajo peso, los vómitos recurrentes, la falta de apetito o las dificultades de alimentación, pudiéndose presentar como un síntoma aislado o formar parte de una enfermedad orgánica.

- Dentro de la historia nutricional encontramos la siguiente información:
  - Rechazo del alimento: momento de comienzo y tiempo de evolución, forma en que se presenta el rechazo, tratamientos previos (uso de suplementos alimenticios y/o vitamínicos), relación de inicio con enfermedad orgánica o con experiencias traumáticas con la alimentación (orofaríngeos o gastrointestinales).
  - Conducta y hábitos alimentarios del niño: autonomía en la alimentación (come solo o lo alimentan), lugar, calidad, variedad y duración de las comidas, variaciones según la persona o el lugar, actitud ante la comida (normal, irritable, retraída), alimentación en el sueño o por la noche, ansiedad anticipatoria al ver los alimentos o utensilios de comida.
  - Actitud de los padres o cuidadores: preocupación y ansiedad de los padres (obligan, coaccionan, distraen, juegan con el niño durante la alimentación, ofrecen muchos tipos de alimentos, expresan miedo y/o frustración, gratifican o castigan con la comida).
  - Historia dietética: como parte de la valoración nutricional, pondremos atención en si presenta una ingesta calórica y de nutrientes adecuada a su edad y situación. Preguntaremos por el número de comidas, tomas entre horas, recordatorio de cantidad aproximada, textura y tipo de alimento en las principales comidas, frecuencia de ingestión diaria/semanal de los principales grupos de alimentos, cantidad de líquido que ingiere durante y entre las comidas. Hay que investigar también si el paciente realiza alguna comida fuera de casa (guardería, colegio) y cuáles son los hábitos alimentarios de las personas que comen con el paciente.
  - Observación a la hora de la comida, directa o indirectamente (vídeos), centrándose en las interacciones de la alimentación infantil, las habilidades oromotoras del niño, las respuestas del cuidador a las conductas adaptativas/desadaptativas y el ambiente.

Existen una serie de características que pueden indicar una alimentación disfuncional en los datos recogidos en la anamnesis (Tabla I). Por otro lado, los siguientes síntomas nos harán sospechar la presencia de enfermedad orgánica de base, y a su vez pueden coexistir con un trastorno de la conducta alimentaria:

- Disfagia.
- Incoordinación para la deglución sugerida por tos, atragantamientos o neumonía recurrentes.
- Retraso en el desarrollo y crecimiento.
- Alimentación interrumpida por dolor.
- Regurgitación y/o vómitos crónicos.
- Diarrea o sangre en las heces.
- Anomalías del desarrollo neurológico.
- Dermatitis atópica y eczema.
- Relación del cuadro con el inicio de un determinado alimento.
- Cambio de carácter.

Exploración física y antropométrica

Es imprescindible realizarla con el niño desnudo para valorar adecuadamente el hábito constitucional, el turgor de la piel, el tono muscular, el panículo adiposo (escaso,

TABLA I. Características de presentación de las dificultades de alimentación.

Signos/síntomas sugestivos
- Tiempos de comida prolongados
- Rechazo a la ingesta por más de un mes
- Tiempo de comida estresante
- Carencia de alimentación independiente
- Alimentación nocturna
- Distracciones durante la ingesta
- Alimentación de biberón o lactancia materna prolongada
- Fallo en el avance de texturas de alimentos
- Preferencia de tomar líquidos en lugar de comer
- Déficit en las habilidades oromotoras
- Hipersensibilidad oral
- Masticación excesiva
- Ingesta poco variada
- Almacena comida o líquidos en la boca
- Comidas desestructuradas
Signos conductuales de alarma
- Fijación por los alimentos (selectivo, limitaciones dietéticas extremas)
- Alimentación nociva (persecución, forzar)
- Cese brusco de alimentación después de evento desencadenante
- Náuseas anticipatorias

Modificada de: Kerzner B, et al. 2015, Levine A, et al. 2011.

normal o aumentado), la existencia de pliegues de adelgazamiento de extremidades, los signos clínicos sugestivos de déficits específicos y los signos de mal cuidado. Es necesario además un examen completo por aparatos con el fin de detectar signos que nos hagan sospechar patología orgánica de base.

La valoración antropométrica, por otra parte, nos permite valorar el tamaño y la composición corporal del niño. Dentro de la antropometría, los parámetros que han demostrado mayor utilidad son el peso, la talla, el perímetro craneal (menores de dos años) y la circunferencia braquial. Si tenemos posibilidad, se deberían, además, realizar los pliegues cutáneos (tricipital, bicipital, subescapular y suprailíaco).

Existen múltiples índices para clasificar el estado de nutrición. Los más fáciles de aplicar e interpretar son: la relación peso/talla (se valora mediante percentiles o calculando las puntuaciones Z, es independiente de la edad y útil para detectar precozmente la desnutrición aguda) y el índice de masa corporal (también valorado por percentiles o puntuación Z). Podemos calcular otros índices más complejos, como el porcentaje de peso estándar o índice de Waterlow (Peso real/Peso para la talla en P_{50} × 100), y el porcentaje de talla para la edad (Talla real/Talla para la edad en P_{50} × 100). De este modo se diagnosticará la existencia de desnutrición aguda y/o crónica. Estas medidas deben valorarse siguiendo las normas aceptadas internacionalmente para que la uniformidad de las mismas permita su reproducción y comparación con otros estudios realizados en distintas poblaciones. Valoraremos tanto las medidas recogidas en un momento puntual como los cambios de esas medidas a lo largo del tiempo.

La mayoría de estos pacientes van a tener un examen físico normal, aunque en todas las revisiones hay que estar alerta por si aparecieran signos de alarma de otras patologías que pudieran ser la causa del rechazo de la ingesta:

- Coloración anormal de piel y/o mucosas.
- Datos que sugieren insuficiencia cardiaca o alteración de la auscultación pulmonar.
- Rasgos dismórficos.
- Exploración neurológica alterada.
- Organomegalias o linfadenopatías.
- Distensión abdominal.
- Signos de desnutrición aguda o crónica.

Pruebas complementarias

Las pruebas de laboratorio de rutina identifican las causas de la alteración en la conducta alimentaria en menos del 1% de los niños y no están generalmente recomendadas. En algunas ocasiones, la propia historia clínica o la exploración física sugieren la necesidad de realizar pruebas ante la existencia de signos o síntomas de alarma. En un primer escalón incluiríamos hemograma con bioquímica completa, metabolismo del hierro, función hepática y renal, electrolitos, niveles de proteínas, niveles de vitaminas liposolubles, vitamina B_{12} y ácido fólico, anticuerpos de enfermedad celíaca, hormonas tiroideas y parásitos en heces. En ocasiones serán precisas otras exploraciones más específicas como ionotest, pHmetría, endoscopia digestiva o pruebas de imagen seleccionadas. Cuando existe fallo de crecimiento, puede ser útil la realización de una radiografía de muñeca para valorar la edad ósea.

Es evidente la falta de tiempo con la que contamos, por esta razón es importante utilizar material complementario, como artículos o páginas web con las directrices de orientación necesaria.

TRATAMIENTO

El manejo inicial de los trastornos de conducta alimentaria del niño pequeño leves o moderados puede ser realizado por el pediatra. En los casos más graves, este manejo debe ser multidisciplinar, de forma que intervengan de forma coordinada un pediatra especialista en gastroenterología y nutrición, un psicólogo clínico y un logopeda (Fig. 2).

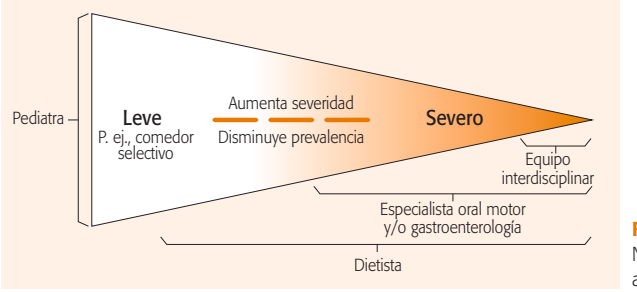


FIGURA 2. Niveles de actuación.

En este capítulo nos centraremos en el tratamiento médico, entendiendo que la intervención psicológica y la rehabilitación logopédica que se deben llevar a cabo exceden el objeto de este manual.

Desde el punto de vista médico, el tratamiento se basa en realizar un abordaje nutricional del paciente y en establecer una serie de pautas de actuación para los padres. En el caso de existir una enfermedad orgánica de base, deberemos instaurar además un tratamiento específico de la misma.

Inicialmente este tratamiento se llevará a cabo de forma ambulatoria. Entre las indicaciones de ingreso estarían: aquel paciente que no mejora con tratamiento ambulatorio, cuando se sospecha abuso o negligencia, la presencia de lesiones traumáticas, el deterioro psicosocial severo y evidente del cuidador, o la existencia de signos de desnutrición grave.

Tratamiento nutricional

El objetivo será conseguir que el paciente realice una dieta adecuada a su edad y a su situación nutricional.

Estado nutricional poco afectado

En muchos de los casos el estado nutricional será adecuado o existirá una desnutrición muy leve. En estos pacientes deberemos priorizar el conseguir una dieta acorde con su edad (tanto en número de tomas a lo largo del día como en textura y tipo de alimentos ingeridos) frente a la ganancia ponderal (que, por otra parte, suele ser la gran preocupación de los padres).

Así, en lactantes de menos de seis meses se aconsejará inicialmente una alimentación "a demanda", a ser posible de lactancia materna, hasta conseguir a los seis meses de forma paulatina una media de seis tomas al día con un horario más regular. En los lactantes de 6-12 meses el fin será establecer una dieta con unas 4-5 tomas diurnas con la eliminación progresiva de la alimentación nocturna, así como conseguir introducir nuevos alimentos, nuevas texturas (inicialmente purés, y a partir de los 7-10 meses alimentos en trocitos en pequeñas cantidades) y nuevos elementos (la cuchara, el vaso de aprendizaje). A partir del año de edad el objetivo será conseguir una dieta similar a la del adulto y una incorporación del niño a la mesa familiar, aconsejando 4-5 tomas diurnas en las que predomine la alimentación sólida frente a la triturada, que sea variada y que contenga todos los grupos de alimentos. Para llegar a estas dietas objetivo tendremos que ir haciendo cambios muy paulatinos desde la dieta que hace el paciente, adaptándonos al ritmo de aceptación y consecución de cada cambio por parte del niño y su familia.

Por otra parte, especialmente en el caso de los niños con poco apetito y que comen pocas cantidades de comida, realizaremos cambios en la dieta destinados a aumentar el valor calórico de la misma sin aumentar el volumen. Con esta medida conseguiremos aumentar la ingesta calórica para mejorar el estado nutricional en los casos en los que este esté afectado, y/o poder reducir el volumen de alimentos sin disminuir el aporte calórico final para facilitar la ingestión de una cantidad determinada de comida. Existen varias opciones para conseguirlo, dependiendo de la situación y la edad del paciente.

En los lactantes pequeños podemos usar fórmulas para prematuros con una mayor densidad calórica o dietas poliméricas para lactantes en lugar de fórmulas normales para lactantes sanos. En los niños más mayores aconsejaremos el empleo de salsas; adición de aceite, nata, quesitos o bechamel en los purés; empanados o rebozados; alimentos con alto valor calórico (frutos secos, aguacate, cacao...); guarniciones con alimentos hidrocarbonados de absorción lenta (patata, arroz, pasta); y/o la administración de batidos caseros hipercalóricos. Otras opciones con las que contamos son la utilización de módulos nutricionales añadidos a la alimentación normal del niño o bien el uso de dietas poliméricas como suplementos de la dieta habitual. Estas últimas las reservaremos para casos determinados.

En algunos casos seleccionados de niños con poco apetito podemos además utilizar estimulantes del apetito (ciproheptadina a dosis de 0,25 mg/kg/día repartido en tres dosis, con descenso progresivo de la dosis, en ciclos de 30-40 días) como coadyuvante.

Estado nutricional afectado de forma moderada-grave

En algunos casos los pacientes presentan una desnutrición moderada-grave. En estos niños deberemos priorizar el conseguir un estado nutricional adecuado frente a una dieta de características adecuadas a la edad, si bien tampoco podemos dejar de lado este objetivo.

Será necesaria la instauración de un soporte nutricional artificial (enteral o parenteral), siguiendo las mismas indicaciones que en otros pacientes. Siempre que sea posible y la situación del paciente lo permita, este soporte se realizará vía oral o, como segunda opción, vía enteral (sonda nasogástrica principalmente). En el caso del soporte enteral, seremos cuidadosos en la técnica y pauta de infusión utilizados (por ejemplo, elegir pautas cíclicas nocturnas prolongadas), para que en la medida de lo posible podamos además preservar la alimentación vía oral. Haremos además un cálculo del aporte calórico a administrar de forma ajustada, sin sobrepasarnos. El objetivo es conseguir un soporte nutricional que permita una rehabilitación nutricional correcta logrando además que el paciente pueda reconocer las sensaciones de hambre y saciedad, que es una parte importante del tratamiento de estos trastornos.

A medida que mejore el estado nutricional nos centraremos en ir consiguiendo una alimentación vía oral de forma progresiva, adecuando poco a poco la dieta a las características que le corresponden según la edad del paciente. Para ello, y de forma paralela, deberemos realizar cambios paulatinos en el tipo y cantidad de soporte administrado, disminuyéndolo en ocasiones de forma muy importante para permitir que el paciente tenga sensación de hambre que le facilite la ingestión por vía oral.

Pautas de actuación iniciales

Existen unas normas básicas de alimentación (Tabla II) que se deben aplicar en todos los niños, y con más razón en aquellos que muestran dificultades para la alimentación.

Además de estas pautas generales, según el tipo de trastorno al que nos enfrentemos daremos otras pautas adicionales.

TABLA II. Normas básicas de alimentación.

- El ambiente durante las comidas debe ser relajado
- Mantener una actitud neutral: evitar forzar a comer, mostrar enfado, o usar la comida como premio o castigo. Es fundamental que todos los cuidadores del niño mantengan la misma actitud
- Evitar elementos de distracción durante la comida
- Establecer dietas que ayuden a un adecuado reconocimiento de las sensaciones de hambre y saciedad: limitar el tiempo de las comidas a 20-30 minutos, hacer un número de tomas adecuado a la edad, evitar "picoteos" e ingesta excesiva de líquidos entre tomas, servir cantidades de alimento apropiadas a la edad y al "tamaño" del paciente
- Los padres elegirán el tipo de alimentación y los horarios a seguir, y se permitirá a los niños que elijan la cantidad
- La dieta de las personas que cuidan al niño debe ser un referente para él, por lo que debe ser un modelo a seguir
- Los nuevos alimentos se introducirán poco a poco. En ocasiones se requieren exposiciones repetidas (hasta 8-15 veces) para lograr la aceptación de los mismos
- Se favorecerá el contacto de los niños con la comida a través de las manos, de forma que exploren las nuevas texturas y alimentos. Se tolerará, por tanto, que se manchen con la comida
- Se favorecerá la autonomía del niño a través de la comida para que logre comer sin ayuda de forma progresiva

Así, en el caso de los niños con poco apetito y muy activos, más interesados por cualquier otra cosa que la comida, será imprescindible el enseñarles a reconocer y responder apropiadamente a las sensaciones de hambre y saciedad, limitando el número de comidas, evitando las comidas entre horas y la ingestión excesiva de líquidos, así como estableciendo un horario regular de comidas. En estos casos los padres deberán ser estrictos, estableciendo límites y una disciplina adecuadas, puesto que suelen ser niños con comportamientos "difíciles". Estrategias de *time-out* (hacer esperar al niño después de comportamientos inaceptables) suelen ser efectivas en estos casos. Se hará asimismo refuerzo positivo cuando existan conductas adecuadas en las comidas y no se pondrá atención en el caso de conductas negativas.

En el caso de niños que rechazan selectivamente algunos alimentos, se deben ir ofreciendo alimentos nuevos poco a poco, de uno en uno, a la vez que otros alimentos que el niño ya conoce y le gustan. Se favorecerá que el niño se interese por alimentos nuevos a través de la comida de los padres, de tal forma que sean ellos los que piden probarlos. En algunas ocasiones es efectivo el ir cambiando poco a poco la textura y el color de alimentos que al niño le gustan, "escondiendo" o "disfrazando" los alimentos que le gustan menos. Se deben evitar inicialmente los alimentos que el niño haya rechazado de forma muy repetida. En muchos de estos niños también es muy importante dejar que manipulen los alimentos, para que se acostumbren a su textura, su olor y su color, mejorando así los rasgos de "aversión sensorial" que estos pacientes muestran.

En los pacientes con trastornos "postraumáticos" o "miedo a comer" el primer asunto a tratar es recuperar su confianza, reduciendo la ansiedad que supone el mo-

mento de la comida. En los lactantes con rechazo del biberón a veces es útil el empleo de otras técnicas de alimentación, como la cuchara, o en el caso de un rechazo importante a los purés, la alimentación con troceado. En el caso de niños mayores a veces hay que retirar un tipo de comida (por ejemplo, el sólido) durante un tiempo hasta que se reduzca la ansiedad, para después poco a poco ir probando nuevas texturas, o bien usar técnicas como la distracción (hasta "desbloquear" la situación, tendiendo poco a poco a ir suprimiéndola). A veces se requieren técnicas más especializadas, como la desensibilización oral o técnicas comportamentales específicas, que serán llevadas a cabo por especialistas en la materia. Las técnicas de refuerzo positivo con recompensa también pueden ser útiles en estos casos.

Tratamiento multidisciplinar

En los casos más complejos (niños con sonda enteral, trastornos generalizados de desarrollo o patología orgánica, oromotora o psicológica importante) o en aquellos que no existe una buena evolución con el tratamiento inicial, es necesaria la actuación de un equipo que actúe de forma coordinada para el tratamiento de cada paciente y, por tanto, su derivación al hospital. Este equipo estaría integrado por pediatras especialistas en gastroenterología y nutrición, psicólogos clínicos y logopedas.

Cada componente del equipo realizará un diagnóstico, tratamiento y seguimiento desde su materia, si bien lo más importante es que entre todos se elegirán los objetivos principales para cada paciente y las pautas de actuación específicas en cada caso para que el tratamiento resulte conjunto. Entre todos se establece un programa terapéutico de intervención individualizada con respecto al niño y la familia, que se llevará a cabo de manera secuencial, tanto en sesiones hospitalarias como de aplicación en el hogar, para lograr un tratamiento exitoso.

El papel del logopeda en este equipo es el de valorar las funciones oromotoras y de deglución, y aplicar técnicas específicas que posibiliten la rehabilitación de las mismas, así como el aprendizaje del proceso de masticación en el paso a la alimentación sólida. Su trabajo será esencial, por ejemplo, en el caso de los niños que han sido alimentados con sonda desde su nacimiento o poco después, o en algunos niños que han sido grandes prematuros, pues en ellos es fundamental la normalización de las funciones oromotrices como paso previo a la alimentación oral. En estos niños, realizar una adecuada estimulación de la zona intraoral y de la succión no nutritiva desde las primeras etapas serán el primer paso para favorecer esta normalización cuando sea posible el abandono de la sonda enteral, para que el bebé no pierda o recupere las funciones o habilidades necesarias y se pueda conseguir la alimentación oral.

En el caso del psicólogo, se encargará de realizar una historia psicológica y valorar la dinámica familiar, facilitando la integración familiar y el establecimiento de rutinas adecuadas en cada caso. Su papel es fundamental, por ejemplo, en niños con trastorno generalizado del desarrollo o en aquellos con una enfermedad crónica que conlleva hospitalizaciones largas o repetidas.

El pediatra, por su parte, realiza una valoración clínica y nutricional del niño y establece el tratamiento nutricional que permita mantener un estado nutricional

adecuado, e integrar las pautas de actuación aconsejadas por el resto de componentes del equipo.

El seguimiento de los pacientes se hará de una forma estrecha, con visitas más frecuentes inicialmente (en casos graves incluso una vez a la semana; dependiendo del tipo de trastorno y el estado nutricional del paciente), que después se irán espaciando cuando la evolución sea correcta. En todo momento los padres deben sentirse acompañados en el proceso terapéutico para que ganen confianza y sean capaces de llevar a cabo las pautas establecidas.

RESUMEN

Los trastornos de la conducta alimentaria del niño pequeño es un término que engloba a cualquier rechazo a la alimentación lo suficientemente grave para ocasionar un problema nutricional o socioemocional tanto en el niño pequeño (0 a 6 años de edad) como en los cuidadores. Se estima que hasta un 20-30% de niños sanos y un 80% de niños con necesidades especiales sufren algún tipo de dificultad con la alimentación, ocurriendo con mayor frecuencia entre los 7 y los 11 meses. Sin embargo, solo cumplirán criterios de trastorno de la alimentación en un 1-5% de pacientes (el resto serán dificultades leves o interpretaciones familiares erróneas).

En la etiología de estos trastornos intervienen factores genéticos, ambientales, conductuales, emocionales y orgánicos. A la hora de realizar el diagnóstico, el objetivo será descartar la posible existencia de una enfermedad orgánica e identificar el tipo de trastorno de alimentación ante el que nos encontramos para instaurar un manejo específico. Desde el 2015, se utiliza la clasificación de Kerzner y cols., en la que subdivide en tres los tipos de dificultades de la conducta alimentaria: niños que comen poco (apetito limitado), niños con rechazo selectivo de los alimentos (por sus características organolépticas y sólidos), niños con rechazo de la alimentación (miedo a la alimentación).

El manejo inicial de los trastornos de conducta leves o moderados puede ser realizado por el pediatra. En los casos más graves este manejo deber ser multidisciplinar, de forma que intervengan de forma coordinada un pediatra especialista en gastroenterología y nutrición, un psicólogo clínico y un logopeda.

En este capítulo se desarrollan las opciones terapéuticas según el estado nutricional y según el tipo de trastorno al que nos enfrentamos.

BIBLIOGRAFÍA

- Chatoor I. Diagnosis and treatment of feeding disorders in infants, toddlers and young children. Washington, DC: Zero to Three; 2009.
- Goday PS, Huh SY, Silverman A, Lukens CT, Dodrill P, Cohen SS, et al. Pediatric feeding disorder – Consensus definition and conceptual framework. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019; 68(1): 124-9.
- Kerzner B, Milano K, MacLean WC Jr, Berall G, Sutart S, Chatoor I. A practical approach to classifying and managing feeding difficulties. Pediatrics. 2015; 135(2): 344-53.
  Kerzner y cols. establecen una clasificación acertada y práctica de las dificultades de alimentación, aportando un enfoque sistemático que incluye consideraciones para especialistas. Cada categoría incluye de rango normal (malinterpretación) a grave (conductual y orgánico). Se incorporan estilos de alimentación de los cuidadores: responsables, controladores, indulgentes y negligentes. El

objetivo es permitir al médico ordenar eficazmente la amplia variedad de condiciones, clasificarlas y dar un tratamiento adecuado, así como referir a especialistas cuando esté indicado.

- Kreipe RE, Palomaki A. Beyond picky eating: avoidant/restrictive food intake disorder. Curr Psychiatry Rep. 2012; 14(4): 421-31.
- Krom H, De Meij TGJ, Benninga MA, van Dijk-Lokkart EM, Engels M, Knnepkens CMF, et al. Long-term efficacy of clinical hunger provocation to wean feeding tube dependent children. Clin Nutr. 2020; 39(9): 2863-71.
- Levine A, Bachar L, Tsangen Z, Mizrachi A, Levy A, Dalal I, et al. Screening criteria for diagnosis of infantile feeding disorders as a cause of poor feeding or food refusal. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011; 52(5): 563-8.
- Milano K, Chatoor I, Kerzner B. A functional approach to feeding difficulties in children. Curr Gastroenterol Rep. 2019; 21(10): 51.
  Revisión y actualización de los criterios diagnósticos y pautas terapéuticas expuestos por los autores en su artículo previo.
- Pedrón Giner C, Martínez Zazo A. Diagnóstico y seguimiento nutricional en los trastornos de la alimentación de inicio en la infancia. En: Morandé Lavin G, Graell Berna M, Blanco Hernández A (coords.). Trastornos de la conducta alimentaria y obesidad: un enfoque integral. Madrid: Médica Panamericana DL; 2014. p. 156-9.
- Pedrón Giner C, González González F, Sanz Herrero B. Tratamiento interdisciplinario de los trastornos de la alimentación de inicio en la infancia. En: Morandé Lavin G, Graell Berna M, Blanco Hernández A (coords.). Trastornos de la conducta alimentaria y obesidad: un enfoque integral. Madrid: Médica Panamericana DL; 2014. p. 171-4.
  Establecen de forma práctica y basada en la experiencia el tratamiento integral de los trastornos de conducta alimentaria de inicio en la infancia, considerando la necesidad del reconocimiento precoz del diagnóstico, así como las indicaciones de intervención del equipo interdisciplinar.
- Sarah Z, Jason S. Failure to thrive: An update. American Family Physician. 2011; 83(7): 829-34.

Alteraciones del comportamiento alimentario: anorexia, bulimia, atracones

C. García-Volpe, M. Murray Hurtado

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) constituyen un grupo de desórdenes mentales que se caracterizan por una alteración persistente de la conducta relacionada con el hecho de alimentarse que impacta negativamente sobre la salud y las capacidades psicosociales de aquellos que los padecen. Se consideran enfermedades psiquiátricas, con una gran variabilidad en su presentación y gravedad. Producen repercusión a varios niveles, siendo el aspecto nutricional el que más nos ocupará en este capítulo. No obstante, estos trastornos precisan un manejo multidisciplinar, con importante papel de la familia, para una recuperación adecuada tras un tratamiento que suele ser largo y complejo.

Actualmente, los TCA son trastornos emergentes, en expansión, siendo la **tercera enfermedad crónica en adolescentes** (tras el asma y la obesidad). Los más conocidos son la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa y el trastorno por atracón, pero también existen otros que abordaremos brevemente.

Presentan un pico incidencia entre los 14-19 años, con predomino en el sexo femenino; sin embargo, se observa un aumento en la frecuencia a edades más tempranas (escolar), en varones, grupos étnicos minoritarios e incluso en la edad adulta. A pesar de la complejidad de integrar todos los datos de prevalencia, los estudios más recientes confirman que los TCA son altamente prevalentes en todo el mundo, en especial en las mujeres. Las conductas de riesgo para padecer un TCA en adolescentes se sitúan entre el 11 y el 18%. La prevalencia real de los TCA es desconocida. Dada la mayor flexibilidad de los nuevos criterios del DSM-5 respecto a los previos, desde su aplicación, la prevalencia de los TCA se ha modificado. Ha aumentado la prevalencia y la heterogeneidad del grupo clasificado como anorexia nerviosa (AN). Se calcula un aumento del 60% en el caso de la AN, que equivaldría a pasar de una prevalencia del 0,7% a una del 2,2-3,6%; y del 30% en la bulimia nerviosa (BN), que pasaría de un 1% a un total del 1,3-2%. Esto supone un verdadero desafío para la salud pública y atención médica.

La importancia de los TCA radica en que se trata de un grupo de patologías con una **alta comorbilidad física y psiquiátrica y un alto riesgo de cronicidad si no se recibe el diagnóstico y tratamiento adecuado**. La AN representa la primera causa de mortalidad debida a problemas de salud mental, siendo la enfermedad psiquiátrica más frecuente en mujeres jóvenes.

En cuanto a la comorbilidad (51-93%), destacan otras enfermedades psiquiátricas como ansiedad (10-40%), trastorno desafiante-oposicionista, trastorno obsesivo-compulsivo (40%), trastorno por déficit de atención e hiperactividad, así como depresión, abuso de sustancias o trastornos de personalidad.

Aunque la etiopatogenia de los TCA no se conoce bien a día de hoy, se asume de carácter multifactorial, con participación de factores genéticos, psicológicos, biológicos, sociales, familiares y culturales entre los más importantes.

CLASIFICACIÓN DE LOS TCA SEGÚN EL DSM-5

La anorexia nerviosa (AN), la bulimia nerviosa (BN) y el trastorno por atracón (TA) constituyen entidades nosológicas diagnósticas diferenciadas en la última edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Desórdenes Mentales del año 2013 (DSM-5).

El DSM-5 define la **AN** en base a tres criterios, siendo el primero de estos la restricción excesiva de la ingesta en relación a los requerimientos nutricionales, lo que determina un peso corporal significativamente bajo para la edad, sexo y estado de salud. El segundo criterio es el miedo intenso a ganar peso o a convertirse en obeso, incluso estando por debajo del peso normal. La última premisa es la alteración de la percepción del peso o la imagen corporal, exageración de la importancia en la autoevaluación o negación del peligro que comporta el bajo peso corporal (en esta última edición se elimina la amenorrea como criterio diagnóstico). Se distinguen dos tipos: restrictivo y compulsivo/purgativo. A nivel psicológico, se encuentran rasgos de personalidad caracterizados por elevado perfeccionismo, autoexigencia y baja autoestima. Destaca la baja conciencia de enfermedad y el riesgo físico derivado del bajo peso.

En la **BN** existen tres características fundamentales según el DSM-5: episodios recurrentes de atracones, comportamientos compensatorios inapropiados y recurrentes (vómitos autoinducidos, laxantes, diuréticos, etc.) para evitar un aumento de peso y la autoevaluación influenciada indebidamente por el peso y la constitución corporal. Los episodios de atracones y conductas compensatorias tienen lugar, como promedio, al menos una vez por semana, mantenidos durante un periodo de al menos tres meses. Lo que la diferencia de la anorexia nerviosa es la falta de control de la ingesta. Es más difícil de detectar porque la persona puede presentar normopeso, bajo peso e incluso sobrepeso. El atracón y la compensación posterior se viven con sentimientos de vergüenza y culpa.

La definición de atracón se caracteriza por una ingesta excesiva de alimentos durante un corto periodo de tiempo (menos de dos horas), en cantidad superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un tiempo similar y en las mismas circunstancias, existiendo una sensación de pérdida de control sobre la ingesta de alimentos.

El **TA**, por el contrario, se caracteriza por episodios recurrentes de atracones sin comportamientos compensatorios inapropiados asociados. Estas personas suelen tener dificultades para manejar la ansiedad y al comer encuentran calma y confort.

Cabe destacar que, en la última edición del DSM, se debe especificar el tipo de trastorno y su severidad, así como si la enfermedad se encuentra en situación de remisión total o parcial. Para ello, el propio manual explica qué criterios han de reunir uno y otro estado. Sin embargo, no contempla ninguna indicación con respecto a lo que ha de ser considerado un periodo de tiempo relevante (Tablas I a III).

Se revisan también otros cuadros clínicos emergentes como pica, trastorno de rumiación, otro TCA especificado y el trastorno de evitación/restricción de la ingesta de alimentos (ARFID, acrónimo del inglés: *Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder*), que merece la pena comentar por su frecuencia.

ARFID es un trastorno que se puede presentar a cualquier edad a lo largo de la vida. Se caracteriza por falta de interés aparente por comer o alimentarse, evitación a causa de las características organolépticas de los alimentos, preocupación acerca de las

TABLA I. Criterios diagnósticos de la anorexia nerviosa en el DSM-5.

A. Restricción de la ingesta energética en relación con las necesidades, que conducen a un peso corporal significativamente bajo con relación a la edad, el sexo, el curso del desarrollo y la salud física
Peso significativamente bajo se define como un peso que es inferior al mínimo normal o, en niños y adolescentes, inferior al mínimo esperado

B. Miedo intenso a ganar peso o engordar, o comportamiento persistente que interfiere en el aumento de peso, incluso con un peso significativamente bajo

C. Alteración en la forma en que uno mismo percibe su propio peso o constitución, influencia impropia del peso o la constitución corporal en la autoevaluación, o falta persistente de reconocimiento de la gravedad del bajo peso corporal actual

Especificar si:
Tipo restrictivo: durante los últimos tres meses, el individuo no ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas). Este subtipo describe presentaciones en las que la pérdida de peso es debida, sobre todo, a la dieta, el ayuno y/o el ejercicio excesivo
Tipo con atracones/purgas: durante los últimos tres meses, el individuo ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas)

Especificar si:
En remisión parcial: después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la anorexia nerviosa, el criterio A (peso corporal bajo) no se ha cumplido durante un periodo continuado, pero todavía se cumple el criterio B (miedo intenso a aumentar de peso o a engordar, o comportamiento que interfiere en el aumento de peso) o el criterio C (alteración de la autopercepción del peso y la constitución)
En remisión total: después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la anorexia nerviosa, no se ha cumplido ninguno de los criterios durante un periodo continuado

Especificar la gravedad actual:
La gravedad mínima se basa, en los adultos, en el índice de masa corporal (IMC) actual o, en niños y adolescentes, en el percentil del IMC. Los límites siguientes derivan de las categorías de la Organización Mundial de la Salud para la delgadez en adultos; para niños y adolescentes, se utilizarán los percentiles de IMC correspondientes. La gravedad puede aumentar para reflejar los síntomas clínicos, el grado de discapacidad funcional y la necesidad de supervisión
Leve: IMC ≥ 17 kg/m^2. Moderado: IMC 16-16,99 kg/m^2. Grave: IMC 15-15,99 kg/m^2. Extremo: IMC < 15 kg/m^2

consecuencias repulsivas de la acción de comer, y que se pone de manifiesto por el fracaso persistente para cumplir las adecuadas necesidades nutritivas y/o energéticas asociadas a uno (o más) de los hechos siguientes: 1) pérdida de peso significativa (o fracaso en alcanzar el aumento de peso esperado o crecimiento escaso en los niños), 2) deficiencia nutritiva significativa, 3) dependencia de la alimentación enteral o de suplementos nutritivos por vía oral. Se describen tres subtipos, el de falta de interés, el sensorial y el ansioso. La presentación típica de este trastorno implica una ingesta rígida e inflexible, con elección de marcas, sabores y alimentos muy específicos. El niño suele mostrar ansiedad, náuseas o vómitos si se le ofrece un alimento que le disguste. Es

TABLA II. Criterios diagnósticos de la bulimia nerviosa en el DSM-5.

A. Episodios recurrentes de atracones. Un episodio de atracón se caracteriza por los dos hechos siguientes: 1. Ingestión, en un periodo determinado, de una cantidad de alimentos que es claramente superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un periodo similar en circunstancias parecidas 2. Sensación de falta de control sobre lo que se ingiere durante el episodio (p. ej., sensación de que no se puede dejar de comer o controlar lo que se ingiere o la cantidad de lo que se ingiere)
B. Comportamientos compensatorios inapropiados recurrentes para evitar el aumento de peso, como el vómito autoprovocado, el uso incorrecto de laxantes, diuréticos u otros medicamentos, el ayuno o el ejercicio excesivo
C. Los atracones y los comportamientos compensatorio inapropiadas se producen, de promedio, al menos una vez a la semana durante tres meses
D. La autoevaluación se ve indebidamente influida por la constitución y el peso corporal
E. La alteración no se produce exclusivamente durante los episodios de anorexia nerviosa
Especificar si: En remisión parcial: después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la bulimia nerviosa, algunos, pero no todos los criterios no se han cumplido durante un periodo continuado En remisión total: después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la bulimia nerviosa, no se ha cumplido ninguno de los criterios durante un periodo continuado
Especificar la gravedad actual: La gravedad mínima se basa en la frecuencia de comportamientos compensatorios inapropiados La gravedad puede aumentar para reflejar otros síntomas y el grado de discapacidad funcional Leve: un promedio de 1-3 episodios de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana. Moderado: un promedio de 4-7 episodios de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana. Grave: un promedio de 8-13 episodios de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana. Extremo: un promedio de 14 episodios o más de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana

más prevalente en varones, generalmente asociado a trastornos del espectro autista; los niños afectos presentan también mucha hipersensiblidad y pobre introspección (no reconocen el hambre, no comen bajo estrés).

ANAMNESIS

Signos de alarma que podrían indicar un TCA

Pérdida de peso o no ganancia para lo esperado, repentino interés por "comida sana" y "cuidarse" (p. ej., volverse vegetariano), rituales de comprobación (pesarse, medirse, espejo), tendencia a ocultar ciertas zonas del cuerpo con la ropa, **síntomas inespecíficos** (dolor abdominal, plenitud posprandial) que impiden comer, control sobre las comidas, interés por cocinar, el intentar interferir en la comida de los demás con rituales al comer, evitar comer en familia, con amigos o en público, hiperactividad

TABLA III. Criterios diagnósticos del trastorno por atracones en el DSM-5.

A. Episodios recurrentes de atracones. Un episodio de atracón se caracteriza por los dos hechos siguientes:
   1. Ingestión, en periodo determinado, de una cantidad de alimentos que es claramente superior a la que la mayoría de las personas ingerirían un periodo similar en circunstancias parecidas
   2. Sensación de pérdida de falta de control sobre lo que se ingiere durante el episodio (p. ej., sensación de que no se puede dejar de comer o no se puede controlar lo que se ingiere o la cantidad de lo que se ingiere)

B. Los episodios de atracones se asocian a tres (o más) de los hechos siguientes:
   1. Comer mucho más rápidamente de lo normal
   2. Comer hasta sentirse desagradablemente lleno
   3. Comer grandes cantidades de alimentos cuando no se siente hambre físicamente
   4. Comer solo debido a la vergüenza que se siente por la cantidad que se ingiere
   5. Sentirse luego a disgusto con uno mismo, deprimido o muy avergonzado

C. Malestar intenso respecto a los atracones

D. Los atracones se producen, de promedio, al menos una vez a la semana durante tres meses

E. El atracón no se asocia a la presencia recurrente de un comportamiento compensatorio inapropiado, como en la bulimia nerviosa, y no se produce exclusivamente en el curso de la bulimia nerviosa o la anorexia nerviosa

Especificar si:
En remisión parcial: después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para el trastorno de atracones, los atracones se producen con una frecuencia media inferior a un episodio semanal durante un periodo continuado
En remisión total: después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para el trastorno de atracones, no se ha cumplido ninguno de los criterios durante un periodo continuado

Especificar la gravedad actual:
La gravedad mínima se basa en la frecuencia de los episodios de atracones
La gravedad puede aumentar para reflejar otros síntomas y el grado de discapacidad funcional
Leve: 1-3 atracones a la semana. Moderado: 4-7 atracones a la semana. Grave: 8-13 atracones a la semana. Extremo: 14 o más atracones a la semana

obsesiva, pacientes que no se sientan, suben y bajan escaleras, pasan horas en el gimnasio, paciente obeso que baja inesperadamente demasiado peso, o excesiva ganancia ponderal en poco tiempo, desaparición de grandes cantidades de comida, detectar restos o envoltorios escondidos, el ir al baño tras las comidas, fluctuaciones importantes de peso, amenorrea o retraso puberal, síntomas psicológicos con cambios de carácter, baja autoestima, ansiedad, aislamiento, depresión, insomnio, irritabilidad, impulsividad, disminución del rendimiento académico, entre otros.

Ante la presencia de signos sugestivos o de alarma de TCA, como en cualquier patología, una correcta anamnesis y recogida de datos es fundamental para iniciar el abordaje. Una anamnesis dirigida sobre puntos clave nos será de gran ayuda (peso, imagen corporal, comida, ejercicio, conductas purgativas, síntomas asociados). Hay que prestar atención a los antecedentes orgánicos y síntomas que pudieran sugerir

patología somática que precise ser descartada. Por tanto, este punto implicará la recogida de los siguientes datos:

Antecedentes personales

Preguntar sobre antecedentes orgánicos y psiquiátricos, rasgos de personalidad.

Es común en los TCA detectar el antecedente de preocupación excesiva por el peso, la obsesión por un cuerpo delgado, el antecedente de realización de una dieta, el haber recibido críticas respecto al físico o haber padecido abuso sexual en la infancia. Registrar si el paciente ha precisado soporte psicológico o ingreso en Unidad TCA previamente y si practica deporte de alto rendimiento o realiza actividades de mayor riesgo para TCA (modelo, danza). Indagar sobre el consumo de alcohol y sustancias.

Antecedentes familiares

Preguntar sobre antecedentes orgánicos y psiquiátricos. Se ha demostrado un componente genético en estas entidades, por lo que interesa conocer antecedentes de TCA en la familia. Modelos familiares.

Inicio de la sintomatología

Es fundamental conocer el tiempo de evolución del cuadro, si hay cronificación, si recibió algún tratamiento previo, indagar sobre los síntomas iniciales y posibles causas desencadenantes del proceso. Indagar si existe distorsión de la imagen corporal (si bien es un dato que puede no declarar el paciente abiertamente, o no ser consciente de ello).

Aspecto conductual

Debemos conocer datos sobre la ingesta habitual, conocer si hay restricción alimentaria o atracones. En cuanto a la primera, saber grado de restricción en cantidad de alimentos en cada comida, número de comidas, si hay selección de alimentos por tipo de macronutrientes (es muy frecuente la restricción de hidratos de carbono o alimentos fritos entre otros), saber si come acompañado o solo y qué grado de supervisión de las ingestas es realizada por sus tutores. Es frecuente el tardar en comer, desmenuzar y trocear las raciones, separar la grasa visible, retirar restos de aceite del plato...

En el caso de atracones, conocer la frecuencia y desencadenantes.

Otro aspecto a tener en cuenta es el aumento de ejercicio o actividad compensatoria que realizan algunos pacientes con el objetivo de aumentar el gasto energético; muchas veces es referido por la familia que los pacientes han solicitado apuntarse a un gimnasio, o que hacen ejercicio en su habitación (abdominales), o que prefieren estar de pie. Es mandatorio conocer si existen conductas purgativas y su frecuencia.

Hay que preguntar sobre el consumo de laxantes, enemas, diuréticos, anorexígenos o estimulantes como la cafeína.

Síntomas físicos

La astenia y los síntomas digestivos como el estreñimiento o el dolor abdominal son frecuentes. El dolor epigástrico merece especial atención si existen conductas purgativas.

También, plenitud posprandial, hemorroides y prolapso rectal (por el abuso de laxantes). En cuanto a los síntomas físicos se encuentran además las variaciones de peso (con más frecuencia pérdida), amenorrea (primaria o secundaria), fatiga de esfuerzo, sensación de mareo, síncope, intolerancia al frío, palpitaciones, caída de cabello, etc.

Registro dietético mínimo de 24 horas

Se debe hacer un registro de todas las ingestas del día como mínimo de 24 horas, pero uno de 72 horas o incluso más será mucho más orientativo. Con esto podremos estimar las calorías consumidas y el posible riesgo de síndrome de realimentación durante la rehabilitación nutricional.

Menarquia y amenorrea

Preguntar sobre menarquia y el tiempo de amenorrea si existe. También puede existir retraso puberal en niños prepúberes.

Antropometría

Es mandatorio obtener información sobre el peso máximo y mínimo alcanzado y las fechas correspondientes y hacer el cálculo de porcentaje de pérdida de peso. Se ha de solicitar registro de pesos y tallas previas del paciente (habitualmente apuntadas en la cartilla pediátrica) para hacer las curvas antropométricas correspondientes, ver su desarrollo previo a la enfermedad y establecer un rango de peso saludable que marque un peso mínimo saludable de trabajo. Calcular el porcentaje de peso perdido y el periodo en el que ha ocurrido (pérdidas mayores al 5% en un mes o 10-20% en tres meses conllevan un riesgo nutricional elevado).

EXPLORACIÓN FÍSICA

Una **exploración física metódica** nos dará mucha información, especialmente si prestamos atención a particularidades de los TCA.

La evaluación de la **antropometría** con peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y curvas percentiladas adecuada a la edad y sexo es básica. Además, medir los pliegues cutáneos y circunferencias (véase capítulo de Valoración nutricional). Posteriormente, ha de realizarse el cálculo de índices nutricionales y necesidades calóricas, para lo cual disponemos de una herramienta informática muy útil: la aplicación nutricional de la SEGHNP (https://www.seghnp.org/nutricional/).

La antropometría se presenta en percentiles inferiores en la mayoría de los casos de AN, aunque también puede haber normo o sobrepeso.

Se medirán **constantes** como frecuencia cardiaca, tensión arterial y temperatura corporal; es frecuente la presencia de bradicardia, hipotensión, hipotermia y cambios con el ortostatismo en caso de malnutrición.

En los pacientes con TCA se pueden apreciar palidez cutánea, piel seca, hipercarotinemia, frialdad y cianosis acra. El lanugo (vello corporal muy fino, que crece como aislante de la piel a consecuencia de la ausencia de grasa) y el pelo fino, opaco y quebradizo son característicos. Apreciaremos escasez de panículo adiposo, pudiéndose ver resaltes óseos. También abdomen excavado, retraso puberal, atrofia mamaria, retraso

del crecimiento, edema de miembros inferiores, hipertrofia de glándulas salivares, deshidratación, erosiones dentales (debido al contacto repetido con jugos gástricos por los vómitos) y signo de Russell (callosidades en los nudillos de las manos por los vómitos autoprovocados).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay una serie de patologías que pueden dar una presentación clínica similar a los TCA, por lo que deben ser descartadas antes de confirmar el diagnóstico. Las más importantes son las siguientes:

- **Endocrinopatías:** hiper o hipotiroidismo, diabetes mellitus, hipercortisolismo, insuficiencia adrenal, insuficiencia ovárica, síndrome de ovario poliquístico, prolactinoma.
- **Gastrointestinales:** enfermedad inflamatoria intestinal crónica, enfermedad celíaca, acalasia, síndrome de arteria mesentérica superior, diarrea crónica.
- **Infecciones crónicas:** tuberculosis, virus de inmunodeficiencia humana.
- **Psiquiátricas:** depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad, abuso de sustancias, psicosis, esquizofrenia, fobia social, dismorfofobia, Münchhausen por poderes.
- **Embarazo:** hiperémesis gravídica.
- **Cáncer.**
- **Enfermedades reumatológicas.**

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Tras el diagnóstico es preciso solicitar una analítica en la que se descarten otros diagnósticos a la vez que se diagnostican complicaciones y déficits nutricionales. Un dato a tener en cuenta es que pacientes con clínica de TCA grave pueden presentar una analítica sin alteraciones. La **analítica inicial** debe incluir:

- Hemograma.
- Bioquímica (urea, glucosa, creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio, GOT, GPT, osmolaridad, CK).
- Equilibrio ácido base.
- Coagulación.
- Proteínas séricas (albúmina, proteínas totales, prealbúmina, proteína fijadora del retinol).
- Perfil tiroideo (TSH, T4L).
- Perfil del hierro.
- Perfil lipídico.
- Vitaminas (B_{12}, ácido fólico, liposolubles, zinc, entre otras).
- LH, FSH y estradiol si amenorrea; LH, FSH y testosterona si datos de hipogonadismo en varones.

También deben solicitarse al diagnóstico:

- **Sedimento urinario**, **test de embarazo** siempre que exista amenorrea.
- **Electrocardiograma** (ecocardiograma también si malnutrición grave o datos de disfunción cardiovascular).

- **Densitometría ósea** (si amenorrea mayor a seis meses en mujeres, y considerar en niñas premenarquia y varones tras un año de estado de malnutrición, o antes si existe dolor óseo o fracturas).

Otros. Según sospecha clínica, pueden ser necesarias otras pruebas complementarias para descartar patología orgánica: anticuerpos de celiaquía, calprotectina fecal, etc. También en caso de disponibilidad, impedancia bioeléctrica.

PASOS INICIALES ANTE EL DIAGNÓSTICO DE UN TCA. PAPEL DEL PEDIATRA

- **Tras identificar a sujetos de riesgo o haber llegado al diagnóstico, informar** al paciente y la familia, sin culpabilizar y creando un ambiente de colaboración y actitud positiva.
- **Realizar una valoración médica inicial y estimar la gravedad:** si se trata de un cuadro dudoso o incipiente, el pediatra deberá garantizar un seguimiento estrecho en Atención Primaria (AP) y valorará remitir a Psiquiatría si no hay mejoría; si el diagnóstico es seguro y/o la clínica manifiesta, deberá remitir de forma preferente a Psiquiatría y a Nutrición Pediátrica, garantizando mientras tanto el seguimiento en AP; y si se trata de un cuadro grave o el paciente muestra datos de alarma o criterios de ingreso, tendrá que derivar a Urgencias hospitalarias.
- **Iniciar abordaje en AP,** dando pautas dietéticas generales (alimentación equilibrada y suficiente para la edad) y pautas a la familia para un manejo adecuado.
- **Tras la valoración por el equipo especializado en TCA,** el pediatra puede colaborar en el seguimiento y detectar de forma precoz recaídas.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser individualizado, y combinar la rehabilitación nutricional y monitorización médica con el tratamiento psicológico del paciente y su familia. Debe realizarse por un equipo multidisciplinar con experiencia en TCA (psiquiatra, psicólogo, pediatra especializado en nutrición/endocrinología, pediatra de Atención Primaria, dietista, etc.), garantizando la comunicación y colaboración de todos los miembros. El **tratamiento ambulatorio es siempre de primera elección** en pacientes estables que no presenten criterios de ingreso hospitalario. El abordaje inicial y seguimiento puede realizarse mediante consultas periódicas si el estado clínico lo permite, o bien en régimen de hospital o comedor de día, en caso de disponer de este recurso, para así mantener en la medida de lo posible la vida familiar, académica y social del paciente. El régimen de hospital de día suele ofrecer diferentes intensidades de soporte que varían en las horas de estancia y en la cantidad de ingestas o comidas del día realizadas en el centro (por ejemplo, régimen de 11 horas, de tardes, de un día a la semana, etc.). Allí se recibe un manejo multidisciplinar en el que participan varios profesionales con diferentes actividades dirigidas orientadas a la recuperación de la enfermedad. El régimen indicado dependerá de la evolución del paciente y suele ir de mayor a menor intensidad, siendo un punto intermedio entre aquellos pacientes que precisan ingresos hospitalarios y para los que es suficiente un seguimiento ambulatorio.

Objetivos del tratamiento (individualizados y realistas)

- Restaurar o normalizar el peso, teniendo en cuenta la constitución previa, garantizando así un crecimiento y desarrollo adecuados.
- Reducir o eliminar la restricción alimentaria, atracones y/o conductas purgativas.
- Proporcionar educación sobre alimentación y ejercicio físico saludables.
- Tratar las complicaciones médicas intercurrentes.
- Tratar las alteraciones conductuales y la comorbilidad psiquiátrica, favoreciendo la autoestima y el autocuidado.
- Prevenir las recaídas.

Plan de rehabilitación nutricional

El plan de rehabilitación debe ser individualizado y adaptado a cada tipo de TCA. La malnutrición dificulta e incluso imposibilita el tratamiento psicológico, por lo que la rehabilitación nutricional es prioritaria en casos de desnutrición franca. Hay que dar pautas de dieta saludable adecuadas a la edad (realizar 5-6 comidas equilibradas al día evitando el ayuno, consumir todos los grupos de alimentos reflejados en las pirámides de alimentación, asegurar unas cantidades adecuadas y fomentar la variedad, así como aclarar mitos y errores sobre alimentación), controlando tanto la restricción alimentaria como los atracones o purgas, mediante cambios positivos graduales, consensuados con el paciente y sus cuidadores (en la Guía SENPE 2018 se dispone de tablas con recomendaciones para la familia y para el paciente). Entregar un menú estructurado puede ser de utilidad en las fases iniciales.

Las necesidades calóricas se pueden medir a través de calorimetría indirecta o bien estimar en base a las recomendaciones para población sana según edad y sexo, si bien es habitual que haya que hacer ajustes (inicialmente a la baja y posteriormente al alza) según la gravedad, respuesta y evolución.

La vía de elección para iniciar la renutrición será la oral, por ser más fisiológica y enfrentar al paciente con su patología y permitirle así superarla. La ruta enteral se reservará para casos concretos.

En la fase inicial de la rehabilitación nutricional en pacientes malnutridos, en especial los primeros 10-14 días, se debe ser muy cuidadoso con el aporte calórico e hídrico, como medida de prevención del síndrome de realimentación (SR) (véase más abajo). Así, si bien no existe acuerdo al respecto, se recomienda iniciar con un aporte de 30-40 kcal/kg de peso actual/día (unas 1.000-1.600 kcal/día), aunque puede ser necesario un menor aporte en casos de restricción alimentaria previa muy severa. Posteriormente, y si no existen signos clínicos y/o analíticos de SR, ascender el aporte a razón de unas 100-200 kcal/día, hasta conseguir una adecuada ganancia ponderal (los aportes necesarios en caso de AN suelen superar las 3.000 kcal/día y llegar incluso a las 6.000 kcal/día).

La ganancia ponderal recomendada en caso de malnutrición es de 0,2-0,5 kg por semana en el paciente ambulatorio, y de 0,5-1 kg por semana en el paciente hospitalizado, con el objetivo de recuperar o normalizar el peso y, en caso de malnutrición, alcanzar un objetivo razonable de IMC, siendo más adecuado sugerir una franja de peso saludable (no bien definido en la edad pediátrica y que, por tanto, deberá indi-

vidualizarse para cada paciente teniendo en cuenta su curva de crecimiento previa, entre otros factores).

Criterios de ingreso hospitalario

- Pérdida de peso persistente o rápida (independientemente del IMC).
- No existe un acuerdo unánime en cuanto a un dintel de IMC para indicar ingreso, y claramente no debe ser el único aspecto a tener en cuenta. Algunas guías han propuesto el ingreso si IMC < p13, o bien peso < 70% del peso ideal.
- Alteraciones biológicas:
  - Trastornos hidroelectrolíticos (hipopotasemia, hipocloremia...).
  - Bradicardia (FC < 40), arritmia, síncopes.
  - Hipotermia (< 35,5°C), hipotensión (TAS < 90).
  - Cambios ortostáticos en pulso (aumento mayor a 20 lpm) o tensión arterial (> 10 mmHg).
  - Afectación orgánica (renal, hepática...).
- Rechazo manifiesto a la ingesta.
- Vómitos intratables.
- Fracaso de tratamiento ambulatorio.
- Conflictividad familiar manifiesta.
- Crisis y descompensaciones.
- Depresión mayor, riesgo de suicidio o psicosis agudas.

El ingreso hospitalario, en caso de estar indicado, debe hacerse en un servicio adecuado a la edad del paciente (ámbito pediátrico) y con capacidad para ofrecer programas educacionales. No se debería ingresar a niños con TCA en plantas de Psiquiatría general.

Prevención del síndrome de realimentación (SR)

Se trata de una complicación potencialmente grave de la restitución hidroelectrolítica en los pacientes malnutridos o sometidos a ayuno prolongado, se realice esta por vía oral, enteral o parenteral. Se desencadena al reiniciar la alimentación, tanto por la llegada de glucosa como de líquidos a un organismo en estado catabólico con mecanismos de compensación ya establecidos ante la restricción alimentaria. En las primeras fases de la renutrición, especialmente si se realiza de forma agresiva, se pueden desencadenar alteraciones electrolíticas (sobre todo hipofosfatemia) y retención hídrica que podrían conllevar complicaciones a nivel cardiaco, neuromuscular, renal, digestivo y hematológico, entre otros, e incluso provocar la muerte del paciente.

Los pacientes con AN son un grupo de riesgo para desarrollar un SR, y entre ellos se consideran de especial riesgo aquellos que cumplan:

- Uno o más de estos criterios:
  - IMC < 16 kg/m^2 (malnutrición grave, con dintel de IMC no establecido para pediatría).
  - Pérdida de peso mayor al 15% en los 3-6 meses previos.
  - Escasa o nula ingesta durante más de 10 días.
  - Niveles bajos de potasio, fósforo o magnesio previo al inicio de la renutrición.

- Dos o más de estos criterios:
  - IMC < 18,5 kg/m² (malnutrición moderada, con dintel no establecido para pediatría).
  - Pérdida de peso mayor al 10% en los 3-6 meses previos.
  - Escasa o nula ingesta durante más de cinco días.
  - Historia de abuso de alcohol o de drogas, o medicaciones como insulina, quimioterapia, antiácidos o diuréticos.

Consejos para prevenirlo

- Tener en mente siempre la posibilidad de un síndrome de realimentación. Identificar a pacientes de riesgo.
- Realizar analítica antes del inicio de la renutrición y corregir déficits si los hubiera.
- En caso de pacientes ingresados, monitorizar a diario peso, frecuencia cardiaca y balance hídrico. La presencia de edema o de taquicardia relativa pueden ser signos de alarma, y esta última se considera un signo precoz.
- Durante las fases iniciales en pacientes de riesgo valorar iones a diario.
- Iniciar el aporte de nutrientes al 50% de los requerimientos teóricos (30-40 kcal/kg), e incluso menos (hasta 10 kcal/kg/día) en los casos de más riesgo; en estos casos puede ser necesario iniciar el aporte mediante una nutrición enteral a débito continuo por sonda nasogástrica (SNG). Valorar individualmente. Ascensos progresivos del aporte calórico, si no hay signos de alarma, a un ritmo de 100-200 kcal cada 24-48 horas aproximadamente.
- Los primeros días realizar restricción de sodio y de líquidos, ajustando para balance hídrico neutro. Un aumento de peso de más de 1 kg por semana se debe habitualmente a retención hídrica.
- Administración de suplementos de forma profiláctica; si bien no hay un consenso unánime, se recomienda suplementar al iniciar la realimentación con:
  - Fósforo vía oral: dosis 0,3-0,6 mmol/kg/día (unos 10-20 mg/kg/día) dividido en dos dosis, y mantener la primera semana aún con niveles séricos de fósforo normales (no administrar si estos fueran elevados).
  - Tiamina 150-300 mg en dosis única antes del inicio del soporte nutricional, y mantener una dosis diaria igual durante 10 días, preferentemente por vía oral.
  - Complejo polivitamínico y mineral desde el primer día y hasta que la dieta sea suficiente y equilibrada.

Si se detecta la presencia de signos de síndrome de realimentación, se debe disminuir el aporte calórico (en especial de glucosa), y tratar las alteraciones hidroelectrolíticas o de otro tipo detectadas con monitorización y vigilancia estrecha, y ascenso progresivo y lento de los aportes una vez recuperado.

Dicho esto, es importante aclarar que no se ha demostrado que pueda prevenirse la aparición del SR aun tomando todas las medidas aconsejadas, ni siquiera que se puedan evitar los casos graves, por lo que actualmente no se recomienda la restricción franca de aportes y el avance excesivamente cauto, con el fin de no prolongar la desnutrición y el ingreso hospitalario más de lo necesario.

Monitorización en pacientes que requieren ingreso hospitalario, en especial durante las fases iniciales de realimentación

- Peso diario en ayunas (posteriormente puede espaciarse).
- Constantes cada ocho horas (FC, TA, Tª). Al principio hay que medir FC y TA en decúbito y luego en bipedestación, para detectar inestabilidad hemodinámica.
- Balance hídrico estricto.
- Registro estricto de ingestas.
- Monitorización de parámetros bioquímicos según grado de malnutrición, evolución y resultados previos (puede ser desde diaria hasta 2-3 veces por semana).
- Exploración física diaria, buscando signos de síndrome de realimentación (en especial edemas y taquicardia).
- Reposo en cama en pacientes inestables o muy malnutridos. Paseos o ejercicio suave en el paciente estable.

Indicaciones de suplementación oral y enteral

Suplementación de micronutrientes

En aquellos pacientes con riesgo de síndrome de realimentación, por dieta previa muy restrictiva o disminución de peso importante, se recomienda administrar sistemáticamente suplemento de fósforo y de tiamina al iniciar la rehabilitación nutricional, como ya se ha comentado, así como un complejo multivitamínico-mineral; otros suplementos se indicarán siempre que se detecte la existencia de una carencia.

Suplementos nutricionales orales

En principio se intentarán cubrir los requerimientos y alcanzar la ganancia ponderal adecuada con alimentos naturales, pero si esto no es posible (bien por negativa a la ingesta, total o parcial, o por no llegar a cubrir los requerimientos), se recurrirá a suplementos nutricionales, habitualmente hipercalóricos y a ser posible de volumen reducido para mejorar la aceptación. La indicación y retirada se harán siempre bajo supervisión médica. Estos suplementos se ofrecerán en vaso fuera de su envase original, sin comunicar al paciente el nombre comercial ni la cantidad de calorías que aportan. Se pueden dividir en varias tomas, y acordar con el paciente si se tomarán con las comidas (sin desplazar a estas) o entre horas. En la actualidad los suplementos nutricionales no están financiados por el Sistema Nacional de Salud español para su uso ambulatorio en pacientes con diagnóstico de TCA, independientemente del grado de malnutrición.

Nutrición enteral por SNG

Indicaciones: se suele reservar para pacientes ingresados con malnutrición grave con riesgo físico y negativa manifiesta a la alimentación vía oral. No debe utilizarse como "castigo" ni de forma sistemática.

Pauta: se valorará individualmente la pauta de administración, tras acuerdo entre el paciente, Psiquiatría y Nutrición. Puede ofrecerse alimentación natural vía oral, y suplementar con fórmula de nutrición enteral la cantidad necesaria en caso de no

ingerir en cada comida la cantidad pactada, o bien realizar alimentación oral diurna y enteral nocturna por SNG, o administrar nutrición enteral a débito continuo de 24 horas en pacientes con malnutrición grave y alto riesgo de síndrome de realimentación. Solo en caso de negativa absoluta a la alimentación oral se deberá recurrir a la nutrición exclusiva por sonda.

La SNG deberá retirarse en cuanto se cubra la mayor parte de los requerimientos vía oral.

En casos graves se puede requerir el uso de nutrición parenteral.

Terapia psicológica, fármacos y ejercicio físico

Resulta esencial abordar desde el principio la psicopatología a la vez que se realiza la rehabilitación nutricional. La **terapia centrada en la familia es el tratamiento de primera elección** en pacientes pediátricos y adolescentes con AN, y se debe llevar a cabo idealmente por un psicólogo o psiquiatra especializado en TCA. Otras modalidades terapéuticas para el tratamiento de TCA son la psicoterapia individual y el tratamiento cognitivo-conductual.

Es importante fomentar la autoestima y el autocuidado, trabajar la distorsión de la imagen corporal, así como abordar la dinámica familiar y social, siempre evitando culpabilizar al paciente y su familia. Resulta también esencial motivar al paciente para iniciar el cambio, estableciendo pactos (mediante contrato terapéutico), con refuerzo positivo a cada logro. Como medidas no farmacológicas, se pueden explicar técnicas de relajación y control de ansiedad.

El uso de fármacos no siempre es necesario, y hay que saber que no existen fármacos que actúen sobre la base del trastorno alimentario; su indicación debe ser individualizada, y centrada principalmente en el tratamiento de las comorbilidades físicas (procinéticos, antiácidos, uso muy controlado de laxantes, tratamiento hormonal sustitutivo, etc.) o psiquiátricas. El psiquiatra podrá pautar antidepresivos, ansiolíticos u otros fármacos si se consideran indicados. Antipsicóticos como la olanzapina pueden ser de utilidad. También puede estar indicado el uso de fluoxetina en pacientes con bulimia nerviosa. Para el trastorno por atracón se ha aprobado el uso de lisdexamfetamina, y se han utilizado otros como topiramato o fluoxetina, así como fármacos orientados al tratamiento de la obesidad y sus complicaciones.

La práctica de un ejercicio físico saludable de intensidad leve-moderada es recomendable, siempre que se pueda supervisar para evitar la hiperactividad compensadora y mientras el estado clínico del paciente lo permita y no suponga un gasto energético no asumible.

COMPLICACIONES

Los TCA presentan frecuentemente complicaciones agudas o crónicas que condicionan una elevada morbilidad, disminución de la calidad de vida y aumento en las tasas de mortalidad.

Pueden presentarse complicaciones en cualquier órgano y sistema corporal y, si bien muchas de ellas son reversibles con la recuperación nutricional, pueden existir secuelas permanentes. De cara a una toma de conciencia del problema, podría ser

de utilidad explicar al paciente las consecuencias que tienen sobre su salud ciertos aspectos de la enfermedad, como la malnutrición, purgas o hiperactividad física.

La AN puede presentar complicaciones orgánicas diversas en función del grado de malnutrición y la cronicidad del cuadro (déficits vitamínicos y minerales, complicaciones cardiovasculares estructurales o funcionales, osteopenia, retraso del crecimiento, gastroparesia y estreñimiento, alteraciones hepáticas o pancreatitis, disfunción renal, citopenias, disminución de la capacidad pulmonar, atrofia cerebral, manifestaciones dermatológicas, amenorrea, etc.).

En caso de conductas purgativas pueden añadirse erosión dental, hipertrofia de las glándulas salivares, esofagitis por reflujo, perforación esofágica o gástrica, alteraciones hidroelectrolíticas o fallo renal.

Si existe hiperactividad física marcada pueden provocarse lesiones osteoarticulares o cuadros de rabdomiolisis. La obesidad, con sus potenciales consecuencias, es la complicación más frecuente en el TCA por atracones. A nivel psiquiátrico existe una alta tasa de comorbilidades (ansiedad, depresión, ideación autolítica, abuso de drogas o fármacos, comportamientos compulsivos, etc.).

PRONÓSTICO

Los trastornos de conducta alimentaria tienen **mejor pronóstico en la edad pediátrica** que en el adulto, y este mejora cuanto más precoz sea el diagnóstico y el inicio del tratamiento.

Las tasas de curación en adolescentes alcanzan hasta el 70-75%, si bien algunos pacientes tendrán tendencia a la cronificación, con persistencia en la edad adulta.

La anorexia nerviosa es la enfermedad mental con mayor tasa de mortalidad, tanto por complicaciones médicas como por suicidio. Las recaídas en los TCA son frecuentes, por lo que se debe garantizar un seguimiento a largo plazo.

RESUMEN

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) son trastornos mentales caracterizados por un comportamiento patológico frente a la ingesta alimentaria y una obsesión por el control de peso. Son trastornos de origen multifactorial (factores genéticos, psicológicos, biológicos, sociales, familiares y culturales). Su prevalencia real es difícil de estimar, pero está en aumento, especialmente desde el cambio de criterios diagnósticos en el DSM-5. Su importancia fundamental radica en sus consecuencias negativas tanto para la salud física como mental de la persona que la padece. Si bien se describe un total de ocho tipos de TCA y varios subtipos, los más graves, y en los que se centrará este capítulo, son la anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y TCA por atracones. Dada la complejidad de estos trastornos, se requiere un equipo multidisciplinar con experiencia para su diagnóstico y tratamiento. Este se basa en la rehabilitación nutricional unida a un abordaje psicológico específico, a ser posible en régimen ambulatorio.

BIBLIOGRAFÍA

– American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.

- Campbell K, Peebles R. Eating disorders in children and adolescents: state of the art review. Pediatrics. 2014; 134(3): 582-92.
  Esta revisión de la evidencia en torno a los TCA en niños y adolescentes forma parte de una serie de artículos centrados en la salud del adolescente, y revisa de forma clara y concisa aspectos como definición, epidemiología, clínica, diagnóstico o tratamiento de los TCA, de manera que asienta los conceptos básicos y permite al clínico tener una visión general y de rápida consulta. Además, cuenta con tablas muy útiles sobre test de cribado, puntos básicos a observar en anamnesis y exploración, diagnóstico diferencial, criterios de ingreso hospitalario, etc., que facilitarán el estudio a quien quiera obtener una visión completa y a la vez sencilla.
- Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavolacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: A systematic literature review. Am J Clin Nutr. 2019; 109(5): 1402-13.
- Golden NH, Katzman DK, Sawyer SM, Ornsein RM, Rome ES, Garber AK, et al. Position paper of the Society for Adolescent Health and Medicine: medical management of restrictive eating disorders in adolescents and young adults. J Adolesc Health. 2015; 56: 121-5.
- Harrington BC, Jimerson M, Haxton C, Jimerson DC. Initial evaluation, diagnosis, and treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. Am Fam Physician. 2015; 91(1): 46-52.
- Herpertz-Dahlmann B. Adolescent eating disorders: update on definitions, symptomatology, epidemiology, and comorbidity. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2015; 24(1): 177-96.
- National Institute for Health and Care Excellence. Eating disorders: recognition and treatment. Natl Inst Heal Care Excell. [Internet]. 2017. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ng69/resources/eating-disorders-recognition-and-treatment-pdf-1837582159813
  Exhaustiva guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria, editada y avalada por el National Institute for Health and Care Excellence *(NICE) de Inglaterra, en la que se detallan criterios diagnósticos, complicaciones, comorbilidades, así como el abordaje coordinado entre diferentes especialistas y el tratamiento psicológico, farmacológico, nutricional, físico de los principales TCA (anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, TCA por atracones, y otros TCA), así como de sus complicaciones y comorbilidades, todo ello revisando la evidencia clínica y económica en cada apartado de forma sistemática.*
- Resmark G, Herpetz S, Herpetz-Dahlmann B, Zeeck A. Treatment of anorexia nervosa-new evidence-based guidelines. J Clin Med. 2019; 8(2): 153.
- Vázquez Arévalo R, López Aguilar X, Ocampo Téllez-Girón MT, Mancilla-Díaz JM. Eating disorders diagnostic: from the DSM-IV to DSM-5. Rv Mex Trast Alimentarios. 2015; 6: 108-20.
- VVAA. Grupo de trabajo SENPE. Consenso sobre la evaluación y el tratamiento nutricional de los trastornos de la conducta alimentaria: anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracón y otros. Nutr Hosp. 2018; 35 (Spec 1): 1-9.
  Un panel de expertos en Endocrinología y Nutrición de toda la geografía española, especialistas en TCA, revisan de forma detallada en varios consensos la evaluación y tratamiento de los diferentes TCA, centrándose especialmente en anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y TCA por atracones. Cuenta con tablas y figuras aclaratorias de gran utilidad, y aporta datos y recomendaciones adaptados a las particularidades de nuestra población y nuestro sistema sanitario, por lo que, si bien no se centra en la edad pediátrica, el consenso bien puede ser de gran utilidad en el abordaje de TCA en la infancia y la adolescencia, si se tienen en cuenta sus particularidades. De especial interés pueden ser las tablas en las que se detalla en formato de check-list *la periodicidad con la que se recomienda verificar datos de la anamnesis, exploración, antropometría, bioquímica, etc.*

Obesidad infantil 59

L.A. Moreno Aznar, H. Lorenzo Garrido

CONCEPTO

La obesidad se define como un exceso de grasa corporal. Los métodos disponibles para la medida directa del compartimento graso no son muy adecuados para la práctica clínica de rutina. Por esta razón, la obesidad se suele valorar utilizando indicadores indirectos de la grasa corporal obtenidos a partir de medidas antropométricas sencillas. El que se utiliza con mayor frecuencia es el índice de masa corporal (IMC), que es el resultado de dividir el peso en kilogramos por la talla en metros al cuadrado (kg/m^2).

El concepto de obesidad considera también un estado metabólico, físico y psíquico que se añade al de un simple aumento del tejido adiposo. Además de las complicaciones que se engloban dentro del fenotipo de obesidad, hay que tener en cuenta también los diferentes grados y tipos de obesidad que influirán particularmente en dicha comorbilidad. Los grados de obesidad se podrán definir a partir de la estimación directa e indirecta de la masa grasa y, por otro lado, la distribución de la misma será la que determine el tipo de obesidad: central, periférica, intraabdominal, etc.

La obesidad es actualmente el problema nutricional más frecuente en los países industrializados y que origina más comorbilidad a corto y largo plazo.

EPIDEMIOLOGÍA

Tanto en niños como en adultos, la prevalencia de la obesidad ha aumentado de forma dramática y progresiva durante las últimas décadas, hecho que está bien documentado en todas las regiones del mundo. Sin embargo, en zonas de Europa y América, con cifras altas de prevalencia, en los últimos años parece que esta tendencia se ha estabilizado, pero en cifras todavía muy elevadas. Las cifras conjuntas de obesidad y sobrepeso oscilan entre el 15 y el 40% dependiendo del área geográfica, de los aspectos demográficos poblacionales y de los criterios de definición empleados.

En España, la prevalencia de sobrepeso y obesidad apenas ha variado en los últimos 10 años. En 2015, y según los criterios de la OMS, para la población española de seis a nueve años, el 41,3% (IC 95%: 40,0-42,6) presentaba exceso de peso: 23,2% sobrepeso (IC 95%: 22,1-24,3) y 18,1% obesidad (IC 95%: 17,2-19,1). Según los criterios de la IOTF, el porcentaje de sobrepeso es del 21,8% y el de obesidad del 11,2%.

FACTORES PREDISPONENTES

Los síndromes genéticos y/o endocrinológicos representan solo el 1% de la obesidad infantil, correspondiendo el 99% restante al concepto de obesidad nutricional, simple o exógena (Tabla I). La obesidad nutricional es una anomalía multifactorial en la que se han identificado factores genéticos y ambientales. Aunque existen genes y

TABLA I. Obesidad de tipo orgánico.

Síndromes somáticos dismórficos
- Síndrome de Prader-Willi - Síndrome de Vásquez - Síndrome de Laurence-Moon-Biedl - Síndrome de Cohen - Síndrome de Alström - Alteraciones ligadas a X - Pseudohipoparatiroidismo
Lesiones del SNC
- Trauma - Tumor - Posinfección
Endocrinopatías
- Hipopituitarismo - Hipotiroidismo - Síndrome de Cushing - Corticoides exógenas - Síndrome de Mauriac - Síndrome de Stein-Leventhal

diferentes polimorfismos genéticos que crean predisposición hacia el sobrepeso, el aumento actual de su prevalencia está relacionado con los factores ambientales y el desequilibrio entre la energía ingerida y la gastada. El efecto de lo ambiental sobre un sujeto predispuesto determinará el riesgo individual.

Se han estudiado los diferentes factores ambientales que desde las edades más tempranas de la vida aumentan el riesgo de padecer obesidad. Los factores aparecen interrelacionados y pueden asociarse en la misma persona. Las etapas tempranas del desarrollo son las más plásticas y, en ellas, el efecto de la exposición a ciertos factores ambientales puede programar ya a un individuo hacia el sobrepeso. Los factores que han mostrado relación con el aumento de riesgo de sobrepeso en etapas posteriores son, como predisponentes, el poco o excesivo peso al nacer, el crecimiento intrauterino restringido con crecimiento rápido posnatal, la ingesta elevada de proteínas y de energía en los primeros meses de vida, una alta tasa de crecimiento durante los primeros 12 meses de vida, la ausencia o poco tiempo de lactancia materna, introducción precoz de la alimentación complementaria, rebote de adiposidad temprano; y como desencadenantes, la ingesta de bebidas azucaradas y de otros alimentos con alta densidad energética y el sedentarismo.

Epidemiológicamente, el aumento actual de la prevalencia de obesidad en nuestro medio en niños y adolescentes se puede explicar, sin duda, por el cambio en los hábitos de actividad física y de alimentación en nuestra población. Los resultados sobre la relación entre ingesta elevada de energía, hábitos dietéticos y obesidad no son del todo concluyentes. Algunos de los factores dietéticos que han mostrado contribuir a un aumento de la adiposidad en edad escolar, en combinación con

TABLA II. Complicaciones de la obesidad.	
Psicosociales	Discriminación con compañeros, aceptación escolar disminuida. Aislamiento, reducción en la promoción social*
Crecimiento	Edad ósea avanzada; incremento de la talla, menarquia precoz
SNC	*Pseudotumor cerebri*
Respiratorio	Apnea durante el sueño, síndrome de Pickwick, infecciones
Cardiovascular	Hipertensión, hipertrofia cardiaca*, muerte súbita*
Ortopédico	Epifisiolisis de la cabeza del fémur, enfermedad de Blunt
Metabólico	Resistencia a la insulina, diabetes tipo II, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, gota*, esteatosis hepática*, enfermedad ovárica poliquística

**Manifestaciones en edad adulta.*

hábitos sedentarios, son: aumento de consumo energético y de grasa, aumento del consumo de azúcares libres, poca ingesta de vegetales y fruta y poca supervisión de los adultos. En nuestro medio, el riesgo aumenta cuando el nivel sociocultural es más bajo y se congregan varios de los factores relacionados con los hábitos "no saludables" señalados anteriormente. En cuanto al gasto energético, el factor que determina en mayor medida la aparición de obesidad en niños y adolescentes es el sedentarismo, y en concreto la práctica de actividades sedentarias, como ver la televisión, utilizar el ordenador o los videojuegos. La práctica de al menos 60 minutos diarios de ejercicio físico moderado o intenso ha mostrado evidencia para prevenir la aparición de obesidad en niños y adolescentes.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, COMPLICACIONES Y COMORBILIDAD

El niño con obesidad simple o exógena tiende a tener durante su desarrollo una talla superior a la determinada genéticamente, generalmente tiene talla alta (superior al percentil 50) y maduración ósea acelerada, mientras que los niños con obesidad endógena suelen tener tallas inferiores a su determinante genético, en torno al percentil 5 y maduración ósea retardada.

La adiposidad suele ser generalizada, con predominio troncular en un tercio de los casos. Ello origina una pseudoginecomastia y el enterramiento de los genitales externos del varón en la grasa suprapúbica. Frecuentemente se observan estrías en la piel, de color rosado o blanco, localizadas en abdomen, tórax y caderas, lo que puede plantear en casos exagerados un diagnóstico diferencial con el síndrome de Cushing.

Los niños con maduración ósea acelerada suelen presentar pubertad anticipada. En conclusión, se puede establecer que los dos parámetros más importantes en la exploración física del niño con obesidad son la talla y la edad ósea.

En la Tabla II se resumen algunas de las complicaciones más frecuentes. La obesidad se asocia, sobre todo en los adolescentes, con tensión arterial elevada, concentraciones de lípidos y lipoproteínas anormales y elevación de la insulina plasmática. También se trata de una población con riesgo elevado de presentar enfermedades cardiovasculares en la vida adulta.

En relación con los factores de riesgo cardiovascular, la distribución de la grasa corporal parece más determinante que la cantidad de grasa total. Por ello es importante también la medida de la circunferencia de la cintura. Desde este punto de vista, la obesidad de tipo abdominal, central o androide, es más perjudicial que la obesidad de caderas, periférica o ginoide.

Los niños con obesidad nutricional pueden presentar problemas ortopédicos como epifisiolisis, pie plano y escoliosis. Pueden también presentar manifestaciones psicológicas derivadas de la falta de aceptación social y de la baja autoestima. La alteración de la función respiratoria es poco frecuente; sin embargo, en casos extremos puede aparecer un síndrome de Pickwick que combina hipoventilación alveolar, retención de dióxido de carbono y somnolencia.

El exceso de masa grasa corporal implica un mayor riesgo de padecer complicaciones metabólicas y problemas físicos, psíquicos y sociales, generando, en conjunto, un gran coste económico sanitario y una pérdida de bienestar social. A corto plazo, las consecuencias más frecuentes en la infancia son las de tipo psicológico y social. A modo de resumen, además de las complicaciones metabólicas (dislipemia, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, intolerancia a los carbohidratos), también son habituales las complicaciones ortopédicas, la esteatosis hepática no alcohólica, la litiasis biliar, el reflujo gastroesofágico y el asma. Durante la vida adulta, la morbilidad originada por la obesidad aumenta proporcionalmente al tiempo de evolución, la predisposición individual-familiar y el grado y distribución de la adiposidad. La aparición del fenotipo de obesidad debe considerarse como la resultante de la interacción entre un genotipo más o menos predispuesto y los factores ambientales que aparecen a lo largo de los diferentes periodos del ciclo vital, incluyendo la etapa intrauterina.

DIAGNÓSTICO Y VALORACIÓN DEL NIÑO CON OBESIDAD

Para la valoración del riesgo de obesidad y en su diagnóstico, es interesante conocer la antropometría familiar, la del nacimiento y la evolución posterior del crecimiento y de la alimentación. Se recabará información también sobre el tipo de lactancia, calendario de administración de alimentos no lácteos, desarrollo psicomotor, historia de traumatismos, intervenciones quirúrgicas o enfermedades que obligaron a periodos de reposo prolongado. Habrá que valorar también su actividad física y el tipo de deportes que prefiere, su carácter, sus relaciones familiares y escolares, su rendimiento escolar y la aceptación que el propio niño, sus compañeros y la familia tienen de la obesidad. También se anotará cuidadosamente el peso de los progenitores y de sus hermanos, así como los hábitos dietéticos de la familia. Se recogerán también los antecedentes familiares de diabetes tipo 2, hipertensión, gota, obesidad y enfermedades cardiovasculares.

El IMC es el indicador que más se utiliza para definir y clasificar los diferentes grados de obesidad, debido a la facilidad con la que se calcula y su buena capacidad para identificar el exceso de grasa corporal. Sin embargo, el IMC tiene limitaciones a nivel individual para identificar a algunos niños y adolescentes con exceso de grasa corporal, cuando presentan mucha o poca masa magra. Los puntos de corte del IMC

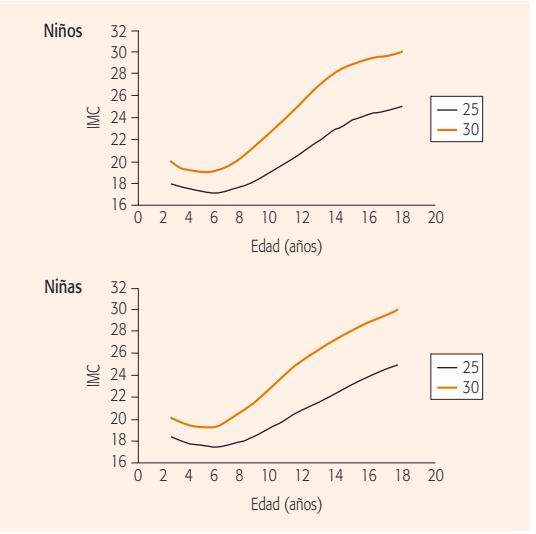


FIGURA 1. Valores de referencia de índice de masa corporal (IMC) para el diagnóstico de sobrepeso (equivalente a 25 kg/m^2 en adultos) y obesidad (equivalente a 30 kg/m^2 en adultos).

clásicamente aceptados para el diagnóstico de sobrepeso y obesidad en adultos son 25 y 30 kg/m^2, respectivamente. En niños y adolescentes, el IMC cambia considerablemente en ambos sexos a lo largo de los años porque la masa corporal se va incrementando progresivamente. Por esta razón, existen tablas percentiladas para cada edad y sexo basadas en diferentes poblaciones, en las que un IMC mayor del percentil 95 y un IMC entre el percentil 85 y 95 son los criterios que más se utilizan, respectivamente, para la definición de obesidad y sobrepeso. Desde el año 2000, la *International Obesity Task Force* propuso puntos de corte del IMC cada medio año de edad, tanto en niños como en niñas, para el diagnóstico de sobrepeso y obesidad, extrapolando durante la infancia los valores del IMC de 25 y 30 kg/m^2 a la edad de 18 años. Los valores del IMC según la IOTF representan referencias internacionales estandarizadas no modificables que permitirían la identificación del exceso de adiposidad en niños y adolescentes bajo el mismo criterio en todo el mundo, independientemente de variaciones geográficas, sociales e individuales. Los valores de referencia se presentan en la Figura 1.

Parece importante también valorar el riesgo de complicaciones que presentan estos niños. Para ello se podría utilizar la circunferencia de la cintura. Aquellos niños que presenten obesidad y una medida de la circunferencia de la cintura superior al percentil 75, deberían beneficiarse de una exploración completa del riesgo cardiovascular, que incluiría la medida de la tensión arterial y determinación de glucosa, insulina y perfil lipídico completo. Los valores de la circunferencia de la cintura correspondientes al percentil 75 se presentan en la Figura 2.

Teniendo en cuenta la descripción clínica previa, se puede plantear el diagnóstico diferencial de la obesidad siguiendo el algoritmo que se presenta en la Figura 3.

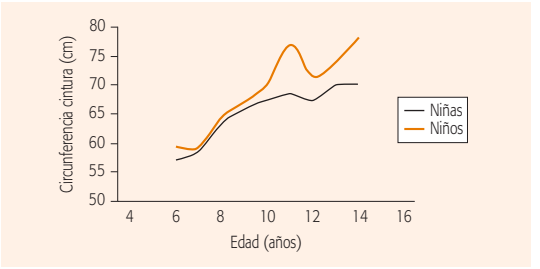


FIGURA 2. Valores de la circunferencia de la cintura a partir de los cuales se deben valorar los factores de riesgo cardiovascular, en ambos sexos.

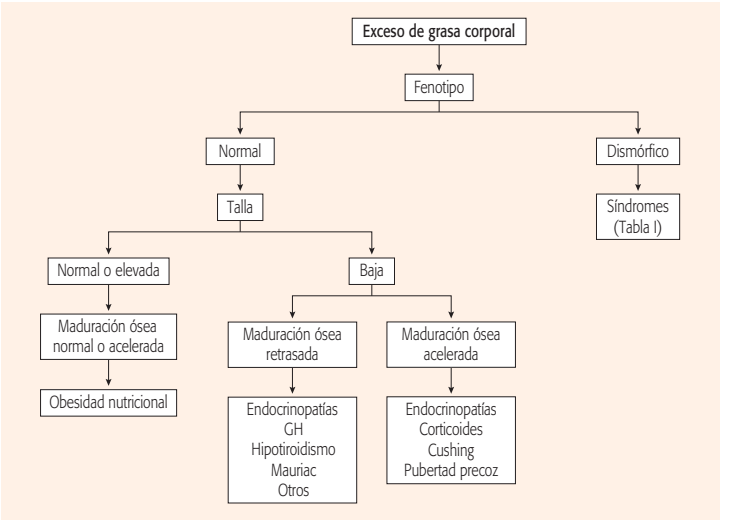


FIGURA 3. Algoritmo diagnóstico de la obesidad.

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento es disminuir el peso corporal y la masa grasa, pero asegurando un crecimiento normal. El peso ideal debe mantenerse a lo largo del tiempo y para ello es necesario modificar los hábitos de alimentación y la actividad física. Los cambios de comportamiento no solo deben tener lugar en el niño, ya que para que tengan éxito deben afectar a los diversos miembros de la familia.

Antes de comenzar el tratamiento hay que valorar la capacidad del individuo y de la familia para seguir un programa exigente, y por ello hay que adaptarlo a las necesidades y a los problemas particulares de cada caso. Los planteamientos terapéuticos con más éxito incluyen dietas bajas en calorías, educación en nutrición, modificación de la conducta y realización de actividad física. En resumen, un tratamiento multidisciplinar, para lo que se requiere un equipo compuesto por pediatras, dietistas, especialistas en educación física, enfermeras y psicólogos.

Alimentación

En niños, solo en muy raras ocasiones se necesitan grandes restricciones calóricas. En niños y adolescentes con obesidad moderada es suficiente una restricción calórica del 30-40% de los requerimientos calóricos teóricos (generalmente una dieta entre 1.200 y 1.300 kcal). Se administra en forma de una dieta equilibrada con el 25-30% de grasa, el 50-55% de hidratos de carbono y el 15-20% de proteínas, repartiéndose en 5-6 comidas. Conviene beber abundante agua. Con este tipo de dieta se describen muy pocos efectos secundarios, no se afecta el crecimiento longitudinal y los niños pueden perder unos 0,5 kg por semana.

En los niños con obesidad grave, es posible la utilización de dietas muy bajas en calorías, si se controlan adecuadamente. Se utilizan durante un corto periodo de tiempo y constan de entre 600 y 900 kcal por día. Es obligatorio el control del crecimiento, así como las posibles modificaciones del electrocardiograma, principalmente el ritmo cardiaco y el acortamiento del intervalo QT.

Actividad física

El aumento de la actividad física es un componente importante del tratamiento. Se debe realizar actividad moderada al menos durante 30-60 minutos al día. Muchos niños disfrutan realizando deportes organizados y en compañía de sus padres, hermanos y amigos.

Terapia conductual

El enfoque conductual en el tratamiento de la obesidad se desarrolló a partir de la teoría del aprendizaje social. En relación con la alimentación, es necesario el establecimiento de metas intermedias y finales, con objeto de evitar frustraciones. Deben esperarse recaídas, para las que deben tenerse soluciones ya preparadas. El fin principal de las estrategias de reforzamiento es compensar las posibles frustraciones debidas a alteraciones de los planes previstos.

PREVENCIÓN

El principal objetivo de la prevención es evitar los efectos negativos que la obesidad tiene sobre la salud, tanto a corto como a largo plazo. La prevención y el tratamiento no difieren en sus metas, sino que varían en el momento y en la población a la que debe aplicarse. En general, se plantea la prevención no solo a nivel individual, sino también en el ámbito escolar. En todo caso, es importante la puesta en marcha de programas de prevención para intentar disminuir el incremento de la prevalencia de obesidad observado en nuestro país y sobre todo sus consecuencias para el futuro.

RESUMEN

La obesidad se define como un exceso de grasa corporal acompañado de manifestaciones metabólicas, físicas y psíquicas. La obesidad es el problema nutricional más frecuente en los países industrializados. Los síndromes genéticos y/o endocrinológicos representan solo el 1% de la obesidad infantil, correspondiendo el 99% restante al concepto de obesidad nutricional, simple o exógena. Los principales factores de riesgo

de obesidad son el poco o excesivo peso al nacer, el crecimiento rápido posnatal, la ingesta elevada de proteínas en los primeros meses de vida, la ausencia o poco tiempo de lactancia materna, la ingesta de alimentos con alta densidad energética y el sedentarismo. El índice de masa corporal (IMC) es el indicador que más se utiliza para definir y clasificar los diferentes grados de obesidad, debido a la facilidad con la que se calcula y su buena capacidad para identificar el exceso de grasa corporal. En los niños con obesidad se debe valorar el riesgo de complicaciones cardiometabólicas midiendo la tensión arterial y determinando la glucosa, insulina y el perfil lipídico completo. El tratamiento debe incluir la mejora del patrón de alimentación, el aumento de la actividad física y el apoyo conductual. Se deben poner marcha programas de prevención para intentar disminuir la elevada prevalencia de obesidad observada en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ. 2000; 320: 1240-3.
- Doak CM, Visscher TLS, Renders CM, Seidell JC. The prevention of overweight and obesity in children and adolescents: a review of interventions and programmes. Obes Rev. 2006; 7: 111-36.
- Moreno LA. Interventions to improve cardiovascular risk factors in obese children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 43: 433-5.
- Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, González-Gross MM, Sarría A, et al; AVENA Study Group. Overweight, obesity and body fat composition in Spanish adolescents. The AVENA Study. Ann Nutr Metab. 2005; 49: 71-6.
- Moreno LA, Ochoa MC, Wärnberg J, Martí M, Martínez JA, Marcos A. Treatment of obesity in children and adolescents: How nutrition can work? Int J Pediatr Obes. 2008; 3: 72-7.
- Moreno LA, Rodríguez G. Dietary risk factors for development of childhood obesity. Curr Op Clin Nutr Metab Care. 2007; 10: 336-41.
  La obesidad infantil se puede originar por una serie de factores relacionados con la alimentación, que se pueden considerar a nivel de nutrientes, alimentos, patrones alimentarios o hábitos de alimentación, que se describen en esta revisión.
- Olza J, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Aguilera CM, Valle M, et al. Presence of the metabolic syndrome in obese children at prepubertal age. Ann Nutr Metab. 2011; 58: 343-50.
  La obesidad infantil se asocia a una serie de complicaciones que afectan a todos los órganos y sistemas del organismo. Las que tienen más impacto a medio y largo plazo son las de índole cardio-metabólico, que aparecen en la infancia y se describen en este artículo.
- Oude Luttikhuis H, Baur L, Jansen H, Shrewsbury VA, O'Malley C, Stolk RP, et al. Interventions for treating obesity in children. Cochrane Database Syst Rev. 2009; 1: CD001872.
- Rey-López JP, Vicente-Rodríguez G, Biosca M, Moreno LA. Sedentary behaviour and obesity development in children and adolescents. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2008; 18: 242-51.
- Waters E, de Silva-Sanigorski A, Hall BJ, Brown T, Campbell KJ, Gao Y, et al. Interventions for preventing obesity in children. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 12: CD001871.
  La estrategia óptima para combatir la obesidad infantil es la prevención, que se debe basar en la mejor evidencia científica disponible, que nos aportan las revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Dislipemias 60

L. Peña Quintana, I. Vitoria Miñana, P. Correcher Medina

INTRODUCCIÓN

La arteriosclerosis es un proceso patológico de las arterias responsable de la enfermedad cardiovascular (ECV), cerebrovascular, vascular periférica, muerte súbita y aneurisma aórtico. Se inicia en la infancia temprana y su desarrollo depende de una serie de factores: dislipemias, hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo, sedentarismo e historia familiar positiva.

Se conocen como dislipemias o dislipoproteinemias las alteraciones en las concentraciones sanguíneas de las lipoproteínas. Las lipoproteínas son macromoléculas formadas por lípidos (colesterol y triglicéridos) y proteínas (apoproteínas), necesarias para el transporte de los lípidos, insolubles en agua. Su concentración sanguínea viene determinada fundamentalmente por factores genéticos y ambientales tales como la alimentación, el ejercicio físico y el tabaquismo, entre otros. Existe relación entre las dislipemias, fundamentalmente la hipercolesterolemia, y el desarrollo y progresión de la arteriosclerosis. Este proceso empieza en la infancia con la aparición de las estrías lipídicas en la pared arterial, que puede progresar en la adolescencia con el desarrollo de las placas de ateroma, y que se expresa clínicamente en adultos con la obstrucción arterial, la cual ocasiona las enfermedades citadas. Dado que la arteriosclerosis es la principal causa de morbimortalidad en los países desarrollados, su prevención debe iniciarse cuando se inicia el proceso, es decir, en la edad pediátrica. Para ello deben definirse los niveles de colesterol total (C-total) y de baja densidad (C-LDL) adecuados y patológicos, identificar a los niños y adolescentes de riesgo y establecer unas normas preventivas y terapéuticas.

CLASIFICACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE COLESTEROL Y SUS FRACCIONES EN BASE A SU RIESGO ATEROGÉNICO

Los valores normales de los lípidos y lipoproteínas en niños varían con la edad y sexo, y en menor medida con la etnia. Las lipoproteínas tienen valores muy bajos en cordón umbilical al nacer y aumentan lentamente en los dos primeros años de vida. Permanecen más o menos estables durante la infancia. En la pubertad, el colesterol total y el LDL-colesterol disminuyen para aumentar al final de la adolescencia.

Según los criterios del *National Cholesterol Education Program* de 1992 asumidos por el *Expert Panel for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents National Heart, Lung and Blood Institute* en 2011, se debe evaluar el riesgo de ECV en función de unos niveles de colesterol total y LDL definidos como valores aceptables, en el límite alto y elevados (Tabla I). De modo práctico, debe considerarse como hipercolesterolemia las concentraciones de C-total y C-LDL superiores al percentil 95: C-total ≥ 200 mg/dl y C-LDL > 130 mg/dl. Estos valores percentilados se establecieron antes del incremento de la prevalencia de la obesidad en todos los

TABLA I. Puntos de corte de colesterol total, colesterol unido a LDL, HDL y triglicéridos en plasma.

				Triglicéridos (mg/dl)	
	CT (mg/dl)	C-LDL (mg/dl)	C-HDL (mg/dl)	0-9 años	> 9 años
Aceptable (< P75)	< 170	< 110	> 45	< 75	< 90
Límite (P75-95)	170-199	110-129	40-45	75-99	90-129
Elevado (> P95)	≥ 200	≥ 130	< 40	≥ 100	≥ 130

Tomado de: Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Full report, 2011. National Heart Lung and Blood Institute. Disponible en: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cvd_ped/peds_guidelines_full.pdf.

países desarrollados, por lo que en presencia de obesidad muy probablemente estos puntos de corte deberían ser inferiores.

Además de los valores reseñados para el CT y el C-LDL, deben considerarse anormales en niños y adolescentes los niveles de triglicéridos (TG) mayores de 130 mg/dl y los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) menores de 40 mg/dl.

IDENTIFICACIÓN DE POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE RIESGO ATEROGÉNICO

No todas las asociaciones científicas proponen un cribado universal de las hipercolesterolemias en la infancia, pero hay consenso en la necesidad de realizar un cribado selectivo en niños mayores de dos años y adolescentes en los que existan determinados factores tales como:

- Antecedentes familiares de infarto de miocardio, angina de pecho, *bypass* coronario, muerte súbita o enfermedad vascular cerebral o periférica en los padres, tíos o abuelos (varones menores de 55 años, mujeres menores de 65 años).
- Uno o ambos padres con C-total ≥ 240 mg/dl.
- Niños con sobrepeso u obesidad.
- En cualquier caso, sobre todo si no se dispone de historia familiar, se realizará cribado si existe una dieta muy desequilibrada mantenida durante largos periodos, o existen otros factores de riesgo ambientales como tabaquismo o sedentarismo.
- En enfermedades que pueden causar hipercolesterolemia secundaria como cáncer infantil, enfermedad de Kawasaki, enfermedad renal crónica, cardiomiopatía, hipertensión, diabetes mellitus...

En caso de coexistir sobrepeso u obesidad con dislipidemia, debe realizarse cribado de otros componentes del síndrome metabólico y sus comorbilidades, como resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hipertensión, adiposidad de predominio central o esteatosis hepática.

PAUTA DIAGNÓSTICA

A los niños y adolescentes en los que esté indicado el cribado por la historia familiar se debe determinar el C-total, y si este es inferior a 200 mg/dl se les debe repetir el estudio analítico cada cinco años, dado que son población de riesgo.

TABLA II. Riesgo de arteriosclerosis en diferentes enfermedades.

Alto riesgo

Historia familiar:
Antecedentes familiares de infarto de miocardio, angina de pecho, *bypass* coronario, muerte súbita o enfermedad vascular cerebral o periférica en los padres, tíos o abuelos (varones menores de 55 años, mujeres menores de 65 años)

Enfermedades:
- Hipercolesterolemia familiar homocigota
- Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2
- Enfermedad renal crónica, insuficiencia renal
- Tras trasplante cardiaco
- Enfermedad de Kawasaki con aneurismas coronarios
- Hipertensión que precisa tratamiento
- Obesidad

Riesgo moderado

- Hipertensión que no precisa tratamiento
- Hipercolesterolemia familiar heterocigota
- Enfermedades inflamatorias crónicas: lupus eritematoso, artritis reumatoide, etc.
- Enfermedad de Kawasaki con regresión de aneurismas
- Síndrome nefrótico
- Infección VIH
- Enfermedad inflamatoria crónica (artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico)

Si la concentración de C-total es superior a 200 mg/dl, se debe repetir el análisis en condiciones estandarizadas (con dieta normal, tras 12 horas de ayuno y al menos dos meses después de situaciones como enfermedades infecciosas, metabólicas agudas o cirugía, para evaluar un estado metabólico estable) con determinación de C-HDL, C-LDL, triglicéridos y, si es posible, apoproteínas B y A1. Si el C-LDL es inferior a 110 mg/dl, se debe controlar analíticamente cada cinco años. Si el C-LDL está entre 110 y 129 mg/dl, controlar anualmente y hacer unas recomendaciones dietético-nutricionales junto con un aumento de la actividad física.

Las hipercolesterolemias pueden ser secundarias o primarias. El riesgo de arteriosclerosis y ECV es diferente para cada patología (Tabla II).

Las principales causas de dislipemias secundarias son:

- Hepatopatías que cursan con colestasis, cirrosis biliar, síndrome de Alagille.
- Endocrino/metabólicas: diabetes mellitus tipo 1 y 2, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, panhipopituitarismo, síndrome de ovarios poliquísticos, porfiria aguda intermitente...
- Reumatológicas: artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso diseminado.
- Nefropatías: síndrome nefrótico, síndrome hemolítico-urémico, insuficiencia renal crónica.
- Enfermedades de depósito: glucogenosis, enfermedad de Gaucher, Niemann-Pick, Tay-Sachs...
- Fármacos: corticoides, alcohol, anticonceptivos orales, antipsicóticos, isotretionina, algunos antirretrovirales...
- Otras: obesidad, enfermedad de Kawasaki, pancreatitis...

Cuando no hay una causa secundaria, deben estudiarse los antecedentes familiares para clasificar el tipo de hipercolesterolemia primaria. Las enfermedades más frecuentes que cursan con hipercolesterolemia primaria detectables en la edad pediátrica son:

- Hipercolesterolemia familiar monogénica. Es autosómica dominante, con riesgo elevado de enfermedad vascular. El estudio genético permite clasificar el origen del defecto: el receptor LDL, que es la forma más frecuente, la apoproteína B o la proteína PCSK-9. Es recomendable el estudio genético para establecer un diagnóstico inequívoco, ofrecer un pronóstico y poder efectuar el cribado familiar.
  - La forma más frecuente es la hipercolesterolemia familiar heterocigota, cuya frecuencia es de 1/200 a 1/500. Se debe sospechar si el C-LDL del paciente y de uno de los progenitores son mayores del percentil 98 (aproximadamente ≥ 150 y ≥ 170 mg/dl, respectivamente), y otro familiar (tíos, abuelos) tiene C-total > 300 mg/dl y/o antecedentes de ECV.
  - La hipercolesterolemia familiar homocigota es más rara (1 por 300.000 a 500.000). Se debe sospechar cuando C-LDL ≥ 500 mg/dl o si tras tratamiento farmacológico es ≥ 300 mg/dl, especialmente si existen xantomas antes de los 10 años.
- Hiperlipemia familiar combinada. Herencia mendeliana autosómica dominante, con expresión incompleta en la infancia. Riesgo aumentado de enfermedad vascular, aunque menor que en el caso anterior. Su diagnóstico requiere C-LDL y triglicéridos en percentil mayor de 95 (> 130 mg/dl, y > 100-130 mg/dl, según la edad, respectivamente), pudiendo estar ambos elevados, o solo uno de estos parámetros, y pudiendo ir cambiando este patrón. Las lipoproteínas de uno de los progenitores deben tener igual comportamiento (C-LDL y triglicéridos superiores a 160 y 170 mg/dl, respectivamente). Suele haber historia familia de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o gota.
- Hipercolesterolemia poligénica. Es la más frecuente de las hipercolesterolemias primarias y la de riesgo menos elevado. Se caracteriza por C-LDL discretamente elevado, mayor de 130 mg/dl, con padres y hermanos con concentraciones similares (agregación familiar).

En relación con la hipertrigliceridemia, la causa secundaria más común es la producida por el síndrome metabólico en el niño obeso, en la que habrá una disminución de las cifras de HDL-colesterol con cifras normales de LDL-colesterol. La causa primaria más frecuente de hipertrigliceridemia es la hipertrigliceridemia familiar, con cifras de TG entre 200 y 500 mg/dl y cifras normales de LDL-colesterol.

TRATAMIENTO DE LAS HIPERCOLESTEROLEMIAS PRIMARIAS

El objetivo inicial del tratamiento de la hipercolesterolemia es la reducción de los niveles de lípidos plasmáticos por debajo de las cifras de partida, e idealmente llegar a cifras inferiores a las máximas permitidas en la población general. Esta meta es aplicable tanto en el caso de abordaje con dieta y cambios en el estilo de vida, como si se realiza además tratamiento farmacológico.

RECOMENDACIONES DIETÉTICAS

Tras el diagnóstico debe instaurarse una dieta dirigida a conseguir un estilo de vida saludable desde el punto de vista de la prevención cardiovascular. Se admite que los cambios dietéticos se establezcan a partir de los dos años de edad. Las características de la alimentación recomendada no difieren de las de una dieta prudente recomendable para toda la población pediátrica sana:

- Calorías adecuadas para mantener el crecimiento.
- Aporte lipídico del 30-35% de las calorías totales.
- Ácidos grasos saturados < 8-10% de las calorías totales.
- Ácidos grasos monoinsaturados del 10-15% de las calorías.
- Ácidos grasos poliinsaturados entre el 6 y 10% del total de calorías.
- Colesterol máximo diario de 300 mg, aunque quizás sería más aconsejable la recomendación de 100 mg/1.000 calorías.
- Restricción de ácidos grasos con isómeros trans (< 1% de calorías).
- Reducir los azúcares de absorción rápida y aumentar los de absorción lenta.
- Fibra dietética de 8 a 28 g (dependiendo de la edad).

Estas son las características generales de la dieta más comúnmente aceptadas, aunque existen algunas diferencias en las recomendaciones hechas por diferentes entidades científicas, fundamentalmente con respecto al aporte de lípidos. Por ello se han ideado diferentes estrategias para optimizar la ingesta de grasa y aumentar la calidad de la misma. Asimismo, aunque se dispone de pocas evidencias en pediatría, basándose en datos de adultos se recomienda que la dieta aporte alimentos ricos en antioxidantes, esteroles y estanoles (a partir de los seis años, 1,5 a 2 g/día), prebióticos, etc.

Dadas las características de la dieta actual de la población española, las recomendaciones prácticas a realizar son:

- Disminuir la ingesta total de grasa: disminuir el consumo de carne roja (y favorecer el de carnes magras como las de pollo, conejo, pavo...), embutidos, mantequilla, quesos cremosos, leche entera, nata, etc.
- Aumentar la calidad de la grasa consumida: aumentar el aporte de pescados (que debe ser superior al de carnes) y aceite de oliva.
- Evitar la grasa saturada: aceites de palma o de coco, mantequilla, manteca, bollería industrial...
- Evitar los alimentos ricos en ácidos grasos trans, utilizados para mejorar la textura y aspecto de las grasas, tales como algunas palomitas de maíz, margarinas y alimentos precocinados (empanadillas, croquetas, pizzas...).
- Aumentar el consumo de frutas frescas, verduras, legumbres y cereales integrales.
- Disminuir el consumo de zumos de frutas, bebidas azucaradas, repostería industrial y aperitivos.
- Favorecer procesos culinarios sencillos sin aceites tales como parrilla, microondas, escalfado, horno, plancha, papillote...

Tras 3-6 meses debe repetirse el estudio analítico inicial, y si la concentración de C-LDL sigue siendo ≥ 130 mg/dl se debe valorar una dieta que difiere de la anterior en el aporte de ácidos grasos saturados (< 7%) y de colesterol (< 200 mg/día). A efectos prácticos se deben extremar las medidas de la dieta indicada en lo referente a

alimentos ricos en grasa saturada (utilizar alimentos lácticos desnatados, carnes magras, pollo sin piel, procesos culinarios sencillos, etc.), así como restringir los alimentos ricos en colesterol (vísceras, etc.).

Siempre que se paute un tratamiento dietético que incluya limitación de la ingesta de algunos alimentos, se requiere una planificación cuidadosa para asegurar una ingesta adecuada y correctamente proporcionada de calorías, vitaminas y minerales. El aporte calórico debe controlarse en la medida necesaria para lograr o mantener el peso deseable. Con respecto a los micronutrientes, debe vigilarse especialmente el aporte de vitaminas liposolubles, hierro, zinc y calcio.

El tratamiento de la hipertrigliceridemia dependerá, fundamentalmente, de su asociación con hipercolesterolemia o con el síndrome metabólico en el caso de los niños obesos. Idealmente, sus niveles deberían ser inferiores a 130 mg/dl. El tratamiento se basará, fundamentalmente, en normalizar el peso (se reducen hasta en un 50% sus niveles), reducir un 10-15% la ingesta de grasas (asegurándose el aporte de ácidos grasos esenciales), evitar la ingesta de fructosa y carbohidratos refinados y aumentar el ejercicio físico. En adultos, el consumo de ácidos grasos omega 3 también ha demostrado ser útil.

ACTIVIDAD FÍSICA

Además de la dieta, el papel de la actividad física como factor independiente protector frente al desarrollo de enfermedades cardiovasculares ha sido ampliamente estudiado. Hay que educar al niño en una vida activa en la que se practiquen habitualmente una serie de movimientos cotidianos como andar, pasear, subir escaleras, etc. Los niños mayores de seis años deben hacer una hora diaria de una actividad física moderada (andar más de 2,5 km a una velocidad mayor de 5 km por hora) o intensa (andar más de 5 km a una velocidad mayor de 5 km por hora), dependiendo del grado de riesgo individual que tengan. En todos los casos se deben disminuir las actividades sedentarias (televisión, juegos de ordenador, etc.) a menos de dos horas al día.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico se instaurará si tras un mínimo de 6-12 meses con tratamiento dietético la concentración de C-LDL es:

- Superior a 190 mg/dl.
- Mayor de 160 mg/dl y además hay un factor de riesgo grave o dos factores de riesgo moderado (Tabla II).
- Mayor de 130 mg/dl y además hay dos factores de riesgo graves o un factor de riesgo grave y dos moderados (Tabla II, Fig. 1).

El paciente debe ser evaluado individualmente teniendo en cuenta tanto los factores de riesgo clásicos (historia familiar de ECV precoz, hipertensión, obesidad, CHDL < 40 mg/dl, diabetes, sedentarismo, consumo de alcohol, contraceptivos, tabaquismo...), como otros datos analíticos (fibrinógeno, homocisteína, lipoproteína(a)...).

Se recomienda no iniciar tratamiento farmacológico antes de los 10 años, aunque cada caso debe ser valorado individualmente, para lo que puede ser de utilidad la

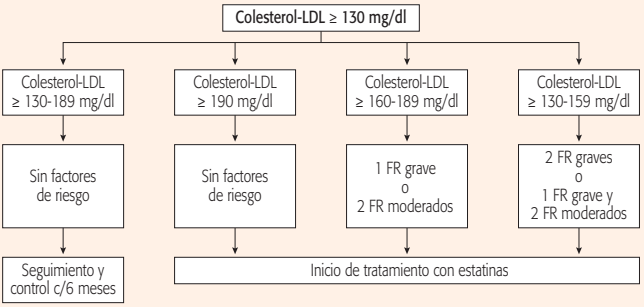


FIGURA 1. Criterios para iniciar el tratamiento con estatinas.

evolución de la medida del grosor de la íntima-media de la carótida, así como los otros factores de riesgo citados. En función de la historia familiar, los factores de riesgo clásicos y emergentes y los datos proporcionados por las técnicas citadas, el especialista puede decidir el inicio más temprano del tratamiento farmacológico. Además, también hay que valorar el tratamiento antes de los 10 años en los casos de hipercolesterolemia homocigota, ante cifras de colesterol mayores de 400 mg/dl, cifras superiores a 500 mg/dl de triglicéridos, en caso de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular en los primeros 20 años de vida o en el caso de postrasplante cardiaco fundamentalmente. El objetivo del tratamiento farmacológico es alcanzar niveles de LDL-colesterol menores de 130 mg/dl y de triglicéridos menor de 100 mg/dl.

Los fármacos más empleados actualmente en el tratamiento de las dislipemias son las estatinas. Clásicamente se recomendaban las resinas fijadoras de ácidos biliares (colestiramina y colestipol), pero por su menor eficacia y por sus efectos secundarios (malabsorción de vitaminas liposolubles, estreñimiento, dolor abdominal), así como por su baja palatabilidad, estos medicamentos han caído en desuso. Un nuevo fármaco de este grupo, el colesevelam, tiene muchos menos efectos secundarios, aunque la experiencia pediátrica sigue siendo escasa.

Las estatinas son los fármacos de primera línea por su capacidad de disminuir los niveles de C total y de C-LDL en torno al 18-40%. Las estatinas inhiben la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, que es una enzima limitante de la velocidad en la vía de síntesis endógena de colesterol. Esta inhibición se traduce en una disminución del colesterol intracelular, lo que aumenta la captación por los receptores de LDL produciendo un mayor aclaramiento del colesterol LDL circulante. Como se indica más arriba, el tratamiento no se inicia generalmente antes de los 10 años en niños y, preferiblemente, después de la menarquia en niñas. Las estatinas utilizables en pediatría son lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina. Existen diferencias entre las diferentes estatinas, tanto en su capacidad de disminuir las concentraciones de C-LDL como en otros efectos (antiinflamatorios, inmunomoduladores, antitrombóticos, etc.), actualmente en estudio, por lo que en

el futuro estos efectos deberán tenerse en cuenta al escoger una estatina. Las dosis iniciales son de 5-20 mg en dosis única diaria nocturna, variando según la estatina y la respuesta bioquímica. Un posible modo de administración es iniciar con un cuarto de la dosis total e ir aumentándola semanalmente hasta la dosis final.

Previamente al inicio del tratamiento con estatinas debe realizarse una determinación de los niveles basales de transaminasas y fosfocreatinquinasa (CPK), que debe ser repetida, junto con el análisis de lipoproteínas, a las cuatro semanas de iniciada la terapia. Las estatinas están contraindicadas en el embarazo, lo que debe advertirse a las adolescentes.

Los efectos adversos de las estatinas son más frecuentes en los adultos e incluyen trastornos gastrointestinales, elevación transitoria de las transaminasas hepáticas, elevación de la CPK, mialgias y, más raramente, episodios de rabdomiolisis. Estos efectos indeseables aumentan sobre todo al incrementar las dosis o al combinar estos fármacos con otros que también se metabolicen por el sistema del citocromo P-450 (como los macrólidos, fibratos, ciclosporinas o los antifúngicos). Sin embargo, la rosuvastatina y la pravastatina no se metabolizan a través de esta vía. Si las transaminasas o la CPK se elevan, respectivamente, 3 o 10 veces, se deben suspender, reiniciándose a los 15 días de forma progresiva, con controles analíticos periódicos, hasta lograr la dosis eficaz sin toxicidad.

A la población de alto riesgo, que con estatinas no se le consigue disminuir de manera importante la concentración de C-LDL, existe la posibilidad de añadir ezetemibe, que inhibe la proteína Niemann-Pick C-L1 del borde en cepillo de enterocito, necesaria para la absorción del colesterol, de modo que se impide la absorción intestinal del colesterol tanto dietético como de origen biliar. Utilizado conjuntamente con una estatina, los efectos se potencian. En los estudios publicados hasta el momento que han incluido población pediátrica, la tolerancia y la seguridad han sido buenas.

En la hipercolesterolemia familiar homocigota se debería empezar el tratamiento farmacológico en cuanto se diagnostique al paciente. Hay una menor respuesta al tratamiento farmacológico, por lo que se debe valorar efectuar la LDL-plasmaféresis a partir de los seis años. En estos pacientes, y si todas estas medidas fracasan, se debe valorar el trasplante hepático.

Actualmente existen nuevos fármacos para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota grave con mala respuesta al tratamiento convencional. Así, lomitapide y mipomersen consiguen reducir la producción de VLDL hepática, independientemente de los receptores-LDL hepáticos. Por otra parte, los inhibidores de la proteína PCSK9, anticuerpos monoclonales como evolocumab o alirocumab, evitan la degradación de los receptores de colesterol-LDL, con lo que siguen captando este colesterol-LDL. Su uso en pediatría aún no está aprobado.

En pacientes con hipertrigliceridemia grave (valores superiores a 500 mg/dl), con riesgo de pancreatitis, especialmente con historia familiar positiva, se debe valorar tratamiento con fibratos (gemfibrozilo 900-120 mg/día o fenofibrato 150-200 mg/día), aunque la experiencia pediátrica es limitada. Antes de empezar el tratamiento se debe pedir consentimiento informado.

Finalmente, vale la pena recordar que hay terapéuticas tradicionales o emergentes no probadas que no se pueden aconsejar, tales como el empleo de ácido linoleico, extractos de ácidos grasos omega 3, proteínas de soja, aceite de canola o colza, extractos de ajos o plantas como la zaragatona (*Plantago psyllium*).

En el seguimiento de estos pacientes se debe incluir:

- Control del crecimiento y desarrollo.
- Análisis periódicos (habitualmente cada seis meses) del colesterol total y sus fracciones junto con triglicéridos, CPK y transaminasas.
- La comprobación de la adherencia al tratamiento.
- El control de los factores de riesgo modificables: tabaquismo, obesidad e inactividad física.
- El consejo y supervisión de la alimentación recomendada.

REFERENCIA DE UN PACIENTE A UN CENTRO ESPECIALIZADO

Debe realizarse en pacientes con C-LDL mayor de 150-160 mg/dl o en pacientes con triglicéridos con niveles superiores a 200 mg/dl tras tratamiento dietético en los que exista: a) historia familiar positiva importante (*angor,* infarto, enfermedad vascular cerebral o periférica en padres o abuelos menores de 55 años); b) patrón lipoproteico cambiante; c) indicación de tratamiento farmacológico; d) coexistencia de dos o más factores de riesgo clásicos (citados anteriormente); e) posibilidad de que se trate de una hipercolesterolemia secundaria, para estudio. Hay que recordar que entre el 20 y el 40% de adultos con arteriosclerosis no tienen ninguno de los factores de riesgo clásicos, y que se están describiendo "nuevos" factores de riesgo como la homocisteína, fibrinógeno, alteraciones hemorreológicas, etc. Alguno de estos factores ya es detectable en niños, y su presencia en niños hipercolesterolémicos puede conferir un mayor riesgo. Por ello, puede estar indicada su investigación en pacientes con historia familiar grave o para ayudar a decidir el tratamiento farmacológico.

RESUMEN

La dislipemia es uno de los factores de riesgo mayores para el desarrollo de la arteriosclerosis, la cual se inicia en la infancia. Su identificación, y en su caso su tratamiento, constituye uno de los pilares de la pediatría preventiva actual. En el presente capítulo se han revisado las recomendaciones sobre el cribado, diagnóstico de las enfermedades que cursan con dislipemia, tratamiento dietético y farmacológico, la promoción de la actividad física y de hábitos de vida saludables, como medidas básicas para evitar la progresión de la arteriosclerosis. Sin embargo, sigue habiendo cuestiones no resueltas, especialmente en la hipercolesterolemia familiar, y que abarcan desde las medidas para conseguir una buena adherencia a la dieta, edad de inicio del tratamiento farmacológico, valoración de la eficacia de las diferentes estatinas en su potencial efecto para la reducción del C-LDL, y a largo plazo en la eficacia de la prevención primaria iniciada en la edad pediátrica no solo en la reducción de la mortalidad en el adulto, sino también en la morbilidad y en la efectividad coste-beneficio.

BIBLIOGRAFÍA

- Canas JA, Sweeten S, Balagopal P. Biomarkers for cardiovascular risk in children. Curr Opin Cardiol. 2013; 28: 103-14.
- Carrillo L, Dalmau J, Martínez JR, Solá R, Pérez F. Grasas de la dieta y salud cardiovascular. An Pediatr (Barc). 2011; 74: 192.e1-16.
  Documento de consenso sobre la importancia de un aporte equilibrado de grasa en sus aspectos cuanti y cualitativos, elaborado por la SEGHNP y la AEP, junto con tres sociedades científicas de adultos, todas ellas implicadas en la difusión de los beneficios de la dieta para la prevención de la enfermedad cardiovascular.
- Dalmau J, Vitoria I. Dislipemias. En: SEGHNP (ed.). Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, 4ª ed. Madrid: Ergon; 2016. p. 897-905.
- De Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2019; 139: e603-34.
- Kavey REW, Simons-Morton DG, de Jesus JM (suppl. eds.). Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. American Academy Pediatrics. Pediatrics. 2011; 128 (Suppl 5): S213-56.
  Artículo fundamental sobre los aspectos relativos al despistaje, cribado, diagnóstico y tratamiento de las dislipemias en la infancia y adolescencia.
- Mata P, Alonso R, Ruiz A, González-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. Aten Primaria. 2015; 47: 56-65.
  En los últimos años, diferentes sociedades científicas y en diferentes países han publicado guías sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar, y en muchas de ellas los aspectos pediátricos son analizados por extrapolación de datos en adultos. En este documento hay una mayor visión pediátrica.
- Moráis A, Lama RA, Dalmau J; Comité de Nutrición de la AEP. Hipercolesterolemia. Abordaje terapéutico. An Pediatr (Barc). 2009; 70: 488-96.
- Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. Atherosclerosis. 2018; 277: 483-92.
- Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. Cochrane Database Syst Rev. 2019; (11): CD006401.
- Youngblom E, Pariani M, Knowles JW. Familial hypercholesterolemia. 2014 Jan 2. [Updated 2016 Dec 8]. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174884/

Nutrición en los errores innatos del metabolismo 61

M. Ruiz Pons, A. Moráis López, J. Serrano Nieto

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades metabólicas hereditarias o errores innatos del metabolismo (EIM) son un conjunto de enfermedades causadas por una mutación genética que va a provocar cambios en la estructura y/o función de una proteína, interfiriendo en el metabolismo normal de las proteínas, grasas o hidratos de carbono. Esto provoca la alteración del funcionamiento fisiológico normal de la célula, y se traducirá a nivel de tejidos y órganos. Para cada enfermedad y su correspondiente defecto enzimático puede haber un tejido y órgano involucrado, o más. Aunque el enzima tenga una alta afinidad por un tejido específico, la circulación de metabolitos sistémicos y los requerimientos energéticos de los tejidos, en general, son factores que dan lugar no solo al daño del tejido primario, sino también a otros distantes del defecto enzimático. Por ello, muchas de estas enfermedades tienen una presentación clínica multisistémica.

La mayoría de los EIM son autosómicos recesivos y tienen una baja frecuencia individual, lo que hace que la mayoría sean incluidos en la definición de "enfermedades raras". Pero debido a su gran diversidad, no pueden considerarse, en conjunto, enfermedades infrecuentes, estimándose una incidencia acumulada para todas ellas de 1/500 recién nacidos vivos.

FISIOPATOLOGÍA

El bloqueo de la vía metabólica va a provocar, por un lado, un acúmulo del sustrato no metabolizado, cuyos efectos fisiopatológicos dependen del grado de acumulación y de su posible toxicidad. Además, este exceso de sustrato puede derivar en la utilización de vías metabólicas inusuales o alternativas, que a su vez puede producir nuevas sustancias potencialmente tóxicas. Y, por otro lado, aparecen fenómenos derivados de la menor formación del producto final o de su ausencia, y cuyas consecuencias dependen del grado de esencialidad de este.

TRATAMIENTO DIETÉTICO

Dentro de las posibilidades terapéuticas actuales para los EIM, y en espera de un posible enfoque etiológico (terapia génica), el tratamiento dietético constituye el pilar más importante en el manejo global de los EIM que afectan al metabolismo intermediario. Por ello, en el abordaje de estas enfermedades las opciones son:

- El exceso de sustrato o derivación del mismo a metabolitos tóxicos obliga a limitar o suprimir un nutriente, dependiendo de si este es esencial o no.
- La disminución de la formación del metabolito final supone en otras ocasiones que sea necesario administrar dicho producto en cantidad suficiente para mantener su función fisiológica.

- Estimulación de la actividad enzimática residual mediante el uso de dosis farmacológicas de cofactores, en general vitaminas u otras sustancias, cuyo aporte puede resultar beneficioso, pues, aunque su síntesis primaria no se encuentre específicamente afectada, es necesario aportarlas debido a su alto consumo por utilización acelerada.

En el manejo nutricional de los EIM es imprescindible conseguir un equilibrio entre las manipulaciones dietéticas aplicadas a cada enfermedad y un aporte de los requerimientos mínimos de macro y micronutrientes que aseguren un crecimiento y desarrollo normal del sujeto afecto.

Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos

El manejo dietético de los trastornos del metabolismo de las proteínas requiere limitar cuantitativamente el aporte proteico, buscando el techo de tolerancia proteica individual, es decir, aquel que permita un adecuado crecimiento sin desestabilización metabólica, y que va a depender de la edad, velocidad de crecimiento y actividad de la enzima residual. La ingesta proteica no debe ser ni excesiva ni demasiado restringida, y debe acompañarse de una cantidad adecuada de calorías no proteicas que garanticen el anabolismo y la adecuada ingesta energética total. Para ello, utilizar un índice proteínas/energía mínimo seguro puede ser una estrategia mejor que únicamente intentar alcanzar las ingestas recomendadas de energía y proteínas independientemente.

Los requerimientos nutricionales de proteínas incluyen las necesidades de aminoácidos esenciales y las fuentes de nitrógeno para la síntesis de los no esenciales. El cuerpo humano tiene una capacidad limitada para incorporar nitrógeno inorgánico (amonio, por ejemplo) a la síntesis de aminoácidos, y por este motivo la mayoría del nitrógeno necesario para la síntesis de aminoácidos no esenciales debe proceder de grupos amino de otros aminoácidos. Los aminoácidos esenciales para los humanos incluyen la leucina, isoleucina, valina, lisina, treonina, triptófano, fenilalanina, metionina e histidina. La tirosina y cisteína se denominan semiesenciales porque solo pueden ser sintetizados a partir de sus aminoácidos esenciales precursores (fenilalanina y metionina, respectivamente). En la práctica, las proteínas de la dieta normal aportan los 20 aminoácidos esenciales, y el organismo puede transferir nitrógeno a los esqueletos carbonados de los aminoácidos no esenciales. Igualmente, se encarga de catabolizar el exceso de aminoácidos.

En general, las enfermedades del metabolismo de los aminoácidos que se expresan patológicamente son las que proceden de su catabolismo, y suelen dar lugar a la acumulación de sustancias tóxicas que afectan, sobre todo, a cerebro, hígado y riñón. Las características clínicas dependen de la toxicidad específica de los metabolitos acumulados, de la deficiencia del producto, de la severidad del déficit enzimático y, en especial, de la ingesta proteica y/o de la liberación de aminoácidos endógenos del catabolismo proteico. Por ello, el tratamiento dietético tendrá como objetivo:

- Limitar la ingesta del aminoácido o aminoácidos cuya vía metabólica está afectada, hasta un requerimiento mínimo que proporcione un adecuado crecimiento y desarrollo. El cálculo debe ser cuidadosamente ajustado, ya que puede ser tan perjudicial una ingesta baja (sobre todo si se trata de aminoácidos esenciales) como alta, al tratarse de precursores de metabolitos tóxicos.

TABLA I. Requerimientos de proteínas (g/kg/día).

Edad (años)	EFSA (2017)	FAO/OMS (2007) niños sanos	Fenilcetonuria y otras aminoacidopatías
0-1	1,3	1,3	3
1-3	1,1-0,9	1,1-0,9	2,5-3
4-6	0,86-0,89	0,87	2,5
7-10	0,91	0,92	2
11-14	0,9-0,89	0,9-0,89	1,5
Adultos	0,83	0,83	1 (máximo 80 g/día)

- Suplementar la dieta, en los casos necesarios, con diferentes aminoácidos que se encuentren deficitarios debido a fallos en la síntesis de alguno de ellos, o bien a un consumo excesivo o a pérdidas urinarias o intestinales de estos.

Los requerimientos individuales de aminoácidos son difíciles de determinar, porque se puede conseguir un crecimiento y desarrollo óptimos bajo una amplia gama de ingesta. Una dieta baja en proteínas debe proveer por lo menos la cantidad de proteínas, nitrógeno y aminoácidos esenciales mínima que consiga un adecuado crecimiento. La evidencia disponible de los requerimientos energéticos y proteicos precisos en los pacientes con EIM es limitada, debido fundamentalmente al pequeño número de pacientes y a la dificultad de realizar estudios de balance energético, ya que la tolerancia al ayuno es limitada. Existe aún menos evidencia sobre los requerimientos proteicos en los EIM y las prácticas varían ampliamente de un país a otro. No se debe asumir que los sujetos con EIM que ingieren las IDR (ingestas dietéticas recomendadas) no tienen o tienen un riesgo mínimo de deficiencia proteica, ya que las dietas con proteínas compuestas fundamentalmente por aminoácidos sintéticos tendrán una absorción y oxidación alterada con respecto a los alimentos naturales. Para estas dietas, algunos consensos sugieren que la ingesta proteica sea mayor que la IDR (Tabla I). No obstante, las recomendaciones proteicas más ampliamente usadas son las de la FAO/OMS, que están basadas en una ingesta de alimentos con proteínas de alto valor biológico (leche o huevos) y con una digestibilidad del 100% para asegurar un aporte suficiente de aminoácidos esenciales. Están calculadas para cubrir las necesidades de más del 97% de la población general, y por ello pueden suponer un consumo mayor del necesario, incluso en pacientes afectos de EIM.

Hay que tener en cuenta también que el mínimo proteico indispensable para la vida puede ser mucho menor que el necesario para alcanzar el potencial genético de crecimiento máximo.

El manejo dietético incluye:

- Limitar cuantitativamente el aporte proteico de forma individualizada, dependiendo de la edad, velocidad de crecimiento y actividad de enzima residual. En las formas graves, los pacientes pueden no llegar a tolerar más de 0,75 g/kg de proteínas naturales. Siempre va a ser necesario buscar el techo de tolerancia individual de acuerdo a los niveles plasmáticos y de eliminación del aminoácido

TABLA II. Requerimientos de proteínas y aminoácidos.

Años	Proteínas	Fenilalanina + tirosina	Metionina + cisteína	Leucina	Isoleucina	Valina	Lisina	Triptófano	Treonina
0,5	1,31	59	31	73	36	49	64	9,5	34
1-2	1,14-0,97	40	22	54	27	36	45	6,4	23
3-10	0,9-0,92	30	18	44	23	29	35	4,8	18
11-14	0,9-0,89	30	17	44	22	29	35	4,8	18
15-18	0,88-0,82	28	16	42	21	28	33	4,4	17
> 18	0,83	25	15	39	20	26	30	4,0	15

o ácido orgánico correspondiente, equilibrio ácido-base, niveles de amonio y cuerpos cetónicos.

- Adecuar la ingesta calórica para conseguir un ahorro proteico máximo y evitar que las proteínas se empleen como fuente energética. Por ello es importante también evitar los ayunos largos. Las dietas bajas en proteínas pueden ser deficitarias en energía debido a la restricción dietética a la que están sometidas. Esto debe ser evitado, ya que una inadecuada ingesta energética da lugar a un crecimiento pobre y a un mal control metabólico, con aumento del catabolismo proteico endógeno, que implica un aumento de la producción de metabolitos tóxicos. Las necesidades energéticas se cubren con los alimentos naturales con bajo o nulo contenido proteico, alimentos manufacturados con bajo contenido proteico (p. ej., pasta, pan, galletas especiales) y con suplementos energéticos exentos de proteínas, como polímeros de glucosa, emulsiones de grasa y otras fórmulas.
- Aumentar en lo posible la proporción de la proteína de alto valor biológico hasta un 70% del total proteico si fuera posible. En una dieta baja en proteínas, la fuente teórica de estas debe ser principalmente de alto valor biológico, pero muchas veces esto no es posible porque se puede dar una mayor cantidad de alimentos y de mayor contenido calórico por gramo de proteína si utilizamos alimentos con proteínas de bajo valor biológico. En este caso, es importante asegurar que la dieta sea lo más variada posible en este tipo de alimentos (patatas, cereales, pasta, arroz), para que exista un aporte adecuado de todos los aminoácidos esenciales y no se limite la síntesis proteica. Si la tolerancia proteica es suficientemente generosa, se pueden dar proteínas de alto valor biológico para mejorar la calidad de la dieta.
- Hay que recordar que los errores innatos del metabolismo de las proteínas, salvo las alteraciones del ciclo de la urea, son aminoacidopatías. Esto indica que, además de calcular el aporte de proteínas totales, se debe prestar atención al aporte individual del aminoácido o aminoácidos limitantes para cada enfermedad, asegurando su ingesta mínima necesaria (Tabla II). En cualquier caso, los cálculos para cada aminoácido deben ser individualizados, ya que, en los primeros meses de vida, los requerimientos pueden ser algo superiores a los mostrados en la Tabla II (que

muestra los requerimientos medios para el primer año de vida), y van disminuyendo en los meses posteriores; además, la tolerancia de cada paciente puede ser diferente, en función de su actividad enzimática residual.

- Controlar los posibles efectos secundarios ligados a una ingesta proteica permanentemente limitada, sobre todo déficit de determinadas vitaminas (B_{12}, niacina, ácido fólico), oligoelementos (calcio, zinc, hierro, selenio) y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, pues puede ser necesario suplementarlos. Los suplementos de vitaminas y minerales suelen ser esenciales a medida que la ingesta proteica se limita más. El hierro, cobre, zinc, calcio y vitaminas del grupo B son las que se afectan fundamentalmente. Se puede conseguir una ingesta adecuada de vitamina A y C proveniente de frutas y verduras. Tanto la dieta como los suplementos deben proveer juntos las IDR para vitaminas y minerales. Es importante una valoración periódica de los niveles plasmáticos de vitaminas, minerales y elementos traza.
- Complementar, cuando sea necesario, el aporte proteico con preparados especiales para cada enfermedad, que contienen todos los aminoácidos esenciales excepto aquel o aquellos cuya vía metabólica está afectada. Estos productos dietéticos especiales están diseñados para coadyuvar en el manejo terapéutico de estos trastornos y evitar el acúmulo de productos tóxicos. Muchos pacientes, al restringir la ingesta proteica para evitar el acúmulo de los aminoácidos limitantes, ingieren una cantidad insuficiente de otros aminoácidos que no deberían verse restringidos, y por este motivo deben completar su dieta con este tipo de preparados. Al carecer de determinados aminoácidos esenciales, estos productos no pueden garantizar el anabolismo por sí solos, por lo que siempre se tienen que utilizar en combinación con alimentos naturales. Estas fórmulas suelen contener las proteínas en forma de L-aminoácidos libres, a excepción de las que contienen glicomacropéptido, un hidrolizado proteico bajo en fenilalanina que se utiliza en algunos preparados para pacientes con fenilcetonuria. Comparados con la proteína total, los aminoácidos libres tienen unas tasas de absorción y oxidación más altas. Estas fórmulas especiales son útiles sobre todo durante el periodo de lactante pequeño, cuando los requerimientos de proteínas por kilogramo de peso son máximos, y donde una dieta restringida en proteínas naturales puede no llegar a cubrir las necesidades de nitrógeno.

Errores innatos del metabolismo de los carbohidratos

Cuando el EIM afecta al metabolismo de los carbohidratos, hay que eliminar el sustrato que no pueda ser metabolizado (mono y/o disacáridos de la dieta) y asegurar unos aportes diarios de glucosa que cubran los requerimientos mínimos para cada edad, ya que la glucosa es el único monosacárido que puede emplearse para la obtención de ATP en el metabolismo celular del ser humano. Las fuentes de hidratos de carbono alternativas dependerán de la vía metabólica afectada. En el caso de la galactosa, se limita la lactosa, y si se afecta la vía del metabolismo de la fructosa habrá que limitar las fuentes de fructosa, sacarosa y sorbitol. Cuando existe un bloqueo en la glucogenolisis, las fuentes de glucosa principales serán a través de la dieta y en forma de polímeros de glucosa como la maicena.

Errores innatos del metabolismo de las grasas

El tratamiento nutricional de los EIM de las grasas se basa en minimizar la dependencia de la obtención de energía procedente de la β-oxidación de los ácidos grasos, y esto se consigue evitando en lo posible el ayuno y en controlar la lipolisis, mediante una dieta rica en carbohidratos de absorción lenta.

Las características de la dieta serían:

- Comidas frecuentes que contengan almidón y/o carbohidratos de absorción lenta para conseguir una liberación lenta de glucosa y mantener niveles de normoglucemia. En el lactante menor de seis meses es necesario dar tomas nocturnas, evitando ayunos superiores a cuatro horas que se irán incrementando gradualmente según tolerancia individual (aproximadamente 6 horas entre 6-24 meses, 8 horas para niños entre 2-6 años y menos de 12 horas para los mayores de 6 años). Puesto que la oxidación de los ácidos grasos aumenta a medida que se prolonga el periodo de ayuno, es esencial tomar algo a medianoche y no omitir el desayuno. El aporte energético se debe distribuir con una proporción de carbohidratos entre el 60-65%, grasas entre el 30-35% y proteínas entre el 10-20%.
- A partir de los 8-10 meses de edad (dos años para otros autores) se puede introducir el almidón de maíz crudo (maicena) a dosis de 1-2 g/kg/día.
- Las situaciones de estrés con mala tolerancia oral y riesgo de hipoglucemia como infecciones, fiebre o durante periodos de ejercicio físico prolongado, es necesario tratarlas con un régimen de emergencia caracterizado por bebidas frecuentes durante el día y la noche ricas en azúcar o polímeros de glucosa a concentraciones según la edad.
- En los trastornos de los ácidos grasos de cadena media (déficit de acil-CoA-deshidrogenasa de cadena media, MCAD) hay que evitar alimentos ricos en ácidos grasos de cadena media (MCT), como el coco y, sobre todo, el aceite de coco, así como ciertas fórmulas infantiles ricas en MCT. En cambio, en los trastornos de los ácidos grasos de cadena larga (déficit de 3-OH-acil-CoA-deshidrogenasa de cadena larga, LCHAD), al limitar el aporte de ácidos grasos de cadena larga, es necesario incorporar aceite MCT en una proporción de un 40-60% del aporte total de grasas (1-1,5 g/kg). El aceite MCT se puede utilizar para cocinar en sustitución de los aceites o grasas ordinarias. Va a proporcionar energía extra y mejora la palatabilidad de la dieta. Siempre se debe introducir lentamente. Tiene un punto de humeo bajo comparado con otros aceites, por lo cual hay que tener cuidado en que no se queme. Si se sobrecalienta adquiere un sabor amargo y un olor desagradable.
- Los pacientes con deficiencia de LCHAD tienen riesgo de deficiencia de ácidos grasos esenciales (AGE) y es necesario monitorizar sus niveles, así como mantener una relación linoleico/linolénico adecuada (5/1-10/1). Pese a proporcionar un 1-2% del aporte total de grasa en forma de AGE, los niveles de ácido docosahexaenoico (DHA) pueden estar bajos, por lo cual es necesario suplementar en algunos casos. No obstante, la mayoría de las fuentes de AGE (como el aceite de nuez), a pesar de que no proporcionan directamente ácido araquidónico o DHA, proporcionan el sustrato a partir del cual pueden sintetizarse. Se ha sugerido que

la deficiencia de DHA puede contribuir a la retinopatía, por lo que se recomienda suplementar con 60 mg/día en < 20 kg y 120 mg/día en > 20 kg, si bien esto no asegura la ausencia de retinopatía en el futuro.

- Suplementación oral con L-carnitina: en la mayoría de los trastornos de la β-oxidación los niveles plasmáticos de carnitina libre están bajos. A pesar de ello, existe controversia sobre su utilización general y se ha descrito que puede ser contraproducente en los trastornos de transporte de acilcarnitinas. En los pacientes con trastorno de MCAD y de cadena corta (SCHAD), los niveles de carnitina total pueden estar muy bajos debido a las pérdidas urinarias. La administración de L-carnitina dosis de 50-100 mg/kg/día es beneficiosa para compensar estas pérdidas urinarias. En los pacientes con trastorno de LCHAD solo se debe administrar si los niveles plasmáticos de carnitina están bajos, ya que podrá ser dañina, al aumentar los niveles de acilcarnitinas de cadena larga tóxicas.
- Se ha sugerido, asimismo, en algunas situaciones especiales el uso de vitamina B_{12} como cofactor (50-200 mg/día), polivitamínicos que contengan las vitaminas liposolubles (A, D, E, K) por la dieta limitada en grasas, aunque se puede reducir la indicación a aquellos en que se puede comprobar analíticamente el déficit, y en fase más experimental la utilización de bezafibrato e hidroxibutirato, aunque sobre ninguna de estas últimas alternativas existe consenso absoluto y es necesario valorar cada caso individualmente.

En los EIM del metabolismo intermediario es imprescindible disponer de un plan dietético de emergencia a base de polímeros de glucosa para las situaciones de descompensación metabólica (infecciones intercurrentes, cirugía) en las que se acumulan sustancias potencialmente tóxicas, en la que el riesgo de un mayor daño irreversible, sobre todo neurológico, es muy grande.

SEGUIMIENTO NUTRICIONAL DE LAS EIM

La elaboración de dietas especiales para cada uno de los EIM exige un constante seguimiento nutricional de cada paciente para asegurar una adecuada nutrición y desarrollo. Es necesario realizar controles periódicos y frecuentes clínicos, bioquímicos y dietéticos.

Clínicos

En este apartado es muy importante el control periódico de los parámetros antropométricos del niño, como son: peso, talla, perímetro cefálico, perímetro braquial y pliegues subcutáneos (subescapular y tricipital). Es importante controlar la evolución de la composición corporal, ya que muchas dietas de pacientes con EIM de las proteínas y las grasas contienen altos niveles de hidratos de carbono que, si no son complejos y no se acompañan de un grado adecuado de actividad física, pueden favorecer situaciones de sobrepeso y obesidad. Por otra parte, valoraremos la aparición de síntomas relacionados con el EIM que presenta el niño.

Estos síntomas serán neurológicos (retraso mental, convulsiones, pérdida de adquisiciones psicomotoras, etc.), digestivos y relacionados con el hígado (apetito, vómitos, coluria, acolia, ictericia), cardiológicos, renales, de piel y faneras. La exploración del

paciente se debe orientar también hacia la detección de los síntomas principales y de las complicaciones que pueden darse en los EIM.

Controles analíticos. Bioquímica

Se realizarán controles periódicos de diversos parámetros analíticos. En todos los EIM es necesario realizar una analítica básica con hemograma, bioquímica general, perfil hepático y de función renal. Los controles periódicos de aminoácidos, carnitina y ácidos orgánicos en sangre y en orina constituyen la base del seguimiento de muchas aminoacidopatías. Se realizarán, por otra parte, mediciones periódicas de los diversos metabolitos tóxicos que son causa de los síntomas de los EIM y cuyo control va a ser en muchas ocasiones uno de los objetivos del tratamiento dietético. Por ejemplo, en la tirosinemia los niveles de succinilacetona y en las acidemias orgánicas la determinación de propionato, metilmalonato, etc. Por otra parte, en las dietas de restricción proteica es necesario controlar periódicamente el compartimiento proteico mediante la determinación de proteínas de vida media corta, como prealbúmina o proteína fijadora de retinol. Además, este tipo de dietas restrictivas exige realizar controles periódicos de vitaminas y de diversos micronutrientes cuyos niveles se pueden ver afectados, como son: hierro, zinc, selenio y vitamina B_{12}. En las dietas que conllevan una restricción de grasas y cuando hay afectación hepática con o sin colestasis es necesario también determinar los niveles de vitaminas liposolubles, ácidos grasos esenciales y poliinsaturados de cadena larga.

Dieta

Los pacientes con EIM necesitan llevar un seguimiento dietético minucioso y exhaustivo, ya que, como se ha comentado previamente en muchos casos, esto va a constituir la parte más importante del tratamiento y, en ocasiones, la única. Para la realización de dietas se dispone en el momento actual de diversos alimentos especiales, módulos específicos de principios inmediatos y productos médicos específicos para diferentes errores del metabolismo. La dieta tiene que ser individualizada para cada uno de los pacientes y tiene que tener en cuenta las necesidades básicas del niño, las peculiaridades y restricciones nutricionales propias del EIM que presenta y, por último, ha de basarse en los gustos del niño. En el tratamiento dietético de los EIM hay que valorar siempre dos marcadores importantes de los efectos de la dieta: el desarrollo pondoestatural del niño y los análisis bioquímicos específicos del EIM que presenta el paciente.

PROBLEMAS EN EL ABORDAJE DIETÉTICO-NUTRICIONAL

- El tratamiento dietético de los EIM obliga a realizar modificaciones cuantitativas, es decir, se altera la proporción de los tres principios inmediatos (proteínas, grasas e hidratos de carbono) que contribuyen a la ración energética diaria, y/o modificaciones cualitativas, al restringir ciertos nutrientes específicos que el sujeto no puede metabolizar. Esto supone una dieta potencialmente desequilibrada y con riesgo de déficit de macro y/o micronutrientes. Una dieta para un paciente con un EIM debe considerar no solo unos objetivos inmediatos de estabilidad metabólica y

objetivos más a largo plazo de adecuado crecimiento y desarrollo, sino que también debe tener en consideración la composición corporal y los riesgos de salud a largo plazo, como el síndrome metabólico, obesidad, riesgo cardiovascular, etc.

- La exclusión del nutriente de la dieta que no se puede metabolizar no previene, en algunos casos, la aparición de complicaciones a largo plazo que presentan algunos de estos trastornos.
- El manejo dietético de los trastornos del metabolismo de las proteínas (acidemias orgánicas, las aminoacidopatías y los trastornos del ciclo de la urea) supone un reto único. La restricción proteica que requieren, utilizando proteínas de baja calidad, puede comprometer un adecuado crecimiento y desarrollo del paciente. Además, los niños con algunos EIM, como por ejemplo, los trastornos del ciclo de la urea y algunas acidemias orgánicas, tienen una aversión a los alimentos densos en proteínas y les cuesta alcanzar los objetivos de ingestas, situación que los aboca a un mayor riesgo de malnutrición proteica.
- Las dietas bajas en proteínas pueden ser deficitarias en energía, lo que debe ser evitado, ya que esto da lugar a un crecimiento pobre y a un mal control metabólico, con aumento del catabolismo proteico endógeno que implica mayor producción de metabolitos tóxicos. Las necesidades energéticas se tienen que cubrir con alimentos naturales de bajo o nulo contenido proteico, suplementos energéticos tipo polímeros de glucosa y/o emulsiones de grasa y con alimentos manufacturados bajos en proteínas (pasta, pan, galletas especiales). Estos últimos, en nuestro país, deben costearlos las propias familias por no estar sujetos a financiación por las diferentes comunidades autónomas, con el consiguiente gasto añadido que a algunas familias les es difícil afrontar. Los alimentos modificados de bajo contenido proteico cuestan de dos a ocho veces más que sus homólogos estándar.
- Además, una ingesta proteica permanentemente limitada tiene riesgos de presentar déficit de determinadas vitaminas (B_{12}, niacina, ácido fólico), oligoelementos (calcio, zinc, hierro, selenio, cobre) y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. Los suplementos de vitaminas y minerales suelen ser esenciales a medida que la ingesta proteica está severamente afectada. Tanto la dieta como los suplementos deben proveer juntos las DRI para vitaminas y minerales.
- Estas enfermedades pueden provocar problemas neurocognitivos incluso cuando se tratan con las mejores guías clínicas, y las descompensaciones metabólicas pueden dar lugar a una alta morbilidad con déficit neurológicos severos, e incluso la muerte.
- La frecuencia con que estas dietas deben ser modificadas para manejar el riesgo o la descompensación metabólica puede tener un efecto negativo y acumulativo en el estatus proteico. Son situaciones en las que las proteínas naturales se reducen temporalmente y se aumentan las ingestas energéticas a partir de los grasas e hidratos de carbono, diluyendo las concentraciones de proteína. El efecto acumulativo de una sobrecarga energética durante un largo periodo debido a enfermedades intercurrentes recidivantes, sin la adecuada provisión de proteínas, puede afectar negativamente la composición corporal y tener implicaciones sobre la salud a largo plazo.

- Los adultos jóvenes con EIM en dietas crónicas bajas en proteínas se ha visto que tienen una talla reducida, un mayor índice de masa corporal y porcentaje de grasa corporal y una menor masa muscular esquelética. Aunque estos efectos a largo plazo son indeseables, no existen muchas publicaciones respecto a qué medidas tomar para evitar estos efectos adversos.
- La pobre adherencia a la dieta es un problema frecuente en estas enfermedades, y se deteriora con la edad, sobre todo a partir de los 10 años. Es más problemática en las enfermedades en las que no existe riesgo de descompensación (fenilcetonuria, tirosinemia) que en las que sí existe riesgo, ya que una descompensación metabólica puede acarrear el fallecimiento del paciente. En adolescentes y adultos el problema es mayor, aunque también puede verse en familias de niños más jóvenes, sobre todo los que se han diagnosticado por cribado neonatal y no por debut clínico.
- La falta de consenso y guías en el tratamiento de estas enfermedades, información conflictiva y dispar, objetivos de tratamiento variables de diferentes grupos, pronóstico a largo plazo incierto hacen que el tratamiento de estas enfermedades sea ambiguo. En muchas de estas enfermedades no existe acuerdo unánime sobre la composición de una dieta óptima, en concreto respecto a los alimentos permitidos, la cantidad ingerida que se considera segura y la liberalización de la dieta en el niño mayor y adolescente. Algunos autores proponen que, a partir de la adolescencia, cuando ha finalizado el crecimiento, se puede liberalizar más la dieta controlando los síntomas clínicos.

RESUMEN

El tratamiento dietético constituye el pilar más importante en el manejo global de los EIM que afectan al metabolismo intermediario. El manejo de los trastornos del metabolismo de las proteínas requiere limitar cuantitativamente el aporte proteico, buscando el techo de tolerancia proteica individual, es decir, aquel que permita un adecuado crecimiento sin desestabilización metabólica, y que va a depender de la edad, velocidad de crecimiento y actividad del enzima residual. La ingesta proteica no debe ser ni excesiva ni demasiado restringida, y debe acompañarse de una cantidad adecuada de calorías no proteicas que garanticen el anabolismo y la adecuada ingesta energética total. Para ello, utilizar un índice proteínas/energía mínimo seguro puede ser una estrategia mejor que únicamente intentar alcanzar las ingestas recomendadas de energía y proteínas independientemente. En los EIM que afectan al metabolismo de los carbohidratos hay que eliminar el sustrato que no pueda ser metabolizado (mono y/o disacáridos de la dieta) y asegurar unos aportes diarios de glucosa que cubran los requerimientos mínimos para cada edad, ya que la glucosa es el único monosacárido que puede emplearse para la obtención de ATP en el metabolismo celular del ser humano. El tratamiento nutricional de los EIM de las grasas se basa en minimizar la dependencia de la obtención de energía procedente de la β-oxidación de los ácidos grasos, evitando en lo posible el ayuno y controlando la lipolisis mediante una dieta rica en carbohidratos de absorción lenta.

BIBLIOGRAFÍA

- Aldámiz-Echevarría L, Couce Pico ML, Sanjurjo Crespo P, Baldellou A. Nutrición y errores innatos del metabolismo. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias, 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 255-66.
- Camp K, Lloyd-Puryear M, Huntington K. Nutritional treatment for inborn errors of metabolism: indications, regulations, and availability of medical foods and dietary supplements using phenilketonuria as an example. Mol Genet Metabol. 2012; 107: 3-9.
- Dixon M, MacDonald A, White F, Stafford J. Disorders of amino acid metabolism, organic acidemias and urea cycle disorders. Carbohydrate. In: Shaw V (ed.). Clinical paediatric dietetics, 4th ed. Wiley Blackwell; 2015. p. 381-525.
  Tratado muy recomendable en el abordaje práctico y dietético en general y en los errores del metabolismo.
- Gil-Campos M, Dalmau J, Sanjurjo P. Nutrición en los errores innatos del metabolismo. En: Gil A (ed.). Tratado de Nutrición, 2ª ed. Tomo IV. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 367-86.
- Humphrey M, Truby H, Boneh A. New ways of defining protein and energy relationships in inborn errors of metabolism. Mol Genet Metab. 2014; 112: 247-58.
  Excelente artículo de revisión sobre la importancia y las consecuencias de la relación proteico-calórica que se produce en los errores del metabolismo de las proteínas y sus posibles consecuencias en la composición corporal y enfermedades futuras.
- MacDonald A, Van Rijn M, Feillet F, Lund AM, Bernstein L, Bosch AM, et al. Adherence issues in inherited metabolic disorders treated by low natural protein diets. Ann Nutr Metabol. 2012; 61: 289-95.
- Ruiz M, Santana C. Enfoque práctico para el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo. Acta Pediatr Esp. 1998; 56: 39-52.
- Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde F, Dalmau Serra J. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo, 3ª ed. Madrid: Ergon; 2014.
  Manual práctico muy recomendable sobre el tratamiento dietético de los principales errores innatos del metabolismo.
- Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde F, López Gómez L, Dalmau Serra J. Guías prácticas de actuación en los errores innatos del metabolismo más frecuentes. En: González Lamuño D, Aldámiz-Echevarría L, Couce Pico ML (eds.). Manual clínico de cribado metabólico. Santiago de Compostela: Ediciones Universidad de Santiago; 2012. p. 163-72.
- Van Vliet D, Derks T, Van Rijn M, de Groot MJ, MacDonald A, Heiner-Fokkema MR, et al. Single amino acid supplementation in aminoacidopathies: a systematic review. Orphanet J Rare Dis. 2014; 9: 7.

Nutrición en el niño con necesidades especiales por enfermedad crónica (oncología, nefrología, cardiología) 62

E. Cañedo Villarroya, J.A. Blanca García, M. Germán Díaz

LA DESNUTRICIÓN EN EL PACIENTE CRÓNICO

El estado de malnutrición se da cuando existe un desequilibrio entre los requerimientos de nutrientes y la ingesta, dando lugar a un déficit acumulado de energía, proteínas y/o micronutrientes, que puede afectar negativamente el crecimiento, el desarrollo y otros aspectos relevantes. Los pacientes con enfermedades crónicas presentan un alto riesgo de malnutrición por múltiples razones. De hecho, en los países desarrollados, la malnutrición pediátrica está predominantemente relacionada con la enfermedad. Algunos de los factores que contribuyen a dicho desequilibrio son: el aumento de la demanda energética como consecuencia de la respuesta inflamatoria sistémica, la presencia de malabsorción, la alteración en la utilización de los nutrientes y las limitaciones que puedan existir en la provisión del alimento debidas a intolerancia digestiva y/o anorexia. Además, dependiendo de que se produzca fracaso en algún órgano concreto, los factores anteriores se pueden ver exacerbados por la alteración en la función metabólica que dicho órgano realice.

La malnutrición va a tener importantes consecuencias negativas en el pronóstico. En el ámbito hospitalario se ha visto que conlleva un aumento de la estancia hospitalaria, una mayor tasa de infección, un mayor deterioro del estado funcional y un mayor coste. A largo plazo, la malnutrición crónica se asocia con un aumento del riesgo metabólico, efectos negativos sobre el desarrollo neurológico y el comportamiento, así como desregulación del sistema inmunológico.

El abordaje del niño con enfermedad crónica y desnutrición puede ser particularmente complejo. La enfermedad subyacente se debe tener en cuenta a la hora de analizar las causas fisiopatológicas de la malnutrición, así como para poder realizar un correcto diagnóstico de la misma y llevar a cabo una terapia nutricional óptima. Por ejemplo, hemos de tener en cuenta que el valor de ciertas medidas antropométricas, como el peso, se puede ver alterado cuando existen trastornos en el balance de líquidos o megalias importantes, lo que refuerza la importancia del uso de técnicas de medida de composición corporal. El problema es la ausencia de tablas de referencia sobre estas mediciones en este tipo de poblaciones, lo que puede dificultar su interpretación.

La implementación de protocolos de nutrición relacionados con la enfermedad de base puede ser muy útil para prevenir la aparición de malnutrición y/o tratarla precozmente, mejorando de esta forma su pronóstico. Para ello, será fundamental la concienciación de los especialistas implicados en el manejo habitual de estos pacientes y el establecimiento de criterios de derivación al especialista de Digestivo/Nutrición.

NUTRICIÓN EN EL NIÑO CON CÁNCER

El niño con cáncer es muy vulnerable desde el punto de vista nutricional. La malnutrición, o alteración por exceso o defecto, es frecuente, y se describe hasta en el 80% de los casos según la definición utilizada, tipo de tumor, momento evolutivo, condicionantes sociosanitarios, etc. En general, son más frecuentes los cuadros de desnutrición o de caquexia cancerosa (síndrome complejo caracterizado por pérdida de masa muscular esquelética, con o sin pérdida de masa grasa, y que no puede ser revertido completamente mediante el soporte nutricional convencional). Sin embargo, cada vez es más frecuente el sobrepeso y/u obesidad al diagnóstico y durante la evolución de algunos tumores (Tabla I). La caquexia cancerosa puede presentarse también sin pérdida de masa grasa en individuos con peso normal y/o elevado.

Existe evidencia de que dicha malnutrición se relaciona con: peor tolerancia a la quimioterapia y tratamiento, aumento del riesgo de infecciones, disminución de la calidad de vida y de la supervivencia.

Por todo ello es fundamental un adecuado abordaje nutricional para revertir las consecuencias negativas de dichas alteraciones o evitarlas en los que no las presenten al diagnóstico.

Fisiopatología del riesgo nutricional

Los factores implicados se relacionan con el tipo del tumor y, por tanto, con la agresividad del tratamiento y con la respuesta metabólica, hormonal e inmunológica

TABLA I. Riesgo de malnutrición según tipo de tumor.

Alto riesgo de desnutrición	Bajo riesgo de desnutrición	Alto riesgo acúmulo de grasa
- LLA de riesgo medio y alto - Leucemias no linfoides - Leucemias/linfomas en recaída - Tumores sólidos en estadios III o IV: · Wilms · Neuroblastoma · Rabdomiosarcoma - Sarcoma de Ewing/PNET - Tumores intracraneales que requieren múltiples tratamientos - Meduloblastoma - Tumores diencefálicos - Tumores que requieren tratamiento de radioterapia y/o cirugía de aparato digestivo - Histiocitosis con afectación visceral - Trasplante progenitores hematopoyéticos - Todo enfermo ya malnutrido	- LLA de riesgo estándar - Tumores sólidos estadios I y II - Granuloma eosinófilo - Retinoblastoma - Enfermedad de Hodgkin - Tumores células germinales - Enfermedad tumoral en remisión, durante tratamiento de mantenimiento	- LLA con irradiación craneal - Neoplasias con dosis altas y prolongadas de corticoides - Irradiación corporal total, craneal o abdominal

LLA: leucemia linfoblástica aguda; PNET: tumores del neuroectodermo primitivo.

resultante de la interacción del individuo con su propia enfermedad y mediada por diferentes citocinas y con el tratamiento al que es sometido.

- *Tipo de tumor (Tabla I) y consecuencias iatrogénicas del tratamiento:* a mayor extensión y agresividad del tumor, más intenso el tratamiento y la posibilidad de efectos adversos con afectación digestiva y nutricional: mucositis, xerostomía, diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, disfagia, disgeusia, íleo, malabsorción, alteraciones hormonales, síndrome Cushing, tubulopatía, etc.
- *Cambios en el metabolismo de sustratos y gasto energético en reposo (GER):*
  - Metabolismo lipídico: la respuesta catabólica que induce la enfermedad, fármacos como la asparraginasa y factores secretados por el tumor, conducen a un aumento en la lipolisis, elevación de triglicéridos y colesterol VLDL, con disminución de HDL.
  - Metabolismo hidrocarbonado: se desarrolla intolerancia a la glucosa y resistencia a insulina inducida por el tumor y por fármacos como los corticoides. Es característico el aumento de utilización del ciclo de cori para reciclar el lactato producido por las células tumorales en la "glucolisis aeróbica", que es metabólicamente poco eficiente y conduce a pérdida de peso.
  - Metabolismo proteico: es característico un recambio aumentado y catabolismo del músculo esquelético con pérdida de masa magra y aumento de proteínas relacionadas con el tumor a expensas de los depósitos musculares del individuo.
  - GER: se ha descrito tanto su aumento como su disminución dependiendo del momento evolutivo y tipo de enfermedad. En receptores de trasplante de progenitores hematopoyético (TPH), existe una disminución inicial que se normaliza un mes después.
- *Trastornos endocrinos:* existe aumento de catecolaminas, glucagón, cortisol y GH y descenso de insulina con resistencia a la misma y de las hormonas tiroideas.

Secundariamente a esto y a la situación inflamatoria, aumentan los requerimientos, que además no son bien compensados por la anorexia-trastorno de la conducta alimentaria multifactorial, malabsorción, etc., y el estado nutricional se deteriora rápidamente.

Valoración nutricional, cribado nutricional y criterios de intervención

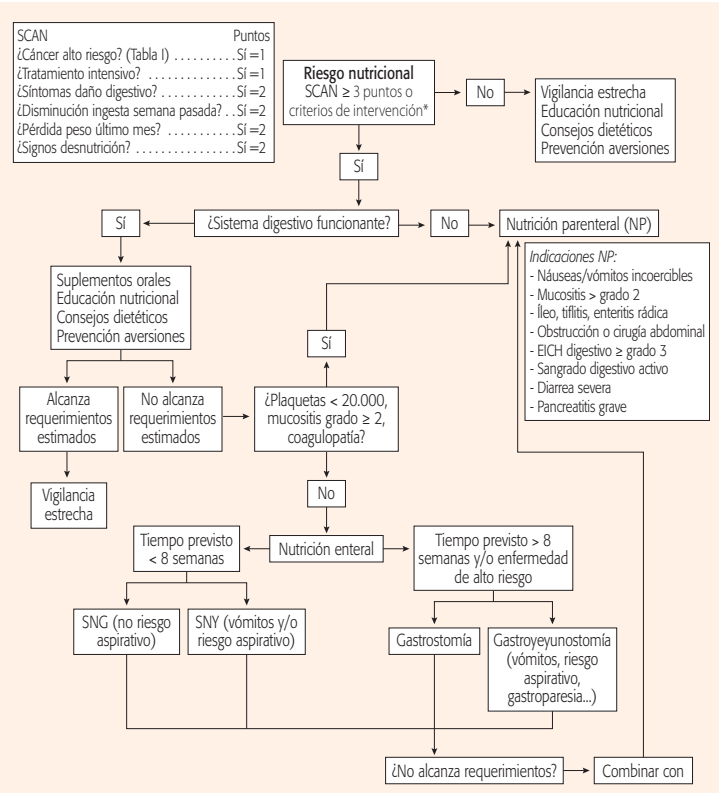
- *Valoración nutricional:* no difiere de la de otras situaciones. No existen indicadores que aisladamente establezcan el estado nutricional de niños con cáncer, y deben emplearse conjuntamente:
  - Historia y exploración física detallada que incluya datos de tipo de tumor y tratamiento previsto, patología previa relevante, signos de malnutrición, datos de trastorno de la conducta alimentaria, etc.
  - Encuesta dietética y comparación de la misma con requerimientos estimados.
  - Antropometría: peso, talla y la relación entre ambos, así como perímetro cefálico en menores de tres años. Deben compararse con estándares de referencia y observar su evolución en el tiempo. El peso puede no ser un buen indicador en niños con grandes masas tumorales, edema o síndrome de Cushing y

deben utilizarse por tanto los pliegues (especialmente tricipital) y circunferencia del brazo.
  - Marcadores analíticos: las proteínas totales, prealbúmina y proteína transportadora del retinol se alteran en situaciones de inflamación y no son reflejo del estado de nutrición, pero sí son adecuados para valorar la evolución de un mismo paciente. Se deben monitorizar vitaminas y oligoelementos (hierro, selenio, zinc). Fósforo, potasio y magnesio deben vigilarse en niños con riesgo de síndrome de realimentación.
  - Métodos de composición corporal: impedancia bioeléctrica o idealmente DEXA.
  - Cálculo de requerimientos: idealmente con calorimetría indirecta, pueden emplearse las RDI de sexo y edad en caso de soporte oral o enteral y fórmulas de predicción como Schofield en nutrición parenteral. En general, el gasto energético total puede no ser muy diferente al de niños sanos, puesto que se limita el gasto por actividad física. En la caquexia cancerosa, sin embargo, este aumenta hasta un 120% y los requerimientos proteicos a 2-4 g/kg/día. En el TPH el GER disminuye durante el primer mes.
- *Cribado nutricional:* existen herramientas rápidas, fáciles y validadas en esta población (SCAN) (véase Fig. 1) que identifican niños ya malnutridos o con riesgo nutricional y que precisan una valoración detallada.
- *Criterios de intervención:* precisan soporte nutricional los niños que cumplan alguno de los siguientes:
  - Pérdida de peso > 5%.
  - Relación peso/talla < percentil (p) 10, o al 90% de la media, cuando la talla es > p5.
  - Albúmina sérica < 3,2 mg/dl.
  - Área grasa del brazo o pliegue tricipital (subescapular en < 1 año) < p5.
  - Percentil actual de peso o talla < en dos líneas al previo.
  - Alteraciones digestivas o ingesta < 80% de los requerimientos estimados durante más de cinco días.

Elección del tipo de soporte (Fig. 1)

La alimentación oral y el soporte enteral y parenteral pueden aplicarse de forma aislada o combinada, aunque se promoverá la ingesta oral y/o soporte enteral, siempre que sea posible al menos de manera trófica.

- *Alimentación oral:* debe promoverse siempre, a menos que existan contraindicaciones absolutas. En niños con bajo riesgo puede ser suficiente. Es fundamental una adecuada educación nutricional al niño y la familia y un adecuado consejo para afrontar situaciones muy frecuentes:
  - Anorexia: comidas frecuentes y pequeñas con alimentos especialmente calóricos y/o suplementos nutricionales. Puede emplearse la ciproheptadina como estimulante del apetito y valorar acetato de megestrol.
  - Náuseas/vómitos: utilizar procinéticos. Evitar alimentos preferidos y suplementos nutricionales para prevenir aversiones. Evitar alimentos con olores fuertes o muy calientes y tomar líquidos despacio con tapa o pajita.



**Véase en el texto "criterios de intervención"; SCAN: Nutrition Screening Tool for Childhood Cancer; SNG: sonda nasogástrica; SNY: sonda nasoyeyunal.*

FIGURA 1. Algoritmo para elección de soporte nutricional.

- Disgeusia o sabor metálico: ofrecer alimentos especiados, picantes o con sabor fuerte como encurtidos.
- Mucositis: ofrecer alimentos fríos, triturados, suaves, no ácidos ni sazonados. Uso de soluciones tópicas en mucosa oral con ácido hialurónico o con alguna combinación de difenhidramina y lidocaína viscosa. La glutamina se ha mostrado útil en su prevención en un ensayo clínico, pero la dosis no está bien establecida.
- Neutropenia: la dieta "neutropénica" no ha demostrado disminuir los episodios infecciosos y es difícil de seguir. Aun así, se recomienda evitar alimentos que puedan representar un riesgo, como lácteos no pasteurizados o con moho, carnes crudas, huevos poco cocinados, frutas poco lavadas o sin pelar, etc.

• *Nutrición enteral:* indicada si el tracto digestivo es funcionante y la alimentación oral no es posible o es insuficiente. Ha sido infrautilizada debido a la facilidad

del soporte parenteral en portadores de catéteres venosos centrales y a que los primeros estudios mostraron la superioridad de este último. Además, suele existir resistencia de padres y pacientes al uso de la sonda si esta solo se entiende como un fracaso o castigo, y no existe un adecuado enfoque de sus múltiples beneficios. Es eficaz incluso con quimioterapia intensiva y TPH para revertir desnutrición, disminuye el riesgo de infección por traslocación bacteriana, existe menor incidencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) y presenta escasas complicaciones. La mucositis grave es una contraindicación y el riesgo de sangrado por trombopenia puede disminuirse con transfusión previa. En caso de vómitos o riesgo aspirativo, la sonda se colocará en el duodeno. Cada vez existen más publicaciones de las ventajas de la colocación de ostomías, especialmente por vía endoscópica, en situaciones de alto riesgo nutricional, evitando la distorsión de la imagen corporal y el riesgo de salida de las sondas.

El cálculo del volumen y requerimientos energéticos y proteicos debe realizarse de forma individualizada previa valoración nutricional, y las fórmulas se elegirán según edad, alergias y datos de alteraciones gastrointestinales, en cuyo caso son mejor toleradas las oligo o monoméricas. No existe aún evidencia suficiente para la administración sistemática de ciertos nutrientes como arginina, glutamina, omega 3, nucleótidos, etc.

- *Nutrición parenteral:* indicada cuando el tracto gastrointestinal no pueda utilizarse o cuando los aportes por dicha vía sean insuficientes. La administración puede ser por vía central o periférica (esta última excepcional por imposibilidad de alcanzar aportes adecuados). En general, los requerimientos y composición de las soluciones no serán diferentes a otros pacientes. Se calculará el GER mediante fórmulas como Schofield u OMS, e idealmente mediante calorimetría indirecta, añadiéndole un factor de actividad y de estrés variable entre 1,1 y 1,5 según la situación: en el primer mes tras TPH se describe disminución GER y, sin embargo, este está muy aumentado en pacientes con caquexia cancerosa, en el que los requerimientos proteicos también aumentan. Al igual que en el caso del soporte enteral, debe tenerse en cuenta el riesgo elevado de síndrome de realimentación en niños malnutridos. No existe evidencia aún en pediatría, para el uso sistemático de glutamina.

NUTRICIÓN EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica (ERC) se define, según las guías KDIGO de 2012, como una disminución del filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m^2 junto a la presencia o no de uno o varios factores de daño renal, durante un periodo mayor de tres meses. El paciente pediátrico, sobre todo por debajo de los dos años de vida, presenta ciertas características especiales que hacen que su diagnóstico pueda realizarse sin atender estrictamente a dichos criterios. Igualmente, estas guías establecen un estadiaje que marcará el manejo, seguimiento y tratamiento, incluido el nutricional, específicamente en cada uno de ellos. Sería, por tanto, conveniente que desde el punto de vista del seguimiento y asesoramiento nutricional dispongamos de un fluido contacto con los

nefrólogos pediátricos, ya que la función renal irá variando o no en relación con la patología renal subyacente.

La ERC va a conllevar una alteración del desarrollo ponderoestatural y también neurocognitivo, sobre todo cuando acontece en los 2-3 primeros años de la vida; provoca alteraciones de la homeostasis hidroelectrolítica, con especial afectación del metabolismo fosfocálcico y de la vitamina D y muchas más alteraciones sistémicas, como por ejemplo anemia o dislipemias. Por todo ello, un manejo nutricional adecuado va a ser de vital importancia, no solo para intentar corregir todas estas alteraciones, sino también para intentar evitar, o al menos enlentecer, la progresión de la pérdida de función renal.

No se dispone de datos precisos acerca de la prevalencia de malnutrición en niños con ERC, pero lo que sí se conoce es que esta es mayor en relación directa con el grado de afectación de la función renal e inversamente proporcional a la edad, y que va a ser uno de los factores que más contribuye a la morbimortalidad de estos pacientes.

Esta malnutrición va a tener una etiología múltiple, bien por la anorexia provocada por la uremia o por la propia situación de enfermedad crónica, alteraciones en el gusto, enlentecimiento del vaciado gástrico, reflujo gastroesofágico, especialmente en el lactante pequeño, disbalance de hormonas saciantes o comorbilidades como infecciones del tracto urinario de repetición. Por otro lado, al igual que en otras patologías crónicas, aparecen con frecuencia trastornos conductuales del hábito alimentario.

Valoración nutricional

Como se ha comentado previamente, la frecuencia con la que debe realizarse valoración nutricional va a depender del estadiaje y la edad del paciente, individualizando posteriormente:

- Primer año de vida: estadios G2-G5 cada 15 días a tres meses. Pacientes en diálisis: cada 15 días a dos meses.
- Uno a tres años de vida: todos los estadios, incluyendo pacientes en diálisis, cada 1-3 meses.
- Mayores de tres años: estadio G2, cada 6-12 meses. Estadio G3, cada seis meses. Estadios G4 y G5, cada 3-4 meses.

Se realizará encuesta dietética (preferiblemente de 3-7 días o recuerdo de 24 horas), exploración física completa, valoración antropométrica e índices nutricionales, valoración de la composición corporal, preferiblemente mediante bioimpedanciometría vectorial (con especial atención al ángulo de fase), y controles analíticos con parámetros nutricionales.

Idealmente se estimarán los requerimientos energéticos mediante calorimetría indirecta. Ante la no disponibilidad se realizará según las fórmulas predictivas de uso habitual en pediatría (Schofiel, OMS...).

Diseño de la dieta

Una vez calculados los requerimientos energéticos totales se procederá a la distribución calórica por macronutrientes.

- Proteínas: se recomienda un aporte del 100-140% de las RDI. En pacientes en diálisis peritoneal, aumentar un 40% o 0,15-0,3 g/kg para compensar la pérdida

de aminoácidos por esta técnica de depuración extrarrenal. No se ha demostrado eficaz la restricción proteica para prevenir la evolución de la ERC en pacientes pediátricos. Las proteínas deben ser de alto valor biológico, recomendando las carnes de ave y pescados blancos por su menor contenido en fósforo. En el niño mayor, la ingesta láctea recomendada debe ser de unos 400 ml/día.

- Kilocalorías no proteicas: se recomienda una relación kcal no proteica/g de N ≥ 240 para mantener un aporte proteico inferior al 10% del valor calórico total, con una distribución del 50-55% de hidratos de carbono y 50-45% de lípidos. Los hidratos de carbono deben ser de preferencia complejos y ricos en fibra, evitando los azúcares simples. Evitar frutas y verduras ricas en potasio y fosfatos. En caso de dislipemia grave habrá que valorar de manera individual la restricción del aporte graso en la dieta. Existen fórmulas hipercalóricas de adultos que podrían usarse en casos puntuales en los que se requiera un mayor aporte energético.
- Vitaminas y micronutrientes: no precisan restricción. Cabe prestar especial atención al metabolismo fosfocálcico (en ocasiones se precisará de fórmulas específicas diseñadas para ERC con menor contenido en fósforo), perfil férrico (detección de anemia ferropénica) y de la vitamina D (prevención y tratamiento del trastorno mineral y óseo asociado a la ERC, antigua osteodistrofia renal).
- Líquidos y electrolitos: evitar situaciones de deshidratación o hipervolemia, así como alteraciones en el metabolismo del sodio (generalmente hiponatremia) y del potasio (generalmente hipercaliemia). Es importante también la corrección de la acidosis metabólica concomitante.

Vías de administración

Siempre que sea posible se mantendrá la vía oral de manera preferente, al igual que la lactancia materna en el lactante pequeño. En aquellos casos en los que el aporte por esta vía no sea adecuado, no se consigan controlar las alteraciones metabólicas, menores de un año, situaciones de malnutrición o estadios finales (G5), habría que valorar la intervención nutricional mediante sonda nasogástrica, transpilórica o gastrostomía. Aunque habría que individualizar cada caso, parece que la administración en *bolus* durante el día junto con un débito continuo nocturno (para promover un balance nitrogenado positivo) sería la modalidad más adecuada para conseguir los objetivos nutricionales en estos pacientes.

El paciente pediátrico con ERC presenta características diferenciales del adulto, sobre todo en lo que a su crecimiento y desarrollo neurocognitivo se refiere. Por ello precisa de un seguimiento nutricional muy estrecho e intervenciones más agresivas. El trabajo conjunto entre nefrólogos pediátricos, digestivos y nutriólogos infantiles y nutricionistas es por tanto de vital importancia para mejorar la morbimortalidad de estos pacientes.

NUTRICIÓN EN EL PACIENTE CARDIÓPATA

Las cardiopatías congénitas constituyen el grupo más frecuente de malformaciones congénitas, llegando a afectar aproximadamente al 10% de los recién nacidos vivos. Los avances en el manejo médico y quirúrgico que se han producido en las últimas décadas

han permitido aumentar de forma considerable la supervivencia de estos pacientes. A pesar de ello, la repercusión sobre su estado nutricional y su crecimiento continúa siendo frecuente, pudiendo afectar de forma negativa a su pronóstico. La mayoría de los recién nacidos con cardiopatías congénitas presentan un peso normal al nacimiento. Sin embargo, durante los primeros meses de vida es frecuente que experimenten un retraso del crecimiento, especialmente aquellos que presentan cardiopatías más graves.

Está demostrado que la desnutrición en el momento de la cirugía cardiaca se asocia a un peor pronóstico clínico, con estancias hospitalarias y en cuidados intensivos más prolongadas, mayor tasa de infección y de complicaciones posquirúrgicas y mayor mortalidad entre los pacientes con peor estado nutricional. Se cree que esto se debe a los diferentes efectos negativos que la malnutrición provoca sobre el organismo, como la disfunción del miocardio y endotelio vascular, la atrofia del músculo esquelético, la alteración del sistema inmune o ciertas alteraciones metabólicas como la resistencia a la acción de la insulina y la inducción de la lipolisis. Los pacientes desnutridos también tienen una menor reserva funcional. Esto es especialmente relevante en los neonatos, que ya *per se* tienen una menor reserva fisiológica. Es por eso que la malnutrición va a tener todavía un impacto mayor en este grupo de edad, sobre todo en aquellos que fueron pequeños para la edad gestacional al nacimiento.

Fisiopatología de la desnutrición

El mecanismo exacto por el que se produce el deterioro nutricional en este tipo de pacientes aún se desconoce. Lo que se sabe es que son múltiples los factores implicados. Podemos dividirlos en tres grupos:

- *Factores relacionados con la propia cardiopatía:* no se ha podido establecer una relación directa entre el tipo de lesión estructural y el grado de afectación del estado nutricional. Aun así, los pacientes con cardiopatías cianosantes y aquellos con lesiones univentriculares complejas han sido considerados clásicamente los de mayor riesgo. En realidad, los factores cardiacos intrínsecos que producen mayor repercusión nutricional, independientemente del defecto cardiaco, son: la insuficiencia cardiaca, la hipoxemia crónica grave, la hipertensión pulmonar (HTP), la disfunción miocárdica y los shunts con sobrecarga izquierda-derecha. De todos ellos, la hipoxia crónica grave y la HTP son los que se asocian a un mayor grado de desnutrición. Se ha visto que los lactantes con lesiones cardiacas no cianosantes y shunts importantes izquierda-derecha, que cursan con insuficiencia cardiaca, suelen tener repercusión en la ganancia ponderal, pero sin que se suela ver afectada la talla. Sin embargo, en las cardiopatías cianosantes es más habitual que exista repercusión no solo del peso, sino también del crecimiento, especialmente en aquellos que presentan HTP.
- *Repercusión sistémica y digestiva de la cardiopatía:*
  - Aporte calórico inadecuado: es frecuente sobre todo en lactantes. Puede ser consecuencia de que exista escaso apetito, saciedad precoz, fatiga con la alimentación, interferencia con la deglución por taquipnea o disnea, o infecciones pulmonares recurrentes, especialmente si asocian HTP. Además, es frecuente que la alimentación provoque molestias abdominales por diferentes motivos.

La hepatomegalia secundaria a la insuficiencia cardiaca provoca distensión abdominal y contribuye a la reducción de la capacidad gástrica, favoreciendo el reflujo gastroesofágico (RGE), muy común en estos niños. También puede existir hipomotilidad intestinal secundaria a edema o hipoxia, que contribuye, a su vez, a agravar dicho reflujo. Por último, algunos de los fármacos empleados habitualmente pueden generar efectos secundarios a nivel digestivo, como náuseas o diarrea.

- Incremento del gasto metabólico: se cree que está relacionado con un aumento de la actividad del sistema simpático (existe una mayor liberación de catecolaminas como mecanismo adaptador a la lesión cardiaca), y un aumento de la demanda energética, tanto del propio músculo cardiaco, como de la musculatura respiratoria y el sistema hematopoyético. Las cardiopatías que presentan mayor gasto energético total al compararlo con sujetos sanos son las cianosantes y las que presentan un shunt izquierda-derecha importante. En general, el GEB desciende a niveles normales en la primera semana tras la intervención.
- Malabsorción intestinal y pérdida excesiva de nutrientes a través del tracto gastrointestinal: puede existir ligera disminución en la absorción de aminoácidos y de grasa, como consecuencia del edema que existe a nivel intestinal. Esto será más relevante en ciertas situaciones, como ocurre tras la cirugía de Fontan, en que la enteropatía pierdeproteínas puede ser una complicación grave en su evolución. En el quilotórax, que puede aparecer como complicación en el posoperatorio de la cirugía cardiaca, también existe malabsorción de grasa, proteínas y vitaminas liposolubles.

- *Factores extracardiacos:* los niños con cardiopatías congénitas presentan con mayor frecuencia factores genéticos y prenatales que pueden afectar a su desarrollo de forma independiente: bajo peso para la edad gestacional (8,5%), prematuridad (5%), alteraciones cromosómicas (22%) responsables de síndromes malformativos que cursan con retraso de crecimiento (Down, Turner, Noonan...), u otras anomalías extracardiacas (46%).

Valoración nutricional

No difiere especialmente de la de otro tipo de pacientes.

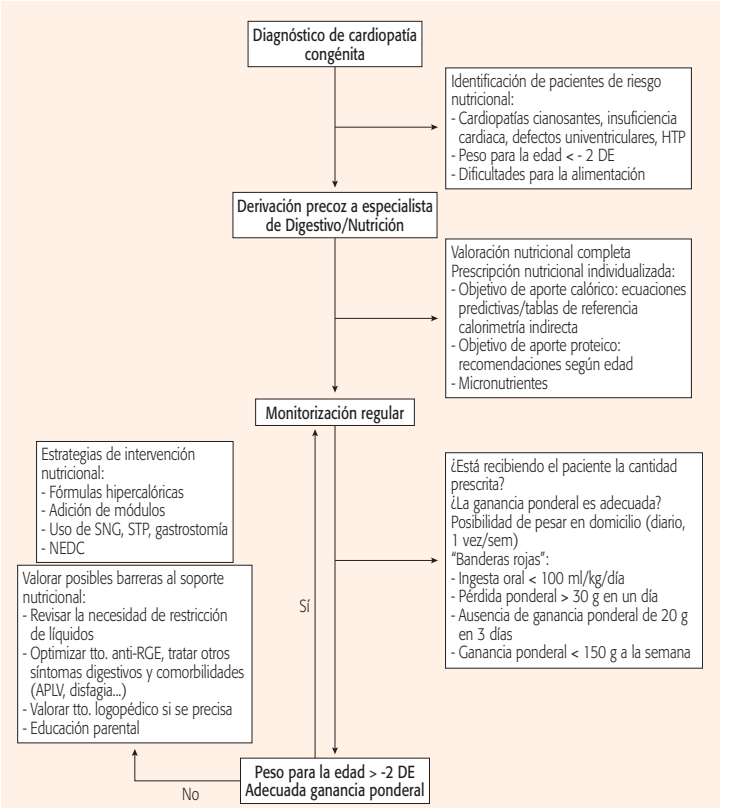
- Historia clínica: se debe recoger toda la información relacionada con la antropometría neonatal y la evolución de la curva ponderoestatural. Investigar minuciosamente los datos relacionados con el apetito y la ingesta. Se recomienda realizar al menos un recordatorio de 24 horas para estimar de forma aproximada el aporte calórico. Y preguntar por la forma de realización de las tomas, la duración de las mismas, la aparición de fatiga o signos clínicos de insuficiencia cardiaca (sudoración profusa o aumento del trabajo respiratorio), así como de otros síntomas, como tos o aumento de la cianosis coincidiendo con las tomas. También se debe investigar la presencia de síntomas digestivos y descartar la existencia de disfagia, particularmente en aquellos pacientes que hayan sido sometidos ya a alguna intervención cardiaca.

- Exploración física detallada: cuantificar peso, talla, perímetro cefálico en menores de tres años, perímetro braquial y, cuando sea posible, los pliegues cutáneos en tronco y extremidades. Además, buscar en la exploración física posibles signos de malabsorción, hipoxia crónica, cianosis, megalias, edemas o signos de dificultad respiratoria. Hay que tener en cuenta que el valor del peso puede ser limitado en caso de que presenten megalias significativas o edema importante. En este último caso también se verán artefactados los pliegues cutáneos.
- Composición corporal: bioimpedancia eléctrica (BIA) o DEXA. Nos van a permitir realizar una estimación más precisa de la masa magra.
- Marcadores de laboratorio: debemos prestar especial interés al estado hematológico y de metabolismo del hierro, así como a los parámetros analíticos relacionados con la síntesis proteica (albúmina, prealbúmina, transferrina, etc.), teniendo en cuenta, eso sí, que en situaciones de hipermetabolismo desciende la síntesis de estas sustancias. Valorar también niveles de iones y micronutrientes, cuya concentración en sangre se puede ver alterada por el consumo de ciertos fármacos, como los diuréticos.

Intervención nutricional

El objetivo principal será asegurar un crecimiento óptimo antes de la cirugía, con el fin de que el paciente llegue a ese momento con una situación nutricional adecuada. Para ello, es esencial realizar un seguimiento estrecho, especialmente en aquellos con más riesgo, a los que se recomienda derivar precozmente al especialista en Digestivo/Nutrición (véase Fig. 2). Se ha visto que disponer en los centros de protocolos de seguimiento e intervención nutricional mejora, el pronóstico de estos pacientes de cara al momento de la cirugía cardiaca. Es importante también, formar a los padres de los niños de mayor riesgo en estrategias de vigilancia, instándoles a recoger la cantidad de alimento ingerido de forma diaria y, si es posible, monitorizar el peso en domicilio. La ganancia ponderal en los primeros meses de vida debe ser de al menos 20-30 gramos al día.

Con respecto al tipo de alimentación, idealmente y si no existen dificultades para la alimentación oral, se recomienda mantener la lactancia materna. Y en caso de que no sea posible la alimentación directa al pecho, con extracción de la leche por parte de la madre. En ese caso nos será más fácil estimar la cantidad y el aporte calórico que está recibiendo el niño. Si la cantidad ingerida es insuficiente, la ganancia de peso no es la adecuada o es preciso restringir el aporte de líquidos, se puede optar por la adición de módulos de hidratos de carbono y/o lípidos a la leche materna o a la fórmula artificial para aumentar el aporte calórico. Otra opción es el empleo de fórmulas de nutrición enteral para lactantes, de 1 kcal/ml, que evitan los posibles riesgos asociados al empleo de módulos (desequilibrio de macro y micronutrientes en la mezcla final, mayor osmolaridad, posibles errores en la preparación...). Estas fórmulas cubren por sí solas todos los requerimientos nutricionales de macro y micronutrientes del lactante hasta que alcance los 8 kg de peso y son una excelente alternativa para aquellos casos en los que es necesario incrementar el aporte calórico sin aumento del aporte de líquidos.



SNG: sonda nasogástrica; STP: sonda transpilórica; HTP: hipertensión pulmonar; NEDC: nutrición enteral a débito continuo; APLV: alergia a proteínas de leche de vaca.

FIGURA 2. Algoritmo de intervención nutricional en el paciente con cardiopatía congénita.

La forma más precisa de estimar los requerimientos energéticos será por medio de calorimetría indirecta. Si no se dispone de ella podemos recurrir a las tablas convencionales o a las ecuaciones de estimación del GEB. Hay que recordar que el GEB puede ser mayor de lo habitual, sobre todo en cierto tipo de cardiopatías. En esos casos, así como en pacientes desnutridos, será preciso aumentar el aporte calórico hasta 120-150 kcal/kg/día, con un 10-15% del total aportado por el contenido proteico.

Cuando no sea posible alcanzar el aporte calórico objetivo por boca, habrá que recurrir a la nutrición enteral a través de sonda nasogástrica, sonda transpilórica o gastrostomía. La forma de administración dependerá de la situación clínica del paciente, la repercusión hemodinámica y la tolerancia digestiva. Si es posible, se recomienda mantener siempre algo de alimentación oral para minimizar el riesgo del desarrollo

de aversión oral. El tratamiento de los síntomas digestivos es también clave para conseguir un adecuado soporte nutricional. En caso de RGE importante y refractario al tratamiento médico, puede ser útil el empleo de una sonda transpilórica. Por último, las indicaciones de gastrostomía no difieren de otras patologías, aunque habrá que sopesar el alto riesgo anestésico de algunas situaciones clínicas.

RESUMEN

En los estados de enfermedad se dan una serie de circunstancias, condicionadas por el grado de respuesta inflamatoria sistémica, grado de deterioro del órgano u órganos afectos y la limitación en el aporte, absorción y utilización de los nutrientes, que pueden dar lugar a un desequilibrio entre ingesta y requerimientos condicionando la aparición de malnutrición y empeorando claramente el pronóstico del paciente.

A la hora de realizar el abordaje nutricional de estos niños será crucial tener en cuenta las posibles implicaciones que la enfermedad de base pueda tener en la fisiopatología de la desnutrición, así como en el diagnóstico y tratamiento de la misma.

De forma general, se recomienda usar siempre que sea posible la vía digestiva para realizar el soporte. En muchos casos se podrá realizar exclusivamente por vía oral, reservándose la nutrición enteral para situaciones en las que no sea posible o suficiente para alcanzar los requerimientos establecidos. La nutrición parenteral se podrá emplear en casos muy concretos, cuando el tracto digestivo no sea funcionante o no se puedan administrar por esta vía todos los aportes.

BIBLIOGRAFÍA

- Chaturvedi S, Jones C. Protein restriction for children with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 4: CD006863.
- KDOQI Work Group. KDOQI clinical practice guidelines for nutrition in children with CKD: 2008 Update. Am J Kidney Dis. 2009; 53 (3 Suppl 2): S11-104.
  Completísima guía para el manejo nutricional del paciente pediátrico con ERC tanto para personal médico, de enfermería y nutricionistas.
- Ladas EJ, Sacks N, Meacham L, Henry D, Enriquez L, Lowry G, et al. A multidisciplinary review of nutrition considerations in the pediatric oncology population: A perspective from Children's Oncology Group. Nutr Clin Pract. 2005; 20: 377-93.
  Artículo de revisión pormenorizado y didáctico para entender la fisiopatología de la malnutrición en el niño oncológico y su posible abordaje desde un punto de vista multidisciplinar, no solo de soporte nutricional propiamente dicho, sino también farmacológico, de cuidados de enfermería, psicosocial y de algunos aspectos de medicina integrativa. Ninguno de los artículos de revisión publicados posteriormente por el mismo grupo es más completo, y la última revisión Cochrane publicada sobre soporte nutricional en 2015 tampoco ayuda más al clínico para la toma de decisiones.
- Larson-Nath C, Goday P. Malnutrition in children with chronic disease. Nutr Clin Pract. 2019; 34: 349-58.
- Marino LV, Johnson MJ, Davies NJ, Kidd CS, Fienberg J, Richens T, et al. Improving growth of infants with congenital heart disease using a consensus-based nutritional pathway. Clin Nutr. 2020; 39(8): 2455-62.
- Medoff-Cooper B, Ravishankar C. Nutrition and growth in congenital heart disease: a challenge in children. Curr Opin Cardiol. 2013; 28: 122-9.

- Murphy AJ, White M, Viani K, Mosby TT. Evaluation of the Nutrition Screening Tool for Childhood Cancer (SCAN). Clin Nutr. 2016; 35(1): 219-24.
- Rees L, Jones H. Nutritional management and growth in children with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2013; 28: 527-53.
- Steele C, Salazar A, Rypkema L. Utilization of a nutrition support algorithm reduces unnecessary parenteral nutrition use in pediatric oncology inpatients. J Acad Nutr Diet. 2016; 116(8): 1235-8.
- Wong JJM, Cheifetz IM, Ong C, Nakao M, Hau Lee J. Nutrition support for children undergoing congenital heart surgeries: a narrative review. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2015; 6: 443-54.
  Artículo de revisión en el que analizan diferentes aspectos relacionados con la nutrición del paciente cardiópata antes y después de la cirugía cardiaca: gasto energético, prácticas para optimización del aporte calórico, consecuencias a medio y largo plazo del disbalance energético. Incluye varias propuestas de algoritmo de manejo pre y posquirúrgico.

Nutrición en las enfermedades neurológicas 63

R. García Romero, M. López Campos, E. Crehua Gaudiza

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades con discapacidad neurológica son un conjunto de patologías congénitas o adquiridas, asociadas a limitaciones funcionales que se atribuyen a una alteración cerebral y/o del sistema neuromuscular. Entre todas las enfermedades neurológicas, la más frecuente en la edad pediátrica es la parálisis cerebral (PC).

Los niños con enfermedades neurológicas graves presentan con frecuencia problemas nutricionales y del crecimiento de origen multifactorial. Casi la mitad de estos niños presentan dificultades en la alimentación. Se estima que la desnutrición puede afectar entre el 30 y el 50% de estos enfermos, incrementándose este porcentaje con la edad, presencia de menor coeficiente intelectual y mayor severidad de la afectación motora. Aunque la mayor parte de estos niños tienen problemas de desnutrición, también se ha descrito que entre un 8 y un 14% pueden presentar sobrepeso. Además, son frecuentes los déficits de micronutrientes y los problemas de salud ósea.

La atención médica de estos pacientes debe ser llevada a cabo por un equipo multidisciplinar, que incluya especialistas en neuropediatría, rehabilitación, gastroenterología y nutrición, logopeda, dietista, etc. Debido a los frecuentes problemas nutricionales que asocian, la atención al estado nutricional de estos niños debe ser una parte indispensable de su atención integral.

SEGUIMIENTO NUTRICIONAL EN NIÑOS CON ENFERMEDAD NEUROLÓGICA GRAVE

Los efectos nocivos de la desnutrición pueden afectar a diferentes áreas, como al crecimiento, al tono muscular, a la función inmune, a la cicatrización de heridas, a un mayor retraso cognitivo, etc., afectando a la salud de forma negativa y a la calidad de vida tanto de los niños como de sus cuidadores.

Los mecanismos implicados en la desnutrición de estos niños son múltiples, incluyendo factores que afectan directamente a la nutrición (ingesta inapropiada de nutrientes, disfunciones orales motoras, pérdida de nutrientes y/o requerimientos energéticos alterados) y factores no nutricionales (severidad neurológica, factores genéticos o endocrinos...). Todos estos factores afectan al crecimiento y llevan a una composición corporal alterada, con disminución de masa muscular, masa grasa y densidad ósea. Entre estos factores, la principal causa de malnutrición es la ingesta inapropiada de nutrientes debido a la disfagia orofaríngea.

La capacidad de alimentarse por uno mismo requiere un desarrollo neurológico adecuado: es necesario coordinar los movimientos de succión, masticación y deglución con los movimientos respiratorios, se precisa un control del esqueleto axial y debe existir un movimiento de brazos y manos intencionado. Las lesiones neurológicas importantes afectan de manera profunda la capacidad de alimentarse, por lo que muchos de estos niños

son totalmente dependientes de un cuidador para alimentarse, y en muchas ocasiones la tarea de alimentarlos puede ser complicada y consumir una gran cantidad de tiempo.

Estos problemas, por lo general, no se manifiestan en los primeros meses de vida, en los que la succión es dependiente de reflejos del tronco cerebral intactos, sino en el momento de introducir alimentación semisólida y sólida, cuyo manejo en la boca precisa de esquemas motores complejos de origen cerebral.

Por tanto, la vigilancia nutricional debe formar parte del cuidado integral de estos pacientes, porque una intervención adecuada no solo mejora el estado de nutrición y desarrollo de estos niños, sino que también van a disminuir de forma considerable las comorbilidades asociadas.

Valoración del estado nutricional

En los niños con afectación neurológica, el peso y la talla para la edad son menores que los de la población de referencia sin patología, y estas diferencias se acentúan con la edad. Otros indicadores del estado nutricional, como los pliegues cutáneos y el perímetro braquial, también están alterados. A estas dificultades en la valoración nutricional de estos niños hay que añadir que las enfermedades neurológicas pueden afectar al crecimiento incluso en ausencia de desnutrición, y en muchos casos presentan una alteración en la distribución de la grasa corporal.

A pesar de las dificultades expuestas, la mejor forma de prevenir los trastornos nutricionales en estos pacientes es la evaluación periódica de su estado nutricional. Esta valoración sistemática incluye una anamnesis adecuada, una exploración clínica y antropométrica y en ocasiones pruebas complementarias.

Anamnesis

Se debe recoger el grado de afectación motora y la actividad física diaria. Debemos valorar la actitud frente a las comidas, quién se encarga de alimentar al niño, ver si precisa modificaciones de postura para la alimentación o modificaciones de la textura de los alimentos. Si es posible, es útil presenciar una de las comidas o ver algún vídeo que traigan los cuidadores. Se debe recoger también el tiempo que se dedica a las comidas y la existencia de posibles problemas de deglución (tos con las comidas, atragantamientos...). Es importante conocer la evolución de las curvas de desarrollo, al menos del peso y talla, para ver si se ha detenido y cuándo ha ocurrido. Deben tenerse en cuenta también comorbilidades asociadas, en especial las que hacen referencia al aparato digestivo (vómitos, estreñimiento) y medicaciones que puedan afectar al apetito o a la salud ósea, como algunos anticonvulsivantes.

La anamnesis debe incluir una ***encuesta dietética***. Se puede realizar una estimación calórica rápida con los alimentos ingeridos durante un día habitual del paciente. Más exacto es realizar una encuesta dietética de tres días, que permitirá conocer la distribución de nutrientes, el aporte calórico y el volumen que recibe a diario.

Exploración clínica y antropométrica

Valoraremos el estado general, la presencia de contracturas o deformidades y la afectación motora y mental. Desde el punto de vista nutricional, una exploración

TABLA I. Medición de segmentos corporales.

Segmento corporal	Medición	Fórmula para estimar la talla (T) (cm)	Desviación estándar de la estimación (cm)
Longitud de tibia (LT)	Distancia desde borde superior-medial de la tibia hasta el borde inferior del maleolo medial	T= (3,26 × LT) + 30,8	1,4
Longitud de brazo (LB)	Distancia desde el acromion a la cabeza del radio	T= (4,35 × LB) + 21,8	1,7
Altura talón-rodilla (AR)	Distancia desde el talón hasta la superficie anterior del muslo sobre cóndilos femorales. Instrumental específico	T= (2,69 × AR) + 24,2	1,1

correcta se debe realizar con el paciente desnudo o en ropa interior, para valorar la constitución y si existe algún signo carencial. La desnutrición se mostrará como adelgazamiento de extremidades y glúteos y piel laxa, con fusión del panículo adiposo y de la masa muscular.

Antropometría

En cada visita es recomendable recoger peso, talla, perímetro craneal (hasta los 2-3 años), perímetro braquial y pliegues cutáneos. Se recomienda controlar a estos niños cada seis meses si están estables, o con más frecuencia si son menores de dos años o existe algún problema.

Si el niño no se puede mantener de pie, el **peso** se puede obtener pesándolo en una báscula para sillas de ruedas o bien pesándolo a brazos del cuidador y descontando luego el peso de este.

Respecto a la **talla**, antes de los dos años se obtiene la longitud en decúbito supino sobre una tabla de medición calibrada. Después de la edad de dos años, los niños que se pueden mantener de pie se medirán con un estadiómetro, mientras que los que no se mantienen se puede obtener la talla en decúbito. En muchos casos, la obtención de medidas adecuadas de altura es un desafío debido a las contracturas y la escoliosis, por lo que en algunos casos es necesario considerar medir segmentos corporales, tales como la longitud de la tibia, la longitud del brazo y la altura de la rodilla. Estas medidas se ha visto que son reproducibles y útiles en la clínica, y nos pueden servir para monitorizar el crecimiento lineal. También existen varias fórmulas para estimar la talla a partir de los segmentos corporales, que pueden ser útiles en los niños en los que no la podemos obtener de forma directa (Tabla I).

El peso y la talla por sí solos no son suficientes para valorar de forma adecuada el estado nutricional. Por ello, debemos recoger también la medición del **perímetro braquial** y **pliegues cutáneos**. Los pliegues nos pueden servir para estimar la cantidad

de grasa, aunque hay que tener precaución al valorarlos, ya que estos niños tienden a almacenar más grasa de forma central, por lo que los pliegues pueden infravalorar sus depósitos grasos. La presencia de perímetro braquial o pliegue tricipital inferiores al percentil 10 para la edad y sexo nos debe alertar sobre una posible desnutrición.

Una vez recogidas las medidas antropométricas, debemos compararlas con **patrones de referencia** y calcular los percentiles o *Z-score* para su edad y sexo. Existen gráficas específicas para algunas patologías, como PC. Sin embargo, estas gráficas están realizadas con niños de diferente gravedad, algunos con malnutrición, por lo que no deben de ser consideradas el patrón ideal de cómo deben crecer estos niños. En este sentido, el reciente documento de consenso de la ESPGHAN sobre el seguimiento nutricional de niños con patología neurológica recomienda utilizar patrones de referencia de niños sanos, como los patrones de la OMS. Deberemos prestar atención a la evolución de cada niño, y a que siga su carril de crecimiento a lo largo del seguimiento.

Parámetros de laboratorio

No existe ningún marcador que por sí mismo pueda identificar un estado de desnutrición con una buena sensibilidad y especificidad. A nivel bioquímico, a pesar del compromiso calórico que con frecuencia sufren, los niveles de albúmina y de prealbúmina generalmente son normales. Estos niños con frecuencia tienen baja ingesta de minerales, lo que puede conducir a déficits de micronutrientes. Por tanto, es recomendable evaluar de forma anual el perfil férrico, zinc, vitamina B_{12}, ácido fólico y el metabolismo fosfocálcico (calcio, fósforo, PTH, 25OH-vitamina D). En niños con tratamiento antiepiléptico podemos valorar la carnitina, que en ocasiones está disminuida. Los niveles séricos de minerales no reflejan de forma correcta la ingesta, ya que se mantienen normales a pesar de ingestas bajas, al estar regulados por la homeostasis.

Requerimientos nutricionales

Es difícil establecer los **requerimientos calóricos** de estos pacientes, ya que no hay recomendaciones específicas. En muchas ocasiones, presentan menos necesidades energéticas que los niños sanos, debido a la inmovilidad e hipotonía. Sin embargo, en algunas ocasiones pueden tener un aumento de requerimientos, por ejemplo, niños con movimientos anómalos continuos o con hipertonía importante. Se han publicado ecuaciones específicas para calcular los requerimientos energéticos en niños con PC, que tienen en cuenta el grado de afectación motora. Sin embargo, faltan estudios para recomendarlas. La ESPGHAN recomienda utilizar fórmulas para niños sanos, teniendo en cuenta que pueden sobreestimar las necesidades calóricas. A efectos prácticos, estos cálculos se tomarán como punto de partida, y es el seguimiento evolutivo del paciente lo que nos hará ir modificando los aportes.

Requerimientos proteicos: no hay evidencia para sugerir que las necesidades proteicas sean diferentes a las de niños sanos. Por tanto, usaremos como referencia las DRI (*Dietary Reference Intakes*), teniendo en cuenta que deberemos aumentar el aporte proteico en casos de desnutrición severa o si existen úlceras de decúbito.

En relación a los **micronutrientes**, se recomienda utilizar como referencia las DRI para niños sanos. Se ha observado en niños con afectación neurológica una baja

ingesta de micronutrientes, especialmente de hierro, fólico, calcio y vitaminas C, D y E, por lo que se monitorizarán y si es necesario recibirán suplementación.

Debemos prestar atención al estado de **hidratación**. La disfagia orofaríngea, el babeo y la falta de capacidad de comunicar la sensación de sed son factores de riesgo de deshidratación, por lo que debemos realizar un seguimiento regular. Además, puede agravar otros problemas, como el estreñimiento.

Soporte nutricional

Cuando a lo largo del seguimiento de estos niños se detecta que comienzan a deteriorar su estado de nutrición, se debe planificar un soporte nutricional progresivo. Las recomendaciones dietéticas de niños sanos proporcionan un punto de partida útil, pero se necesita realizar una evaluación periódica individualizada. La forma más sencilla es monitorizar la evolución de la antropometría en respuesta a la intervención nutricional.

Inicialmente, si la vía oral es segura, se pueden utilizar métodos sencillos como medidas posturales y cubiertos y utensilios adaptados. Es útil la participación de logopedas especializados en este ámbito. También se puede modificar la textura de los alimentos para reducir el riesgo de aspiración mediante espesantes, o triturar los alimentos para reducir la necesidad de masticación y disminuir la fatiga y duración de la comida. Una de las primeras medidas que instauraremos será aumentar el aporte calórico mediante **enriquecimiento de la dieta:** añadir aceite de oliva, frutos secos, quesitos...; elaborar batidos conteniendo frutas naturales, frutos secos, galletas y yogur; añadir a la pasta frutos secos en polvo, salsa bechamel, queso rallado, etc.; rebozar con huevo y pan rallado las carnes y pescados; croquetas de elaboración casera, etc.

Si el estado nutricional no mejora, se planteará la suplementación de la dieta con productos específicos, bien módulos o fórmulas poliméricas normo o hipercalóricas, preferiblemente con fibra.

Cuando la ingesta oral es insuficiente o no es segura, debe plantearse el inicio de una nutrición enteral (NE) invasiva. Debe considerarse en niños con alteración de la deglución severa, cuando los tiempos empleados en la alimentación son muy prolongados y en casos en los que no se consiga un aporte de calorías y de nutrientes suficiente por vía oral para conseguir un crecimiento, ganancia de peso e hidratación adecuados.

El uso de sondas nasogástricas debe reservarse para periodos cortos de NE, por lo que no se suelen utilizar. Debido a que en estos pacientes la NE invasiva es esperable que se prolongue durante mucho tiempo, de entrada, se suele plantear la implantación de una gastrostomía, que suele realizarse por técnica percutánea. En algunos casos de sospecha de reflujo gastroesofágico, debemos valorar la realización de pruebas complementarias para objetivarlo, y en estos casos puede ser necesario realizar la gastrostomía quirúrgica asociando una técnica antirreflujo en el mismo procedimiento. El soporte nutricional mediante gastrostomía es efectivo para revertir la desnutrición y para mantener un estado nutricional adecuado, y se ha asociado a una mejora en la calidad de vida de los niños y de sus cuidadores.

El **modo de infusión** dependerá del estado del niño y su tolerancia. Se pueden administrar tomas fraccionadas en bolos o de forma continua, o bien tomas fraccionadas durante el día y una infusión continua nocturna.

Respecto a la **elección de la fórmula**, en niños menores de un año con buen estado nutricional se prefiere una fórmula para lactantes normal, mientras que si presentan desnutrición se elegirá una fórmula hipercalórica para lactantes. En niños mayores de un año, se utiliza una fórmula polimérica pediátrica normocalórica (1 kcal/ml), preferiblemente con fibra. En niños con requerimientos aumentados, o que no toleran bien el volumen necesario, se puede usar una fórmula hipercalórica (1,5 kcal/ml), con una cuidadosa monitorización del estado de hidratación. En ocasiones debemos emplear dietas semielementales o elementales para facilitar el vaciamiento gástrico. En niños con gastrostomía se ha documentado mejora del vaciamiento gástrico y de los episodios de reflujo si la fórmula utilizada es a base de seroproteínas en el 50% respecto a las de 100% caseína, además de mejorar las náuseas y los episodios de arcadas. Por la gastrostomía se pueden usar dietas trituradas o fórmulas poliméricas completas, mientras que por sonda solo se utilizarán fórmulas poliméricas.

PROBLEMAS ASOCIADOS EN NIÑOS CON ENFERMEDAD NEUROLÓGICA

Disfagia orofaríngea (DOF)

Se define como disfagia las alteraciones en la deglución de alimentos en una o más de sus tres fases (oral, faríngea y/o esofágica). Puede afectar en diferentes grados, llegando incluso a la incapacidad total de alimentación por vía oral, teniendo que recurrir a vías alternativas para una adecuada nutrición. La prevalencia puede llegar al 90% en niños con PC y/o trastornos del desarrollo, y se relaciona con la gravedad de la discapacidad. La ESPGHAN recomienda valorar siempre la disfagia en niños con discapacidad neurológica, incluso en ausencia de signos o síntomas claros. Las complicaciones de la disfagia pueden ser el retraso del crecimiento, infecciones respiratorias de repetición, desnutrición, trastornos inmunológicos, enfermedades crónicas e incluso la muerte.

La ***deglución*** tiene dos características fundamentales: la eficacia de la deglución, es decir, la posibilidad de ingerir los nutrientes y el agua necesarios para una correcta nutrición e hidratación, y la seguridad de la deglución, que permite el aislamiento de la vía aérea durante la ingesta. Es un proceso complejo que requiere la coordinación de los nervios craneales trigémino (V), facial (VII), glosofaríngeo (IX), vago (X), espinal (XI) e hipogloso (XII), del tronco cerebral, de la corteza cerebral y de 26 músculos de la boca, faringe y esófago. Cualquier anomalía que afecte a estas estructuras puede repercutir en la capacidad de deglutir.

La deglución normal se divide en ***cuatro grandes fases:***

1. *Fase oral preparatoria:* está bajo control voluntario y su objetivo es la masticación y la formación del bolo.
2. *Fase oral:* es también voluntaria y se caracteriza por la propulsión del bolo por acción de la lengua.
3. *Fase faríngea:* es involuntaria y da lugar al reflejo deglutorio, caracterizado por el cierre de la nasofaringe y de la vía respiratoria (elevación y desplazamiento del hioides, descenso de la epiglotis y cierre de cuerdas vocales), apertura del esfínter esofágico superior y la contracción de los músculos constrictores faríngeos.

4. *Fase esofágica:* se inicia con la apertura del esfínter esofágico superior seguido de la peristalsis esofágica.

Los niños con lesiones cerebrales y/o PC suelen tener dificultad para controlar la lengua y para manipular el bolo alimenticio, y presentan problemas para mover la comida desde la boca hasta la faringe, retrasando el acto de tragar en la faringe. Un retraso o falta del inicio de la deglución incrementarán el riesgo de aspiración por desprotección de las vías respiratorias. La mayoría de estos pacientes presentan algún grado de disfagia, siendo la orofaríngea la más frecuente.

Existen unos signos y síntomas de alarma. Hay que sospechar disfagia si nos encontramos ante pacientes con discapacidad neurológica o pacientes de riesgo que presentan babeo excesivo, problemas al masticar, expulsión de comida de la cavidad oral, exceso de duración de las comidas (más de 45 minutos), signos de distrés respiratorio, tos, rubefacción facial o estornudos durante la alimentación. También si existe historia clínica recurrente de infecciones respiratorias.

Las ***consecuencias*** de los trastornos deglutorios pueden ser diversas y pueden afectar la salud: desnutrición, por la incapacidad de poder ingerir la cantidad de alimento adecuado a la edad, deshidratación por la incapacidad de ingerir líquidos adecuadamente, problemas respiratorios de repetición o enfermedades pulmonares crónicas, debido a aspiraciones por alteración en la deglución.

Diagnóstico

Se debe sospechar DOF en todos los pacientes con PC o discapacidad neurológica grave, incluso en los que no presenten signos o síntomas claros.

Para el diagnóstico de la DOF se dispone de varios métodos que se detallarán a continuación.

Observación de la ingesta

En pediatría es muy útil ver comer al niño, es una herramienta que puede proporcionar mucha información y fácil de realizar en la misma consulta. Permite sospechar si existen alteraciones en la deglución. La evaluación visual directa de la ingesta debe realizarse, a poder ser, por logopedas o por profesionales experimentados en la evaluación de la función orofaríngea (médicos, enfermeras o dietistas).

Evaluación de la deglución. MECV-V

El método de exploración clínica volumen-viscosidad (MECV-V) constituye un sistema clínico que permite identificar de forma precoz a los pacientes con DOF. Es un método desarrollado en adultos; en niños con discapacidad puede ser complicado realizarlo, por lo que se prefiere una buena observación de la ingesta y el apoyo de métodos diagnósticos como la videofluoroscopia y/o fibroendoscopia de la deglución.

Consiste en administrar al paciente tres volúmenes crecientes (5-10-20 ml en adultos, en pediatría es aconsejable adaptar el volumen según edad), en texturas néctar, *pudding* y líquido, comprobando si aparecen signos de alteración de la seguridad en la fase faríngea y de la eficacia en las fases tanto oral como faríngea. Se considera positivo si aparecen tos, cambio de voz o desaturación durante la realización del test.

Fibroendoscopia de la deglución

Permite obtener una visión directa de la faringolaringe durante el proceso deglutorio al introducir un fibroscopio flexible a través de una fosa nasal hasta llegar al cavum. Se valoran las degluciones secas sin alimentos y con diferentes texturas y volúmenes crecientes, permitiendo detectar aspiraciones sintomáticas y silentes, así como la capacidad del individuo para liberar los posibles residuos de la vía respiratoria. Sin embargo, no permite la exploración de la fase oral y puede ser una técnica algo molesta en algunos niños.

Videofluoroscopia (VFC)

Es el patrón de oro para el estudio de la DOF. La guía ESPGHAN recomienda su realización ante la sospecha de DOF en pacientes con afectación neurológica grave.

Es una técnica radiológica dinámica en la que se obtienen secuencias de perfil lateral mientras el paciente ingiere un contraste con distintos volúmenes y tres viscosidades diferentes (néctar, líquido y *pudding*). Su objetivo es evaluar la seguridad y eficacia de la deglución caracterizando las alteraciones, así como evaluar la eficacia de los tratamientos y cuantificar el reflejo deglutorio y las aspiraciones silentes.

La VFC también sirve para evaluar otros parámetros que se relacionan con la disfagia, como la mala oclusión labial, la formación inadecuada de bolo, los residuos en la cavidad oral o en el vestíbulo laríngeo y el retraso en el cierre de la laringe con la deglución. En función de la gravedad de las alteraciones de eficacia y/o seguridad de cada paciente, se darán unas recomendaciones, además del apoyo rehabilitador.

Tratamiento de la DOF

El objetivo del tratamiento consiste en mantener una correcta nutrición y evitar las complicaciones respiratorias, mediante la modificación del tiempo, postura, consistencia y contenido alimenticio, para proporcionar una alimentación segura y limitar complicaciones como la aspiración.

Se establecen unas estrategias de tratamiento basadas en modificaciones de la viscosidad y volumen del bolo, en el tratamiento rehabilitador y, si la vía oral está contraindicada, la colocación de gastrostomía.

En función de los resultados obtenidos en la aplicación de los test diagnósticos, se aplicarán unas estrategias u otras. En caso de alteraciones leves de la eficacia, pero con seguridad conservada, se puede mantener una dieta libre en el paciente. Si la eficacia está moderadamente comprometida, habrá que disminuir el volumen del bolo alimenticio y aumentar su viscosidad. Si las alteraciones son más severas, además de modificar el bolo alimenticio será preciso aplicar estrategias rehabilitadoras con maniobras modificadoras de la postura deglutoria e incrementar la sensibilidad oral. Finalmente, en casos graves de disfagia donde no es segura la vía oral, será preciso valorar la realización de una gastrostomía.

La terapia logopédica constituye uno de los pilares del tratamiento ofrecido a estos niños. Las terapias tienen como objetivo mejorar el funcionamiento individual y combinado de los labios, mejillas, lengua y estructuras faríngeas. Las intervenciones han demostrado mejoras en el tiempo y capacidad de alimentación.

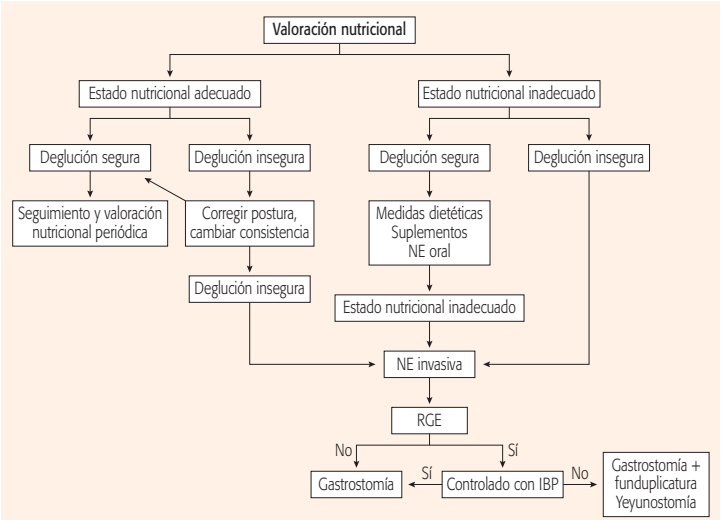


FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico y terapéutico para el seguimiento nutricional de los pacientes pediátricos con enfermedad neurológica. *(Modificado de: Guía ESPGHAN).*

Los estudios destacan la necesidad de detección de la DOF en todos los niños con discapacidad neurológica, incluidos en aquellos leves, para mejorar el crecimiento, el estado nutricional y la salud respiratoria.

Reflujo gastroesofágico (RGE)

El RGE es frecuente en pacientes con trastornos neurológicos, hasta un 70% en algunos estudios. Se atribuye a múltiples causas, como la alteración de la motilidad esofágica, asociada con frecuencia a retraso en el vaciamiento gástrico. Por otro lado, el estreñimiento, la espasticidad, las convulsiones o la escoliosis pueden incrementar la presión intraabdominal contribuyendo al mismo. Si el grado de discapacidad física implica largos periodos en posición supina se puede ver alterado también el aclaramiento esofágico.

Clínica: en estos niños el diagnóstico de RGE puede ser complicado, precisando un alto índice de sospecha. Los pacientes pueden no expresar síntomas clásicos como la acidez. Hay que prestar atención a los vómitos, dolor, irritabilidad injustificada, rechazo de la alimentación, hipersalivación o distonías del cuello y cara. En ocasiones la clínica puede confundirse con otras patologías, como convulsiones refractarias.

Otras patologías como la malnutrición, asma, tos crónica o infecciones respiratorias de repetición pueden ser consecuencia de un RGE no diagnosticado.

Diagnóstico: existen diversos estudios para la confirmación diagnóstica. La endoscopia digestiva alta con toma de biopsias en esófago es el método de elección para

diagnosticar la afectación esofágica. Por otro lado, la pHmetría esofágica combinada con la impedanciometría intraluminal multicanal esofágica puede medir el pH y detectar episodios de reflujo ácido, débilmente ácido y no ácido; pueden ser necesarias para su diagnóstico correcto. La gammagrafía puede ayudar en el diagnóstico de la aspiración pulmonar.

El tratamiento puede ser similar al de los niños sin lesión neurológica, aunque se obtienen peores resultados. El tratamiento consiste en cambios en el estilo de vida, tratamiento farmacológico y tratamiento quirúrgico. El uso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) han demostrado ser más eficaces que los anti-H2. Un ensayo de IBP con cuidadoso seguimiento clínico es un manejo aceptable en este grupo de niños. Los IBP son superiores a los anti-H2 para la curación de esofagitis erosiva y alivio de los síntomas, aunque no influyen en el volumen del reflujo, el número de episodios de reflujo y la extensión proximal del mismo. Por tanto, algunos síntomas, como el vómito, generalmente persisten a pesar de la terapia con IBP.

Hay que tener cuidado con los efectos secundarios, especialmente en tratamientos prolongados, incluidas las infecciones pulmonares, digestivas y malabsorción de micronutrientes.

El empleo de procinéticos está en desuso; dada su poca eficacia y efectos secundarios no se recomienda su uso rutinario, considerándolo en casos de reflujo incontrolado. El baclofeno a dosis de 0,7 mg/kg/día ha demostrado disminuir la frecuencia de los vómitos y el número total de reflujos ácidos.

En los cambios del estilo de vida hay pocos estudios hasta el momento. Se ha estudiado el efecto de la pectina como espesante, disminuyendo el índice de reflujo y los episodios de vómitos con dietas altas en pectina. Otros estudios orientan hacia una mejora del RGE con dietas hipercalóricas y un aumento del IMC. También se ha documentado mejoría en el vaciamiento gástrico con fórmulas de seroproteínas.

Hay que tener en cuenta que los niños con discapacidad neurológica grave pueden no informar de los síntomas como dolor o acidez estomacal y no presentar signos como la regurgitación o la disfagia. En estos casos, solo las pruebas de diagnóstico servirán para monitorizar la respuesta del RGE al tratamiento. Esta reevaluación periódica es recomendada especialmente en casos de tratamientos prolongados. Si el tratamiento médico fracasa o si existen complicaciones graves del RGE, es preciso recurrir a la cirugía: la funduplicatura de Nissen es la más utilizada. Esta técnica consigue la mejoría de los síntomas en un 80% de pacientes, aunque tiene una morbilidad de hasta un 50% de casos, así como recurrencias de la sintomatología o aparición de nuevos síntomas hasta en un 40% de los casos (dumping, distensión abdominal, etc.).

En pacientes con PC, el beneficio potencial de la funduplicatura debe sopesarse contra el riesgo de posibles complicaciones posquirúrgicas, recomendándose que sea considerada en casos refractarios. Respecto a otras posibilidades quirúrgicas, se recomienda restringir la indicación de la desconexión esofagogástrica total y esofago-yeyunostomía, como alternativa de la clásica cirugía antirreflujo, en casos muy seleccionados.

Estreñimiento

Es un problema frecuente en niños con PC, y generalmente presenta una menor respuesta a los tratamientos conservadores habituales. Se puede asociar a otras alteraciones digestivas como vómitos, saciedad precoz, hemorroides, fisuras anales, desnutrición y dolor abdominal crónico. También puede producir cambios en el apetito, alteraciones del estado de ánimo o infecciones del tracto urinario.

Son múltiples causas las que facilitan el estreñimiento en estos pacientes, como la alteración de la motilidad intestinal. La etiología depende de varios factores que pueden estar presentes e interrelacionados entre sí, como pueden ser la limitada o nula actividad física, la escasa ingesta de agua, la hipomotilidad intestinal, algunos medicamentos anticonvulsivantes, la presencia de fisuras anales y la defecación dolorosa, así como otros trastornos asociados, como deformidades óseas, convulsiones refractarias, desnutrición y trastornos hidroelectrolíticos.

El estreñimiento puede diagnosticarse con una historia clínica detallada y un tacto digital perineal y si es necesario rectal. El tacto digital debe realizarse al menos una vez al evaluar el estreñimiento en niños para conocer el tono, reflejo anal, tamaño del recto, presencia de heces y sus características. Si es preciso puede ser útil la radiografía abdominal o el tránsito colónico.

Tratamiento: debe establecerse un tratamiento individualizado para cada paciente; el tratamiento es similar al de un niño sano. En una primera fase habría que desimpactar las heces retenidas, y en una segunda tratar de modificar la dieta (mayor ingesta de fibra e ingesta adecuada de líquidos), curar lesiones anales y emplear laxantes si son necesarios. Para la desimpactación se pueden utilizar enemas durante tres días consecutivos o laxantes por vía oral como el polietilenglicol (PEG) hasta que el niño realice deposiciones líquidas y claras, este último siempre que el paciente no presente disfagia. En el tratamiento de mantenimiento pueden utilizarse laxantes osmóticos como el PEG, con buenos resultados.

Problemas dentales

La PC se asocia a problemas dentales como bruxismo, sialorrea, gingivitis y caries dentales, debido al RGE, a la deficiente prevención y curación de la caries dental, así como a una mayor dificultad en el manejo odontológico de estos pacientes. La prevalencia de maloclusión es aproximadamente el triple que en la población en general, que puede explicarse por la adaptación postural craneocervical en estos pacientes.

Diarrea

En niños con PC pueden aparecer deposiciones diarreicas ante diversas circunstancias, como intolerancia a alimentos, malnutrición importante, efectos adversos a algunos fármacos, alteración de la flora intestinal, sobreutilización de laxantes o impactaciones fecales con deposiciones líquidas por rebosamiento.

Aparte de su tratamiento agudo asegurando ingesta de líquidos y electrolitos suficiente, debemos disminuir la fibra dietética insoluble y recomendar comidas frecuentes y en pequeñas cantidades. Se deben revisar los efectos adversos de los fármacos y valorar un posible sobrecrecimiento bacteriano.

En los pacientes que reciben nutrición por vía enteral, la diarrea es una complicación más frecuente y suele ser debida a errores en la administración o prescripción de la nutrición. Hay que valorar si existe una administración demasiado rápida o abundante (sin progresión al inicio), una elevada osmolaridad de la fórmula, contaminación bacteriana o una temperatura de la mezcla excesivamente baja.

Problemas de salud ósea

En pacientes con déficits neurológicos es muy frecuente encontrar problemas de salud ósea, ya que presentan diferentes factores que afectan negativamente a la densidad mineral ósea (DMO), como la escasa actividad física, la desnutrición, una baja exposición solar y el uso de medicaciones –como los anticonvulsionantes– que pueden alterar el metabolismo de la vitamina D. La baja mineralización ósea es un problema grave en estos pacientes, ya que predispone a padecer fracturas, lo que supone una clara afectación de la calidad de vida y un problema médico importante.

Las recomendaciones de la ESPGHAN proponen el uso de la densitometría ósea (DXA) para medir la DMO como parte de la evaluación nutricional de estos niños. Se recomienda realizarla a partir de los 8-10 años, y realizar controles sucesivos según los resultados iniciales. Es importante ajustar los resultados obtenidos en *Z-scores* para su edad, sexo y talla, ya que la DMO varía con la edad y sexo, y además se ve afectada por el tamaño corporal.

Respecto al tratamiento de la osteoporosis infantil, el principal objetivo es la prevención de las fracturas. Deberemos insistir en medidas preventivas para mejorar la salud ósea, como minimizar tratamientos osteotóxicos, aumentar la exposición solar y la actividad física, así como una adecuada nutrición, garantizando una apropiada ingesta de calcio, fósforo y vitamina D en la dieta. Una vez instaurada la osteoporosis, se han utilizado con éxito los bifosfonatos en pacientes con DMO baja y fracturas patológicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Clavé P, Arreola V, Velasco M, Quer M, Castellví JM, Almirall J, et al. Diagnosis and treatment of functional oropharyngeal dysphagia. Features of interest to the digestive surgeon. Cir Esp. 2007; 82(2): 62-76.
- González Jiménez D, Díaz Martin JJ, Bousoño García C, Jiménez Treviño S. Patología gastrointestinal en niños con parálisis cerebral infantil y otras discapacidades neurológicas. An Pediatr. 2010; 73(6): 361.e1-6.
- Kim JS, Han ZA, Song DH, Oh HM, Chung ME. Characteristics of dysphagia in children with cerebral palsy, related to gross motor function. Am J Phys Med Rehabil. 2013; 92(10): 912-9.
- Kuperminc MN, Gottrand F, Samson-Fang L, Arvedson J, Bell K, Craig GM, et al. Nutritional management of children with cerebral palsy: a practical guide. Eur J Clin Nutr. 2013; 67 (Suppl 2): 21-3.
- Manikam R, Perman JA. Pediatric feeding disorders. J Clin Gastroenterol. 2000; 30: 34-46.
- Marchand V, Motil KJ; NASPGHAN Committee on Nutrition. Nutrition support for neurologically impaired children: A clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 43: 123-35.
  En este artículo se describen las principales comorbilidades del niño con parálisis cerebral: la desnutrición, el retraso de crecimiento, la carencia de micronutrientes y la osteopenia, así como

su seguimiento. Consideran esencial la participación temprana de un equipo multidisciplinar para prevenir las complicaciones asociadas a los problemas de alimentación y de nutrición. Concluyen que la evaluación y el seguimiento integral de los niños con discapacidades graves deben estar garantizados por el riesgo de morbilidad y mortalidad relacionadas con la nutrición.

– Morgan AT, Dodrill P, Ward EC. Interventions for oropharyngeal dysphagia in children with neurological impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 17: 10.
Artículo de revisión que incluye ensayos controlados en niños con DOF y deterioro neurológico de las principales bases de datos, donde se analiza la efectividad de las intervenciones para la DOF en niños con deterioro neurológico. Se presentan los resultados de los estudios individuales según la mejora en el mecanismo de la deglución, la presencia de sobreinfecciones respiratorias, adaptación de dietas y mejora en el crecimiento.

– Nutrición clínica update: enfermedades neurológicas. Nutr Hosp. 2014; 29 (Supl. 2): 1-66.

– Nutrition in neurologically impaired children. Paediatr Child Health. 2009; 14: 395-401.

– Romano C, van Wynckel M, Hulst J, Broekaert I, Bronsky J, Dall´Oglio L, et al. ESPGHAN Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children with Neurological Impairment. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 65: 242-64.
La ESPGHAN desarrolla una guía clínica basada en la evidencia, con recomendaciones sobre el seguimiento y tratamiento de los problemas nutricionales y digestivos de los niños con enfermedades neurológicas.

Nutrición en el paciente crítico 64

J. Blasco Alonso, A. Moreno Álvarez

INTRODUCCIÓN

El concepto "paciente crítico" se usa para pacientes con patología aguda lo suficientemente grave como para requerir vigilancia y tratamiento intensivos. Incluye múltiples patologías de diversas etiologías, compartiendo la mayoría de ellas las consecuencias metabólicas de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Se ha demostrado la correlación entre estas alteraciones metabólicas y la gravedad, complicaciones y mortalidad, pero no está clara su fisiopatología o si es causa o consecuencia.

Las necesidades nutricionales del niño crítico pueden ser diferentes de las de los adultos, tanto a nivel de metabolismo basal como de crecimiento, comorbilidades, reservas energéticas previamente existentes, especialmente en lactantes. El niño está sometido a un continuo crecimiento físico y desarrollo cognitivo que hacen necesario un soporte nutricional adecuado y precoz, ya que durante la infancia incluso periodos cortos de déficit nutricional pueden dar lugar a una impronta metabólica de riesgo y/o a pérdidas neurocognitivas permanentes.

La malnutrición es prevalente en el paciente hospitalizado en unidades de cuidados intensivos pediátricos. Diversas series de niños críticamente enfermos establecen que un 25-70% presentan desnutrición, incrementando la morbilidad (riesgo de infecciones y otras complicaciones), la mortalidad, la duración de la estancia y el coste sanitario.

FISIOPATOLOGÍA DEL METABOLISMO DEL PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO

La enfermedad crítica conlleva un hipercatabolismo como característica metabólica fundamental, pese a que el mecanismo y las alteraciones exactas no son bien conocidas. El metabolismo pasa de una función estructural de "crecimiento" a una situación de "soporte" para la producción de proteínas de fase aguda, enzimas y glucosa, para intentar la recuperación.

Las citocinas liberadas durante un proceso agudo estimulan la secreción de hormonas contrarreguladoras, y favorecen la aparición de resistencia a la insulina e incremento de la hormona de crecimiento, todo ello dando lugar a catabolismo de glucosa, lípidos y proteínas endógenas, con el objetivo de proporcionar sustrato y energía necesarios. Por ello, se observa hiperglucemia, producción de cuerpos cetónicos y catabolismo de proteínas estructurales. Todo el proceso requiere energía, pero la intensidad y duración de esta respuesta es muy variable y depende de múltiples factores: origen del daño e integridad del resto de órganos, reserva endógena (se debe tener presente que la malnutrición persistente y la situación inflamatoria crónica son situaciones que disminuyen las reservas endógenas) y cantidad y vía de aporte de nutrientes.

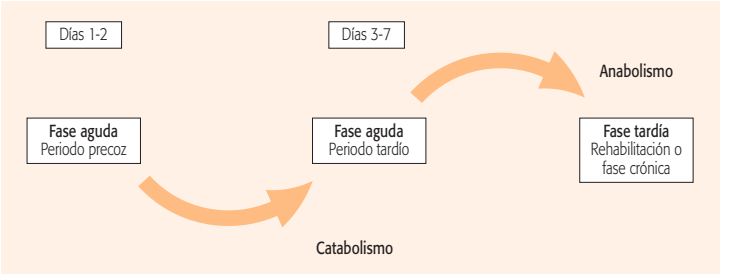


FIGURA 1. Descripción de las fases aguda y tardía tras la situación de estrés. *(Tomado de: Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr. 2019; 38: 48-79).*

En el niño en situación crítica, desde un punto de vista endocrino-metabólico, se pueden distinguir claramente tres fases evolutivas:

- **Fase aguda:** comienza inmediatamente tras el acontecimiento que requiere el recurso a medios de terapia intensiva. Puede durar entre horas y días. Durante esta fase se produce una activación del eje hipotálamo-hipofisario con liberación de adrenalina, cortisol y un aumento de la actividad del tiroides, con inactivación periférica de la hormona T3. Esta respuesta neuroendocrina activa el catabolismo, produciéndose el consumo de las escasas reservas de glucógeno, la liberación de ácidos grasos y la liberación muscular de aminoácidos para garantizar la homeostasis energética. La liberación de citocinas proinflamatorias activa los neutrófilos, monocitos y linfocitos. Las citocinas liberadas en esta cascada inflamatoria, potenciadas por la respuesta neuroendocrina, van a poner a disposición del organismo otra fuente de energía habitualmente marginal en el metabolismo energético, la autofagia. La autofagia es un mecanismo regulador de la célula que le permite deshacerse de componentes, innecesarios o dañados, degradándolos ordenadamente, permitiendo su reciclaje y la obtención de energía. En situaciones críticas, la autofagia es una respuesta adaptativa al estrés que permite la supervivencia de las células o su muerte ordenada.
- **Fase estable:** es la fase de transición entre la fase aguda y la de recuperación. La homeostasis aún no se ha recuperado pero los órganos y sistemas comienzan a funcionar más eficazmente y disminuye la respuesta inflamatoria. Los factores neuroendocrinos tienden a normalizarse. Puede durar días o semanas.
- **Fase de recuperación:** esta fase implica la normalización de las alteraciones neuroendocrinas, inmunes y metabólicas, y apoyo mínimo o nulo a los órganos vitales. Puede durar semanas o meses.

La energía disponible por el paciente en estado crítico procede de dos fuentes, una interna procedente del catabolismo y la autofagia, y una externa procedente del soporte nutricional.

La autofagia, típica de la primera fase de la enfermedad crítica, es inhibida por el soporte nutricional. El aporte calórico externo precoz disminuye la génesis energética

secundaria a la autofagia y dificulta la curación celular mediante la eliminación de estructuras dañadas, favoreciendo la insuficiencia de órganos y tejidos y aumentando la mortalidad. Es más, el soporte nutricional calórico en esta primera fase no disminuye el catabolismo energético ni disminuye la pérdida de masa muscular.

En la fase de estabilización disminuye significativamente la autofagia y aumenta el catabolismo energético, acrecentándose la pérdida de masa muscular tanto por el catabolismo proteico como por la inmovilización. La administración de nutrientes calóricos en la fase aguda previa no ayuda a disminuir dicho catabolismo ni la pérdida de masa muscular.

Es al final de la fase de estabilización y en la fase de recuperación cuando el soporte nutricional calórico adquiere capital importancia para minimizar la desnutrición y la morbilidad asociada.

VALORACIÓN NUTRICIONAL

La evaluación nutricional es uno de los pilares fundamentales para la actuación posterior sobre los diversos padecimientos del paciente crítico. Podría considerarse el primer eslabón del tratamiento nutricional. Su principal objetivo es identificar aquellos pacientes en peligro de desarrollar desnutrición, que pueden beneficiarse de un tratamiento nutricional. Dada la elevada prevalencia, tanto de desnutrición como de obesidad entre los pacientes pediátricos ingresados en UCIP, se recomienda realizar un cribado y valoración nutricional a su ingreso y de forma periódica durante su estancia. La valoración nutricional en el paciente crítico tiene como objetivos teóricos evaluar, de forma específica, los riesgos de mortalidad y morbilidad de la malnutrición, identificar y separar de forma individualizada sus causas y consecuencias y analizar el grupo de enfermos con mayores posibilidades de beneficiarse del soporte nutricional.

Los siguientes grupos de pacientes de mayor riesgo nutricional precisan una monitorización más estrecha:

- Pacientes que precisen ventilación mecánica (VM) durante > 7 días.
- Necesidad de incrementar el soporte ventilatorio o fallo en el destete del ventilador.
- Necesidad de relajantes musculares > 7 días.
- Trauma neurológico (traumatismo, hipoxia y/o isquemia) con evidencia de disautonomía.
- Pacientes oncológicos.
- Pacientes con desnutrición, sobrepeso u obesidad.
- Niños con una ganancia > 10% de su peso durante su estancia en la UCIP.
- Imposibilidad de cubrir los aportes teóricos estimados.
- Pacientes con estados de hipermetabolismo (estatus epiléptico, hipertermia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, etc.) o hipometabolismo (hipotermia, hipotiroidismo, coma barbitúrico, etc.).

La valoración nutricional debe incluir una exploración física dirigida hacia datos que indiquen déficits nutricionales, antropometría en el momento del ingreso (así como su evolución en meses previos) y determinación de marcadores bioquímicos. En caso de ingresos programados (p. ej., cirugías programadas), la realización de estas determinaciones debería ser sistemática previa a la intervención.

Las unidades que disponen de un equipo específico dedicado a la evaluación del estado nutricional y al seguimiento e implementación de la terapia nutricional obtienen mejores resultados en términos de morbimortalidad y de tiempo de estancia en UCI que aquellas unidades que no disponen de personal especialmente dedicado.

HERRAMIENTAS DE CRIBADO NUTRICIONAL

Tanto la ESPGHAN como la ASPEN recomiendan la realización de cribado del estado nutricional en los pacientes pediátricos hospitalizados, incluyendo a aquellos en las unidades de críticos.

El objetivo es detectar si existe desnutrición proteica o energética en el momento del ingreso y/o predecir si dicha desnutrición puede establecerse o empeorar durante el mismo. Estas herramientas deben ser fáciles de aplicar y comprender, fiables, de realización rápida y alcanzar adecuadas sensibilidad y especificidad. Algunas de ellas aconsejan además cuándo debe realizarse intervención nutricional. Existen varias herramientas o scores pediátricos publicados. Ni en el paciente estable hospitalizado en planta ni en el crítico existe consenso sobre cuál es la ideal, y frecuentemente este cribado no se lleva a cabo. Ninguna de ellas es específica para pacientes críticos, si bien podrían utilizarse como aproximación y seguimiento. El PYMS, STAMPS y STRONGKids fueron evaluados recientemente en 2.567 pacientes de varios centros europeos, concluyéndose que varían significativamente en su capacidad para identificar y clasificar el riesgo de desnutrición y que eran incapaces de detectar una proporción significativa de pacientes con antropometría alterada.

STRONGKids, aunque ha sido considerada en algunas revisiones como la más adecuada para pacientes hospitalizados en términos de rapidez, fiabilidad y practicidad, no tiene en cuenta la gravedad de la enfermedad, por lo que probablemente no sea la idónea para pacientes críticos.

Vermilyea y cols. aplicaron el SGNA a 150 niños de entre un mes y cinco años, concluyendo que había buena correlación de la clasificación con las medidas antropométricas, pero sin correlación con los marcadores bioquímicos, y que la estancia hospitalaria, disfunción orgánica y riesgo de mortalidad no se asociaban con SGNA.

Independientemente de usar una herramienta u otra, el *Z-score* del peso para la edad y el IMC (o peso para la altura en menores de dos años) se ha utilizado para clasificar a pacientes desnutridos u obesos. El IMC se ha relacionado con mayor tiempo de conexión a ventilación mecánica en pacientes críticos pediátricos, y podría ser útil para el cribado e identificación de pacientes con mayor riesgo de malos resultados en UCIP. Se precisan más estudios para diseñar una herramienta de cribado nutricional precisa para pacientes pediátricos críticos desnutridos o en riesgo de desnutrición. Esto ayudaría a la recanalización de recursos, intervención nutricional precoz y una monitorización más estrecha de aquellos pacientes con alto riesgo nutricional.

NECESIDADES NUTRICIONALES

Las necesidades energéticas de los pacientes ingresados en UCI son difícilmente protocolizables debido a la variedad de patologías de base que sufren y al patrón estrictamente individual de su evolución clínica. Sin embargo, sí existen unas líneas

básicas de actuación de demostrada eficacia a la hora de evaluar y establecer una estrategia nutricional.

El régimen para el paciente en estado crítico se fundamenta en una provisión adecuada de proteínas, calorías y resto de macro y micronutrientes, fundamental para prevenir la pérdida de masa corporal y suministrar el sustrato energético para lograr la tasa adecuada de síntesis proteica –necesaria para la cascada inflamatoria y la producción de inmunoglobulinas– y mejorar el balance nitrogenado, al tiempo que se produce la gluconeogénesis.

La enfermedad crítica aguda y su recuperación se caracterizan por un aumento del catabolismo y la renovación proteica. Esta alta renovación proteica hace que exista un flujo continuo de aminoácidos disponibles para la síntesis de nuevas proteínas. El proceso supone una migración de aminoácidos previamente estructurales hacia el hígado, intestino y demás tejidos implicados en la respuesta inflamatoria. Sin embargo, esta redistribución, como mecanismo fisiológico de adaptación al estrés, es insuficiente y limitado. Existe un predominio de la necesidad de síntesis proteica, tanto reactantes de fase aguda como inmunoglobulinas, frente a su degradación "fisiológica". Además, en situación de estrés, la demanda energética es atendida en mayor proporción por los aminoácidos endógenos, fundamentalmente los de cadena ramificada, valina, leucina e isoleucina, provenientes de la degradación de la proteína estructural, visceral y circulante. Cuando la situación de estrés es moderada o en fases iniciales, el empleo de aminoácidos como fuente energética se traduce en un incremento en la ureagénesis, determinado por la excreción de nitrógeno ureico en orina, reflejo del estado hipercatabólico, que en este momento sobrepasa la síntesis proteica hepática. Si el estado crítico avanza, la síntesis proteica disminuye, y con ella la depuración de los aminoácidos circulantes. En este momento, persiste el incremento en el catabolismo, concomitante con una reducción en la síntesis proteica, de modo que existe un creciente balance nitrogenado negativo. Gran parte del volumen de aminoácidos procedentes de la degradación proteica se utiliza para la síntesis de proteínas de fase aguda, necesarias para la función del sistema inmune, la cicatrización y el mantenimiento estructural de órganos vitales. Todo ello hace que la necesidad proteica para satisfacer las necesidades de síntesis sea mayor en el niño crítico que en el sano, y su déficit se traduce en pérdida de musculatura esquelética, visceral y proteínas circulantes, con la consecuente disfunción inmune. El aporte adecuado de aminoácidos supone una mejora en la síntesis proteica y, aunque el catabolismo no se suprime, el balance nitrogenado mejora, con tendencia al equilibrio.

En el paciente en estado crítico, se reduce la tasa máxima de oxidación de glucosa. Su aporte excesivo supone un aumento del gasto energético en reposo, una alteración del cociente respiratorio, aumento del consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono (CO_2), sin lograr un mejor balance de nitrógeno o mayor síntesis proteica, pero sí favoreciendo la acumulación de grasa en el hígado o esteatosis hepática. La elevada provisión de glucosa supone un estrés metabólico adicional. Ahora bien, en 2009, el grupo de investigación del estudio NICE-SUGAR demostró que mantener como objetivo glucemias de 180 mg/dl en los pacientes en estado crítico resulta en una mortalidad menor que cuando se mantienen entre 81 y 108 mg/dl, dado el

riesgo de presentar hipoglucemia, y, por tanto, no se recomiendan niveles de glucemia mucho menores de 180 mg/dl. El mismo grupo, en 2012, señaló que la presencia de hipoglucemia espontánea identifica a los pacientes con alto riesgo de mortalidad y constituye, por tanto, un indicador de patología grave. En base a todo ello, las recomendaciones actuales marcan como objetivo en el paciente crítico niveles de glucemia entre 144 y 180 mg/dl.

El metabolismo de los lípidos y de las lipoproteínas se modifica sustancialmente en el paciente en estado crítico. Existe mayor ritmo de oxidación de ácidos grasos, la actividad de la lipasa sensible a hormonas [*Hormone-Sensitive Lipase*, HSL, antes conocida como la hidrolasa de ésteres de colesterol (*Cholesteryl Ester Hydrolase*, CEH)] se incrementa en respuesta a las catecolaminas y a las citocinas inflamatorias, favoreciendo la movilización de la grasa almacenada en el tejido adiposo hacia el plasma. Estos ácidos grasos pueden llegar a constituir la primera fuente de energía en situación crítica. Los ácidos grasos son depurados por el hígado y reesterificados como triglicéridos. El niño generalmente posee reservas limitadas de grasa, por lo que es susceptible de desarrollar déficit de ácidos grasos esenciales ya en la primera semana de la enfermedad aguda si el suministro de lípidos no es adecuado.

La provisión de macronutrientes en exceso ante una demanda metabólica es perjudicial. En los pacientes críticamente enfermos, la nutrición enteral se asocia frecuentemente con subalimentación e intolerancia, mientras que la nutrición parenteral se ha asociado con mayor riesgo de complicaciones infecciosas y sobrealimentación. La sobrealimentación puede estar asociada con hipercapnia y síndrome de realimentación y puede ocurrir hasta en un 19% de los días de ventilación mecánica. Las dosis altas de ingesta de proteínas pueden conducir a azotemia, deshidratación hipertónica y acidosis metabólica. Las dosis altas de infusión de glucosa pueden provocar hiperglucemia, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática, aunque estas anomalías metabólicas pueden prevenirse en gran medida mediante el tratamiento con insulina que se dirige a la normoglucemia.

Por otra parte, la composición de la dieta también puede influir en el mantenimiento de un correcto equilibrio ácido-base en el paciente, aspecto primordial para el mantenimiento de la homeostasis. Aunque el organismo dispone de una serie de mecanismos de control ante los aportes variables de ácidos y bases, la dieta influye en este equilibrio. Los alimentos pueden ser caracterizados de acuerdo a su capacidad para generar ácidos y bases en el organismo. Por una parte, aquellos que contienen fósforo y proteínas liberarían precursores ácidos y los que contienen potasio, magnesio y calcio serían precursores de las bases. El intestino está implicado también en este proceso y las tasas de absorción intestinal variables condicionan el resultado final de ese aporte.

Insuficiencia respiratoria aguda

En situaciones de insuficiencia respiratoria aguda el soporte nutricional pretende cubrir las necesidades de estos pacientes y, además, debe modular la respuesta inflamatoria pulmonar, reduciendo su intensidad y duración, intentando disminuir los episodios de infecciones nosocomiales y de fracasos orgánicos. Debido a la importancia de las funciones de la glucosa, un 25% del aporte calórico debe hacerse en forma de este hidrato de carbono.

Los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) suelen presentar un alto catabolismo proteico, secundario al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Se recomiendan aportes proteicos de 1,4-2 g/kg/día. La relación calorías/nitrógeno decrece al aumentar la gravedad del paciente, quedando establecida en 80-110:1. En algunos estudios realizados en adultos, aminoácidos como la glutamina, la arginina, la carnitina y la taurina son condicionalmente indispensables. Las dietas enriquecidas en alguno de estos aminoácidos (inmunomoduladoras) pueden mejorar el pronóstico de los pacientes al reducir las complicaciones infecciosas, sin que existan estudios en la edad pediátrica.

Se recomienda que el 45-50% del aporte energético se cubra con grasas. Los lípidos tienen numerosas ventajas (alta densidad energética, bajo cociente respiratorio, ausencia de pérdidas renales y rápida captación por el pulmón), son elementos fundamentales de las membranas celulares, aportan ácidos grasos esenciales y se integran en los fosfolípidos del surfactante. No obstante, un aporte excesivo o inadecuado de grasas exacerba los fenómenos inflamatorios, reduce la respuesta inmunológica y aumenta el estrés oxidativo por peroxidación lipídica. A pesar del bajo cociente respiratorio de las grasas, un aporte energético excesivo puede inducir lipogénesis, induciendo gran liberación de CO_2, aunque este riesgo es menor que en la insuficiencia respiratoria crónica, debido a los cambios del metabolismo intermediario del paciente crítico.

Un aporte excesivo de ácido linoleico (ω-6) provoca grandes inconvenientes. Para reducir su aporte deben emplearse mezclas de triglicéridos de cadena media y de cadena larga (MCT-LCT), o mezclas con aceite de oliva (ricas en ácido oleico) o con aceites de pescado (ricos en ácidos grasos poliinsaturados de la serie ω-3). En pacientes con SDRA, una dieta rica en ácido eicosapentanoico, γ-linolénico y antioxidantes reduce la respuesta inflamatoria pulmonar, mejora la relación PaO_2/FiO_2, disminuye los días de ventilación mecánica y la estancia en cuidados intensivos, reduciendo la aparición de fracaso de otros órganos, según estudios realizados en adultos.

Es importante el aporte de antioxidantes, como α-tocoferol y selenio. Los niveles de tocoferol, carotenoides, vitamina C, E y selenio tienden a disminuir tras la agresión, y esta caída se agrava al administrar ácidos grasos poliinsaturados. Además, sirven para evitar la peroxidación lipídica.

Insuficiencia respiratoria crónica agudizada

En pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, la nutrición artificial del paciente con reagudización respiratoria pretende evitar la pérdida de peso y la aparición de malnutrición, sin inducir una excesiva producción de CO_2 que obligue a instaurar la ventilación mecánica, o que dificulte la retirada del soporte ventilatorio, cuando este ha sido instaurado.

Debe evitarse la sobrecarga metabólica del paciente, el aporte energético no excederá el gasto energético en reposo, multiplicado por un factor de 1,2. Es preferible recurrir a la calorimetría indirecta para su ajuste; si se recurre a fórmulas se utilizará el peso habitual del paciente y no el real.

El aporte de carbohidratos representará el 25-30% del aporte calórico. La cantidad de glucosa no debe exceder los 5 mg/kg/min, para evitar la lipogénesis y cocientes respiratorios superiores a la unidad.

El aporte de proteínas induce un incremento de CO_2. Las dietas ricas en aminoácidos de cadena ramificada pueden resultar beneficiosas en estos pacientes. Una de sus funciones es la optimización de la síntesis de neurotransmisores, reduciendo la captación de triptófano y disminuyendo la producción de serotonina.

Las grasas supondrán el 50-55% del aporte energético. Con el fin de evitar un aporte excesivo de ácido linoleico, cuya sobrecarga induce la síntesis excesiva de eicosanoides proinflamatorios, se utilizarán mezclas de aceites para evitar un aporte excesivo de ácidos grasos de la serie ω-6.

En cuanto a los micronutrientes, son fundamentales los aportes de potasio, de fósforo y de magnesio. Su déficit provoca una importante disminución de la capacidad de la musculatura respiratoria. La hipomagnesemia favorece además la hiperreactividad bronquial. Las vitaminas C, E y el β-caroteno, además de antioxidantes, desempeñan un papel importante en la mejoría clínica y funcional de estos pacientes. Se recomienda la restricción de agua y de sodio en presencia de *cor pulmonale*.

NUTRICIÓN ENTERAL

La nutrición enteral (NE) está indicada en pacientes con tracto intestinal al menos parcialmente funcionante cuyos requerimientos de energía no puedan ser cubiertos por la ingesta oral y en los que se espere un ayuno de, al menos, tres días en el menor de un año y cinco días en el mayor de un año, teniendo en cuenta que debe evitarse siempre que sea posible el ayuno completo. También está indicada cuando la dieta sea parte del tratamiento de la enfermedad (como en la enfermedad inflamatoria intestinal o en alergias alimentarias) y cuando el tiempo necesario para la alimentación sea mayor de 4-6 horas al día, como ocurre en algunos niños con problemas neurológicos que no pueden deglutir. En ocasiones puede ser necesaria también en pacientes que no pueden mantener ayuno prolongado, como en la glucogenosis. En la Tabla I quedan recogidas situaciones que pueden condicionar la NE en el paciente críticamente enfermo.

TABLA I. Situaciones que pueden condicionar la nutrición enteral.

Diagnóstico y gravedad de la enfermedad	Cirugía gastrointestinal, presencia de drogas vasoactivas, restricción de fluidos, ventilación mecánica
Presencia de alteraciones metabólicas	Hipoxemia/hipercapnia, acidosis láctica, hiperglucemia/resistencia periférica a la insulina, hipertrigliceridemia, elevación de urea y creatinina, alteración de la coagulación
Procedimientos terapéuticos	
Presencia de dolor/agitación	
Hipercatabolismo	Balance nitrogenado negativo, proteólisis, lipólisis, gluconeogénesis
Estrés e inflamación sistémica	

ELECCIÓN DE LA FÓRMULA

Decidir la fórmula más adecuada es a menudo una tarea difícil por la gran cantidad de factores a considerar y el amplio abanico de fórmulas disponibles en el mercado. La indicación de una fórmula determinada debe hacerse de forma individualizada para cada paciente. Deben tenerse en cuenta varios factores como son la edad, los requerimientos hídricos y nutricionales, la patología de base y el grado de funcionalidad del tracto gastrointestinal.

Lo primero que tenemos que decidir es si emplear una fórmula completa o incompleta (módulos y suplementos), que se utilizarán para enriquecer o completar el aporte dietético, pudiendo añadirse, por ejemplo, a la leche materna o a otra fórmula infantil. Si optamos por esta opción tendremos que prestar atención a los cambios en la distribución de macronutrientes, además del posible incremento de solutos a nivel renal. En general se pueden usar a cualquier edad.

No existe un algoritmo validado único para ayudarnos a elegir una determinada fórmula completa, pero de forma general el primer factor determinante a tener en cuenta es la edad del paciente. Como hemos señalado anteriormente, disponemos de tres tipos de fórmulas: para lactantes, para niños entre 1 y 10 años y para mayores de 10 años. Cada grupo acorde a las necesidades recomendadas para la edad, las de menores de un año también ajustadas a las limitaciones digestivas, metabólicas, de excreción renal de solutos y a la capacidad de concentración urinaria del lactante.

El catabolismo proteico cobra especial importancia en situaciones de estrés metabólico. El recambio proteico está aumentado, por un incremento tanto de la síntesis como de la degradación proteica, lo que genera un balance nitrogenado negativo. Debemos asegurar un aporte proteico entre el 15-25% del aporte energético, lo que viene a oscilar entre 2-3,5 g/kg/día; la enfermedad de base también puede condicionar un mayor requerimiento de proteínas. Es por ello importante decidir si la fórmula empleada será hiperproteica o normoproteica. El objetivo de este aporte será disminuir en la medida de lo posible el deterioro de la masa proteica que produce el estado hipercatabólico y la ausencia de actividad física provocada por el encamamiento.

Tras esto, la complejidad de la proteína es el hito clave que marca inicialmente la elección de la fórmula. En general, si el tracto gastrointestinal está funcionante optaremos por fórmulas poliméricas. En aquellos pacientes en los que haya dificultades en la absorción de nutrientes, digestión, transporte o diarrea grave optaremos por fórmulas oligomonoméricas. Este tipo de fórmulas son normalmente hiperosmolares, por lo que podrían inducir diarrea en pacientes con patología intestinal o causar mala tolerancia en alimentación transpilórica. Una vez elegida la complejidad de la proteína (aminoácidos libres, péptidos de bajo peso molecular o proteínas), habrá que prestar atención al tipo de carbohidrato aportado (polímeros de glucosa, lactosa, sacarosa...), de los que depende en parte la osmolaridad y el sabor, y al tipo de contenido graso, que además de aumentar la densidad energética vehiculizan vitaminas liposolubles y ácidos grasos esenciales (ácidos grasos esenciales, MCT, LCT...) para conformar la fórmula en cuanto a macronutrientes.

Otro factor importante es elegir la densidad calórica en relación también a las necesidades hídricas y a la tolerancia enteral del paciente. Disponemos de fórmulas isocalóricas o hipercalóricas (con distinta densidad calórica según la edad). Nuestro

objetivo será realizar un aporte energético-proteico sin aumentar el gasto cardiaco ni el trabajo respiratorio, evitar los efectos de catabolismo aumentado e intentar mantener un estado nutricional adecuado con el fin de evitar complicaciones. Para todo ello se tendrá en cuenta el diagnóstico, la gravedad de la enfermedad, la presencia de alteraciones metabólicas asociadas, presencia de dolor y/o agitación o si existe respuesta inflamatoria sistémica asociada. Por último, es importante no olvidar valorar la osmolaridad de la fórmula, ya que si es muy elevada puede ser mal tolerada. También elegiremos si la fórmula contiene fibra o la adición de pre o probióticos.

Se han publicado ensayos clínicos que han usado inmunonutrientes en nutrición enteral (ácidos grasos omega-3, antioxidantes...) con el objetivo de disminuir la inflamación o suplir la depleción de nutrientes inducida por el estrés en el paciente crítico, aunque sin una recomendación clara a favor actualmente. Las peculiaridades de cada enfermedad harán que se opte por unas características u otras, como se explica en los capítulos correspondientes. La Figura 2 resume los pasos para la elección de la fórmula en términos generales.

NUTRICIÓN PARENTERAL

Existen grandes controversias en cuanto al momento idóneo para el inicio de la nutrición parenteral (NP), su composición inicial o la posibilidad de complementar los primeros días una NE insuficiente con NP.

No se recomienda el inicio de la NP en las primeras 24 horas de ingreso, ni en pacientes que progresan adecuadamente con la NE. Puede iniciarse de forma paulatina en aquellos pacientes en los que se prevea o se constate que no se van a alcanzar dos tercios de las necesidades calóricas por vía enteral a los siete días del inicio de la situación crítica. Y parece razonable la adición de NP después de siete días en aquellos pacientes que no hayan progresado adecuadamente con la NE, teniendo en cuenta que la combinación con NP puede suspenderse cuando el paciente tolera más del 80% de las proteínas y calorías a través del tracto digestivo.

En cualquier caso, el inicio y la progresión del aporte calórico en la NP debe ser lento, porque se ha observado un aumento de la morbimortalidad en aquellos pacientes en los que se ha iniciado un aporte nutricional calórico por NP precoz frente a los que se le ha iniciado el soporte con NP tardíamente a partir de los siete días.

El hecho de que sea conveniente no avanzar rápidamente en el aporte calórico parenteral no implica que no se pueda utilizar precozmente para la administración de electrolitos, oligoelementos, vitaminas y aminoácidos, y de mínimas cantidades de glucosa y lípidos.

La composición de la NP al final de la fase estable y durante la fase de recuperación no difiere de las recomendaciones generales publicadas.

El estudio PEPaNIC, aún en desarrollo, en el que se compara el inicio precoz (primeras 24 horas) frente al inicio a partir del 8º día de ingreso en 1.440 pacientes pediátricos ingresados en UCIP, revela que, aunque la mortalidad es similar en ambos grupos, los pacientes que recibieron NP tardía presentaron menor tasa de infecciones, fracaso renal, duración del soporte respiratorio mecánico y de la estancia hospitalaria (datos similares en parte a los del amplio estudio PEPaNIC que ha cambiado radical-

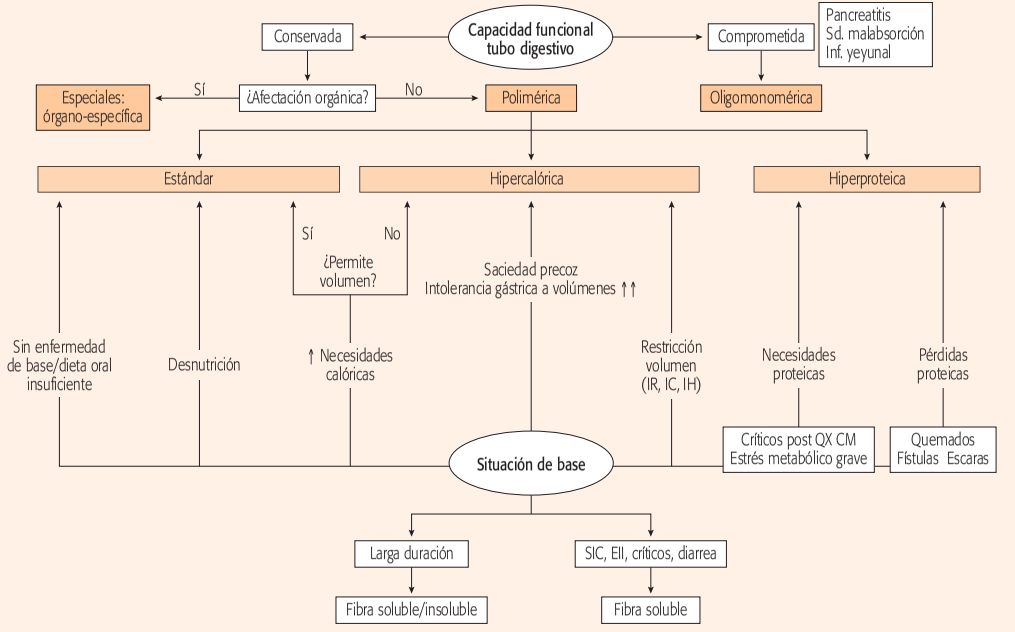


FIGURA 2. Algoritmo de elección de fórmula enteral. *(Tomado de: Blasco Alonso J, Gil Gómez R. Anexo 5 Algoritmo práctico. Selección de fórmula enteral. En: Blasco Alonso J, Gil Gómez R, Sierra Salinas C (eds.). La Ciencia y el Arte de la Nutrición en Cuidados Intensivos Pediátricos. Madrid: Ergon; 2020. p. 447).*

TABLA II. Necesidades energéticas (kcal/kg/día) para nutrición parenteral en las diferentes fases de la enfermedad.

Paciente crítico pediátrico	Fase recuperación	Fase estable	Fase aguda
0-1 años	75-85	60-65	45-50
1-7 años	65-75	55-60	40-45
17-12 años	55-65	40-55	30-40
12-18 años	30-55	25-40	20-30

mente la práctica en el abordaje nutricional del paciente crítico adulto). No obstante, estos resultados deben ser interpretados con cautela por la diferencia de cálculo de requerimientos entre los tres centros, que gran parte de los pacientes de grupo de nutrición parenteral precoz probablemente no hubieran necesitado soporte parenteral y del exceso de calorías (sobrealimentación) administrado en el grupo de inicio precoz.

MONITORIZACIÓN NUTRICIONAL EN PACIENTE CRÍTICO

La monitorización nutricional del niño comienza con la valoración inicial completa, donde se identificará el estado nutricional actual, la indicación de soporte nutricional y el tipo que necesita (enteral, parenteral o ambas).

Para realizar un adecuado soporte es fundamental realizar una monitorización correcta. Se ha demostrado que, de esta manera, se minimizarán las complicaciones y será mucho más efectivo. Si la monitorización es necesaria en cualquier paciente hospitalario, más aún en el paciente crítico, donde un inadecuado aporte (ya sea por defecto o por exceso) puede aumentar el estrés metabólico del enfermo. Además, una correcta monitorización es necesaria para evitar un aumento del gasto cardiaco y del trabajo respiratorio.

La monitorización del paciente crítico tiene unas peculiaridades que lo diferencian del resto:

- La situación de inestabilidad hace que precisen una monitorización estrecha, adaptando en cada momento la estrategia nutricional a la situación clínica.
- La valoración antropométrica del paciente será muchas veces dificultosa, dada la situación de fragilidad que presentan. Puede que no sea posible pesar regularmente al niño, por lo que la medición de pliegues y perímetros es fundamental en estos casos.
- En determinados momentos el peso estará artefactado por un inadecuado equilibrio hídrico (restricciones, insuficiencia renal, tercer espacio, etc.). La impedancia bioléctrica (BIA) puede ser útil para valorar de manera más precisa la composición corporal de estos pacientes.
- Los biomarcadores analíticos que tradicionalmente se utilizan para monitorizar la situación nutricional (albúmina, transferrina, prealbúmina, etc.) deben ser interpretados con cautela. La situación de estrés y catabolismo hace que su interpretación sea compleja. De hecho, las últimas guías de consenso no recomiendan su uso rutinario para monitorizar al paciente crítico.

Aunque el aporte proteico es clave en el paciente crítico, su monitorización es complicada. El balance nitrogenado tiene sus limitaciones, ya que el estrés metabólico da lugar a una pérdida de nitrógeno elevada que no puede ser compensada. El intentar conseguir un balance positivo en estos pacientes va a originar un aporte proteico excesivo. Algo similar ocurre con los marcadores proteicos sanguíneos (albúmina, prealbúmina, transferrina...); ya comentamos anteriormente que tienen sus limitaciones para monitorizar el estado nutricional del niño crítico.

El estado catabólico dará lugar a un aumento de la glucogenolisis y lipolisis, por lo que deberemos monitorizar glucemia y lípidos. La glucemia la determinaremos a diario, el colesterol y los triglicéridos inicialmente y si están alterados los controlaremos semanalmente.

Por último, será importante controlar los iones en sangre, además de la glucosa, proteínas totales, urea y creatinina. Determinaremos el sodio, potasio, calcio, fósforo y magnesio. Con especial atención en aquellos pacientes con riesgo de presentar síndrome de realimentación, en los que se produce un desequilibrio metabólico como consecuencia de iniciar un soporte agresivo en un paciente muy desnutrido. El fosfato también se vigilará particularmente en los pacientes con insuficiencia respiratoria, ya que es esencial para la formación de ATP, necesario para la contractibilidad del diafragma y para la función respiratoria. Debemos evitar la hipofostatemia en estos pacientes.

Diariamente se medirán las constantes habituales (temperatura, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial), con especial interés al balance hídrico. Para esto se medirán cuidadosamente las entradas y pérdidas, y adaptaremos el volumen de la parenteral administrada para evitar la sobre o deshidratación. Vigilaremos la aparición de edemas en zonas declives relacionadas con la sobrehidratación, o en el miembro del catéter con trombosis venosa.

CONSECUENCIA DE SOBREALIMENTACIÓN

Aunque quizás no sea tan peligroso como el síndrome de realimentación, el "síndrome de sobrealimentación" tiene sus propias desventajas. Si el paciente sobrealimentado es capaz de tolerar un volumen gástrico tan grande (que con frecuencia no puede), desarrollará diarrea como resultado de una carga osmótica alta. Puede producirse una mala absorción de los nutrientes. Si absorben todo, pueden desarrollar complicaciones metabólicas del exceso de proteínas y carbohidratos en la dieta.

Los pacientes que reciben nutrición parenteral tienen más riesgo de sobrealimentación, primero porque la vía endovenosa no está sujeta a limitaciones mecánicas del volumen/calorías infundidas y porque pierde el factor limitante de la tolerancia enteral.

TOLERABILIDAD DE LA NUTRICIÓN ENTERAL EN SITUACIONES DE BAJO GASTO CARDIACO

El *shock* y el uso de fármacos vasoactivos provoca disminución de la perfusión enteral, por la redistribución del flujo sanguíneo sistémico hacia órganos prioritarios. La nutrición enteral produce aumento del flujo intestinal y de los requerimientos de oxígeno, pudiendo generar un disbalance entre los aportes y el consumo y provocando isquemia intestinal. Sin embargo, varios estudios han demostrado que la nutrición enteral en el

TABLA III. Efectos de los fármacos vasoactivos sobre el tracto gastrointestinal.

Fármaco	Mecanismo de acción	Efectos gastrointestinales
Dobutamina	β-1 agonista	Incrementa el flujo sanguíneo de la mucosa GI, incrementa el pH de la mucosa gástrica
Dopamina	Dopa, α, β-1 agonista	Disminuye el pH de la mucosa gástrica, incrementa el oxígeno, vasoconstricción precapilar con desviación del flujo desde la mucosa GI
Adrenalina	α, β-1 agonista, β-2 agonista	Disminución del flujo sanguíneo esplénico
Noradrenalina	α, β-1 agonista	Incrementa el pH de la mucosa gástrica, incrementa el flujo sanguíneo esplénico, disminuye el flujo sanguíneo de la mucosa
Milrinona	Inhibidor de la fosfodiesterasa	Mejora la perfusión esplénica, aumenta pH gástrico, mejoría de la microcirculación intestinal
Levosimendán	Sensibilizador del calcio de las proteínas contráctiles	En estudios en animales, aumento de la oxigenación de la mucosa gástrica
Terlipresina	Análogo vasopresina, agonista V1, activación fosfolipasa C	Vasoconstricción esplácnica, disminuye presión portal

Modificada de: Allen JM. Vasoactive substances and their effects on nutrition in the critically ill patient. Nutr Clin Pract. 2012; 27: 335-9.

paciente que recibe fármacos vasoactivos es segura, reportando beneficios importantes sin relevantes efectos adversos. Por ello, las principales guías de práctica clínica recomiendan la introducción precoz de la nutrición enteral en las primeras 24-48 horas.

Los beneficios de la nutrición enteral (NE) en el paciente en *shock*, tras la resucitación inicial, son:

- Mantenimiento de la capacidad de absorción del intestino.
- Mejoría de la motilidad gastrointestinal.
- Disminución del número de complicaciones asociadas a la nutrición parenteral: colestasis, infección, etc.
- Producción de trofismo intestinal y mejoría de la motilidad de las vellosidades intestinales.
- Mantenimiento de la integridad estructural del tracto gastrointestinal, reducción de la permeabilidad intestinal y, con ello, disminución de la translocación bacteriana intestinal.

En algunos estudios, la nutrición enteral precoz se ha relacionado con disminución de la estancia hospitalaria, del número de complicaciones infecciosas y de la mortalidad y mejoría de la evolución de los pacientes.

En 2017 han sido publicadas las últimas guías ASPEN dirigidas a pacientes críticamente enfermos. En ellas se hace relación a los pacientes que precisan soporte vasoactivo y recomiendan el inicio de la NE, salvo contraindicación, no antes de las seis horas ni después de las 48 horas del ingreso.

Contraindicaciones para el inicio de la alimentación enteral

- Obstrucción gastrointestinal.
- Sangrado gastrointestinal.
- Íleo paralítico.
- Peritonitis.
- Colitis isquémica.
- Rotura esofágica.
- *Shock* definido como PAM < 2 DE por debajo del valor normal para su edad tras administrar más de 20 ml/kg de volumen y/o dopamina > 15 µg/kg/min y/o adrenalina > 0,3 µg/kg/min.

PROGRAMAS DE NUTRICIÓN EN CUIDADOS CRÍTICOS

La implementación de programas de nutrición en las UCIP, con la participación de equipos multidisciplinares (intensivistas, gastroenterólogos, nutricionistas, enfermeros, entre otros), se asocia a mejores resultados nutricionales, en cuanto a la consecución de aportes calóricos-proteicos adecuados y en disminuir las interrupciones del soporte nutricional. El desarrollo de protocolos específicos de SN en determinados pacientes de UCIP constituye una mejora evidente de calidad, con resultados pronósticos.

Entre aspectos prácticos en el protocolo, destacar la eliminación rutinaria de medición de residuos gástricos como medida para valorar la intolerancia digestiva. Actualmente esta medida se cuestiona, ya que no parece estar relacionada ni con la existencia de un retraso en el vaciamiento gástrico, ni con la posibilidad de avanzar en la NE. No existen estudios pediátricos que confirmen esa tendencia, pero al menos aconsejan subir hasta más de la mitad del volumen infundido hasta ese momento el límite para hacer la suspensión. Otro aspecto es la programación de procedimientos, ya que se ha demostrado que si se realiza una correcta planificación de procedimientos (exploraciones radiológicas, extubación, movilización del paciente, etc.) se consigue limitar las interrupciones de la alimentación. No se debe utilizar la presencia de ruidos intestinales como indicador de funcionamiento intestinal.

RESUMEN

La malnutrición es tanto prevalente como incidente en el paciente hospitalizado en las unidades de cuidados intensivos pediátricos.

La enfermedad crítica, la respuesta inflamatoria asociada y el daño tisular suponen una alteración en el metabolismo energético celular. Las citocinas liberadas durante un proceso agudo estimulan la secreción de hormonas contrarreguladoras, y favorecen la aparición de resistencia a la insulina e incremento de la hormona de crecimiento. Esto da lugar a catabolismo de glucosa, lípidos y proteínas endógenas, para proporcionar sustrato y energía necesarios para satisfacer la respuesta metabólica de estrés. Por tanto, se observa hiperglucemia, producción de cuerpos cetónicos y catabolismo de proteínas estructurales.

La enfermedad crítica aguda y su recuperación se caracterizan por un aumento del catabolismo y la renovación proteica. Conseguido el aporte suficiente de los requerimientos proteicos, es fundamental el suministro de energía adecuadamente

balanceado en forma de carbohidratos y lípidos, para mejorar el recambio y la síntesis proteica, además de mantener el metabolismo basal y la termogénesis.

Durante el periodo de estrés, las hormonas catabólicas se incrementan y causan resistencia a la insulina e hiperglucemia.

El niño generalmente posee reservas limitadas de grasa, por lo que es susceptible de desarrollar déficit de ácidos grasos esenciales ya en la primera semana de la enfermedad aguda si el suministro de lípidos no es adecuado.

El grado de hipermetabolismo es realmente leve en etapas iniciales del estrés, de modo que en la respuesta metabólica al estrés es fundamental el tiempo y la evolución de dicha respuesta.

El facilitar un tratamiento nutricional que asegure un aporte adecuado al niño en el momento óptimo es una gran oportunidad para mejorar el pronóstico del paciente pediátrico crítico.

BIBLIOGRAFÍA

- Galera-Martínez R, López-Ruzafa E, Moráis López A, Lama More RA. Actualización en el soporte nutricional del paciente pediátrico críticamente enfermo. Acta Pediatr Esp. 2017; 75(7-8): e117-23.
- Jotterand Chaparro C, Moullet C, Taffé P, Laure Depeyre J, Pérez MH, Longchamp D, et al. Estimation of resting energy expenditure using predictive equations in critically ill children: Results of a systematic review. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2018; 42(6): 976-86.
  Los autores realizaron una revisión sistemática de la literatura para evaluar las ecuaciones predictivas del gasto energético en reposo en niños críticamente enfermos. Se incluyeron 1.102 niños en esta revisión. Ninguna ecuación predijo REE dentro de ± 10% del gasto de energía medido en > 50% de las observaciones. La ecuación de Harris-Benedict sobrestimó el gasto energético en reposo en dos tercios de los pacientes, mientras que las ecuaciones de Schofield y las tablas de Talbot predijeron el gasto energético en reposo dentro de ± 15% del gasto energético medido en aproximadamente el 50% de las observaciones. Las ecuaciones de Schofield y las tablas de Talbot son las menos inexactas de las ecuaciones predictivas. Los autores concluyen que se necesita urgentemente un nuevo calorímetro indirecto validado en el niño críticamente enfermo. La provisión de una ingesta energética adecuada a los niños críticamente enfermos se asocia con un mejor pronóstico, pero el gasto energético en reposo (REE) rara vez se determina mediante calorimetría indirecta (IC) debido a limitaciones prácticas. Algunos estudios han probado la validez de varias ecuaciones predictivas que se utilizan habitualmente para este propósito, pero faltan evaluaciones sistemáticas.
- Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, Coss-Bu JA, Vermilyea S, Farrington EA, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017; 41(5): 706-42.
  Esta es la primera colaboración entre dos organizaciones, la Sociedad Estadounidense de Nutrición Parenteral y Enteral y la Sociedad de Medicina de Cuidados Intensivos, para describir las mejores prácticas en terapia nutricional en niños críticamente enfermos. El objetivo de estas pautas está destinado a ser el paciente pediátrico críticamente enfermo (> 1 mes y < 18 años) que se espera requiera una duración de estadía > 2-3 días en una UCIP que admitan pacientes médicos, quirúrgicos y cardiacos. Las pautas reiteran la importancia de la evaluación nutricional, en particular, la detección de pacientes desnutridos que son más vulnerables y, por tanto, pueden beneficiarse de una intervención oportuna. Han surgido varias estrategias para optimizar la nutrición enteral durante una enfermedad crítica. Se ha destacado el papel de la nutrición parenteral suplementaria y un enfoque diferido parece ser beneficioso. Actualmente no se puede recomendar

la inmunonutrición. En general, la población pediátrica de cuidados intensivos es heterogénea y es necesario un enfoque matizado para individualizar el apoyo nutricional con el objetivo de mejorar los resultados clínicos.

– Pedrón Giner C, Cuervas-Mons Vendrell M, Galera Martínez R, Gómez López L, Gomis Muñoz P, Irastorza Terradillos I, et al. Grupo de estandarización de la SENPE: Guía de práctica clínica SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. Nutr Hosp. 2017; 34: 745-58.

– Rinninella E, Ruggiero A, Maurizi P, Triarico S, Cintoni M, Mele MC. Clinical tools to assess nutritional risk and malnutrition in hospitalized children and adolescents. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017; 21: 2690-701.
Se conocen varios métodos y técnicas para investigar la desnutrición en los niños, incluso si su uso no está generalizado en la práctica clínica. Muchos de ellos son sencillos y fáciles de realizar y podrían resultar útiles para un mejor manejo de todo tipo de enfermedades. En esta revisión se centran en las herramientas clínicas necesarias para revelar un riesgo nutricional al ingreso y evaluar el estado nutricional en niños y adolescentes hospitalizados.

– Srinivasan V, Agus MS. Tight glucose control in critically ill children—a systematic review and meta-analysis. Pediatr Diabetes. 2014; 15: 75-83.

– Valla FV, Ford-Chessel C, Meyer R, Berthiller J, Dupenloup C, Follin-Arbelet N, et al. A training program for anthropometric measurements by a dedicated nutrition support team improves nutritional status assessment of the critically ill child. Pediatr Crit Care Med. 2015; 16(3): e82-8.

– Zhu XM, Qian SY, Lu GP, Xu F, Wang Y, Liu CF, et al. Chinese guidelines for the assessment and provision of nutrition support therapy in critically ill children. World J Pediatr. 2018; 14(5): 419-28.

Anemias nutricionales. Defectos selectivos de la absorción intestinal

J. Maldonado Lozano, S.A. Fernández Cebrián

INTRODUCCIÓN

La anemia se define como la existencia de una concentración de hemoglobina y/o de masa total eritrocitaria inferior en más de dos desviaciones estándar con respecto al valor medio considerado normal según sexo, edad y raza. Se clasifican según el tamaño de los hematíes (microcíticas, normocíticas y macrocíticas) y el contenido de hemoglobina de los glóbulos rojos (hipocrómicas, normocrómicas e hipercrómicas). La anemia puede ser ocasionada por una producción disminuida de glóbulos rojos (eritropoyesis deficiente), hemólisis excesiva o por pérdida de sangre. Las anemias nutricionales son causadas por una eritropoyesis deficiente y son debidas a una ingesta inadecuada de proteínas o de ciertas vitaminas y metales.

ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO

El hierro es un elemento traza esencial para el ser humano, ya que es un componente primordial de la hemoglobina, mioglobina, diversas enzimas y citocromos, es necesario para el transporte y almacenamiento del oxígeno, la fosforilización oxidativa, el metabolismo de los neurotransmisores y la reparación celular, y es fundamental para que el niño tenga un crecimiento óptimo y desarrolle una función cognitiva adecuada. La mayor parte del hierro del organismo se encuentra formando parte de la hemoglobina (70%) o de los depósitos de reserva (25%), y en menor porcentaje se encuentra en la mioglobina (4%) y en diversos sistemas enzimáticos (< 1%), lo que convierte al hierro en un nutriente crítico tisular. Los requerimientos de hierro varían con la edad: en menores de un año se estima en 6-10 mg/día; entre 1 y 11 años en 10 mg/día, y en adolescentes en 12-15 mg/día. En los prematuros debería de asegurarse un aporte de hierro entre 2 y 4 mg/kg/día desde el primer mes.

La homeostasis del hierro está regulada principalmente por su absorción intestinal. La absorción del hierro hemínico (Fe^{2+}), que se encuentra en la hemoglobina y la mioglobina, es mucho más eficiente que la del hierro no hemínico (Fe^{3+}) presente en los alimentos vegetales. La absorción del hierro iónico dependerá de diversos factores presentes en los alimentos o propios del intestino. Fitatos, oxalatos, carbonatos, calcio, fosfatos, manganeso, salvado, yema de huevo, caseína y polifenoles inhibirán la absorción, mientras que los ácidos ascórbico, láctico, cítrico, málico y tartárico, la carne, el pescado y algunos azúcares la facilitarán. Por otro lado, la absorción del hierro está influida por el estado de las reservas de hierro, la velocidad de la eritropoyesis, la hipoxia o la cantidad de hierro ingerida y el porcentaje absorbido.

Durante la digestión, los complejos de hierro son degradados en el estómago por la pepsina y el ácido clorhídrico, formándose iones que podrán atravesar el borde en cepillo de los enterocitos a través del transportador de metales divalentes (DMT-1). La transferrina será la responsable de su transporte en el plasma, y el hierro

se almacena en el hígado, el sistema retículo endotelial y la médula ósea en forma de ferritina y hemosiderina. Cuando el hierro es necesario para la eritropoyesis será transferido mediante la ferroportina y entregado a los eritroblastos a través del receptor de la transferrina. La hepcidina es una hormona de síntesis hepática cuya misión es inhibir la absorción intestinal del hierro y bloquear las reservas de los macrófagos para prevenir la sobrecarga de hierro del organismo. La hepcidina se une a la ferroportina induciendo su degradación y disminuyendo la capacidad de transferir hierro al plasma sanguíneo desde los enterocitos, los macrófagos y los depósitos hepáticos. Así, la hepcidina actuaría como un controlador negativo y su producción dependerá de la sideremia y de las necesidades para la eritropoyesis. Al disminuir la producción de hepcidina se incrementará la absorción intestinal de hierro y la liberación del hierro desde los depósitos.

La deficiencia de hierro es una de las carencias nutricionales más comunes y la principal causa de anemia. La anemia por deficiencia de hierro se caracteriza por la presencia de hematíes pequeños (microcíticos) y una baja concentración de hemoglobina. Esta anemia es, en realidad, la última fase de la deficiencia de hierro y representa el punto final de un largo periodo con privación de hierro lo bastante intenso y prolongado como para comprometer la síntesis de hemoglobina y el resto de agentes biológicos en cuya composición o para su actividad es necesario el hierro. El trastorno se puede deber a depósitos disminuidos al nacimiento, bajo aporte dietético o aumento de las necesidades, absorción inadecuada a causa de enfermedad gastrointestinal o interferencia por fármacos, aumento de las pérdidas, defectos de la liberación de hierro desde los depósitos hacia el plasma y a inflamación crónica. Existen algunas alteraciones genéticas del metabolismo del hierro en las que hay anemia ferropénica por disminución de la absorción junto con una sobrecarga de hierro: atransferrinemia congénita, mutaciones de DMT-1, mutación del gen *TMPRSSG*, aceruloplasminemia.

Fases de la deficiencia (Tabla I)

- **Depleción de los depósitos corporales de hierro.** Las reservas son bajas, pero el suministro a la médula ósea es suficiente, por lo que no existe ni disfunción ni enfermedad, solo se encuentra una ferritina sérica baja.
- **Deficiencia de hierro sin anemia.** Existe una cantidad insuficiente de hierro corporal que afecta a la eritropoyesis. La concentración de hemoglobina es normal, pero existen dos o más de los otros indicadores del metabolismo del hierro alterados.
- **Deficiencia de hierro con anemia.** Existirán microcitosis e hipocromía y dos o más de los otros indicadores alterados. Los síntomas derivados de la anemia (Tabla II) dependerán de su intensidad, aunque cuando su instauración es lenta, pacientes con valores de hemoglobina muy bajos presentan buena tolerancia. Además de la anemia, la deficiencia de hierro parece estar asociada con el deterioro potencialmente irreversible del desarrollo cognitivo en niños. Debido a que la infancia es un periodo de rápido crecimiento cerebral, durante el cual las enzimas críticas que contienen hierro y las hemoproteínas son necesarias para el desarrollo hipotalámico, las lesiones cerebrales que acontezcan durante

TABLA I. Etapas de la deficiencia de hierro.

Parámetros	Depleción	Deficiencia sin anemia	Anemia
Hemoglobina	N	N	↓
VCM	N	N	↓
HCM	N	N	↓
IST	N	↓	↓↓
PLE	N	↑	↑↑
Receptor soluble de la transferrina	N	↑	↑↑
Ferritina	↓	↓↓	↓↓
CFHT	N	↑	↑↑
Amplitud de distribución eritrocitaria	N	N	↑

VCM: volumen corpuscular medio; IST: saturación de transferrina; PLE: protoporfirina libre eritrocitaria; CFHT: capacidad de fijación de hierro de la transferrina.

TABLA II. Síntomas y signos clínicos de la anemia ferropénica.

- Palidez de piel y de mucosas
- Retraso del crecimiento y del desarrollo
- Astenia
- Debilidad generalizada
- Intolerancia al ejercicio
- Irritabilidad
- Cefalea
- Pica
- Síndrome de las piernas inquietas
- Trastornos cognitivos y de la atención
- Bajo rendimiento escolar
- Pérdida de apetito
- Dificultades para la deglución
- Atrofia de papilas linguales
- Estomatitis
- Glositis
- Coiloniquia
- Adenomegalias
- Alteraciones de la inmunidad (infecciones)
- Insuficiencia cardiaca

la infancia pueden ser irreversibles, dando lugar a déficits cognitivos, trastornos del comportamiento, trastornos de la atención, de la función ejecutiva y de la regulación de las emociones.

Diagnóstico

La anamnesis y la exploración pondrán de manifiesto la existencia de factores de riesgo y/o síntomas de enfermedad predisponente. La encuesta nutricional es crucial para detectar un aporte inadecuado de hierro en la dieta. La prueba terapéutica con hierro debe reservarse para casos con alta sospecha clínica, con valores de hemoglobina límites e imposibilidad de realizar otras pruebas complementarias confirmatorias. Para su realización se administran 3 mg/kg/día de hierro durante un mes, y se considera positiva si la hemoglobina aumenta 1 g/dl. Los indicadores de laboratorio referenciados en la Tabla I también se pueden modificar por otros factores, siendo los más frecuentes las infecciones y los procesos inflamatorios, los cuales producen una disminución de hemoglobina, capacidad de fijación del hierro y de la saturación de la transferrina y un aumento de la ferritina sérica.

Tratamiento

Se basa en tratar la enfermedad subyacente o la situación que conduce a la anemia, tomar alimentos con alto contenido en hierro y la administración de hierro oral, preferiblemente en su forma ferrosa. La dosis de hierro elemental dependerá de la edad del paciente: a) en los lactantes < 6 meses, se administrarán 3-4 mg/kg/día (máximo 15 mg) durante tres meses y se realizará un control de hemoglobina al mes; b) entre los 6 meses y los 12 años de edad, se administrarán 2-3 mg/kg/día (máximo 40 mg) durante tres meses y se realizará un control de hemoglobina en el tercer mes; y c) entre los 13 y los 17 años de edad, se administrarán 2 mg/kg/día (máximo 120 mg) durante tres meses y se realizará un control de hemoglobina en el tercer mes. Si el tratamiento es efectivo, se apreciará un aumento de los reticulocitos entre los 5 y 10 días desde el comienzo. La administración de hierro intravenoso queda reservada para los casos de intolerancia o refractariedad al hierro oral, si bien el hierro sucrosomial, una presentación de pirofosfato férrico cubierto por una membrana de fosfolípidos y sucrester, puede ser eficaz para proporcionar suplementos de hierro, ya que permite una buena absorción intestinal independientemente del portador DMT-1. También una solución de quelato de bisglicinato ferroso y alginato puede ser absorbido independientemente de la presencia de DMT-1.

Prevención

Resulta fundamental diseñar estrategias de consejo nutricional adecuadas y, en los casos necesarios, la fortificación de los alimentos y la suplementación medicamentosa, así como el control de las parasitosis intestinales y de las diarreas infecciosas. La forma ideal de prevenir la carencia de hierro es mediante una dieta que tenga un contenido y biodisponibilidad de hierro adecuados. La dieta debe incluir alimentos de origen animal que contienen hierro hemínico, cuya biodisponibilidad se estima en un 12-25% frente al hierro no hemínico (vegetales), cuya disponibilidad es < 5%. A pesar de la baja biodisponibilidad del hierro presente en los vegetales, también es conveniente la inclusión de estos alimentos, ya que son ricos en otros nutrientes que favorecen la absorción del hierro, especialmente aquellos con alto contenido en ácido ascórbico.

ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS

Las anemias megaloblásticas son anemias arregenerativas, macrocíticas (> 100 fl), causadas por una síntesis defectuosa del ADN nuclear, que produce disminución de la velocidad de replicación, con ARN conservado, provocando retraso en la división celular y hematopoyesis megaloblástica (asincronía madurativa núcleo-citoplasmática, eritropoyesis ineficaz y pancitopenia en casos graves). También afecta a las células no hematopoyéticas con elevado recambio celular, como piel y mucosas. Son causadas casi siempre por un déficit de ácido fólico (vitamina B_9), de cobalamina (vitamina B_{12}) o de ambas, pero en ocasiones es producida por anomalías genéticas que alteran el metabolismo de estas vitaminas o por defectos en la síntesis de ADN independientes de la cobalamina o el folato.

Deficiencia de ácido fólico

Los folatos activos biológicamente derivan del ácido fólico (pteroilglutámico) y nuestro organismo no los puede sintetizar, por lo que dependemos de fuentes dietéticas, hígado, levaduras, verduras de hoja verde, legumbres, frutas y granos de cereal, en donde se encuentran como folato poliglutamado, que es termolábil, por lo que se reduce su contenido a la mitad con la cocción en procesos culinarios. Una vez ingeridos, deben hidrolizarse a formas monoglutamadas, gracias a la glutamato carboxipeptidasa II, en la membrana del borde en cepillo. Se transporta al interior del enterocito por el transportador de folato reducido (RFC-1; gen *SLC19A1*) y por el transportador de folato acoplado a protones (PCFT; gen *SLC46A1*), en donde se transforma por acción de la dihidrofolato (DHF) reductasa, en 5-metil-tetrahidrofolato (5-MTHF) antes de entrar en el plasma a través de la membrana basal. Un tercio va ligado a la albúmina y el resto libre en el plasma. Se almacenan de 5 a 20 mg en eritrocitos, y sobre todo en el hígado. Posteriormente se reconjuga (poliglutamato) para entrar en las células de distintos órganos utilizando dos transportadores, uno de baja afinidad, el RFC-1 (gen *SLC19A1*), y otro de alta afinidad, el receptor de folato alfa (FRα; gen *FOLR1*).

El tetrahidrofolato actúa como coenzima fundamental en la transferencia de unidades de un solo carbono para la síntesis de purina y pirimidina, necesarias para la replicación de ADN. Por tanto, su deficiencia afecta sobre todo a células en división y replicación cromosómica continua, como en la embriogénesis, en la hematopoyesis y en el mantenimiento del tejido epitelial. También interviene en la síntesis de metionina.

La deficiencia de ácido fólico puede deberse a una escasa ingesta o necesidades aumentadas del mismo, a una malabsorción o a trastornos congénitos de su metabolismo o transporte. El aporte insuficiente está vinculado a dietas restrictivas, a mayores demandas fisiológicas (embarazo y lactancia) o a aumento de necesidades, por lo que se recomienda suplementación en las gestantes para evitar defectos del tubo neural y optimizar la embriogénesis. Con una dieta adecuada en el neonato y el lactante, con leche materna o con fórmulas de inicio o de prematuros, se evita el déficit, que puede aparecer en lactantes alimentados exclusivamente con alimentos carenciales, como la leche de cabra natural, o en grupos de riesgo, prematuros, desnutrición crónica, diálisis y hemoglobinopatías con hemólisis crónica. En los prematuros aparece con más frecuencia si han sufrido infecciones, exanguinotransfusiones o tienen problemas nutricionales. En los países desarrollados, los alimentos están suplementados, por lo que la prevalencia de la deficiencia es baja, pero puede aparecer a los 2-3 meses, cuando se consumen dietas exentas de folatos, ya que nuestras reservas son escasas (5-20 mg). La malabsorción de folatos se produce por enfermedades que cursan con enteropatía en la parte proximal del intestino delgado, como en enfermedad celíaca, esprue tropical y enteritis infecciosas crónicas. En fístulas enterointestinales, gastrectomías parciales, cirugías con afectación yeyunal y en el Crohn, la absorción es parcial. Algunos fármacos, metotrexato, pirimetamina y trimetroprima, reducen el folato por inhibir la DHF-reductasa, y en otros como fenitoína, primidona y fenobarbital se desconoce la causa.

Las alteraciones congénitas del metabolismo y del transporte son muy poco frecuentes. La malabsorción hereditaria de folato (MHF), por pérdida de función del

transportador de folato acoplado a protones (PCFT; gen *SLC46A1*. OMIM#229050), aparece en los primeros meses de vida y cursa con anemia megaloblástica, úlceras bucales, diarrea crónica, déficit inmunológico con infecciones y afectación neurológica por defecto de transporte al LCR (retraso del desarrollo y convulsiones). El déficit de metilentetrahidrofolato reductasa (OMIM#236250) cursa con homocistinuria sin anemia megaloblástica, con afectación neurológica y tromboembolia vascular y la deficiencia de folato cerebral (OMIM#613068), que presenta baja concentración de 5MTHF en LCR y folato periférico normal, por mutaciones en el receptor de folato alfa (FRα; gen *FOLR1*), que cursa con alteraciones neurológicas severas en el primer año de vida que responde a tratamiento con ácido folínico.

La alteración más frecuente asociada al déficit de folatos es la anemia megaloblástica, pero en casos graves asocian neutropenia y trombopenia. Los lactantes y niños se encuentran irritables, tienen estancamiento ponderal y diarrea crónica. No hay sintomatología neurológica como en el déficit de B_{12} (salvo en las alteraciones congénitas), debido a que el ácido fólico no interviene en la síntesis de mielina. El nivel sérico de folatos oscila entre 3 y 20 ng/ml (y el folato eritrocitario entre 150 y 640 ng/ml) y en deficiencia < 3 ng/ml con homocisteína sérica elevada.

El ácido fólico terapéutico se administra normalmente oral en dosis de 0,1 mg/día de 1 a 6 meses, de 0,3 mg/día en < 4 años y 0,4 mg/día en > 4 años, valorando la respuesta con controles séricos. La duración del mismo depende de la enfermedad de base. En lactantes prematuros con dificultades nutricionales, antecedentes infecciosos o de exanguinotransfusiones, sobre todo las primeras 6-8 semanas de vida, en diálisis mantenida y en embarazadas, se debe administrar de forma profiláctica. Antes de iniciar dosis altas de ácido fólico por falta de respuesta, se debe excluir el déficit de vitamina B_{12} porque, aunque mejore la anemia por respuesta al ácido fólico, pueden aparecer las complicaciones neurológicas del déficit de cobalamina, como neuropatía periférica. En la MHF el tratamiento debe ser parenteral. El ácido folínico (en forma de folinato cálcico) es el tratamiento para los fármacos inhibidores de la DHF-reductasa.

Deficiencia de vitamina B_{12}

La vitamina B_{12}, que incluye todas las cobalaminas (con actividad biológica la metilcobalamina en el citoplasma y adenosilcobalamina en las mitocondrias), es una coenzima esencial para dos enzimas de nuestro organismo, la metionina sintasa citoplasmática (precisa metilcobalamina y 5-MTHF), que cataliza la metilación de la homocisteína en metionina, y la metilmalonil-CoA mutasa reductasa, que cataliza la conversión de metilmalonil-CoA en succinil-CoA en la mitocondria, claves en los procesos de metilación para la síntesis de ADN y proteínas, para el crecimiento, reproducción celular, hematopoyesis y síntesis de nucleoproteínas y mielina.

Las principales fuentes alimentarias son los alimentos de origen animal, sobre todo pescado y yema de huevo y en menor medida carne y productos lácteos. Se absorbe el 99% por un mecanismo activo y se inicia con la unión de la hidroxicobalamina de las proteínas de la dieta con la haptocorrina, una glucoproteína salival. Después la tripsina pancreática hidroliza el complejo cobalamina-haptocorrina en el duodeno y la cobalamina se une al factor intrínseco (FI) producido en las células parietales del fundus

y cuerpo gástrico, formándose el complejo cobalamina-FI, que llega al íleon, donde el FI se une a la cubilina, receptor específico de la membrana apical del enterocito ileal que junto al AMN (*amnionless*) forman el complejo cubilina-amnionless (CUBAM), necesario para que penetre el complejo cobalamina-FI en el enterocito. Dentro de la célula es captado por la megalina, receptor de los endosomas, en donde penetra, se escinde y se libera el complejo cobalamina-transcobalamina II (TC-II). Sale del enterocito por el transportador ABCC1 (o MRP1) para circular por el plasma (20%), siendo el responsable de la entrega de la cobalamina a las células del hígado y de otros tejidos. El resto se transporta por la transcobalamina I (una haptocorrina), que no la libera a los tejidos, pero sí por los hepatocitos para su excreción en la bilis.

En lactantes puede existir déficit de cobalamina si han nacido de madres con carencia grave (anemia perniciosa, celíaca, Crohn, veganas y vegetarianas estrictas sin suplementación o insuficiencia pancreática) y son alimentados con su leche materna carencial en B_{12}, pudiendo debutar con hipotonía y alteraciones del desarrollo, con o sin anemia megaloblástica, entre los 3 y los 12 meses de edad. Las RDA oscilan entre 0,4-0,5 µg/día en lactantes y 2,4 µg/día en adolescentes, con depósitos corporales entre 2 y 3 mg. En niños y adolescentes veganos o vegetarianos estrictos no suplementados, suele retrasarse la presentación clínica más de cuatro años, gracias a estos depósitos y a que la circulación enterohepática reabsorbe el 75% de la cobalamina. También puede existir déficit de B_{12} en niños con derivaciones gástricas, insuficiencia pancreática, gastritis atrófica, sobrecrecimiento bacteriano en una duplicación intestinal o divertículo de Meckel, parasitación por *Dyphilobotrium latum,* resecciones ileales importantes o en tratamientos crónicos con inhibidores de bomba de protones, en las cuales se reduce la absorción del complejo cobalamina-FI.

La anemia perniciosa clásica es una gastritis autoinmune de adultos mayores con anemia megaloblástica por déficit de B_{12} y ácido fólico normal, con gastrina, ácido metilmalónico y homocisteína elevados y pepsinógeno 1 disminuido, y se diagnostica por atrofia de todas las capas (ausencia de células parietales) en biopsia gástrica de fundus o cuerpo gástrico junto a anticuerpos frente a FI y anticuerpos contra células parietales. En raras ocasiones la anemia perniciosa es juvenil, con debut en escolares y adolescentes, con atrofia gástrica, aclorhidria y anticuerpos frente a FI, no frente a células parietales, y asocian a la clínica alteraciones inmunológicas (candidiasis cutánea) y endocrinas (tiroiditis, hipoparatiroidismo o Addison). Existen autores que plantean que, en estadios iniciales de la enfermedad, la primoinfección por *Helicobacter pylori* puede ser el *trigger* del proceso autoinmune.

La anemia perniciosa congénita, o déficit hereditario de factor intrínseco (11q12.1 OMIM#261000), aparece de lactante y se caracteriza por ausencia de factor intrínseco gástrico con secreción ácida y biopsia gástrica normal y ausencia de anticuerpos, y cursa con anemia megaloblástica y alteraciones neurológicas. El síndrome de Imerslund-Grasbeck, o anemia megaloblástica hereditaria-1 (OMIM#261100), aparece en los primeros seis años de vida, causado por una mutación en el gen que codifica la cubilina (CUBN; 10p13) o el AMN (14q32.32), y asocia anemia megaloblástica con alteraciones neurológicas y/o proteinuria. La deficiencia de transcobalamina II (OMIM#275350. 22q12.2) comienza en las primeras semanas de vida y cursa con

anemia megaloblástica, pancitopenia, glositis, retraso del desarrollo y alteraciones neurológicas, junto a aciduria metilmalónica, infecciones recurrentes, vómitos y diarrea.

Los niños con déficit de cobalamina presentan hematopoyesis ineficaz igual al déficit de folatos, con anemia megaloblástica y en casos severos neutropenia y trombopenia. La sintomatología es inespecífica, con astenia, irritabilidad, palidez, ictericia, hiperpigmentación, vómitos, diarrea, glositis y retraso del desarrollo. Los síntomas neurológicos se producen por afectación de los nervios periféricos, degeneración combinada subaguda medular de los cordones medulares (vías piramidales y posteriores) y atrofia cerebral, y pueden preceder al diagnóstico de anemia, siendo la clínica en el lactante de irritabilidad, hipotonía, retraso del desarrollo, convulsiones y coma, recuperables con tratamiento en fases iniciales, pero cuanto más largo sea el periodo de déficit más probable serán las discapacidades permanentes. Otros síntomas son temblores, parestesias, síncopes, ataxia, neuropatía periférica, pérdida de memoria y, con menor frecuencia, atrofia óptica y alteraciones neuropsiquiátricas.

La concentración sérica de vitamina B_{12} varía entre 150 y 1.000 ng/ml, siendo menor de 100 ng/ml en los pacientes con anemia megaloblástica, que pueden estar falsamente elevados en hepatopatía crónica. El déficit se puede valorar de forma precoz cuando aún no hay clínica, con los niveles elevados de ácido metilmalónico (en sangre y orina) y de homocisteína sérica, en ausencia de insuficiencia renal, con hierro y fólico normal. Aunque su uso no está disponible de forma ordinaria, la medición de holotranscobalamina (forma metabólicamente activa) es un método emergente para detectar la deficiencia. El test de Schilling (B_{12} radiomarcada), útil para diagnosticar los distintos tipos de deficiencia, ha dejado de usarse desde la aparición de los autoanticuerpos.

El tratamiento clásico es intramuscular, en forma de cianocobalamina o hidroxicobalamina, en casos demostrados de anemia megaloblástica o en pacientes con neuropatía por cobalamina. La vía oral se puede usar en los estados carenciales, en hemofílicos y a dosis altas en casos de déficit de absorción y de anemia perniciosa, ya que se puede absorber por difusión pasiva (1%), pero con menor adherencia terapéutica. También se han tratado con éxito niños con aerosol intranasal de hidroxicobalamina. La dosis intramuscular de cianocobalamina en anemia del prematuro es 100 µg/mes/4 meses (más ácido fólico); en el déficit de B_{12}, 1.000 µg/día, 2-7 días, seguidos de 100 µg/semana durante un mes; en la anemia perniciosa en neonatos y lactantes, 0,2 µg/kg/2 días, seguido de 1.000 µg/día 2 a 7 días y 100 µg/mes como mantenimiento; en niños 30-50 µg/día durante dos semanas hasta una dosis total de 1.000 µg y, posteriormente, 100 µg/mes, y en adolescentes 1.000 µg/día por semana durante un mes seguido de 1.000 µg/mes. En casos graves de trombopenia, la cianocobalamina puede administrarse en perfusión directa intravenosa, pero tiene riesgo de reacción anafiláctica.

OTRAS ANEMIAS CARENCIALES

El **cobre** forma parte de numerosas metaloenzimas del organismo que participan en reacciones redox implicadas en el metabolismo de la histamina, de las catecolaminas y de la serotonina, en la incorporación del hierro a la hemoglobina y en la protección frente a la lesión oxidativa. Se absorbe en el intestino delgado, en donde existe un

mecanismo regulador de su homeostasis, y sus destinos principales son el hueso y el músculo, aunque el hígado es el regulador fundamental de su metabolismo. El cobre es esencial para la síntesis de la hemoglobina, ya que la ceruloplasmina es necesaria para la movilización del hierro desde los depósitos hacia el plasma; si existe deficiencia de cobre el hierro no puede ser liberado, lo que conduce a déficit de síntesis de hemoglobina incluso en presencia de reservas de hierro adecuadas. Aunque las cantidades de cobre necesarias para la síntesis de hemoglobina son muy pequeñas, la deficiencia de cobre puede ocurrir en los lactantes alimentados con leche de vaca o con fórmulas lácteas deficitarias en cobre, así como en los síndromes de malabsorción, en la nutrición parenteral total a largo plazo exenta de cobre, enteropatías perdedoras de proteínas y debido a dieta cetogénica o a toxicidad por zinc.

Además de anemia y neutropenia, la deficiencia de cobre también puede producir neuromiopatía, que incluye parestesias de miembros inferiores y trastornos de la marcha con ataxia sensorial o espasticidad, retraso psicomotor, hipotonía, cabello frágil y anormalmente formado, despigmentación de la piel y del pelo, edema, hepatoesplenomegalia y osteoporosis. El tratamiento incluye la administración de sales de cobre por vía oral o intravenosa a dosis de 40-50 µg/kg de cobre elemental.

La enfermedad de Menkes, producida por un déficit de cobre, es consecuencia de una alteración recesiva ligada al cromosoma X que codifica a la proteína ATP-7ª, que tiene como consecuencia una alteración de la absorción y del transporte del cobre. Características clínicas de esta enfermedad son: pelo ensortijado en espiral (*pili torti*), despigmentación de la piel y del pelo, hipotermia, convulsiones, degeneración cerebral y alteraciones de las paredes vasculares. No existe tratamiento curativo y la muerte suele ocurrir antes de los cinco años de edad.

La **riboflavina** (vitamina B_2) es un componente de coenzimas esenciales para la conversión de los aminoácidos en α-cetoácidos y la oxidación de las purinas, y contribuye al crecimiento celular, a la función enzimática y a la producción de energía, y es necesaria para la activación de sistemas enzimáticos y de otras vitaminas, como el folato, la vitamina B_{12} y la piridoxina. Desempeña un papel en la eritropoyesis, ya que mejora la absorción del hierro y ayuda a la movilización del hierro de depósito, por lo que su deficiencia puede dar lugar a anemia, junto a estomatitis angular, glositis, dermatitis seborreica y neuropatía.

La **piridoxina** (vitamina B_6) actúa como coenzima en el metabolismo de los aminoácidos, del glucógeno y de los ácidos grasos, y en la biosíntesis del grupo hemo y de las prostaglandinas. Su deficiencia, secundaria a baja ingesta dietética o a malabsorción, da lugar a retraso del crecimiento, anemia microcítica e hipocrómica, dermatitis seborreica, glositis, diarrea, neuritis periférica y convulsiones. La anemia responde a la administración de dosis farmacológicas de piridoxina, dosis que equivalen a 25-100 veces los requerimientos de dicha vitamina, y el tratamiento se debe mantener de por vida. La anemia sideroblástica ligada al X es, generalmente, una anemia microcítica hipocrómica de gravedad variable que puede responder a un tratamiento con piridoxina y ácido fólico.

La **vitamina E** participa en la protección de la membrana celular contra el daño oxidativo, y su deficiencia puede conducir a enfermedades neurodegenerativas periféricas

y motoras, alteración de la respuesta inmune y a anemia hemolítica, consecuencia esta última de una hemólisis precoz debida a una mayor fragilidad de la membrana de los glóbulos rojos. Por tanto, el aumento del estrés oxidativo puede conducir al desarrollo de anemia. La deficiencia de vitamina E suele ser consecuencia de alteraciones en la absorción, como puede ocurrir en las situaciones de insuficiencia pancreática exocrina o en trastornos colestásicos. Las pautas de suplementación habituales para lactantes y niños con colestasis consisten en 25-50 UI/kg/día de α-tocoferol o bien 15-254 UI/kg/día de vitamina E en su forma hidrosoluble.

La **vitamina A** participa en múltiples funciones en el organismo, tales como visión, diferenciación celular, inmunidad y crecimiento, y su deficiencia debida a baja ingesta o a malabsorción cursa con aumento y gravedad de las infecciones por afectación de la inmunidad humoral y celular, alteraciones oculares y de la visión (ceguera nocturna, xeroftalmia, queratomalacia), retraso del crecimiento, anemia y alteraciones cutáneas inespecíficas. Una concentración sérica de retinol < 20 µg/dl o una relación retinol/proteína transportadora de retinol < 0,8, sugieren deficiencia de vitamina A.

La **vitamina K** es necesaria para la activación de los factores de la coagulación II, VII, IX y X. Su deficiencia es poco frecuente y puede ocurrir en pacientes con síndromes de malabsorción. Los síntomas incluyen sangrado en las mucosas, melenas, hematuria y otras manifestaciones secundarias a la coagulopatía.

La **vitamina C** es un componente necesario para las enzimas que intervienen en las reacciones de óxido-reducción y participa en la conversión del ácido fólico en ácido folínico, en la absorción intestinal del hierro y en la formación de colágeno. Se absorbe en el tracto intestinal mediante transporte activo dependiente de iones de sodio. Su deficiencia da lugar al escorbuto, que, en su forma crónica, cursa además con anemia secundaria a hemorragias, a malabsorción del hierro y a un metabolismo alterado del folato.

DEFICIENCIA DE OTROS MICRONUTRIENTES

El **zinc** es un mineral esencial que está involucrado en múltiples aspectos del metabolismo celular, ya que se requiere para la actividad de más de 200 enzimas, y es fundamental para la función del sistema inmunitario, la división celular, la síntesis de proteínas y de ADN, la función intestinal, el desarrollo cerebral y el crecimiento. El zinc se absorbe en el intestino delgado proximal a través de un proceso saturable mediado por un transportador y por difusión no saturable. La deficiencia adquirida de zinc se asocia con retraso del crecimiento, diarrea e infecciones respiratorias de vías bajas, principalmente en niños menores de cinco años, y está involucrada en el desarrollo de algunas enfermedades relacionadas con deficiencias nutricionales, tales como la acrodermatitis enteropática, la pelagra, el eritema migratorio necrolítico y la deficiencia de biotina, así como con otros trastornos como alopecia y retraso en la cicatrización de las heridas. Se recomienda una ingesta de 2-3 mg/día en menores de un año, de 3-5 mg/día hasta la pubertad, en que aumentan las necesidades a 8-11 mg/día. En caso de deficiencia, la toma diaria de 5-10 mg de zinc elemental será suficiente para su corrección. Se carece de marcadores bioquímicos de deficiencia; solo la concentración de zinc en suero o plasma parece útil para la evaluación.

El **yodo** es un micronutriente esencial, necesario para la síntesis de las hormonas tiroideas, fundamentales para un crecimiento y neurodesarrollo normales. La ingesta deficiente importante de yodo (< 10 µg/día) da lugar a hipotiroidismo y a alteración del crecimiento y del desarrollo cerebral, con deterioro de la función mental en el niño. Sin embargo, las consecuencias de la deficiencia leve o moderada de yodo son menos conocidas, pero también pueden dar lugar a alteración de la función mental en el niño.

La deficiencia de yodo puede ser debida a una ingesta insuficiente –ligada al contenido de yodo en los alimentos que, a su vez, depende de la concentración del yodo en el suelo, en las aguas de riego y de bebida y en los fertilizantes–, a un trastorno de la absorción o de la utilización del yodo debido a la presencia de bociógenos o a la exposición de disulfuros y tiocianato. Una ingesta adecuada de yodo se puede conseguir a través del consumo de alimentos ricos en yodo o de sal yodada. Se recomienda una ingesta de 110-130 µg/día durante el primer año, 90 µg/día hasta los ocho años y 120-150 µg/día por encima de dicha edad. La excreción urinaria de yodo es un indicador sensible de la ingesta y del estado nutricional del yodo, considerándose adecuado si es ≥ 100 µg/g Cr, riesgo de deficiencia si oscila entre 50 y 100 µg/g Cr, deficiencia moderada si es de 30-50 µg/g Cr y grave si ≤ 30 µg/g Cr.

El **manganeso** es un componente de la estructura ósea y, además, forma parte de enzimas implicadas en funciones muy diversas. Su absorción se realiza a nivel del intestino delgado por un transporte activo de alta afinidad y baja capacidad que comparte con el hierro. Su deficiencia (muy rara) puede dar lugar a retraso del crecimiento, alteración de la formación ósea, mala tolerancia a la glucosa y ataxia por no desarrollo de los otolitos.

El **selenio** es un componente de la enzima glutatión peroxidasa que desempeña una importante función antioxidante, forma parte de las enzimas implicadas en las síntesis de las hormonas tiroideas sulfatadas y favorece la función de lisis intracelular de los neutrófilos y de los macrófagos. Se desconoce su mecanismo de absorción y su deficiencia puede deberse a nutrición parenteral de larga duración exenta de selenio, a situaciones crónicas de estrés oxidativo o a ingesta insuficiente (enfermedad de Keshan, enfermedad de Kaschin-Beck, mialgia).

El **molibdeno** es un componente de enzimas responsables de catalizar reacciones de óxido-reducción. Se absorbe fundamentalmente por difusión a nivel del intestino delgado proximal, y no se conocen cuadros clínicos de deficiencia, aunque se le ha relacionado con alteraciones neurológicas y metabólicas, xantinuria y con la enfermedad de Kashan.

El **cromo** potencia la acción de la insulina y su mecanismo de absorción intestinal aún no se ha identificado. Su carencia se relaciona con nutrición parenteral, malnutrición y síndromes de malabsorción, pudiendo ocasionar retraso del crecimiento, neuropatía periférica, intolerancia a la glucosa y alteración del metabolismo lipídico.

La **tiamina** (vitamina B_1) participa como coenzima en diversos procesos metabólicos y su absorción se produce en yeyuno e íleon por un proceso de transporte activo. Su deficiencia da lugar a beri-beri o a afectación cerebral grave (encefalopatía de Wernicke, síndrome de Korsakoff).

La **niacina** (vitamina B_3) forma parte de cofactores que intervienen en las reacciones de transferencia de electrones y en la glucolisis. Se absorbe a lo largo del intestino delgado y se puede sintetizar en el organismo a partir del triptófano. Su deficiencia da lugar a la pelagra.

El **ácido pantoténico** (vitamina B_5) es un cofactor esencial de muchas reacciones de acetilación, síntesis y degradación de ácidos grasos, así como en otras reacciones citosólicas y mitocondriales. Su deficiencia es muy rara y cursa con parestesias y disestesias.

La **biotina** (vitamina B_8, vitamina H) actúa como coenzima en las reacciones de carboxilación, siendo imprescindible para diversas funciones metabólicas, incluyendo la gluconeogénesis, lipogénesis, biosíntesis de ácidos grasos, metabolismo del propionato y catabolismo de aminoácidos de cadena ramificada. Las mutaciones en las enzimas dependientes de biotina dan lugar a alteraciones del metabolismo, y su deficiencia puede producir excreción urinaria de ácidos orgánicos y cambios en la piel y el pelo. La forma congénita infantil aparece en las primeras semanas de vida en forma de letargo, hipotonía y vómitos, y la forma tardía cursa con ataxia, convulsiones, mioclonías, nistagmus y dermatitis.

La **vitamina D** tiene dos precursores biológicos: vitamina D_2 o ergocalciferol y vitamina D_3 o colecalciferol o calcidiol. La vitamina D_3, una prohormona sintetizada en la piel por acción de la irradiación solar, constituye el 90% de los metabolitos circulantes, mientras que el restante 10% de los metabolitos derivarían de fuentes dietéticas naturales. La vitamina D participa de manera activa en la regulación del metabolismo del calcio y mantiene la concentración circulante del mismo al favorecer su absorción intestinal e inhibir su excreción renal. El principal efecto sobre el hueso consiste en mantener el balance positivo de calcio, necesario para la mineralización del hueso en formación y el desarrollo de la placa de crecimiento. La deficiencia de vitamina D favorecerá la liberación del calcio óseo y el desarrollo de raquitismo y osteomalacia. Una concentración de vitamina D en suero ≥ 50 nmol/L (20 ng/ml) se considera como suficiente u óptima; si la concentración se encuentra entre 30 y 50 nmol/L (12-20 ng/ml), se dice que existe insuficiencia; y si la concentración es < 30 nmol/L (< 12 ng/ml), existe deficiencia. La deficiencia de vitamina D no es rara, probablemente debido a una escasa exposición al sol y a una ingesta insuficiente. También la obesidad puede favorecer la deficiencia, ya que la grasa corporal puede actuar como secuestrante de la vitamina y reducir su biodisponibilidad.

La vitamina D no solo influye en la regulación del metabolismo mineral, sino que actúa regulando procesos como la diferenciación y la proliferación celular y la apoptosis, e influye sobre el sistema inmunitario, el sistema nervioso o el sistema renina-angiotensina. Es por ello que, además del raquitismo y la osteoporosis, en la actualidad su deficiencia se asocia con diversas enfermedades, como caries dental, periodontitis, trastornos autoinmunes, asma, enfermedades infecciosas, enfermedad cardiovascular, cáncer, diabetes tipo 1 y 2 y trastornos neurológicos.

El problema es que son pocos los alimentos que contienen vitamina D en cantidades suficientes, por lo que, a pesar de las recomendaciones nutricionales, la deficiencia de vitamina D no es infrecuente entre los niños europeos (22,8%), posiblemente

debida a una ingesta diaria no adecuada. Las directrices más recientes establecen unos requerimientos diarios de vitamina D de 400 UI/día o 10 µg/día (límite de seguridad 1.000 UI/día) para niños menores de un año y de 600 UI/día o 15 µg/día a partir de esa edad (límite de seguridad de 2.000 UI/día para niños de 1-10 años, y de 4.000 UI/día para mayores de 10 años).

RESUMEN

Las anemias nutricionales se deben a la deficiencia de nutrientes que son necesarios para que se lleve a cabo una eritropoyesis adecuada. La deficiencia de hierro, de ácido fólico y de vitamina B_{12} son las principales etiologías de la anemia nutricional y las causas de sus carencias son bien conocidas. La deficiencia de hierro cursa en tres fases: depleción, deficiencia sin anemia y, finalmente, deficiencia con anemia microcítica e hipocrómica, teniendo cada una de ellas unos indicadores de laboratorio que les caracteriza. Igualmente, existen indicadores para el diagnóstico de anemia megaloblástica por deficiencia de ácido fólico o vitamina B_{12}. Además de la anemia, la deficiencia de los referidos micronutrientes puede tener consecuencias negativas sobre el desarrollo psicomotor y cognitivo del niño, que puede dejar secuelas a pesar de realizar un tratamiento adecuado y revertir la anemia y sus síntomas clínicos. Además, en este capítulo se hace referencia a otros micronutrientes (elementos traza y vitaminas) cuyas carencias pueden dar lugar a anemia y a alteraciones clínicas muy diversas, ya que forman parte de enzimas o actúan como coenzimas necesarias para el metabolismo normal del organismo, por lo que su deficiencia se traducirá en la alteración de la actividad enzimática correspondiente. El espectro clínico de sus deficiencias es muy diverso, existiendo síndromes clínicos bien establecidos y situaciones en que no son bien conocidas o no se han descrito alteraciones clínicas relacionadas con tales deficiencias nutricionales por pobre ingesta o por malabsorción.

BIBLIOGRAFÍA

- Bailey RL, West KP, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. Ann Nutr Metab. 2015; 66 (Suppl 2): 22-33.
- Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standars in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol. 2014; 166: 496-513.
- Hoffbrand AV. Anemias megaloblásticas. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J (eds.). Harrison. Principios de Medicina Interna, 20ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2019.
  En este capítulo se hace una extensa revisión, un poco densa pero muy actualizada, sobre las anemias megaloblásticas en su conjunto, ideal para profundizar sobre el tema.
- Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. BMJ. 2014; 349: g5226.
- Gil Hernández A (ed.). Tratado de Nutrición. Tomo I. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, 3ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2017.
  En varios capítulos se realiza una actualización de la fisiología, las necesidades y las deficiencias de distintos micronutrientes.
- Gisbert JP, Gomellón F. An update on iron physiology. World J Gastroenterol. 2009; 15: 4617-26.

- Leung AK, Chan KW. Iron deficiency anemia. Adv Pediatr. 2001; 48: 385-408.
- Martín MG, Wright EM. Absorption and digestion. 15.3b Congenital intestinal transport defects. En: Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease, 6ª ed. Raleigh, North Carolina: People's Medical Publishing House-USA; 2018. p 455-7.
- Miller JL. Iron deficiency anemia. A common and curable disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013; 3(7): a011866.
  Se discuten las características clínicas y de laboratorio de la enfermedad y se enfocan factores económicos, ambientales, infecciosos y genéticos relevantes.
- Zabaleta Pimental N. Anemias nutricionales. En: Gil Hernández A (ed.). Tratado de Nutrición. Tomo V. Nutrición y enfermedad, 3ª ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2017. p 23-33.

Nutrición enteral en el paciente pediátrico 66

C. Pedrón Giner, M.C. Rivero de la Rosa

Este capítulo es una revisión del escrito en la edición anterior de este Manual por *C. Pedrón Giner, L. Gómez López y C. Martínez Costa*.

Conceptualmente, la nutrición enteral (NE) es la técnica de nutrición artificial que utiliza la vía digestiva y, de forma específica, supone la administración de fórmulas de composición definida al tracto digestivo, bien por la boca (nutrición enteral oral) o por sonda. En este último caso contempla también la provisión de nutrientes con alimentos naturales.

En la NE por sonda, dependiendo del lugar de infusión (estómago, duodeno, yeyuno) y del tipo de abordaje, podemos distinguir: alimentación oro/nasogástrica, nasoduodenal o nasoyeyunal; alimentación a través de gastrostomía, duodenostomía o yeyunostomía. Existe también la posibilidad del acceso pospilórico a través de una sonda de gastrostomía (gastroyeyunostomía).

Según el tiempo y modo de la perfusión, podremos realizar una nutrición enteral a débito continuo (NEDC) a lo largo de 24 horas o durante periodos menores de tiempo (NE cíclica), o una nutrición enteral intermitente (NEI) o en bolo. Una modalidad especial, la NE mínima (o también denominada NE trófica), supone la administración de pequeñas cantidades de alimento con el objetivo de prevenir la pérdida de la integridad estructural y funcional del intestino que acontece en el ayuno. En este caso los requerimientos nutricionales han de alcanzarse por vía parenteral.

INDICACIONES

La NE se empleará siempre que la vía digestiva pueda ser utilizada total o parcialmente, por ser más fisiológica, presentar menos complicaciones y menor coste que la nutrición parenteral, pudiendo establecerse una alimentación enteral exclusiva o mixta con nutrición parenteral. En líneas generales, estará indicada en todos aquellos niños con desnutrición establecida o en riesgo de desarrollarla, bien de forma primaria o secundaria, con el objetivo de proporcionar los nutrientes adecuados para recuperar o mantener el crecimiento y desarrollo normal. En determinadas circunstancias la NE formará parte del tratamiento primario de la enfermedad, por ejemplo en la enfermedad de Crohn.

Deberá, pues, considerarse NE en los niños incapaces de alimentarse normalmente (prematuridad, atresia esofágica, anorexia nerviosa, parálisis cerebral) o de ingerir el aporte extra que precisen para hacer frente a las necesidades derivadas de su patología (grandes quemados, enfermedades cardiorrespiratorias, traumatismo), o en aquellos en que una alimentación normal resulte inadecuada por la existencia de alteraciones en la digestión (trastornos pancreáticos o colestasis), absorción (intestino corto, diarrea grave, desnutrición), metabolización y/o eliminación de nutrientes (Tabla I). Estos factores no son excluyentes entre sí y podremos encontrar enfermos en los que la indicación de NE se justifique por varios motivos.

TABLA I. Indicaciones de la nutrición enteral por sonda en pediatría.

Dificultades para la ingestión y/o deglución	**Anomalías orofaciales:** - Hendidura palatina, síndrome de Pierre-Robin, otras alteraciones del desarrollo orofacial - Traumatismos y tumores orofaciales
	Disfagia cricofaríngea
	Alteraciones esofágicas - Atresia o estenosis esofágica - Fístula traqueo-esofágica
	Inmadurez del reflejo de succión - RN de edad gestacional < 34 semanas
	RN que no cubren sus requerimientos por vía oral - RN pretérmino - RN con asistencia respiratoria
	Encefalopatías con retraso psicomotor
	Enfermedades neuromusculares - Enfermedad de Werdnig-Hoffman - Síndrome de Guillain-Barré - Enfermedad de Duchenne
	Pacientes en coma y/o con ventilación mecánica
	Trastornos de la conducta alimentaria - Anorexia nerviosa - Otras alteraciones de la conducta alimentaria
Dificultades para la digestión y absorción	**Síndrome de intestino corto quirúrgico**
	Diarrea grave o prolongada por alteraciones en la mucosa de origen diverso - Síndrome de malabsorción - Infecciones - Enteritis posquimioterapia, posirradiación - Enfermedad de injerto contra huésped
	Alteraciones graves de la motilidad del tracto - Pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática - Enfermedad de Hirschsprung extensa
	Pancreatitis grave
	Insuficiencia pancreática grave
	Hepatopatía/colestasis crónica
	Trasplante intestinal, hepático

.../...

Globalmente, existirán pacientes con una capacidad gastrointestinal intacta y otros con limitaciones de diverso tipo e intensidad.

CONTRAINDICACIONES

Actualmente quedan reducidas a los casos de fracaso intestinal: obstrucción, íleo paralítico, perforación, peritonitis, isquemia intestinal, vómitos persistentes y diarrea grave con alteraciones metabólicas secundarias.

Contraindicaciones relativas son los casos de náuseas, vómitos o diarrea de repetición.

TABLA I. *(Continuación)* Indicaciones de la nutrición enteral por sonda en pediatría.

Enfermedades extradigestivas con incremento de requerimientos que no se pueden cubrir por vía oral	Enfermedad renal crónica
	Cardiopatías congénitas
	Enfermedad respiratoria grave - Fibrosis quística - Displasia broncopulmonar - Malformaciones de la caja torácica
	Pacientes críticos
	Enfermedad oncológica, trasplante de médula
	Alteraciones graves de la integridad cutánea - Grandes quemados - Epidermolisis bullosa grave - Ictiosis grave
	Infecciones de repetición con/sin inmunodeficiencia
Enfermedades en las que la NE es parte fundamental del tratamiento	Errores innatos del metabolismo (para administración de fórmulas específicas y/o para eliminar periodos de ayuno prolongado)
	Enfermedad de Crohn (en los casos indicados)
Otras indicaciones	Desnutrición calórico-proteica primaria moderada-grave
	NE preoperatoria en pacientes previamente desnutridos

Tomado de: SENPE's standardization group, Pedrón Giner C, Martínez-Costa C, Navas-López VM, Gómez-López L, Redecillas-Ferrero S, Moreno-Villares JM, et al. Consensus on paediatric enteral nutrition access: a document approved by SENPE/SEGHNP/ANECIPN/SECP. Nutr Hosp. 2011; 26(1): 1-15.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LA NUTRICIÓN ENTERAL

Gástrica *versus* transpilórica

La administración en el estómago es la vía de elección si el vaciamiento gástrico es adecuado. Esta ubicación permite un proceso digestivo prácticamente normal y, al aprovechar la capacidad de reservorio del estómago, facilita la tolerancia de grandes cargas osmóticas administradas incluso en bolo. El efecto bactericida de la secreción ácida confiere mayor seguridad desde el punto de vista infeccioso. La administración de fármacos es segura y de manejo sencillo.

La NE pospilórica se realiza preferentemente a nivel yeyunal. La eficiencia de la utilización de las fórmulas suministradas a este nivel no está clara. En teoría se considera necesario el uso de preparados predigeridos, aunque los pacientes con un tracto digestivo normal toleran bien las fórmulas no especiales, isotónicas, y mejoran desde el punto de vista nutricional. Al perder el control gástrico sobre el ritmo con que los nutrientes llegan al intestino, se precisa el uso de bombas para evitar sobrecargas que condicionarían el síndrome de dumping. Como se utilizan sondas muy finas, no se pueden emplear soluciones viscosas que obstruirían la vía.

La NE pospilórica está indicada en:

- Pacientes con riesgo de aspiración pulmonar con la alimentación gástrica, como son aquellos con reflujo gastroesofágico importante conocido o hernia de hiato y los enfermos con vómitos de repetición y con fístulas esofágicas o gástricas.
- Pacientes con íleo gástrico por alguna de las siguientes circunstancias: reparación quirúrgica de obstrucciones al vaciamiento gástrico (atresias píloro-duodenales o yeyunales altas), úlcera gástrica, infiltraciones malignas de pared gástrica o discinesias intestinales primitivas o secundarias.
- En casos de pancreatitis y fístulas pancreáticas y pacientes críticos si la administración en el estómago no se tolera.
- Usada tras cirugía gastrointestinal mayor permite una alimentación precoz por la rápida recuperación de la motilidad yeyunal.

TIPOS DE ADMINISTRACIÓN DE LA NUTRICIÓN ENTERAL

NE intermitente *versus* continua

La elección se realizará teniendo en cuenta la edad del niño, la patología subyacente, el estado nutricional y la función gastrointestinal. También se valorará el tiempo estimado de soporte nutricional, el tipo y volumen de la fórmula, el lugar de administración, la movilidad del paciente y la tolerancia de algún tipo de alimentación oral simultánea.

NE intermitente

Su administración es la más fisiológica, requiere material sencillo y permite la movilidad del paciente. Se debe realizar solo en el estómago, ya que administrada distal al píloro ocasiona síndrome de dumping. Sus inconvenientes sobre la NEDC es que presenta mayor frecuencia de náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, así como mayor riesgo de aspiración.

NE a débito continuo

Esta modalidad mejora la tolerancia digestiva, condiciona un balance energético más eficiente y permite alcanzar las metas nutricionales antes que una alimentación fraccionada. Está indicada en la alimentación pospilórica, cuando existe riesgo de aspiración, en enfermedades con disminución del área absortiva bien por resección u otros síndromes de malabsorción, en los enfermos que no toleran la alimentación intermitente y en las situaciones de alto gasto energético. También pueden ser candidatos a este tipo de infusión los pacientes en ayunas durante periodos previos de 5-7 días, sometidos o no a cirugía reciente que, además, no toleran soluciones hiperosmolares.

Aunque por el hecho de ser un sistema de flujo continuo cerrado teóricamente existe menos posibilidad de sobrecrecimiento bacteriano, la alcalinización del pH gástrico puede condicionarlo y potenciar un mayor índice de neumonía nosocomial, extremo actualmente en discusión.

La administración de fármacos en NEDC requiere una supervisión cuidadosa, pues algunos deben darse en ayunas al absorberse mejor como electrolitos débiles.

En ocasiones será necesario monitorizar sus niveles séricos al iniciar esta técnica (fenitoína, teofilina, ciclosporina).

NE cíclica

Supone la infusión continua en periodos de tiempo variables, en general 8 a 12 horas nocturnas, siendo la técnica de elección en NE domiciliaria. Está especialmente indicada en escolares y adolescentes con enfermedades crónicas, como, por ejemplo, la fibrosis quística. En estos pacientes permite la alimentación diurna similar a la de un niño de su edad y el soporte nutricional durante la noche.

MATERIAL

1. Dispositivos de acceso al tracto gastrointestinal

La elección dependerá del tiempo estimado de duración del soporte, de las características anatómicas del paciente y de la evolución de la enfermedad.

Sondas gástricas y yeyunales

Existen sondas de cloruro de polivinilo empleadas de rutina en muchos hospitales, pero tienen el inconveniente de que se endurecen rápidamente, por lo que precisan cambios cada dos o tres días para evitar necrosis de piel y mucosa nasal e incluso sangrado y perforación intestinal.

Los materiales más adecuados para la NE son el poliuretano y la silicona, que permiten la fabricación de sondas más finas, suaves y que no se endurecen. Todo ello condiciona escasa irritación nasofaríngea y evita la producción de decúbitos, probablemente menores alteraciones en los mecanismos antirreflujo y, en resumen, la permanencia de las sondas durante largos periodos de tiempo. Tienen la desventaja de que son más difíciles de introducir (por lo que van provistas de guía metálica) y que se obstruyen más fácilmente al aspirar. A igualdad de calibre, el diámetro interno de las sondas de poliuretano es mayor que el de las de silicona, lo que hace a las primeras más prácticas en los tamaños menores.

El calibre y tamaño deben adecuarse a la edad y peso del paciente. El calibre hace referencia al diámetro externo de la sonda (1 F, French = 0,33 mm) y varía según el peso del paciente: 5 F para recién nacidos y lactantes de menos de 5 kg, 6 F para lactantes y niños de peso inferior a 15-20 kg, 8 F para los mayores.

Para la colocación de una sonda nasogástrica se usa como guía la medida nariz-ombligo y, si bien el *gold standard* para confirmar su correcta localización sería la radiología, se usan otros métodos para minimizar su utilización, como la comprobación del pH ácido en el aspirado. En ciertos casos, como los enfermos con disminución del nivel de conciencia que pueden no presentar sofocación y/o tos al paso de la sonda a las vías aéreas, puede ser necesaria la realización de una radiografía simple de abdomen.

Las sondas pospilóricas, de suficiente longitud, se deberían situar a nivel del ángulo de Treitz. Esta colocación se podría alcanzar gracias a la actividad peristáltica normal, pero este proceso requiere mucho tiempo. Con el fin de acortarlo, se han descrito técnicas

a la cabecera del enfermo que utilizan la insuflación de aire. También se contempla la realización de ciertas maniobras y cambios posturales, bajo control fluoroscópico. La colocación guiada es un método rápido y seguro en manos expertas. Cuando se emplea la endoscopia, porque es una forma segura y evita la irradiación, con frecuencia se produce la pérdida de la sonda al retirar el endoscopio.

En aquellas circunstancias en que se precise asociar una sonda de descompresión gástrica para evitar la distensión del estómago, se pueden emplear sondas nasoyeyunales de doble luz para aspiración gástrica y alimentación yeyunal simultáneamente, pero solo están disponibles en tamaños grandes. Tras su colocación, las sondas nasoenterales deben fijarse con seguridad a la nariz y mejilla para evitar su retirada accidental.

Gastrostomía

Es el método más usado, principalmente en pacientes con alteraciones neurológicas y de la deglución y en aquellos con soporte nutricional prolongado. Requiere un estómago no alterado por enfermedad primaria, con vaciamiento gastroduodenal normal, sin fístulas gastrointestinales altas.

La técnica más utilizada es la gastrostomía endoscópica percutánea (PEG). Es el procedimiento de elección, excepto en los pacientes con deformidades graves de tórax y columna que alteran la posición del estómago, malrotación, en ciertos casos de cirugía abdominal previa y en aquellos con obstrucciones o estenosis esofágicas que impiden el paso del endoscopio. Existen también abordajes percutáneos mediante laparoscopia, con o sin gastropexia y radiología. La gastrostomía quirúrgica se realiza habitualmente mediante la técnica de Stamm. Recientemente, se está utilizando la técnica de gastrostomía endoscópica por gastropexia que permite la implantación directa de un botón durante el procedimiento endoscópico. Su ventaja principal es que evita la realización de una segunda endoscopia para la retirada de una sonda PEG. Requiere un material específico.

Las sondas de gastrostomía con seta o balón intragástrico pueden ser sustituidas a partir de los dos-tres meses, una vez formada la fístula gastrocutánea, por otras de tipo botón. Son de pequeño tamaño y pasan desapercibidas debajo de la ropa. La mayoría son muy sencillas de cambiar, lo que cada vez con más frecuencia se realiza en el domicilio por los cuidadores. Para la infusión del alimento precisan la inserción de una alargadera para administrar el mismo. Las hay de distintos calibres, que permiten solo el paso de alimentos líquidos o también el de triturados. Están provistas de tapón y una válvula que impide la salida del líquido y permite una infusión fácil.

Los pacientes sometidos a PEG pueden alimentarse precozmente (a partir de las seis horas) y su recuperación es más rápida que con las técnicas quirúrgicas. El tipo de complicaciones es similar, estimándose en un 7%. Las más usuales son: escapes del contenido gástrico alrededor del catéter con erosión de la piel, infección de esta, granulomas y prolapso de mucosa gástrica. Mucho menos frecuentes son las fugas a peritoneo, fístulas gastrocólicas, descolocación inadvertida de la sonda con obstrucción del tracto de salida gástrico o desplazamiento al trayecto de la fístula gastrocutánea,

síndrome de dumping, obstrucción de la sonda, náuseas, aspiración broncopulmonar y reflujo gastroesofágico. Para evitar este último se ha propuesto la realización de gastropexia a nivel de la curvatura menor e incluso la asociación de un Nissen en algunos enfermos con parálisis cerebral.

Yeyunostomía

Las yeyunostomías se plantean principalmente cuando existe un RGE grave o gastroparesia que no se puede controlar. La colocación en niños es excepcional. En población adulta, sin embargo, la yeyunostomía permite iniciar de forma precoz la NE posoperatoria en casos de cirugía hepatobiliar y tumoral del tracto digestivo proximal.

El abordaje del yeyuno se puede realizar directamente mediante catéter con aguja, habiendo quedado prácticamente en desuso las técnicas quirúrgicas. Se emplea con éxito para la alimentación precoz de pacientes con cirugía abdominal mayor, ya que la recuperación de la motilidad normal es bastante rápida (12-24 horas). El acceso puede realizarse también a través de una gastrostomía (gastroyeyunostomía), siendo la técnica guiada por imagen fácil de realizar cuando el personal está bien entrenado.

2. Sistemas de infusión

Goteo por gravedad

Controla la velocidad mediante un mecanismo que disminuye el calibre de la vía al aumentar la resistencia al flujo. Este método no es el ideal. Solo se debe plantear en circunstancias en las que es imposible disponer de bomba.

Bombas

Las indicadas para la NE son las de tipo peristáltico. Impulsan el líquido mediante un rotor, aplicando una presión y relajación sucesivas en una parte de la línea. Aseguran la exactitud del volumen suministrado conociendo el de la porción del tubo de silicona que es comprimida por el rotor. Algunos equipos disponen además de cuentagotas. Programan flujos entre 1 y 300 ml/hora y su margen de error es de un 8-10% (frente al 2% de otras bombas volumétricas tipo pistón, cámara o jeringa). Van provistas de batería recargable y de alarmas de oclusión y batería baja. Los aparatos que incorporan sistemas cuentagotas pueden ocasionar grandes variaciones en el volumen introducido por cambios en el tamaño de las gotas, relacionados con la viscosidad de la fórmula.

Las bombas de jeringa, cuyo émbolo es accionado por un motor de velocidad regulable, son de gran precisión (± 2%), sobre todo en flujos bajos, pero tienen el inconveniente de administrar volúmenes totales reducidos. Son de utilidad en la alimentación de recién nacidos (RN) o de lactantes críticos, sobre todo en las primeras etapas de su alimentación para iniciar una nutrición trófica. Tienen el inconveniente de que la disposición horizontal de la jeringa facilita la sedimentación de los productos en disolución.

El uso de bombas es necesario en la NEDC transpilórica o durante la noche, en neonatos y lactantes pequeños, en pacientes graves y en aquellos con baja tolerancia a fluctuaciones en el volumen infundido.

3. Fórmulas

Tipos de fórmulas

Completas

Aportan los tres principios inmediatos (proteínas, grasas y carbohidratos), con una distribución calórica adecuada y las cantidades de minerales, vitaminas y oligoelementos recomendadas por los organismos internacionales, de forma que, administradas en cantidad suficiente para alcanzar las necesidades de fluidos según la edad, pueden constituir la única fuente de alimentación a largo plazo. Existen fórmulas estándar y otras para patologías especiales (digestivas, hepáticas, renales, pulmonares, síndromes hiperglucémicos, estrés e inmunodepresión y errores congénitos del metabolismo), diseñadas de forma específica para alguna enfermedad o situación en la que los requerimientos nutricionales se alejan de la normalidad, estando algunas de ellas adicionadas con nutrientes específicos. La mayoría han sido exclusivamente diseñadas para el adulto.

Las fórmulas de NE, en función de las características de la fuente de proteínas, se pueden clasificar en poliméricas (proteína entera), oligoméricas (péptidos) y monoméricas (L-aminoácidos).

Incompletas

Cuando por sí solas no pueden cubrir todas las demandas nutricionales. Incluyen los suplementos orales y los módulos.

Los suplementos están compuestos por varios nutrientes y se emplean para complementar la alimentación ordinaria por vía oral. Se caracterizan por su alta palatabilidad. En general, solo están indicadas en pacientes con función gastrointestinal normal o casi normal, pues suelen contener proteínas enteras, en muchas ocasiones lactosa, carbohidratos hidrolizados parcialmente y triglicéridos de cadena larga. También existen productos diseñados para patologías específicas. Existen varios tipos de presentaciones: en polvo para diluir con leche, líquida, sólida (tabletas) o semisólida (*pudding*). No se incluyen en los productos financiables por el Servicio Nacional de Salud.

Los módulos están constituidos por uno o varios nutrientes (proteínas, carbohidratos, grasas, vitaminas o minerales) y permiten la elaboración de dietas modulares completas individualizadas para pacientes con patologías especiales. También sirven para enriquecer dietas completas en el correspondiente nutriente.

Nutrientes específicos

En investigación clínica son cada vez más las estrategias terapéuticas encaminadas a aumentar la eficacia del apoyo nutricional más allá de la simple provisión de macro y micronutrientes, incorporando a las fórmulas sustratos específicos que podrían añadir un efecto farmacológico. En los últimos años se han orientado a mejorar la absorción intestinal, la función digestiva, de barrera e inmunológica, y se ha invocado la posibilidad de mejorar la respuesta a la enfermedad, teniendo

especial interés en pacientes críticos, quemados, con patología oncológica o procesos infecciosos graves.

Entre estas sustancias cabe el empleo de arginina, glutamina, nucleótidos, ácidos grasos de la serie omega 3, hierro, cromo, vitaminas antioxidantes como la A, E y C, fibra de distintos tipos, pre y probióticos.

Elección de la fórmula

Para la elección de la fórmula a administrar se tendrán en cuenta tres factores fundamentales: la edad del niño, la capacidad funcional del aparato digestivo y la patología subyacente.

Fórmulas para niños en el primer año de vida

Los RN a término recibirán leche materna (fresca o congelada) o, en su defecto, preparados de inicio. Cuando la función intestinal esté alterada o existan alergias alimentarias o errores congénitos del metabolismo se administrarán fórmulas especiales. Los RN pretérmino recibirán leche materna fortificada o fórmulas para pretérmino hasta que alcancen el peso correspondiente al percentil 10 para su edad o una edad equivalente a 40 semanas de gestación.

En aquellos casos en que exista un aumento de las necesidades de nutrientes y dificultad para la ingesta (por ejemplo, niños con cardiopatías congénitas, patología pulmonar) y la función intestinal esté conservada, se indicarán fórmulas poliméricas concentradas para lactantes (1 kcal/ml). La formulación ideal debería aportar una relación caseína/seroproteínas en torno a 40/60, como las fórmulas de inicio, y la adición de cierta cantidad de lactosa.

Fórmulas para niños de 1 a 10 años

Se emplearán las dietas poliméricas pediátricas cuando no existan alteraciones digestivas importantes ni alergia alimentaria. Están compuestas por proteínas completas (caseína, caseína y suero), oligosacáridos con exclusión de lactosa, aceite vegetal con adición moderada de triglicéridos de cadena media y vitaminas y minerales que cubren aproximadamente las recomendaciones de los niños de 1 a 6 años con 1.100 ml y las de los niños de 7 a 10 años con 1.300 ml. No contienen gluten y son normoproteicas e isoosmolares. Existen gran número de preparados que permiten elegir aquel más idóneo en función de la edad. Es importante comprobar que la cantidad de proteínas administrada sea suficiente, pues existen grandes diferencias entre ellos tanto en la cantidad como en la calidad proteica. En cuanto a la fibra, hay productos con y sin ella, aunque no se conoce exactamente la cantidad de fibra que deberían incorporar. En principio, los preparados con fibra serían los de primera elección, ya que la alimentación oral completa debe contenerla, sobre todo en los casos en que la administración de la fórmula se realiza a largo plazo. No se han descrito efectos secundarios con su incorporación y sí una mejoría en el hábito intestinal. La mayoría se presentan con diversos sabores, gracias fundamentalmente a la incorporación de sacarosa, lo que concede una alta palatabilidad que facilita su empleo por vía oral; recientemente se ha comercializado algún producto de sabor neutro, sin adición de azúcares. También

existen fórmulas especiales para diversas patologías digestivas, alérgicas y errores congénitos del metabolismo.

Fórmulas para niños mayores de 10 años

Se utilizarán dietas poliméricas de adultos cuando no existan alteraciones digestivas importantes ni alergia alimentaria. La fuente proteica puede ser leche o soja. Hay un gran número de productos comerciales de este tipo y de otros que comentaremos a continuación, todos ellos pensados para pacientes adultos.

Las fórmulas estándar son normoproteicas (11-18% del valor calórico total) e isocalóricas, con o sin adición de fibra. El volumen necesario para cubrir las recomendaciones de vitaminas y minerales para el niño mayor de 10 años es de 1.500 a 1.900 ml. Existen varias fórmulas concentradas o hipercalóricas (1,2 a 2 kcal/ml), normoproteicas, algunas con inclusión de fibra, que están indicadas en los casos que precisan restricción de líquidos o tengan requerimientos elevados de energía y como suplemento oral. También existen fórmulas poliméricas hiperproteicas (18,5-30% del valor calórico total) para uso en pacientes hipermetabólicos.

Además de las fórmulas oligo o monoméricas para patología digestiva o alérgica, existen preparados para el aporte nutricional en ciertas enfermedades específicas. Se han diseñado para el adulto con insuficiencia hepática, renal o pulmonar, síndromes hiperglucémicos y de estrés o inmunodepresión. Algunas de ellas tienen, además, diferentes substratos que pretenden ejercer un efecto farmacológico potencialmente beneficioso.

Alimentos naturales

La administración de alimentos naturales a través de sondas de gastrostomías es motivo de controversia. Sus beneficios consistirían en normalizar la alimentación haciéndola como el resto de la familia y los niños de su edad, conseguir desarrollar una flora intestinal diversa y mejorar la tolerancia digestiva. Es imprescindible para un uso seguro la preparación y el mantenimiento en condiciones higiénicas que impidan la contaminación bacteriana, la composición adecuada y que estén suficientemente trituradas para evitar la obstrucción de las sondas.

MODO DE REALIZACIÓN DE LA NUTRICIÓN ENTERAL

Las DRI (*Dietary Referente Intakes*) se usan como guía para los requerimientos enterales de macro y micronutrientes, realizando ajustes según el estado nutricional y la movilidad del paciente. La cantidad de fluidos de mantenimiento se calcula en función del peso (100 ml/kg para los 10 primeros kg, 50 ml/kg para los 10 segundos y 20 ml/kg para el resto). Se realizarán modificaciones individuales sobre estas recomendaciones generales en función de la enfermedad de base y el estado nutricional del niño. Mientras el aporte de líquidos y electrolitos no sean suficientes, deberán complementarse por vía intravenosa.

La instauración ha de ser lenta y progresiva, con aumento gradual del volumen, para asegurar una correcta tolerancia y evitar el síndrome de realimentación. En general, no es necesaria la administración de fórmulas diluidas, excepto en casos de diarrea

TABLA II. Administración de la NE intermitente. Inicio y progresión.

Edad	Ritmo inicial	Incremento	Máximo
Pretérmino	1-5 ml/kg cada 2 horas	0,5-2 ml/kg en cada toma o en tomas alternas	120-175 ml/kg/d
0-1 año	10-15 ml/kg/toma (60-80 ml/4 h)	10-30 ml/toma (20-40 ml/4 h)	20-30 ml/kg/toma (80-240 ml/4 h)
2 a 6 años	5-10 ml/kg/toma (80-120 ml/4 h)	30-45 ml/toma (40-60 ml/4 h)	15-20 ml/kg/toma (280-375 ml/4-5 h)
7 a 14 años	3-5 ml/kg/toma (120-160 ml/4 h)	60-90 ml/toma (60-80 ml/4 h)	10-20 ml/kg/toma (430-520 ml/4-5 h)
> 14 años	200 ml/4 h (3 ml/kg/toma)	100 ml/toma	500 ml/4-5 h

importante o cuando se utilicen fórmulas hiperosmolares. En este último caso se aumentará antes la concentración y posteriormente el volumen.

NE intermitente

El volumen inicial, expresado en ml/kg/toma será de 10 a 15 en el niño menor de un año, 5 a 10 hasta los seis años, de 3 a 5 hasta los 14 años y de tres posteriormente. Los aumentos diarios serán del 25 al 50% del volumen de la toma del día anterior (Tabla II).

La administración se realizará con el paciente incorporado, a intervalos regulares similares a la alimentación oral correspondiente a su edad, mediante jeringa, goteo por gravedad o bomba de infusión y lentamente (10-60 minutos), no superando en el niño mayor volúmenes totales de 300 ml. La sonda debe estar bien cerrada, previa limpieza con agua tras cada toma para evitar obstrucciones. Se evitará medir los residuos gástricos para impedir la oclusión de la sonda. Si es necesario controlarlos debido a una tolerancia deficiente, se realizará antes de cada administración, debiendo ser inferiores a la mitad de la toma anterior.

NE a débito continuo (NEDC)

Los aportes en fases tempranas no deben ser rígidos, pues las variaciones individuales en la tolerancia son muy amplias. El volumen inicial, expresado en ml/kg/hora, será de 1-2 en el niño menor de un año, 2-3 hasta los seis años, 1 hasta los 14 años y 0,5-1 a partir de dicha edad (Tabla III).

Los aumentos diarios serán progresivos y se tendrá la precaución, si se han administrado fórmulas diluidas, de no incrementar simultáneamente la concentración, respetando intervalos de al menos ocho horas y, en enfermos críticos, deseablemente de 24 horas. De esta forma gradual, pueden hacer falta de tres a siete días para conseguir administrar los aportes necesarios. Hasta hace poco se recomendaba el control del residuo gástrico en los pacientes críticos, pero actualmente no existe evidencia para realizarlo y, además, puede aumentar el riesgo de desnutrición al obligar a interrumpir o disminuir el ritmo de infusión. Los residuos

TABLA III. Administración de la NE continua. Inicio y progresión.

Edad	Ritmo inicial	Incremento	Máximo
Pretérmino	0,5-2 ml/kg/h	0,2-1 ml/kg/h cada 8 h	4-8 ml/kg/h
0-1 año	1-2 ml/kg/h (10-20 ml/h)	1-2 ml/kg/h (5-10 ml/8 h)	5-6 ml/kg/h (20-55 ml/h)
2 a 6 años	2-3 ml/kg/h (20-30 ml/h)	1 ml/kg/h (10-15 ml/8 h)	4-5 ml/kg/h (70-90 ml/h)
7 a 14 años	1 ml/kg/h (30-40 ml/h)	0,5 ml/kg/h (15-20 ml/8 h)	3-4 ml/kg/h (110-130 ml/h)
> 14 años	30-60 ml/h	25-30 ml/8 h (0,4-0,5 ml/kg/h)	125-150 ml/h

son más frecuentes durante la noche al principio de la NEDC, por lo que habrá que progresar más lentamente en las enterales nocturnas. Es importante que el paciente se coloque en posición semiincorporada.

Si el enfermo se encuentra en el paso de nutrición parenteral a NEDC, la primera no debe suspenderse hasta que al menos reciba el 75% de sus necesidades nutricionales por vía enteral. La fórmula y el recipiente que la contiene serán reemplazados cada 4-8 horas en función de la edad, y la vía de infusión cada 24 horas para disminuir el riesgo de contaminación bacteriana. A fin de evitar su obstrucción, las sondas se pueden lavar con agua (estéril durante la hospitalización o hervida o embotellada en el resto de las circunstancias) cada seis horas, antes y después del cambio de bolsa o biberón, de la administración de cualquier tipo de medicación y siempre que la alimentación sea interrumpida.

Una vez alcanzada una NE estable, los aportes se irán aumentando en función de la ganancia de peso para mantener una administración adecuada de líquidos y nutrientes.

Cuando ya se han cubierto los objetivos propuestos y se quiere ir retirando la NEDC, se puede fraccionar la alimentación por sonda e iniciar la tolerancia oral progresiva. Para fraccionar la alimentación por sonda se reparte el volumen total entre las tomas, administrándolo en bolo. Se comienza con un número de tomas elevado y progresivamente se van espaciando, disminuyendo su número y aumentando la cantidad. Cuando se sospecha que de esta forma pueden surgir intolerancias, el fraccionamiento se hará más lentamente: el volumen a administrar en un periodo determinado (3-4 horas) se infundirá mediante bomba en tiempos progresivamente menores (3 hasta 0,5 horas).

Prescripción

Debe ser clara, sin posibilidad de interpretación, siempre por escrito, con una grafía clara, y nunca oral. En ella debe de constar el tipo de fórmula y volumen a proporcionar, el lugar de administración y el tipo de sonda, el modo y el ritmo de perfusión. Se especificarán los cuidados y el volumen y frecuencia de los lavados de la sonda y los ajustes del volumen de líquidos si es que fueran necesarios.

Controles

Los controles a realizar durante el tiempo de soporte nutricional variarán según el enfermo. En líneas generales, hay que señalar las valoraciones del estado clínico y la progresión antropométrica, así como de la orina (volumen, densidad, glucosuria), las heces (frecuencia, consistencia, sustancias reductoras, sangre) y determinaciones bioquímicas incluyendo los niveles de electrolitos. También se comprobará diariamente el emplazamiento de la sonda y su permeabilidad, así como que los aportes enterales se ajustan a las indicaciones. Es fundamental el balance de líquidos y el peso diario en aquellos enfermos con administración de fórmulas concentradas, con alto contenido proteico, alteración neurológica, vómitos y/o diarrea, fiebre o poliuria.

COMPLICACIONES DE LA NUTRICIÓN ENTERAL

De tipo mecánico

- La oclusión de la sonda es la más frecuente. Se previene evitando que se torsione y mediante el lavado frecuente con agua, particularmente con la administración de fármacos. No todas las formas de presentación farmacéutica son adecuadas para ser administradas por una sonda de alimentación, por lo que se ha de consultar previamente el tipo de fórmula y las condiciones que se precisan.
- La irritación del tabique nasal o de la orofaringe es poco frecuente con las sondas de poliuretano y silicona, aunque sigue siendo necesaria una pequeña movilización diaria para variar los puntos de apoyo. Es obligada la higiene cuidadosa del orificio nasal. Actualmente es excepcional la perforación.
- El desplazamiento de la sonda de su posición inicial puede dar lugar a infusiones en lugares no previstos y complicaciones secundarias. Lo primero que debe hacerse es comprobar que la colocación es correcta, para lo que puede ser de ayuda la medida de la longitud externa de la sonda desde el punto de inserción y la comprobación del pH del líquido aspirado. Dado que ninguno de los dos métodos es infalible, se ha de parar la infusión y realizar una comprobación radiológica si aparece algún signo o síntoma sugestivo de malposición. En el caso de la gastrostomía, se debe poner especial atención a la posibilidad de la extracción accidental, el desplazamiento inadvertido o a la inclusión del tope interno de la sonda en la mucosa gástrica. En este último caso, se produce dolor con la movilización de la sonda (o imposibilidad de movilización) y con la infusión del alimento. Requiere la interrupción inmediata de la alimentación y la revisión en un centro sanitario para la sustitución de la sonda.
- La oclusión de la trompa de Eustaquio o del drenaje del seno pueden ocasionar otitis media y sinusitis del lado en que se coloca la sonda. Por ello se recomienda alternar el orificio nasal en cada cambio que se realice.
- Las complicaciones relacionadas con la colocación de las sondas de gastrostomía son la infección cutánea periestoma, el neumoperitoneo o íleo paralítico, que se resuelven espontáneamente, y la fístula gastrocólica o colocutánea, que precisa la reparación quirúrgica. Las dermatitis erosivas, las pérdidas de contenido gástrico y la formación de tejido de granulación son frecuentes. Algunas de estas com-

plicaciones se pueden prevenir con higiene cuidadosa y ajustando el tamaño de la sonda. Tras la retirada de la sonda de gastrostomía implantada durante largos periodos de tiempo es usual la persistencia de la fístula gastrocutánea, que a veces precisa cierre quirúrgico.

Complicaciones gastrointestinales

- La diarrea es la complicación más frecuente, sobre todo en la alimentación pospilórica. Puede deberse a múltiples causas: sobrecarga de líquidos o exceso de osmolaridad de la fórmula, incrementos rápidos de la velocidad de infusión o de la concentración, contaminación de la fórmula por preparación o manejo inadecuado desde el punto de vista higiénico, sobrecrecimiento bacteriano, localización de la sonda en la parte inferior del antro, migración al duodeno o intolerancia a alguno de los componentes del preparado.
- Es posible observar también náuseas, vómitos, distensión abdominal y reflujo gastroesofágico, casos en los que será obligatorio comprobar la correcta situación de la sonda. Los vómitos también pueden deberse a infusiones rápidas, retraso en el vaciado gástrico, gastritis, vómitos provocados o intolerancia a la fórmula.

Complicaciones metabólicas

- Consisten en trastornos en el balance de líquidos y/o electrolitos (Na, K, P, Mg y Cl). Los más frecuentes son por defecto, como en el caso del síndrome de realimentación que se presenta al intentar realizar incrementos rápidos en la alimentación de un paciente desnutrido. Es importante valorar el balance de líquidos en pacientes que no son capaces de manifestar la sensación de sed y que reciben fórmulas concentradas. La intolerancia a la glucosa, poco frecuente, se describe especialmente en enfermos desnutridos y con estrés, ocasionando deshidratación por diuresis osmótica. También se han comunicado deficiencias de elementos traza, ácidos grasos esenciales y vitaminas, en nutriciones enterales de larga duración con dietas restrictivas.
- La interacción de fármacos y nutrientes puede ocasionar la precipitación o desnaturalización de cualquiera de ellos y, por tanto, interferir en su absorción mutua. Además, el lugar de administración de un fármaco puede alterar sus propiedades de absorción y de actividad y la hipertonicidad de algunos puede producir diarrea.

Trastornos de conducta alimentaria

Los niños sometidos a NE prolongada, con frecuencia desarrollan trastornos de la conducta alimentaria en ocasiones graves, que se manifiestan con la reinstauración de la alimentación oral. Pueden desarrollar anorexia muy importante con rechazo al acto de comer por boca, precisando de largos periodos de aprendizaje y del tratamiento por parte de especialistas que realicen estimulación oral y motriz y modificación de la conducta. Por razones tanto fisiológicas (estimulación de masticación y deglución) como psicológicas (mantenimiento de contacto físico y visual con el niño), se recomienda mantener un determinado aporte oral en todos aquellos niños que sean capaces de deglutir o, en su defecto, la succión no nutritiva.

RESUMEN

La NE consiste en el suministro de fórmulas de composición definida a la vía digestiva por boca o por sonda. Está indicada en aquellos niños con desnutrición establecida o en riesgo de desarrollarla, de origen primario o secundario. Su objetivo es recuperar o mantener el estado nutricional del paciente y permitir su desarrollo. En determinadas circunstancias, la NE formará parte del tratamiento primario de la enfermedad. La NE mínima tiene como función estimular el trofismo intestinal, evitando los efectos deletéreos del ayuno. La infusión en el estómago es la vía de elección. La NE pospilórica se realizará en pacientes con riesgo de aspiración pulmonar y siempre que la vía gástrica no sea posible. El acceso se realizará mediante sonda nasogástrica o yeyunal o mediante gastroenterostomía, dependiendo de la duración de la NE, la enfermedad de base y las características del paciente.

- Según el tiempo y modo de perfusión, se distingue:
  - La NEDC durante 24 horas o en periodos menores de tiempo (NE cíclica).
  - La NE intermitente o en bolo.

  En ambos casos se deben calcular volúmenes y concentraciones progresivas acordes a las necesidades individuales.
- Según la capacidad para cubrir los requerimientos nutricionales, las fórmulas pueden ser:
  - Completas (poliméricas, oligoméricas o monoméricas) para niños hasta el año de edad, de 1 a 10 años y para los mayores de 10 años (a los que pueden administrarse las pediátricas o las del adulto).
  - Incompletas, que incluyen los suplementos (para complementar la alimentación oral) y los módulos para desarrollar dietas individualizadas y/o aumentar la densidad calórica.

Las complicaciones más frecuentes son las mecánicas (obstrucción y/o desplazamiento de la sonda) y las digestivas (diarrea y vómito). Los trastornos del desarrollo de la conducta alimentaria ocurren en nutriciones prolongadas, y es un problema que se ha de tener presente e intentar prevenir siempre que se inicie una NE a una edad temprana.

BIBLIOGRAFÍA

- ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2002; 26 (1 Suppl): 1SA-138. Erratum in JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2002; 26(2): 144.
- Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, et al; ASPEN. Board of Directors. Enteral nutrition practice recommendations. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009; 33(2): 122-67. Comment in: JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2010; 34(1): 103; author reply 104.
- Boullata JI, Carrera AL, Harvey L, Escuro AA, Hudson L, Mays A, et al; ASPEN Safe Practices for Enteral Nutrition Therapy Task Force, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ASPEN Safe Practices for Enteral Nutrition Therapy. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017; 41(1): 15-103.
- Braegger C, Decsi T, Dias JA, Hartman C, Kolacek S, Koletzko B, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Practical approach to paediatric enteral nutrition: a comment by the ESPGHAN committee on nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 51(1): 110-22.

- Gómez López L, Pedrón Giner C, Martínez Costa C. Guía para la administración y los cuidados de la nutrición enteral a través de sonda o botón de gastrostomía. Barcelona: Glosa SL; 2013. Disponible en: https://www.seghnp.org/documentos?page=1 http://www.senpe.com/libros-avalados.php
- Gómez López L, Pedrón Giner C, Martínez Costa C. Guía para la administración y los cuidados de la nutrición enteral a través de sonda nasogástrica. Barcelona: Glosa SL; 2013. Disponible en: https://www.seghnp.org/documentos?page=1 http://www.senpe.com/libros-avalados.php
- Martínez Costa C, Pedrón Giner C. Nutrición enteral y parenteral. En: Moro Serrano M, Málaga Guerrero S, Madero López L (eds.). Cruz Tratado de Pediatría, 11ª ed. Madrid: Panamericana; 2014. p. 1061-73.
- Pedrón Giner C. Nutrición enteral en el paciente pediátrico. En: Gil Hernández A (coord.). Tratado de Nutrición, 3ª ed. Tomo V. Nutrición y enfermedad. Madrid: Panamericana; 2017. p. 247-63.
  Analiza la nutrición enteral de forma sistematizada incluyendo las indicaciones, la forma de administración, los tipos de fórmulas y complicaciones que pueden surgir durante el soporte. Aborda de forma pormenorizada el instrumental necesario para la nutrición enteral de corta duración (sondas nasogástricas y nasoyeyunales) y para la nutrición prolongada, especialmente domiciliaria (gastrostomías y enterostomías). Aporta guías para la selección de la nutrición enteral en función de la edad y de los requerimientos por la enfermedad, así como para el inicio y control del tratamiento.
- Pedrón Giner C, Benlloch Sánchez C, Blasco Alonso J, García Alcolea B, Gómez Fernández B, Gómez López L, et al. Grupo de estandarización de la SENPE. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/ANECIPN/SECP sobre vías de acceso en nutrición enteral pediátrica. Nutr Hosp Supl. 2011; 4(1): 1-40.
  Número monográfico en el que se abordan todos los aspectos relacionados con las vías de acceso en la nutrición enteral pediátrica. De especial interés la recopilación del material disponible para la práctica de esta técnica en nuestro país.
- Pedrón Giner C, Navas López VM. Fórmulas de nutrición enteral en Pediatría. Madrid: Ergon; 2013.
  Amplio documento de revisión de las fórmulas de nutrición enteral disponibles en Pediatría actualizado hasta el año 2013. Avalado por la AEP, Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica y Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral. Accesible en las correspondientes webs de las tres sociedades.

Nutrición parenteral. Nuevos nutrientes 67

J.M. Moreno Villares, S. Meavilla Olivas

La nutrición parenteral (NP) consiste en la provisión de nutrientes a través de catéteres venosos para cubrir los requerimientos metabólicos y del crecimiento. Cuando constituye el único aporte de nutrientes se denomina de nutrición parenteral total, mientras que la NP parcial proporciona solo un complemento al aporte realizado por vía enteral.

INDICACIONES

Está indicada para prevenir o corregir los efectos adversos de la desnutrición en pacientes que no son capaces de obtener los aportes suficientes por vía oral o enteral, por un periodo de tiempo superior a dos a tres días en recién nacidos y lactantes y de cinco a siete días en niños mayores, o antes si el paciente está ya previamente desnutrido. No está indicada en aquellos pacientes con una función intestinal adecuada en los que la nutrición puede llevarse a cabo por vía oral o enteral. En la Tabla I se señalan las indicaciones más frecuentes en la infancia. La NP no debería instaurarse por periodos inferiores a una semana y debe mantenerse hasta que se consiga una transición adecuada a la alimentación enteral (cuando los aportes por esta vía alcancen 2/3 de los requerimientos nutricionales estimados).

TABLA I. Indicaciones de nutrición parenteral.

Indicaciones a corto plazo
Patología digestiva:
- Intervenciones quirúrgicas:
· Resección intestinal
· Malrotación y vólvulo
· Alteraciones congénitas de la pared abdominal (gastrosquisis, onfalocele)
· Enfermedad de Hirschsprung complicada o extensa
- Malabsorción intestinal:
· Enterostomía proximal
· Diarrea grave prolongada
· Fístula enterocutánea
· Algunas inmunodeficiencias
- Alteraciones de la motilidad intestinal:
· Peritonitis plástica
· Enteritis rádica
· Pseudoobstrucción crónica idiopática
- Otros:
· Enterocolitis necrosante grave
· Sangrado digestivo masivo
· Pancreatitis aguda grave, fístula pancreática
· Vasculitis con grave afectación digestiva
· Mucositis o enteritis grave por quimioterapia
· Insuficiencia hepática o renal grave

.../...

TABLA I. *(Continuación)* Indicaciones de nutrición parenteral.

Indicaciones a corto plazo
Patología extradigestiva (cuando haya fracasado la nutrición enteral): - Oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) - Trasplante de órganos y médula ósea - Pacientes en cuidados intensivos con diversas patologías e imposibilidad de nutrición enteral - Insuficiencia renal grave - Recién nacidos grandes prematuros
Indicaciones a largo plazo
Fracaso intestinal: - Pseudoobstrucción crónica - Displasia intestinal - Enfermedad por inclusión de microvilli - Resecciones intestinales amplias: síndrome de intestino corto

ACCESOS VENOSOS

El tipo de catéter se selecciona dependiendo del tiempo previsto de tratamiento, de los requerimientos nutricionales, de la enfermedad de base, del estado nutricional y de los accesos vasculares disponibles. La NP puede administrarse a través de una vía venosa periférica o de un catéter venoso central. Por el riesgo de flebitis y extravasación, la NP periférica debe utilizarse por periodos cortos y no deben administrarse concentraciones de glucosa superiores al 10% (osmolaridad inferior a 900 mOsm/L). Aunque hay diversas ecuaciones para el cálculo de la osmolaridad, la siguiente es una de las más utilizadas: mOsm/L = (g AA ×10) + (g glucosa × 5) + [(mEq Na + mEq K) × 2] + (mEq Ca × 1,4). Habitualmente las soluciones se infunden a través de un catéter venoso central que se inserta percutáneamente en la vena yugular interna, la subclavia o la femoral mediante técnica aséptica, o bien puede utilizarse un catéter fino de silicona que se inserta a través de la canulación de una vía periférica, y se avanza hasta alcanzar la cava superior o inferior (catéteres epicutáneos, catéteres centrales de abordaje periférico –PICC–). Si la punta del catéter venoso está correctamente situada (en el atrium auricular), podemos alcanzar osmolaridades elevadas (incluso en torno a 2.000 mOsm/L) sin riesgo para el paciente. Cuando la duración de la nutrición parenteral se prevé superior a cuatro semanas o para su administración domiciliaria se recomienda utilizar un PICC o un catéter tunelizado tipo Broviac® o Hickman®. También se pueden utilizar los reservorios subcutáneos (Port-a-cath®), aunque su uso para NP de larga duración es limitado, ya que precisa de una aguja transdérmica especial. En neonatos, de forma excepcional y para periodos cortos, pueden emplearse los catéteres umbilicales. Siempre que se pueda, el catéter central se usará exclusivamente para la administración de la NP, prefiriendo aquellos con el mínimo número de luces. Cuando se emplee un catéter con varias luces, una será de uso exclusivo para administrar la NP, solo se administrarán medicaciones compatibles y no se usará para extracciones de sangre o medición de la presión venosa central. Las analíticas de rutina pueden realizarse, con la correcta asepsia, a través del CVC.

TABLA II. Requerimientos diarios de líquidos (mantenimiento). Fórmula de Holliday-Segar.

Peso	Requerimientos diarios
< 10 kg	100 ml/kg
10-20 kg	1.000 ml + 50 ml por cada kg que pase de 10
> 20 kg	1.500 ml + 20 ml por cada kg por encima de 20

TABLA III. Requerimientos de líquidos y electrolitos en el recién nacido.

Peso RN (g)	< 24 horas	24-48 horas	> 48 horas	Fase de estabilización
Líquidos (ml/kg)				
- < 1.000 g	80-100	100-120	120-140	140-160
- 1.000-1.500 g	70-90	90-110	110-130	140-160
- > 1.500 g	60-80	80-100	100-120	140-160
- Término	40-60	50-70	60-80	140-170
Na (mmol/kg/día)				
- < 1.500 g	0-2 (3)	0-2 (3)	0-5 (7)	2-5 (7)
- > 1.500 g	0-2 (3)	0-2 (3)	0-3	2-5
- Término	0-2	0-2	0-2	1-3
K (mmol/kg/día)	0-3	0-3	0-3	2-3
Cl (mmol/kg/día)	0-3	0-3	0-3	2-5

Entre paréntesis, los aportes máximos permitidos.

REQUERIMIENTOS DE NUTRIENTES Y FLUIDOS

El objetivo de la nutrición artificial es suministrar las demandas específicas debidas a la enfermedad, manteniendo un balance de energía positivo que permita la recuperación y un crecimiento y desarrollo adecuados. Debido a sus características especiales (mayor contenido en agua, mayor gasto energético, mayores pérdidas insensibles, disminución en la capacidad de concentrar la orina), los recién nacidos tienen unos requerimientos líquidos y de nutrientes mayores (por kg de peso) que los niños o los adultos.

Agua y electrolitos

Los requerimientos de líquidos y electrolitos varían con la edad, el peso, el estado de hidratación y la enfermedad de base. Hay que tener siempre en cuenta las condiciones que pueden modificar estos requerimientos, por aumento de las necesidades, como la presencia de fiebre, vómitos o diarrea, o por disminución de estas, como en la insuficiencia renal o cuando existen edemas. Los requerimientos de mantenimiento de líquidos son en función del gasto energético del niño y se determinan mediante la fórmula clásica de Holliday-Segar (Tabla II). En neonatos son ligeramente superiores y se adecuan al momento adaptativo (Tabla III).

En cuanto a los aportes de Na, K y Cl, deben iniciarse en el prematuro ya en la primera fase restrictiva, desde el primer día, una vez comprobado que existe producción

TABLA IV. Recomendaciones de aportes de electrolitos en niños más allá del periodo neonatal.

	< 1 año	1-2 años	3-5 años	6-12 años	13-18 años
Na (mmol/kg/día)	2-3	1-3	1-3	1-3	1-3
K (mmol/kg/día)	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3
Cl (mmol/kg/día)	2-4	2-4	2-4	2-4	2-4

TABLA V. Ecuaciones de predicción para el cálculo de los requerimientos energéticos (kcal/día).

Cálculo del GER	Schofield (peso)	Schofield (peso y talla)	OMS
Niños			
- 0-3 años	59,48 × P - 30,33	0,167 × P + 1517,4 × T - 617,6	60,9 × P - 54
- 3-10 años	22,7 × P + 505	19,6 × P + 130,3 × T + 414,9	22,7 × P + 495
- 10-18 años	17,7 × P + 658	16,25 × P + 137,2 × T + 515,5	17,5 × P + 651
Niñas			
- 0-3 años	58,29 × P - 31,05	16,25 × P + 1023,2 × T - 423,5	61 × P - 51
- 3-10 años	20,3 × P + 486	16,97 × P + 161,8 × T + 371,2	22,4 × P + 499
- 10-18 años	13,4 × P + 692	8,365 × P + 465 × T + 200	12,2 × P + 746

GER: gasto energético en reposo; P: peso (kg); T: talla (m).

de orina. Se recomienda que los aportes de Cl serán ligeramente inferiores a la suma de los aportes de Na + K, con el fin de evitar una acidosis yatrogénica. En la Tabla IV se recogen las recomendaciones para el niño y el adolescente.

Energía

Las necesidades de energía también varían considerablemente dependiendo de su edad, actividad física y estado de salud. Las necesidades energéticas en reposo se estiman a partir de fórmulas, de las que las más utilizadas son las de la OMS/FAO/ONU y las de Schofield (Tabla V). Solo en un subgrupo de pacientes con desnutrición o sospecha de alteraciones metabólicas se recomienda una medida exacta mediante calorimetría indirecta. A este gasto energético en reposo se le añade un factor de actividad y se ajusta por un factor debido a la enfermedad. En las últimas recomendaciones de ESPEN/ESPGHAN se distinguen claramente las necesidades en función de la distinta fase de la enfermedad (Tabla VI). Es fundamental que la relación energético-proteica sea correcta para obtener una retención de nitrógeno óptima. Se recomiendan entre 150 y 200 kcal no proteicas por cada gramo de nitrógeno.

Aminoácidos

Las necesidades de proteínas varían también con la edad (Tabla VII). Se recomienda comenzar su administración desde el primer día de vida en prematuros, con 1,5 g/kg/día, y progresar paulatinamente hasta los 2,5-3,5 g/kg/día. En todo caso, deben constituir entre el 12 y el 16% de aporte calórico total. Los estudios más recientes

TABLA VI. Requerimientos energéticos (kcal/kg/día) en las diferentes fases de la enfermedad.

	Recomendaciones 2005	Fase aguda	Fase estable	Fase de recuperación
Pretérmino	110-120	45-55*		90-120
0-1	90-100	45-50	60-65	75-85
1-7	75-90	40-45	5-60	65-75
7-12	60-75	30-40	40-55	55-65
12-18	30-60	20-30	35-40	30-55

**Recomendado el primer día de vida.*

TABLA VII. Requerimientos de aminoácidos en el paciente estable.

	(g/kg/día)
Pretérmino	
- Primer día	1,5-2,5
- A partir del segundo día	2,5-3,5
Término	1,5-3,0
2 meses-3 años	1,0-2,5
3 años-18 años	1,0-2,0

abogan por retrasar el inicio de los aportes de aminoácidos en el paciente pediátrico crítico no neonatal en la primera semana de ingreso. Se usan soluciones de aminoácidos cristalinos que contienen una proporción adecuada de aminoácidos esenciales y no esenciales. Algunos aminoácidos, en especial la taurina y cisteína, son condicionalmente esenciales en los recién nacidos y lactantes, por lo que es aconsejable el uso de soluciones de aminoácidos específicas para niños, con un mayor contenido en estos y menor cantidad de aminoácidos aromáticos y sulfurados. No existe acuerdo sobre la edad hasta la que deben emplearse estas soluciones, aunque en la práctica se usan por debajo del año. Con los datos científicos disponibles, no existe ninguna indicación para la adición de glutamina en la NP pediátrica ni neonatal.

Hidratos de carbono (dextrosa)

La D-glucosa es el único carbohidrato usado en NP en niños. Proporciona 4 kcal/g. Deben constituir el 50-60% del aporte calórico total. Su aporte debe ser progresivo para prevenir la hiperglucemia (Tabla VIII). En el prematuro se recomienda comenzar entre 4 y 8 mg/kg/minuto (5,8-11,5 g/kg/día) y progresar hasta 8-10 mg/kg/minuto (11,5-14,4 g/kg/día). En el término, comenzar entre 2,5 y 5 mg/kg/minuto (3,6-7,2 g/kg/día) hasta llegar a 5-10 mg/kg/minuto (7,2-14,4 g/kg/día). Debe evitarse la hiperglucemia que, en el paciente crítico, se asocia a mayor morbimortalidad. Cuando sea preciso, se utilizarán infusiones de insulina para el control de la hiperglucemia.

TABLA VIII. Recomendaciones de aportes de glucosa en las distintas fases de la enfermedad (g/kg/día).

	Fase aguda	Fase estable	Recuperación
28 días-10 kg	2,9-5,8	5,8-8,6	8,6-14
11-30 kg	2,2-3,6	2,8-5,8	4,3-8,6
31-45 kg	1,4-2,2	2,2-4,5	4,3-5,8
> 45 kg	0,7-1,4	1,4-2,9	2,9-4,3

Lípidos

Los lípidos deben formar parte de las soluciones de NP por su elevada densidad calórica, por ser fuente de ácidos grasos esenciales, por disminuir la osmolaridad de la solución y para evitar los efectos negativos de la sobrecarga de glucosa. Se recomienda que constituyan del 25 al 40% de las calorías no proteicas. Los lípidos pueden comenzarse en el primer día de vida posnatal en prematuros. Los aportes máximos diarios recomendados en NP son 3-4 g/kg/día en lactantes, incluidos los RNPT, y 2-3 g/kg/día en niños. Para prevenir la deficiencia de ácidos grasos esenciales se precisa la administración de 0,25 g/kg/día de ácido linoleico en prematuros y 0,1 g/kg en términos y lactantes.

Los lípidos pueden administrarse en perfusión separada del resto de los nutrientes o en una mezcla con aminoácidos y dextrosa (mezclas ternarias o "todo en uno"), previa comprobación de su estabilidad. Se recomiendan las soluciones al 20% por producir menor elevación de lípidos plasmáticos y tener una relación triglicéridos/fosfolípidos más adecuada. En los prematuros, en caso de administración prolongada, puede ser aconsejable adicionar carnitina.

Actualmente se consideran seguras las soluciones mixtas de triglicéridos de cadena larga (LCT) y de cadena media (MCT), las soluciones basadas en aceite de oliva y las soluciones que contienen aceite de pescado. Estas últimas se asocian a menor afectación hepática y pueden tener un efecto antiinflamatorio.

El aclaramiento de lípidos en el plasma debe comprobarse midiendo los triglicéridos en el plasma, cuatro horas después de suspendida la infusión de lípidos. De forma ideal deben mantenerse por debajo de 265 mg/dl en lactantes y 400 mg/dl en niños mayores. En algunas circunstancias hay que tener precaución y reducir los aportes (0,5-1 g/kg/día), garantizando el aporte de ácidos grasos esenciales: sepsis (disminución de lipoproteinlipasa); hiperbilirrubinemia neonatal (riesgo de kernicterus); trombocitopenia < 100.000/mm^3; en insuficiencia hepática y en enfermedades pulmonares.

Micronutrientes

Calcio, fósforo y magnesio

Aunque las cantidades totales de calcio y fósforo están limitadas por su solubilidad, el empleo de fuentes orgánicas de fosfato (glicerofosfato sódico, sobre todo) ha permitido aportes mayores de calcio y fósforo con bajo riesgo de precipitación. Para conseguir una mejor retención fosfocálcica se recomiendan una relación calcio: fósforo molar de 1,1-1,3:1 o una relación por peso de 1,3-1,7:1 (Tabla IX).

TABLA IX. Aportes recomendados de Ca, P y Mg en nutrición parenteral.

Edad	Ca mmol/kg/día (mg)	P mmol/kg/día (mg)	Mg mmol/kg/día (mg)
Prematuro primeros días	0,8-2,0 (32-60)	1,0-2,0 (31-62)	0,1-0,2 (2,5-5,0)
Prematuros	1,6-3,5 (64-140)	1,6-3,5 (50-108)	0,2-0,3 (5,0-7,5)
0-6 meses	0,8-1,5 (30-60)	0,7-1,3 (20-40)	0,1-0,2 (2,4-5)
7-12 meses	0,5 (20)	0,5 (15)	0,15 (4)
1-18 años	0,25-0,4 (10-16)	0,2-0,7 (6-22)	0,1 (2,4)

TABLA X. Recomendaciones de vitaminas en la nutrición parenteral.

	Pretérmino	1-12 meses	1-12 años
Vitamina A	700-1.500 UI/kg/día	2.300 UI/día	150 µg/día
Vitamina D	200-1.000 UI/día	400 UI/día	400-600 UI/día
Vitamina E	2,8-3,5 mg/kg/día	2,8-3,5 mg/kg/día	11 mg/día
Vitamina K	10 µg/kg/día	10 µg/kg/día	200 µg/día
Ácido ascórbico	15-25 mg/kg/día	15-25 mg/kg/día	80 mg/día
Tiamina	0,35-0,50 mg/kg/día	0,35-0,50 mg/kg/día	1,2 mg/día
Riboflavina	0,15-0,2 mg/kg/día	0,15-0,2 mg/kg/día	1,4 mg/día
Piridoxina	0,15-0,2 mg/kg/día	0,15-0,2 mg/kg/día	1,0 mg/kg/día
Niacina	4-6,8 mg/kg/día	4-6,8 mg/kg/día	17 mg/día
Vitamina B_{12}	0,3 µg/kg/día	0,3 µg/kg/día	1 µg/día
Ácido pantoténico	2,5 mg/kg/día	2,5 mg/kg/día	5 mg/día
Biotina	5-8 µg/kg/día	5-8 µg/kg/día	20 µg/día
Ácido fólico	56 µg/kg/día	56 µg/kg/día	140 µg/día

Vitaminas

La NP debe contener todas las vitaminas hidro y liposolubles (Tabla X). No existen recomendaciones actualizadas sobre requerimientos de vitaminas en las soluciones de NP. Se dispone de preparados que contienen todas las vitaminas hidro y liposolubles de forma conjunta o de forma separada. A partir de los 11 años pueden utilizarse los preparados multivitamínicos de adultos, que no contienen vitamina K. La carnitina, sintetizada a partir de la metionina y la lisina, es el transportador de los ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana interna mitocondrial. Aunque puede obtenerse tanto de la dieta como a partir de biosíntesis endógena, puede considerarse un nutriente condicionalmente esencial en el neonato, cuya capacidad de síntesis es inmadura. Se recomienda su inclusión si la NP dura más de cuatro semanas y no existe ingesta oral.

Hierro y oligoelementos minerales

Los oligoelementos o elementos-traza forman parte, como coenzimas, de muchas enzimas. Es recomendable la inclusión rutinaria de zinc, cobre, selenio, cromo y

TABLA XI. Aportes de oligoelementos en la nutrición parenteral (µg/kg/día).

Mineral	Pretérmino	0-3 m	3-12 m	1-18 años	Dosis máxima
Hierro	200-250	50-100	50-100	50-100	5 mg/día
Zinc	400-500	250	100	50	5 mg/día
Cobre	40	20	20	20	0,5 mg/día
Iodo	1-10	1	1	1	
Selenio	7	2-3	2-3	2-3	100 µg/día
Manganeso	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1	50 µg/día
Molibdeno	1	0,25	0,25	0,25	5 µg/día
Cromo	–	–	–	–	5 µg/día

manganeso para evitar deficiencias (Tabla XI). La adición de hierro es controvertida y no debe emplearse en NP de duración corta. La ferroterapia intravenosa se llevará a cabo en presencia de ferropenia que no responda a la suplementación oral. Hay que recordar que en situación de estrés metabólico la ferritina no es un buen marcador del estado en hierro del individuo.

En el caso de existir colestasis, el cobre y el manganeso deben administrarse con cautela. Si existe insuficiencia renal deben reducirse los aportes de selenio, cromo y molibdeno. Lamentablemente, no existen en el mercado español soluciones individuales de oligoelementos, excepto para el zinc y el hierro, lo que limita las posibilidades de modificación en situaciones patológicas.

PRESCRIPCIÓN Y MONITORIZACIÓN DE LA NP EN EL HOSPITAL: ASPECTOS ORGANIZATIVOS

El objetivo de prescribir y monitorizar una NP es asegurar un soporte nutricional seguro y eficaz. Su administración debe formar parte de un tratamiento nutricional que incluya una valoración nutricional detallada. Se deberían establecer los objetivos nutricionales, así como una estimación de la duración de la NP. Debería ser supervisada por un equipo multidisciplinar (médico, enfermera, dietista, farmacéutico...). La existencia de dichos equipos se ha asociado a disminución de las infecciones de catéter, a una mejor indicación de NP o enteral, a una menor mortalidad en las unidades de cuidados intensivos pediátricos, y a un mejor resultado en pacientes con fallo intestinal dependientes de NP.

- **Valoración nutricional** previa y durante la administración de la NP. Debe consistir en: examen físico (exploración, nivel de actividad y constantes vitales), valoración antropométrica realizada por personal entrenado (peso, talla/longitud y perímetro craneal), teniendo en cuenta sus limitaciones en pacientes con retención de líquidos y edemas, en los que será útil la medición de la circunferencia del brazo para valorar la desnutrición aguda; pruebas de laboratorio y valoración de la ingesta dietética (registro de entradas y salidas y valoración de la aparición de síntomas gastrointestinales) (Tabla XII).
- **Prescripción de la NP.** Cualquier profesional que se encargue de prescribir nutriciones parenterales debe conocer las indicaciones, complicaciones y el proceso

TABLA XII. Monitorización del paciente con NP.

Valoración nutricional hospitalaria y domiciliaria (1-3 meses)	Antropometría: peso, talla/longitud, perímetro cefálico Exploración física, constantes vitales, balance de entradas y salidas Ingesta dietética. Síntomas gastrointestinales
Previa al inicio de la NP	Hemograma y coagulación Equilibrio ácido base (EAB) Iones: Na, K, Cl, Ca, P, Mg Glucosa, proteínas totales, albúmina Urea y creatinina Colesterol y triglicéridos, transaminasas, GGT, bilirrubina, fosfatasa alcalina Orina (sistemático)
Durante la NP sin estabilización clínica y metabólica	**Una vez cada 1-2 días:** - Iones: Na, K, Cl, Ca - Glucosa **Al menos una vez a la semana:** - Hemograma - Equilibrio ácido-base - Fósforo - Proteínas totales, albúmina - Urea y creatinina - Orina **Según indicación:** - Zn y Mg - Colesterol y triglicéridos, transaminasas, GGT, bilirrubina, fosfatasa alcalina - Coagulación - Vitamina B_{12} - Metabolismo del hierro: Fe y ferritina - Vitamina D - Electrolitos en orina
Durante la NP con estabilidad clínica y metabólica	**Una vez cada 1-2 semanas:** - Hemograma - Na, K, Ca, P, Mg - EAB - Glucosa, proteínas totales **Una vez al mes:** - Coagulación - Albúmina - Urea, creatinina - Transaminasas, bilirrubina - Orina **Según indicación:** - Cl - Triglicéridos y colesterol - GGT, FA - PCR - B_{12} - Hierro, ferritina - PTH, vitamina D - Elementos traza: Se, Cu, Zn

.../...

TABLA XII. *(Continuación)* Monitorización del paciente con NP.

NP domiciliaria	**1-3 meses:** - Hemograma, coagulación - ALT, AST, GGT, bilirrubina, FA - Na, K, Ca, P, Mg - Glucosa, urea, creatinina - Electrolitos en orina **6-12 meses:** - Vitaminas en plasma A, D, E, B_{12} - Hierro, ferritina, Zn, Cu, Se, Mn - Cuando esté indicado: · Niveles anti-Xa (si administración de HBPM) · EAB, albúmina, PTH, hormonas tiroideas - Densitometría ósea - Composición corporal - ECO hepática y biliar - ECO renal - Gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión (cuando esté indicado) **12 meses:** - Placa de tórax para valorar la posición de la vía central

completo de la NP (prescripción, composición, entrega y monitorización) estandarizado lo máximo posible, para disminuir errores y favorecer su eficacia. Los sistemas electrónicos de solicitud de NP reducen el riesgo de errores de prescripción.

- **Equipo de infusión, filtros de las líneas.** Las soluciones de NP se han de administrar con un control del flujo riguroso. La bomba de infusión debe tener un sistema de prevención de flujo libre si se abre durante el funcionamiento y sistemas de bloqueo. El sistema de infusión se debe supervisar visualmente de forma regular, para valorar signos de extravasación o sepsis. Las soluciones de NP se han de administrar a través de un filtro terminal: las emulsiones lipídicas (o las mezclas *all-in-one*) y las soluciones acuosas pueden atravesar una membrana de poro de 1,2-1,5 µ y 0,22 µ, respectivamente. Las soluciones de NP deben estar protegidas de la luz, para evitar la generación de oxidantes, sobre todo en los prematuros.
- **Ciclado de la NP.** La NP se inicia como una infusión continua, en 24 horas, pero una vez que el paciente esté recibiendo la NP completa y esté estable clínica y bioquímicamente, se puede iniciar el ciclado de la NP. Se hará de forma gradual, disminuyendo de hora en hora, durante días o semanas, valorando la tolerancia al flujo/volumen y los niveles de glucemia. Para prevenir hiper/hipo glucemias el ritmo de infusión se ha de ir aumentando progresivamente durante las primeras 1-2 horas y disminuyendo durante las últimas 1-2 horas de infusión. Tiene un efecto protector frente a la enfermedad hepática asociada al fallo intestinal, y puede prevenir la colestasis. Las complicaciones más frecuentes son: hiperglicemia y distrés respiratorio por aumento del ritmo de dextrosa y la infusión de líquidos e hipoglucemia por una parada abrupta.

- **Destete y establecimiento de la nutrición enteral.** Siempre que sea posible, aunque sea en pequeña cantidad, hay que administrar algo de nutrición enteral. Esto favorecerá el mantenimiento de la estructura de la mucosa intestinal, la adaptación y disminuirá el riesgo de enfermedad hepática asociada a la NP. En recién nacidos y niños con fallo intestinal, la lactancia materna es la primera opción. Si no es posible, la elección se hará de acuerdo con la situación clínica del paciente. En la infancia temprana y enfermedad grave es razonable empezar con una fórmula elemental, cambiando a una extensamente hidrolizada y posteriormente a una polimérica. La nutrición enteral se ha de administrar a la concentración habitual, no diluida. La NP se debe disminuir de forma proporcional al aumento de enteral, o ligeramente más que el aumento de la NE. Si la estrategia de introducción de la alimentación falla, intentar de nuevo más despacio.
  Mantener pequeños volúmenes de alimentos por boca es importante para prevenir la aversión oral y promover el desarrollo de las habilidades oromotoras. Aunque la cantidad y diversificación de alimentos sea pequeña, debemos promover unos hábitos alimentarios adecuados para disminuir los problemas alimentarios a largo plazo.
- **Aspectos relacionados con las características de las infusiones:**
  - *Estabilidad.* Las NP deben ser administradas usando, siempre que sea posible, una formulación validada por un fabricante con licencia o una institución cualificada. Debe contener una matriz donde se indique cuáles son los límites para añadir electrolitos u otros componentes. No se deben sustituir componentes sin revalidación o sin el visto bueno de un profesional con experiencia. El fosfato se debería añadir en su forma orgánica para prevenir el riesgo de precipitación con el calcio. Cuando se suministra una NP "2 en 1" (aminoácidos, hidratos de carbono y electrolitos en el mismo contenedor y los lípidos en otro) hay que asegurar que la administración de los lípidos en "Y" esté validada por el fabricante o por un laboratorio acreditado, o administrar los lípidos por otra línea.
  - *Compatibilidad con medicamentos.* Muchos de los pacientes que reciben nutrición parenteral reciben, además, otras medicaciones intravenosas. Esto plantea con frecuencia preguntas acerca de la compatibilidad de estos medicamentos con las soluciones, tanto si se incluyen en la bolsa de NP como si se administran en Y. Solo excepcionalmente se incluyen algunos fármacos en la bolsa de nutrición parenteral, entre ellos insulina, heparina, ranitidina o análogo de somatostatina. De forma ideal, lo recomendable es utilizar una vía o una de las luces de un catéter exclusivamente para los nutrientes. Para la compatibilidad con la administración en Y de otros fármacos, aunque existen algunas listas disponibles, es preferible contactar con el Servicio de Farmacia de cada centro. Debemos evitar en lo posible administrar los fármacos junto con la NP, a no ser que esté validada por el fabricante o un laboratorio acreditado.
  - *Peroxidación, protección de la luz y estabilidad de las vitaminas.* Para evitar la peroxidación de las emulsiones lipídicas (que favorece la aparición de la enfermedad hepática asociada a NP) se usan las bolsas multicapa (que disminuyen la cantidad de oxígeno en las bolsas), hay que añadir suficiente cantidad de

alfa-tocoferol y ácido ascórbico. Este último es muy susceptible a la oxidación, lo que mejora con las bolsas multicapa. Las vitaminas más susceptibles a la fotodegradación (luz natural y artificial) son la riboflavina y el retinol. Tanto las bolsas como las líneas de infusión han de ser especiales y proteger el contenido de la luz.

– *Osmolaridad.* Hay que vigilar la osmolaridad de la fórmula, sobre todo si se administra por vía periférica, a través de la cual la NP no puede superar los 900 mosmol/L.

NUTRICIÓN PARENTERAL ESTANDARIZADA *VERSUS* INDIVIDUALIZADA

El objetivo del uso de la NP estandarizada es mejorar la seguridad del paciente y optimizar de forma eficiente los recursos, a la vez que se administra una adecuada nutrición. La estabilidad del producto final, los tiempos de preparación en farmacia, el control de calidad y el coste-beneficio hacen que el uso de las NP estandarizadas sea atractivo.

Las ventajas de las NP individualizadas son que se prescriben de forma específica para un determinado paciente, proporcionándole una nutrición óptima, y que se puede modificar diariamente, atendiendo a la situación clínica y a las analíticas más recientes del niño.

La mejora en la composición de las NP estandarizadas hace que consideremos este tipo de NP como una buena alternativa para muchos pacientes. Se deberían preferir frente a las individualizadas en la mayoría de los pacientes pediátricos y recién nacidos, incluyendo los prematuros de muy bajo peso, y dejar las NP individualizadas para aquellos pacientes en los que no se pueden alcanzar los requerimientos con las soluciones de NP estandarizadas actuales: pacientes metabólicamente inestables o en aquellos que requieran periodos de NP muy prolongados (> 3 semanas).

NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA

La indicaremos en todo paciente clínica y bioquímicamente estable, con una pauta de NP establecida, que precise NP durante más de tres meses, para mejorar su calidad de vida y disminuir las complicaciones asociadas a la NP.

Antes del alta del hospital hay que asegurar que el entorno sea adecuado y seguro (agua corriente, electricidad), al menos uno de los padres/cuidadores esté entrenado en la administración de la NP y el manejo de la bomba, y que tengan un soporte social adecuado. El catéter venoso central tunelizado es el más seguro para la NPD. Durante unos meses también se podría utilizar un catéter periférico de inserción central (PICC); y en circunstancias excepcionales se podría usar un *port-a-cath* o una fístula A-V.

Las NP que se facilitan desde el hospital deberían ser estables durante 7-14 días, para minimizar la frecuencia de los envíos. Se recomienda utilizar un sistema de una sola bolsa, y hacer un único envío del material fungible, para que la familia no tenga que obtenerlo de diferentes lugares. La composición de la NP se ha de realizar de forma individualizada, acorde a las necesidades del niño.

El manejo de los pacientes con NPD desde una unidad con experiencia en la investigación y rehabilitación de un fallo intestinal y con un equipo de soporte nutricional multidisciplinar minimiza las complicaciones, mejora los resultados y permite el

destete de la NP tan pronto como es posible. Las complicaciones se pueden disminuir, al igual que se mejora la calidad de vida usando las guías de práctica clínica existentes, limitando el número de infusiones a la semana y las horas de NP, hasta alcanzar el mínimo posible de 10-12 horas, incorporar las reposiciones de las pérdidas excesivas de líquidos si es posible en la NP, usando bombas portátiles, y dando soporte lo más próximo posible a su domicilio. Los centros especializados en NPD deberían proporcionar atención continuada telefónica.

COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL CATÉTER VENOSO CENTRAL

Complicaciones infecciosas

Son las más frecuentes y se asocian a ser portador de un catéter venoso central. Los patógenos aislados con más frecuencia son estafilococos coagulasa negativos (30-40%) o positivos (7,7-15%), bacterias gramnegativas (30-40%), hongos (4,6-6%) o flora polimicrobiana (12%). La infección puede proceder de la flora de la piel, de la contaminación del cabezal (*hub*) del catéter, de siembras hematógenas a distancia o de la contaminación de la solución infundida. Las dos principales puertas de infección son el punto de inserción en la piel (en los catéteres de corta duración) o el cabezal del catéter (en los catéteres permanentes). Los factores de riesgo de infección asociada a catéter son: prematuridad, edad menor de un año, malignidad, cirugías abdominales previas, intestino corto, presencia de enterostomía, ausencia de nutrición enteral, duración de la nutrición parenteral y uso de antiácidos.

En un niño portador de vía central con fiebre sin foco se debe pensar en una infección asociada a catéter. La sospecharemos si existe fiebre (Tª > 38,5ºC o aumento de más de 1ºC) o alteración clínica (letargia, íleo) o analítica (acidosis metabólica, hipoglucemia, trombocitopenia).

Antes de iniciar la antibioterapia debemos recoger de forma simultánea un hemocultivo del catéter y otro periférico. El diagnóstico de confirmación se realiza en base a: crecimiento del mismo organismo al menos en un hemocultivo periférico y en la punta del catéter (si se retira) o en dos hemocultivos positivos, uno de la vía central si no se retira el catéter y uno periférico. Si se realizan cultivos cuantitativos, el resultado del contaje de las unidades formadoras de colonias en el hemocultivo de CVC ha de ser, al menos, tres veces mayor que el del hemocultivo periférico. La antibioterapia empírica ha de cubrir estafilococos coagulasa negativos o positivos y bacilos Gram negativos, que luego se modificará, si precisa, con el antibiograma. Se mantendrá durante un periodo de 10-14 días sin retirada del catéter, asumiendo una respuesta clínica y biológica adecuada a las 48-72 de inicio del antibiótico y sin complicaciones (bacteriemia persistente > 72 horas, tromboflebitis supurativa, endocarditis, osteomielitis o siembra metastásica). Se recomienda la retirada del CVC cuando el estado clínico se deteriore, la bacteriemia sea persistente o recurrente, haya complicaciones supurativas, o la infección del dispositivo se deba a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* o *Candida*. En los casos que no se retire, además de la antibioterapia sistémica es recomendable sellar el dispositivo con una alta concentración de antibiótico al que sea sensible el germen.

Si la infección es en el punto de inserción y no es complicada, se podrá tratar con antibiótico tópico según antibiograma. Si la infección es en el trayecto tunelizado o en la localización del reservorio se deberá retirar el dispositivo y administrar antibioterapia endovenosa.

Por todo ello hay que ser estricto en el cumplimiento de la técnica aséptica en el manejo del catéter, tanto en su inserción como en su manipulación habitual. Para prevenir la infección de los catéteres de larga duración se debería considerar el sellado con taurolidina, que junto con citrato previene la obstrucción del catéter. Una alternativa son los sellados con etanol al 70%.

Complicaciones mecánicas

Oclusión

Puede ser una oclusión no trombótica, por cristalización y precipitación de componentes de la NP (lípidos, complejo calcio-fósforo) o de medicación incompatible con la misma. Se puede disolver el precipitado con la administración de una solución que devuelva el pH habitual al fármaco cristalizado: fármacos con pH elevado pueden volver a su estado líquido con la administración de bicarbonato sódico 1M (1 ml), fármacos con pH bajo con ácido clorhídrico 0,1 N (0,2-3 ml), y las oclusiones lipídicas con alcohol etílico al 70% (3-5 ml). También puede aparecer por la acodadura del catéter, más frecuente en los catéteres cortos, con la punta en la vena cava superior, o por un pinzamiento del catéter entre la clavícula y la primera costilla.

La mayoría de las oclusiones trombóticas y las trombosis relacionadas con el catéter son asintomáticas, siendo la manifestación inicial más habitual la dificultad de infundir o aspirar del catéter. En el caso de la trombosis de la vena cava superior aparecerá edema de cara y cuello, derrame pleural, quemosis y plétora, y en las de cava inferior edema de extremidades inferiores. La aparición de disnea, estridor, llanto ronco, obstrucción de la vía aérea y dolor torácico nos ha de hacer sospechar una embolia pulmonar.

Para el diagnóstico de la obstrucción será necesario la realización de una ecografía o una venografía. El tratamiento de elección en la oclusión trombótica son los fibrinolíticos. Actualmente se recomienda el activador del plasminógeno (tPa, alteplasa), aunque la uroquinasa y la uroquinasa recombinante también se pueden usar. Para la trombosis relacionada con el catéter, el tratamiento recomendado de la trombosis aguda y sintomática depende de la necesidad del CVC y habitualmente precisa tratamiento antitrombótico. Se utiliza la heparina de bajo peso molecular subcutánea o la heparina no fraccionada intravenosa durante tres meses, seguida de anticoagulación a dosis profiláctica hasta la retirada del catéter. El tratamiento trombolítico no se recomienda a menos que la oclusión venosa comprometa de forma grave órganos o extremidades, usando como primera opción el tPa. Las recomendaciones en cuanto a las trombosis asintomáticas, diagnosticadas por técnicas de imagen, son menos claras, aunque se recomienda el tratamiento anticoagulante cuando no haya contraindicaciones.

Para mantener la permeabilidad del catéter, cuando se usa de forma intermitente, se puede purgar una o dos veces por semana con suero salino heparinizado (5-10 U/ml).

Extravasación, rotura y migración

Los síntomas más frecuentes son: inflamación local, dolor o fuga; y menos frecuentemente: resistencia a la infusión, incapacidad de infudir/aspirar, tos y dolor torácico. Cuando se sospeche una rotura, es prudente realizar una radiografía de tórax y extremidades superiores, incluso en pacientes asintomáticos. En caso de una extravasación masiva en el tejido subcutáneo se puede tratar con hialuronidasa recombinante humana. Si el catéter se ha roto, tan pronto como sea posible se retirará el fragmento de catéter, si no hay contraindicaciones. Las erosiones vasculares son poco frecuentes, pero muy graves. Cuando la punta del catéter esté tocando la pared del vaso cerca de un ángulo perpendicular, se debería recolocar.

Pérdida de accesos vasculares

En los pacientes dependientes de NP la pérdida de accesos venosos es indicación de trasplante intestinal. Ocasionalmente se pueden canalizar accesos venosos transhepáticos, translumbares, catéteres percutáneos mamarios y en las venas gonadales.

COMPLICACIONES METABÓLICAS

- **Enfermedad mineral ósea (EMO).** Se da en pacientes con NP de muy larga duración. El origen es multifactorial, en el que influyen tanto la enfermedad de base como mecanismos relacionados con la NP: exceso de vitamina D, desequilibrio en los aportes de fósforo, nitrógeno y energía, exceso de aminoácidos y contaminación con aluminio, entre otros. Se debe monitorizar de forma regular en sangre el calcio, el fósforo, la vitamina D, la parathormona, la fosfatasa alcalina (de origen mayoritariamente en hueso) y el calcio en orina. Se recomienda la realización periódica de una densitometría ósea cuando sea posible (> 5 años), con un intervalo mínimo de 6-12 meses. La osteocalcina y el c-telopétido terminal en orina pueden ser útiles para identificar niños de riesgo de EMO. Los recién nacidos muy prematuros tienen un riesgo aumentado de padecer EMO, que se puede prevenir administrando cantidades mayores de calcio y fósforo a través de la NP, o iniciándola de forma precoz. La cantidad de aluminio administrado a los pacientes se ha de minimizar lo máximo posible.
- **Complicaciones hepatobiliares.** En los niños con NP de larga evolución, el riesgo de desarrollar una enfermedad hepatobiliar es alto. La patogénesis no se conoce completamente. Parece multifactorial, estando involucrados la propia enfermedad del paciente, los episodios infecciosos, las cirugías realizadas y los componentes de la nutrición parenteral.

  La función hepática se ha de monitorizar de forma frecuente. La primera alteración bioquímica que se observa es el aumento de las transaminasas y la gamma glutamil transferasa (GGT). La afectación hepática puede evolucionar a fibrosis, cirrosis y fallo hepático. Entre las medidas para la prevención de la colestasis destacan: la estimulación del eje entero-biliar promoviendo la alimentación por vía oral con leche materna o fórmulas ricas en ácidos grasos de cadena larga, incluso si es una NE mínima; la reducción del sobrecrecimiento bacteriano (metronidazol/gentami-

cina), iniciar el ciclado de la parenteral cuando la situación clínica del paciente lo permita, reducir la cantidad de calorías y lípidos totales de la NP. Cuando ya esté presente: iniciar ácido ursodesoxicólico, utilizar fórmulas lipídicas basadas o que contengan aceite de pescado y la derivación precoz a un centro con experiencia en rehabilitación intestinal.

- **Retraso del crecimiento.** Se han descrito alteraciones en la composición corporal y el crecimiento de niños con NP prolongada, de ahí que dicha monitorización haya de ser estrecha. Debemos proporcionar los nutrientes necesarios para garantizar un adecuado crecimiento, además de cubrir las necesidades metabólicas.
- **Complicaciones nutricionales.** Déficit de nutrientes: hipoglucemia, hipofosfatemia, hipocalcemia. Exceso de nutrientes: hiperglucemia e hipertrigliceridemia.
- **Síndrome de realimentación.** Hay que tener en cuenta su posible aparición en los niños desnutridos, especialmente en el paciente crítico. En los pacientes de riesgo habrá que monitorizar de forma estrecha el potasio, fósforo y magnesio, aportando de forma controlada y gradual los nutrientes y requerimientos energéticos, así como un aporte adecuado de vitaminas y oligoelementos.

RESUMEN

La nutrición parenteral (NP) consiste en la provisión de nutrientes a través de catéteres venosos para cubrir las necesidades metabólicas y del crecimiento. En la mayoría de las situaciones se trata de pacientes con enfermedades del aparato digestivo, ya sea de causa médica o tras cirugía gastrointestinal. También el gran prematuro y el paciente pediátrico crítico son susceptibles de recibir NP. Las soluciones pueden infundirse a través de una vía venosa central o de una vía periférica (NP periférica), en cuyo caso la osmolaridad no debe superar los 900 mOsm/L. La NP contiene el volumen suficiente para cubrir los requerimientos de fluidos (ecuación de Holliday-Segar) y calorías y proteínas suficientes para permitir revertir o prevenir la desnutrición y garantizar un crecimiento y un desarrollo adecuados. Los aminoácidos deben proporcionar entre el 10 y el 15% del aporte calórico total, la glucosa 50-60% del aporte calórico y lípidos entre el 30-40% restante. Además, debe contener electrolitos, calcio, fósforo, magnesio, vitaminas y minerales en cantidades variables en función de la edad y el tamaño corporal. La tendencia actual es reducir el aporte energético y ajustarlo a las distintas situaciones metabólicas.

Se precisa una monitorización estrecha tanto de la eficacia como de la seguridad, pues no es una técnica exenta de complicaciones. Las complicaciones pueden estar relacionadas con el acceso venoso, tanto en su obtención como en su manipulación, así como en la composición en nutrientes de la NP (por exceso o por defecto de cada uno de los micronutrientes). La complicación más frecuente es la infección asociada al catéter, que obliga, en muchas ocasiones, a su retirada, además de precisar un tratamiento antibiótico. En la NP de larga duración los problemas vasculares (trombosis, pérdida de accesos centrales) y la afectación hepática son motivo de preocupación.

En algunas ocasiones, si el paciente va a depender de la NP por un tiempo prolongado, es posible su uso domiciliario.

BIBLIOGRAFÍA

- Askegard-Giesmann JR, Kenney BD. Controversies in nutritional support for critically ill children. Sem Pediatr Surg. 2015; 24: 20-4.
- ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2002; 26 (Suppl 1): 1SA-138.
- Boucoud L, Fonzo-Christie C, Klingmüller M, Bonnabry P. Compatibility of intravenous medications with parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013; 37: 416-24.
  La compatibilidad de fármacos con las soluciones de nutrición parenteral es una cuestión muy importante en Pediatría, donde la escasez de accesos venosos centrales es la norma. Se revisan en este artículo 25 de las medicaciones usadas más habitualmente.
- Harding JE, Cormack BE, Alexander T, Alsweiler JM, Bloomfield FH. Advances in nutrition of the newborn infant. Lancet. 2017; 389(10079): 1660-8.
- Jiménez L, Mehta NM, Duggan CP. Timing of the initiation of parenteral nutrition in critically ill children. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2017; 20(3): 227-31.
- McNelis K, Fu TT, Poindexter B. Nutrition for the extremely preterm infant. Clin Perinatol. 2017; 44(2): 395-406.
- Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, Cai W, Campoy C, Carnielli V, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition. Clinical Nutrition. 2018; 37: 2303-429.
  Documento consensuado entre la Sociedad Europea para la Nutrición y el Metabolismo (ESPEN) y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Monografía de cabecera para todos los que trabajan en nutrición parenteral en Pediatría.
- Osborn DA, Schindler T, Jones LJ, Sinn JK, Bolisetty S. Higher versus lower amino acid intake in parenteral nutrition for newborn infants. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 3: CD005949.
- Pedrón Giner C, Cuervas-Mons Vendrell M, Galera Martínez R, Gómez López L, Gomis Muñoz P, Irastorza Terradillos I, et al; Grupo de Estandarización de la SENPE. Pediatric parenteral nutrition: clinical practice guidelines from the Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SENPE), the Spanish Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SEGHNP) and the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Nutr Hosp. 2017; 34(3): 745-58.
  Excelente documento actualizado de revisión, publicado en castellano y avalado por las tres sociedades científicas más directamente implicadas en el soporte nutricional en Pediatría. La versión en línea contiene tablas actualizadas de requerimientos, preparados, etc. Incluye comentarios sobre el uso de nutrición parenteral en situaciones específicas.
- Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, Coss-Bu JA, Vermilyea S, Farrington EA, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017; 41(5): 706-42.

COVID-19 en pediatría: manifestaciones digestivas y aspectos nutricionales 68

J.J. Díaz Martín, D. González Jiménez, R. Leis Trabazo

INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con el SARS-CoV-2 o COVID-19 afecta fundamentalmente a adultos. Además las manifestaciones graves aparecen generalmente en individuos de edad avanzada y en personas con patologías asociadas. Sin embargo, esto no quiere decir que los niños no puedan ser afectados por la misma. De hecho, desde el principio se han publicado casos en población pediátrica.

Es bien sabido que los síntomas respiratorios como tos seca o disnea, además de la fiebre, son los más frecuentemente observados. Sin embargo, a medida que ha ido avanzando el conocimiento de la COVID-19, se han descrito síntomas que afectan a cualquier otro órgano o sistema (neurológico, cardiovascular, neuromuscular, cutáneo...).

La nutrición forma parte siempre del tratamiento de las enfermedades y en ocasiones, es el único, como ocurre en algunos errores innatos del metabolismo, la enfermedad celíaca o la alergia alimentaria. Además, es la base para una buena salud y calidad de vida. Por tanto, en una situación de pandemia, como la actual por COVID-19, es de gran importancia prestar especial atención al cumplimiento de los objetivos nutricionales.

SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN POR COVID-19

La frecuencia de los síntomas gastrointestinales, que antes se pensaba que eran escasos, ha aumentado con la progresión de la pandemia. Son de especial interés en el grupo de edad pediátrica, especialmente después de las primeras descripciones de un síndrome inflamatorio multisistémico, parecido a la enfermedad de Kawasaki y al síndrome de *shock* tóxico, en el que los síntomas gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal o vómitos son prominentes.

Numerosos estudios experimentales han demostrado que el virus utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 para infectar células humanas. Estos receptores se expresan principalmente en el epitelio pulmonar, pero también se expresan ampliamente en todo el intestino. De esta forma, el aumento de la permeabilidad de la mucosa gastrointestinal a los patógenos, podría justificar síntomas gastrointestinales en pacientes con COVID-19.

Los síntomas digestivos que se observan en pacientes pediátricos con COVID-19 son variados. Un metaanálisis reciente demostró que los síntomas gastrointestinales están presentes entre el 15-20% de los pacientes infectados, siendo el tercer grupo de síntomas más frecuentes por detrás de la fiebre y los síntomas respiratorios. Los síntomas digestivos más frecuentes son las náuseas, los vómitos y la diarrea. Con menor frecuencia se observan también dolor abdominal y sangrado digestivo.

Los síntomas gastrointestinales suelen aparecer en las primeras etapas de la enfermedad, incluso antes del inicio de la fiebre o los síntomas respiratorios. El primer caso publicado de infección confirmada por SARS-CoV-2 en los Estados Unidos refería precisamente una historia de dos días de evolución de náuseas, vómitos y diarrea antes de la aparición de los síntomas respiratorios. Por otra parte, hasta un 25% de los pacientes pediátricos infectados por la COVID-19 pueden presentar algún síntoma digestivo en ausencia de síntomas respiratorios. Estos datos sugieren que la COVID-19 puede presentarse inicialmente como un cuadro compatible con una gastroenteritis infecciosa aguda de cualquier etiología, circunstancia que podría provocar un retraso en su diagnóstico y por consiguiente facilitar transmisión del virus entre otros convivientes y contactos estrechos.

SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS CON INFECCIÓN POR COVID-19

La presencia de síntomas digestivos se asocia a una mayor gravedad de la enfermedad y a una mayor probabilidad de que los niños ingresen en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). En un estudio multicéntrico realizado por miembros de la SEGHNP, entre los meses de marzo y junio de 2020, en 15 hospitales de nuestro país en 101 pacientes menores de 18 años ingresados por COVID-19, se observó que los síntomas digestivos estaban presentes en algo más de la mitad de los participantes y que aquellos que los presentaban, independientemente de la edad, el sexo, los antecedentes de enfermedad crónica y tratamiento inmunosupresor, tenían hasta casi seis veces más riesgo de ingresar en UCIP que en planta de hospitalización.

En la misma línea, recientemente un grupo italiano observó en 127 pacientes pediátricos ingresados por COVID-19 que independientemente de las comorbilidades, los pacientes con síntomas digestivos tenían un fenotipo de la enfermedad más grave, mayor riesgo de ingreso en UCIP, así como de desarrollar complicaciones cardiacas.

AFECTACIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN POR COVID-19

La afectación hepática más frecuente en los pacientes pediátricos infectados por COVID-19 es la elevación plasmática de las cifras de transaminasas, que generalmente suele ser de carácter leve y transitorio. La insuficiencia hepática es excepcional y la colestasis suele asociarse con síntomas más graves.

La afectación hepática varía según el fenotipo de los pacientes. Aquellos que desarrollan una infección más grave (ingreso en UCIP, insuficiencia respiratoria o fracaso multiorgánico) presentan elevación de las transaminasas hasta en el 60% de los casos. Sin embargo, en los pacientes asintomáticos o con enfermedad leve, menos del 20% presentan dicha alteración analítica. En la misma línea, los niveles de bilirrubina son más del doble en aquellos con infección grave. Por último, los casos reportados de colestasis corresponden prácticamente en su totalidad a pacientes ingresados.

La expresión del receptor ACE2 a nivel hepático es superior en los colangiocitos que, en los hepatocitos, por lo que se cree que el daño hepático se inicia y puede

ocurrir en mayor medida en los conductos biliares intrahepáticos. Los motivos de la afectación hepática incluyen daño viral directo, la hipoxia secundaria a la afectación de las vías respiratorias, y la enfermedad hepática tóxica inducida por fármacos utilizados para el tratamiento de la COVID-19, como el remdesivir o el tozilizumab.

La elevación de las transaminasas, en ocasiones se acompaña de niveles elevados de creatín quinasa (CPK) y lactato deshidrogenasa (LDH), por lo que la presencia de una miositis viral también podría explicar la hipertransaminasemia en algunos de estos pacientes.

AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL EN EL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO

Un pequeño porcentaje de pacientes pediátricos con COVID-19 desarrollará un cuadro inflamatorio grave similar en su presentación al síndrome de Kawasaki. Se denomina síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico secundario a infección por SARS-CoV-2 (PIMS). El cuadro clínico se caracteriza por fiebre persistente (más de 4 días con más de 38,5°C) y alguna de estas características: exantema cutáneo, afectación conjuntival, afectación de la mucosa de los labios, adenopatías cervicales. Por lo general suelen requerir oxígeno y no es infrecuente que desarrollen hipotensión o incluso *shock*. En la analítica suelen observarse datos que indican inflamación importante: neutrofilia con neutropenia, elevación de reactantes de fase aguda, elevación de fibrinógeno y ferritina y de los niveles de dímero D. Muchos de estos pacientes desarrollan afectación miocárdica y efusiones pericárdicas y/o pleurales. Aunque la mortalidad es baja (< 2%), los pacientes precisan con frecuencia ingreso en UCIP.

La comorbilidad más frecuentemente asociada a este síndrome es el sobrepeso y la obesidad, sin embargo, la mayoría de los casos publicados (> 75%) no tenían antecedentes de interés y eran previamente sanos.

La afectación del tracto gastrointestinal es prácticamente constante en esta entidad. Hasta el 85% de los pacientes con PIMS presentará algún síntoma gastrointestinal como dolor abdominal, vómitos o diarrea. También es habitual encontrar alteraciones en las pruebas de imagen como engrosamiento de las asas intestinales, ileítis y adenitis mesentéricas. A nivel hepático las transaminasas pueden elevarse ligeramente hasta en la mitad de los casos y se ha descrito la presencia de ascitis, así como de barro biliar y colecistitis alitiásica. La afectación predominante del tracto gastrointestinal junto con otros hallazgos (edad de presentación más avanzada entre los 8-10 años y la presencia de *shock*), nos pueden ayudar a diferenciar esta entidad de otras con clínica similar, tales como la enfermedad de Kawasaki.

INFLAMACIÓN INTESTINAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN POR COVID-19

Estudios recientes sugieren que los pacientes pediátricos y adultos infectados por COVID-19 con síntomas gastrointestinales o fenotipos graves de la enfermedad (PIMS en niños o neumonía en adultos) presentan niveles elevados de calprotectina fecal (CF). Esta elevación es de carácter transitorio y no suelen alcanzar cifras tan altas como las descritas en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

En un estudio realizado en 40 pacientes adultos hospitalizados, se observó cómo aquellos con diarrea aguda tenían valores de CF significativamente más elevados que aquellos sin diarrea (123 *vs* 17 µg/g). Giuffrè y cols. encontraron valores de CF superiores a 50 µg/g en 21 de 25 pacientes adultos con neumonía por COVID-19 en ausencia de síntomas gastrointestinales, mientras que Ojetti y cols. describieron la inflamación intestinal en una cohorte de pacientes adultos con COVID-19 ingresados en un departamento de urgencias, la CF fue mayor en los pacientes con neumonía intersticial en comparación con los pacientes con COVID-19 asintomáticos (71 *vs* 12 µg/g). Estos hallazgos sugieren un vínculo entre la inflamación intestinal y la gravedad de las manifestaciones pulmonares de la COVID-19.

En un estudio multicéntrico realizado por miembros de la SEGHNP (datos no publicados) se comparó la inflamación intestinal de seis pacientes con PIMS con la de cinco niños pareados por edad y sexo ingresados por COVID-19 por otras causas. Los pacientes con PIMS mostraban una inflamación intestinal significativa con niveles de CF moderadamente altos (entre 100 y 250 µg/g).

El tracto gastrointestinal está involucrado en prácticamente de la totalidad de los pacientes PIMS y en más del 50% de los casos se puede observar pruebas de imagen (TAC o RMN) compatibles con ileítis terminal y engrosamiento de la pared intestinal. En ausencia de otros órganos afectados (como ocurre en los primeros días de la enfermedad), estos hallazgos pueden hacernos plantearnos el diagnostico diferencial con el debut de una EII. A diferencia de la EII, los pacientes con PIMS suelen presentar trombopenia, leucopenia, valores más altos de D-Dímero y de proteína C reactiva. Valores de CF moderadamente altos (menores de 250 µg/g) también podrían ser de utilidad para distinguir entre ambas entidades.

Si estos resultados descritos se confirman en estudios longitudinales y con muestras más grandes, la CF podría ser útil para diferenciar el PIMS de otros síndromes con apariencia clínica similar como la enfermedad de Kawasaki o la EII. Además, los valores de CF podrían utilizarse junto con otros marcadores inflamatorios ya conocidos (como la ferritina o la proteína C reactiva) como predictores de gravedad en pacientes pediátricos con infección por COVID-19.

NUTRICIÓN E INFECCIÓN POR COVID-19

ACE 2. Desde el sistema renina-angiotensina hasta la microbiota intestinal y la desnutrición. Probióticos

El sistema renina-angiotensina es una red compleja que regula varias funciones corporales, participando en el control de la presión arterial, la homeostasis de electrolitos y líquidos y en la función de varios órganos. Perlot y cols. identificaron a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2) como el receptor del SARS coronavirus y recientemente fue descubierto que también es fundamental para la expresión de algunos transportadores de aminoácidos en el intestino delgado, permitiendo la interacción entre la dieta y la microbiota. Entre estos aminoácidos neutros destaca el triptófano. La entrada del triptófano a la célula permite la activación de mTOR, generándose péptidos antimicrobianos, que mantienen la microbiota intestinal saludable. Si el receptor es

ocupado por el COVID-19, esta vía puede ver anulada o disminuida con la consiguiente reducción de los péptidos antimicrobianos, dando lugar a disbiosis.

La sintomatología gastrointestinal presente en algunos pacientes infectados por COVID-19 puede ser debida a que a lo largo del tubo digestivo se encuentran gran número de receptores de ACE2 y a la propia disbiosis que esto produce.

En la infección por virus influenza se observan manifestaciones gastrointestinales junto con síntomas respiratorios por mecanismos directos a nivel del pulmón, con un incremento de interferones tipo 1, que dan lugar a un aumento de citocinas, principalmente IL-17 e IL-15, que se ha demostrado que generan disbiosis. La alteración de la microbiota intestinal aumenta el riesgo de infección bacteriana secundaria.

Por tanto, a través del eje intestino-pulmón, la microbiota intestinal modula a su vez la enfermedad respiratoria. Se ha observado que el uso de ciertas cepas probióticas tiene efectos beneficiosos en la inmunomodulación y en el tratamiento de los trastornos intestinales. Si bien existen algunos metaanálisis que evalúan el uso de probióticos en la prevención o tratamiento de manifestaciones o de infecciones respiratorias, son necesarios más estudios. Por todo ello, las intervenciones que pudieran tener un impacto sobre la microbiota tanto intestinal como pulmonar podrían funcionar.

Aunque hay escasos datos en relación con el efecto del COVID-19 y la microbiota, se ha puesto en evidencia en algunos casos, que podría presentarse una disminución de *Lactobacillus* y bifidobacterias. Por ello, el uso de probióticos en la infección por COVID-19 podría ser una buena herramienta terapéutica, al menos para tratar de disminuir la diarrea asociada al tratamiento, especialmente a los antibióticos, y también como adyuvante para el manejo de la misma.

Terapia nutricional en el paciente con enfermedad de COVID-19 que requiere atención de UCI

Un 20% de los pacientes infectados van a necesitar hospitalización y uno de cada cuatro de ellos, asistencia en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). El periodo de estancia en estas unidades es habitualmente largo. Se debe tener presente que las graves manifestaciones en las primeras horas del ingreso junto con la necesidad de manejo ventilatorio pueden dificultar la alimentación enteral temprana. En el adulto, de manera grosera, encontraremos tres fenotipos de riesgo nutricional: el paciente anciano frágil, el paciente con enfermedad crónica severa y el paciente con obesidad mórbida severa. Estos fenotipos requieren distintas intervenciones nutricionales, ya que suponen diferentes riesgos. Con respecto a los objetivos nutricionales, los estudios que intentan disminuir el déficit calórico en la primera semana en UCI, no demuestran grandes beneficios y sí efectos secundarios. Parece que el aporte de proteínas durante los primeros días en UCI debe ser alto, 1,3 g/kg/día de peso corporal en los individuos de peso normal y de peso ideal en los individuos con sobrepeso. En realidad, con relación a los pacientes con COVID-19 existe controversia. Parece de interés tratar las posibles deficiencias nutricionales, teniendo en cuenta que en la infección grave por COVID-19, el paciente continúa presentando una importante respuesta inflamatoria durante varias semanas. Además, en los pacientes particularmente más jóvenes, se ha asociado a obesidad mórbida,

que puede acompañarse de hipertrigliceridemia y/o resistencia a la insulina, viéndose probablemente agravada por el estrés. Todo ello debe tenerse en cuenta para el diseño de la intervención nutricional.

Destacar que mucho de lo publicado corresponde al paciente en estado crítico, y la mayoría de la información está vertida en pacientes adultos. Simplemente es una adecuación de las recomendaciones generales que se tienen que tener respecto al paciente desde el punto de vista nutricional que se encuentra en cuidados intensivos y que sabemos que ciertos ajustes o modificaciones nutricionales pueden hacerse, basadas en pocas o en nula evidencia, en el contexto del paciente respiratorio.

En el documento de posicionamiento de Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) solamente se menciona en cinco ocasiones la palabra "niños". Está dirigido al tratamiento nutricional del adulto y hace referencia a niños en la parte introductoria, con respecto a la posibilidad de que la vitamina A puede ser una vitamina antiinfecciosa. La deficiencia de esta en niños puede suponer una peor evolución de la varicela y la diarrea de forma concomitante, sugiriendo la importancia de asegurar buenos niveles.

Alimentación, nutrientes y sistema inmunológico

La inmunonutrición podría tener un papel importante en la prevención y el tratamiento de la infección por COVID-19. Se ha observado que muchos de los inmunonutrientes tienen capacidad antiinfecciosa y antiviral. Asimismo, se ha demostrado que nutrientes, ya sea vitaminas o elementos traza y otras sustancias bioactivas [vitamina A y β-carotenos, vitamina D, vitamina E, vitamina C, zinc, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFAs), polifenoles, selenio y flavonoides] podrían tener impacto sobre el sistema inmunológico, ya sea sobre el desarrollo o diferenciación y proliferación celular y/o bien un efecto directo antiviral y/o neutralizando radicales libres (Fig. 1).

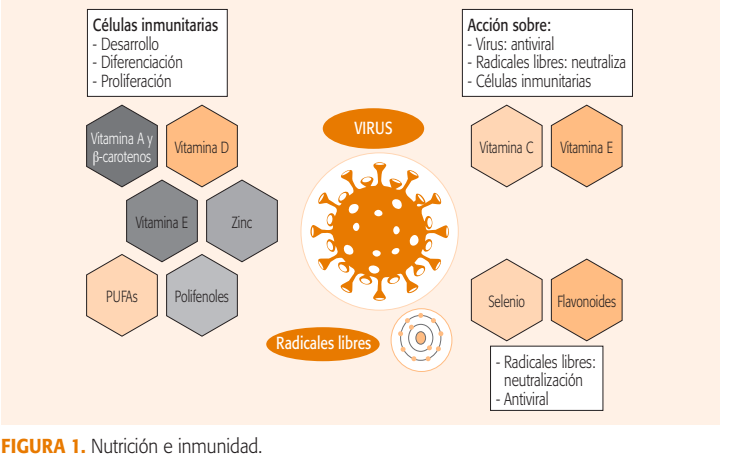


FIGURA 1. Nutrición e inmunidad.

Por tanto, para la prevención y también como coadyuvante al tratamiento de la enfermedad, es de gran interés conseguir un sistema inmunitario competente. Una dieta suficiente, variada, diversificada y adecuada a la edad, sexo, estado de salud y enfermedad y nivel de actividad, de acuerdo con las recomendaciones de las pirámides nutricionales tradicionales saludables como son la dieta mediterránea y/o dieta atlántica son fundamentales.

Lactancia materna

La lactancia materna es el alimento fundamental en la alimentación del lactante en los primeros años de vida. Existió cierta controversia en relación a la lactancia materna de madres infectadas por COVID-19. Actualmente la Academia Americana de Pediatría (AAP), la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN), la Asociación Española de Pediatría (AEP), entre otras, recomiendan la lactancia materna desde el inicio, mantenimiento y continuación, ya que sus beneficios superan cualquier riesgo potencial de transmisión del virus. Los estudios realizados hasta la fecha no encontraron SARS-CoV-2 en la leche materna. Las madres infectadas pueden extraerse la leche después de una adecuada higiene de los senos y manos, y el lactante puede ser alimentado por cuidadores no infectados. Si la madre solicita la lactancia materna directa, debe cumplir con estrictas precauciones preventivas, incluido el uso de mascarilla y una meticulosa higiene.

Recomendaciones nutricionales posCOVID-19

La situación actual de pandemia, que obliga al confinamiento social, supone importantes cambios negativos en los estilos de vida tanto alimentarios como de actividad física, aumentando el riesgo de obesidad en la población. Debemos tener presente que esta además de ser en sí misma una patología y asociarse a múltiples comorbilidades, parece constituir un factor de riesgo para la infección por COVID-19 y su pronóstico. Por ello, se deben establecer estrategias para evitar o disminuir las conductas de riesgo para el incremento de la adiposidad. Recientemente, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) elaboró un decálogo de medidas y hábitos saludables posconfinamiento, como el control de peso, realización de actividad física de intensidad moderada al menos 30 minutos al día o la eliminación de todos los alimentos hipercalóricos y procesados, entre otros. En este sentido, resalta los importantes beneficios para la salud de estas medidas para personas obesas, considerando el control de peso como una medida preventiva frente al COVID-19. Como pediatras debemos destacar la importancia de compartir en familia nuestros hábitos y estilos de vida saludables, aprovechando este tiempo en que la pandemia nos permite estar juntos para promocionarlos y fomentar la adherencia de nuestros hijos a las pirámides saludables tradicionales.

RESUMEN

Los síntomas digestivos son más frecuentes de lo que se creía al inicio de la pandemia. Generalmente aparecen al inicio de la enfermedad y se asocian con frecuencia

a cuadros más graves. Si un niño con COVID-19 y síntomas digestivos presenta fiebre persistente y manchas en la piel o conjuntivitis, debemos sospechar que pueda desarrollar un cuadro de PIMS, lo que necesitaría evaluación urgente.

La nutrición es fundamental para un adecuado estado de salud y calidad de vida y debe formar parte siempre del tratamiento de la enfermedad. Por ello, una alimentación basada en las dietas tradicionales saludables, Mediterránea y/o Atlántica, que además favorezca el mantenimiento de la eubiosis intestinal debe ser establecida como nuestro patrón alimentario para generar una adecuada capacitación del sistema inmunológico. La lactancia materna es el alimento fundamental en los primeros 1.000 días de vida. En este sentido, si la madre se encuentra infectada por COVID-19, se recomienda seguir con la lactancia materna con unas adecuadas medidas de higiene. Se hace necesaria la intervención para la prevención del sobrepeso y obesidad ya que una adiposidad aumentada parece ser un factor de riesgo para un mal pronóstico de la enfermedad y las actuales medidas preventivas han favorecido los estilos de vida no saludables. El niño y la familia deben ser los principales objetivos de nuestra intervención.

BIBLIOGRAFÍA

- AAP. FAQs: Management of Infants Born to Mothers with Suspected or Confirmed COVID-19. [Internet]. American Academy of Pediatrics. 2020. [Citado: 15 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://services.app.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers/
  Documento de posicionamiento de la Academia Americana de Pediatría sobre el inicio y mantenimiento de la lactancia materna en el lactante hijo de madre infectada con COVID-19.
- Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. Clin Nutr. 2020; 6(39): 1631-8.
- Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo-Villarino G, Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut–lung axis in respiratory infectious diseases. Cell Microbiol. 2018; 20(12): e12966.
- Giacomet V, Barcellini L, Stracuzzi M, Longoni E, Folgori L, Leone A, et al. COVID-19 Pediatric network. Gastrointestinal Symptoms in Severe COVID-19 Children. Pediatr Infect Dis J. 2020; 39: e317-20.
- González Jiménez D, Velasco Rodríguez-Belvís M, Ferrer González P, Domínguez Ortega G, Segarra O, Medina Benítez E, et al. COVID-19 Gastrointestinal manifestations are independent predictors of PICU admission in hospitalized pediatric patients. Pediatr Infect Dis J. 2020; 39: e459-62.
  Estudio multicéntrico descriptivo realizado en 15 hospitales de nuestro país durante la primera oleada de la pandemia. En total se analizaron 101 pacientes menores de 18 años ingresados por COVID-19 y se observó que los síntomas digestivos estaban presentes en algo más de la mitad de los participantes y que su presencia se asociaba a una mayor gravedad de la enfermedad y a una mayor probabilidad de que los niños ingresaran en una Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos.
- Perlot T, Penninger JM. ACE2–From the renin–angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. Microbes Infect. 2013; 15(13): 866-73.
- Riphagen S, Gómez X, González-Martínez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet. 2020; 395(10237): 1607-8.

- SEEDO Decálogo SEEDO PostCovid; [Internet]. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. 2020. [Citado 15/12/2020]. Disponible en: https://seedo.es/images/site/DECALOGO_SEEDO_POSTCOVID.pdf
- Wang JG, Cui HR, Tang HB, Deng XL. Gastrointestinal symptoms and fecal nucleic acid testing of children with 2019 coronavirus disease: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2020; 10: 17846. doi: 10.1038/s41598-020-74913-0.
  Metaanálisis cuyo objetivo es describir la incidencia de síntomas gastrointestinales y la detección del RNA viral en heces de pacientes pediátricos con infección por COVID-19. En total seleccionaron 46 estudios y se analizaron más de 3.000 pacientes. Entre sus resultados principales destaca la elevada incidencia de síntomas gastrointestinales (entre el 17 y el 21%), así como se demuestra la presencia de RNA viral en heces varios días después de que la PCR en las vías respiratorias altas se negativice.
- Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. J Gastroenterol Hepatol. 2020; 35: 744-8.

Guía de productos de nutrición enteral y parenteral. Interacciones entre fármacos y nutrientes

B. Pérez-Moneo, P. Crespo Escobar, V. Luque Moreno

GUÍA DE PRODUCTOS DE NUTRICIÓN ENTERAL

La guía de productos de nutrición enteral para población pediátrica disponibles en España se encuentra en tres tablas al final de este capítulo. La Tabla I recoge los productos para menores de un año, la Tabla II para el resto de niños y la Tabla III los módulos y espesantes.

ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE DISPOSITIVOS DE NUTRICIÓN ENTERAL. POSIBLES INTERACCIONES FÁRMACO-NUTRIENTE EN NUTRICIÓN ENTERAL

La administración de fármacos a través de sondas de nutrición enteral es una práctica habitual que se sustenta por escasa o nula evidencia científica. Sin embargo, la necesidad de administración de fármacos en pacientes portadores de dispositivos de nutrición enteral hace necesario el desarrollo de guías de apoyo basadas en consideraciones teórico-prácticas o limitadas evidencias para llevarlo a la práctica. La elección del fármaco y su forma de administración a través de la sonda es un proceso complejo, que, además de las consideraciones habituales y la precaución por los riesgos de manipulación del mismo, debe considerar la longitud y colocación de la sonda.

La guía más detallada, extensa y de actualización más reciente fue la publicada por la *British Pharmaceutical Nutrition Group* (White y cols. 2015), en que se aportan consejos de administración por sonda de más de 400 fármacos, atendiendo a sus posibles formas de presentación, la situación del extremo distal de la sonda y referencias bibliográficas que sustentan sus recomendaciones.

En este apartado se resumirán algunas de las consideraciones más habituales a tener en cuenta, pero se recomienda consultar en cada caso la guía para el fármaco específico y/o contar con el apoyo del servicio de farmacia del centro hospitalario.

RECOMENDACIONES GENERALES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS POR SONDA DE NUTRICIÓN ENTERAL

- **¿Dónde?** No se aconseja añadir los fármacos a los preparados de nutrición enteral ni a los triturados para botón.
- **¿Cuándo?** Se recomienda que la administración de los fármacos sea lenta y se realice antes, después o entre las comidas, no mezclados con la nutrición enteral. Si la nutrición enteral se administra a débito continuo es necesario parar la administración de NE, lavar la vía con agua durante al menos 10 a 15 minutos, para posteriormente administrar los fármacos. Asimismo, para evitar precipitados, en fármacos con un pH < 3,5 o > 10, la administración de la NE debe posponerse el máximo después de la administración del fármaco.

- **¿Cómo?** Utilizando preparados o formas farmacológicas que permitan una administración sin riesgo de obstrucción o de daño de la vía y considerando la colocación del extremo distal de la misma (gástrico *vs.* pospilórico), ya que una colocación más distal requerirá administración de fármacos a velocidad más lenta y con menor osmolaridad.

Pasos para la administración de fármacos por sonda:

- Lavar la sonda con 10-15 ml de agua antes y después de la administración de cada fármaco.
- La medicación debe estar disuelta única y exclusivamente en agua para su administración (mínimo 10 ml o mayor cantidad si la osmolaridad es superior a 500 mOsm/L).
- Cada fármaco debe ser triturado, disuelto y administrado por separado.
- La administración del fármaco debe ser lenta.

Formas o preparados farmacológicos por orden de viabilidad para administración por sonda:

- Líquido: esta es la preparación de uso preferente (atendiendo a su osmolaridad y concentración de sorbitol).
- Suspensión: esta preparación contiene microgránulos y se desarrolla cuando el principio activo es insoluble o por motivos de palatabilidad.
- Tableta soluble: se disuelve totalmente en agua.
- Tabletas efervescentes: se disuelven o desintegran en agua. Habitualmente tienen un alto contenido en sodio. Se recomienda consultar el volumen de agua requerido para disolución de cada fármaco.
- Comprimido dispersable: se desintegra en agua dejando (o no) partículas suspendidas. Se recomienda consultar cada fármaco individualmente. El volumen de disolución varía para cada fármaco y no todos pueden ser administrados por sonda por el tamaño de las partículas en que se descompone.
- Comprimidos dispersables orales: diseñados para deshacerse en la lengua. Se recomienda consultar cada fármaco individualmente. El volumen de disolución varía para cada fármaco y no todos pueden ser administrados por sonda por el tamaño de las partículas en que se descompone.
- Tabletas sublinguales: fármacos diseñados para absorberse por la mucosa oral y por tanto no someterse a la acción gástrica y hepática. Esta formulación es útil para pacientes que, aun teniendo disfagia, producen suficiente saliva y tienen suficiente contención oral de la misma.
- Comprimidos: algunos de ellos se desintegran en agua sin necesidad de machacado. En caso contrario, valorar si se puede triturar y pulverizar (ya que esta manipulación estaría contraindicada para comprimidos entéricos y fármacos de liberación retardada). Cada comprimido requiere una forma de administración que debe consultarse en la guía.
- Cápsulas de gelatina: generalmente se pueden abrir y disolver en agua (excepto en fármacos hidrófobos).
- Fórmulas inyectables: algunos fármacos diseñados para ser inyectados podrían administrarse por sonda. Sin embargo, es necesario consultar cada caso.

- En caso de no disponer de ninguna de las formas de posible administración por sonda, valorar la posibilidad de elaborar fórmulas magistrales, las fórmulas de administración parenteral o utilizar un medicamento alternativo.

Interacciones fármaco-nutriente

El servicio de Farmacia del centro hospitalario podrá aportar la mejor metodología para cada caso. La Tabla IV muestra un resumen de las interacciones más habituales de fármacos con nutrición enteral.

GUÍA DE PRODUCTOS DE NUTRICIÓN PARENTERAL

La guía de productos para preparación de nutrición parenteral para población pediátrica disponibles en España se encuentra en siete tablas al final de este capítulo. Las tres primeras tablas se corresponden con los principios inmediatos proteínas, glucosa y lípidos. Las siguientes son para oligoelementos, vitaminas, soluciones preparadas de forma comercial y, finalmente, otras soluciones aprobadas para mayores de dos años según ficha técnica, pero con escasa experiencia de uso.

ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS DURANTE LA NUTRICIÓN PARENTERAL. INTERACCIONES FÁRMACO-NUTRIENTE EN NUTRICIÓN PARENTERAL

Mecanismos de interacción

La administración simultánea de nutrición parenteral (NP) y medicamentos puede causar no solo interacciones en la fase farmacéutica, sino también de tipo farmacocinético y farmacodinámico, dando como resultado alteraciones en la efectividad de la NP y/o la medicación.

Las interacciones pueden ser de dos tipos.

Interacción físico-química

En pacientes con NP, el problema farmacológico más frecuente es la compatibilidad de los medicamentos a administrar conjuntamente con la nutrición, ya que las mezclas de NP incluyen numerosos macro y micronutrientes que pueden interaccionar química y/o físicamente con las moléculas del fármaco. Esto puede dar lugar a consecuencias clínicas negativas para el paciente, bien por la pérdida de eficacia del fármaco o por la formación de precipitados que, si llegan al torrente sanguíneo, puedan producir una situación que comprometa la seguridad del paciente. Estas incompatibilidades pueden darse en las siguientes situaciones.

Adición de fármacos a la NP

Agregar medicamentos a la bolsa de nutrición (práctica frecuente). El ejemplo más típico y característico es la administración conjunta de ceftriaxona con mezclas de nutrición que contengan calcio, ya que es un medicamento que tiene una alta tendencia a unirse al calcio y formar precipitados (ceftriaxona-calcio) que pueden producir reacciones graves.

Aunque de manera general se desaconseja la adición de fármacos a la NP, cuando no hay otra alternativa deben considerarse siempre las siguientes cuestiones:

- La estabilidad de ese fármaco en infusión durante 24 horas.
- La estabilidad y compatibilidad del fármaco con la nutrición.
- Las propiedades farmacocinéticas del fármaco en infusión.
- La estabilidad del fármaco a la velocidad de infusión de la nutrición.

Formulación de la NP

Las mezclas de NP pueden ser de dos tipos: "todo en uno" o "dos en uno". Las primeras, también conocidas como NP total, contienen las tres fuentes de macronutrientes: glucosa, lípidos y aminoácidos. En estos casos, las interacciones fármaco-nutriente son causadas fundamentalmente por el daño estructural de la emulsión y la formación de grasa libre. Por otro lado, las formulaciones "dos en uno" no contienen lípidos y las incompatibilidades dan como resultado la formación de precipitados grumosos o amarillos.

En la Tabla XII se muestran las interacciones de fármaco-NP con mayor evidencia cuando son administrados en Y (de forma simultánea y por la misma vía).

Interacción con los lípidos de la emulsión

Actualmente, la mayoría de emulsiones de lípidos que hay en el mercado se obtienen de aceites vegetales, consideradas fuentes naturales de vitamina K, cuya cantidad y concentración varía según el tipo de aceite utilizado. Por tanto, cuando se administra NP hay que tener en cuenta que el paciente está recibiendo, indirectamente, vitamina K contenida en los lípidos de la mezcla. Esto es importante en pacientes que además de NP están recibiendo tratamiento con anticoagulantes orales, que a su vez son antagonistas de la vitamina K: warfarina y acenocumarol. En estos casos, se recomienda aumentar la dosis de vitamina K del paciente.

Otro caso de interacción de NP y lípidos de la emulsión son los pacientes que reciben propofol para sedación. El propofol aporta 1,1 kcal/ml en la infusión. Por tanto, cuando se administra a pacientes con NP hay que valorar la energía aportada a la ingesta total diaria, para evitar exceso en el aporte de kcal adicionales. Además, monitorizar exhaustivamente a estos pacientes, ya que pueden presentar alteraciones en los niveles de triglicéridos en sangre. Por tanto, la recomendación es reducir la cantidad de lípidos de la NP en función de la cantidad de propofol administrada.

Interacción con el material de la bolsa

En aquellas mezclas de NP que contengan lípidos, se recomienda que la bolsa que lo contenga no lleve plásticos (como etilvinilacetato, poliolefinas o cloruro de polivinilo). Está demostrado que el uso de bolsas de plástico reduce significativamente la eficacia de fármacos lipofílicos (dihidropiridinas, diazepam, nitroglicerina, etc.).

Asimismo, los medicamentos proteicos (insulina, albúmina, etc.) también pueden quedarse adsorbidos en la superficie de la bolsa, por tanto, o bien no se deben agregar este tipo de medicamentos a estas bolsas o, si la NP contiene estos fármacos, no utilizar bolsas con plástico.

Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

Este tipo de interacción, en la NP, solo hace referencia a los procesos de distribución, metabolismo y excreción de los fármacos, no a la absorción, ya que esta no se da en la NP. Además, estas interacciones solo serán relevantes a nivel clínico cuando modifiquen de forma considerable los parámetros cinéticos del medicamento, ya que puede provocar cambios en la concentración plasmática que den lugar a respuestas farmacológicas no deseadas en el paciente.

Efecto de los nutrientes en la distribución de fármacos

Los nutrientes pueden influir en el proceso de distribución de los fármacos, aunque los datos existentes en este tipo de interacción son los más limitados hasta la fecha. Algunos de los estudios realizados indican las siguientes interacciones:

- Ingesta elevada de proteínas y L-dopa: se admite que cuando la NP total aporta más de 0,8 mg/kg/día de proteínas, esta puede afectar a la respuesta farmacodinámica a L-dopa, pero sin modificar las concentraciones en plasma.
- Fármacos que se distribuyen en fluidos extracelulares: principalmente los antibióticos aminoglicósidos y beta-lactámicos. Los fluidos de la NP son mezclas hiperosmolares que pueden aumentar el volumen total y el volumen del líquido extracelular, lo que provocaría que estos fármacos que se distribuyen en fluidos extracelulares aumentasen su volumen de distribución y se produjese una disminución de las concentraciones en sangre de los mismos.

Efecto de los nutrientes en la metabolización de fármacos

Los factores mejor descritos que afectan a la interacción de la NP y la metabolización de fármacos son la alteración del flujo sanguíneo hepático, la modificación del grado de unión del fármaco a las proteínas del plasma y la alteración de la capacidad metabólica intrínseca. Teniendo esto en cuenta, los fármacos que ven más alterada su metabolización son los de elevado aclaramiento hepático y aquellos que tienen elevada unión a proteínas del plasma. También se ha descrito que la NP con gran aporte proteico aumenta el metabolismo oxidativo, mientras que la NP con más carga de hidratos de carbono disminuye este metabolismo.

Efecto de los nutrientes en la excreción de fármacos

Se ha documentado en la literatura científica que el aporte de aminoácidos en la NP aumenta el flujo plasmático renal y la velocidad de filtración glomerular, lo que podría tener repercusión, a largo plazo, sobre la función renal. Este campo requiere de más investigación y ensayos clínicos.

RECOMENDACIONES GENERALES PARA UNA ADMINISTRACIÓN SEGURA DE FÁRMACOS EN PACIENTES QUE RECIBEN NUTRICIÓN PARENTERAL

- Evaluar previamente la información disponible sobre compatibilidad de fármaco-nutriente, teniendo en cuenta la concentración del fármaco utilizado y el contenido de la formulación de NP ("dos en uno" o "todo en uno").

- Si no se tiene suficiente evidencia o información sobre compatibilidad, o ante la duda, se recomienda administrar en catéteres separados la NP y la medicación.
- Si la opción anterior no es posible, se deberá interrumpir la NP y administrar el fármaco, lavando la vía antes y después de su aporte.
- Utilizar catéteres de múltiples luces cuando se administre NP en el paciente.
- Considerar que fármacos con el mismo agente activo, pero de distinta casa comercial, pueden presentar propiedades farmacológicas diferentes e influir en la relación compatibilidad/estabilidad. Por eso, aunque se cuente con evidencia sobre un fármaco, es necesario hacer un seguimiento exhaustivo del paciente que lleve NP y medicación.
- Contar con el servicio de Farmacia para evaluar la seguridad en la adición del fármaco en la bolsa del fluido nutricional o la seguridad en la infusión concomitante, aunque se administre en Y.

RESUMEN

El capítulo expone los preparados comercializados en España para administración de nutrición enteral y parenteral en niños, así como los mecanismos de interacción entre fármacos y ambos tipos de nutrición.

Se han diferenciado dos partes. Por un lado, para facilitar la comparación entre los preparados comerciales disponibles, tanto de nutrición enteral como parenteral, se han elaborado una serie de tablas donde se recoge composición, indicaciones y observaciones para cada producto. En relación a la nutrición enteral, se diferencian los productos por edad de indicación (menores y mayores de un año respectivamente) y se añade una tercera tabla sobre módulos para suplementación. En cuanto a las tablas de nutrición parenteral, se han organizado separando los preparados disponibles según principio activo, oligoelementos y vitaminas, así como un listado de composición e indicación de soluciones de nutrición parenteral comerciales, ya preparadas y listas para su uso, que pueden resultar de utilidad en determinadas indicaciones.

Por otro lado, el texto explica los mecanismos generales de interacción con fármacos. La elección del fármaco y su forma de administración en pacientes con nutrición enteral es un proceso complejo, que además de las consideraciones habituales y la precaución por los riesgos de manipulación del mismo debe considerar la longitud y colocación de la sonda, la forma farmacéutica y las posibles interacciones de tipo fármaco-nutriente generales. En cuanto a las interacciones en pacientes con nutrición parenteral, estas pueden ser de tipo físico-químico, tanto con los principios inmediatos como con la propia bolsa y/o sistemas de infusión, y de tipo farmacocinético y/o farmacodinámico. Si bien en este capítulo se exponen unas líneas generales, se recomienda consultar con los Servicios de Farmacia Hospitalaria cuando existan dudas sobre la combinación de fármacos con nutrición enteral o parenteral, especialmente si se administran por la misma vía.

TABLA I. Productos de nutrición enteral pediátrica. Dietas para lactantes.

Nombre	Presentación/ presentaciones	Contenido/s	Sabor/es	kcal/ml	PROT g/100 ml	CHO g/100 ml	LIP g/100 ml	Fibra g/100 ml	Lactosa g/100 ml	MCT g/100 ml	mOsm/L	Observaciones	Laboratorio
Dietas completas poliméricas hipercalóricas													
Infasource	Botella	90 ml/ 200 ml	Neutro	1,0	10	50	40	0	6,4	0	336	Fórmula completa como nutrición única hasta los 18 meses de vida. Contiene ácido palmítico en posición β; pacientes menores de 5 años. Proteína parcialmente hidrolizada. CHO: lactosa y matodextrinas	Nestlé Health Science
Infatrini	Botella	125 ml/ 200 ml	Neutro	1,0	10	41	49	0,6	5,2	0,6	305	Fórmula completa como nutrición única hasta los 9 kg de peso. CHO: lactosa y matodextrinas. Fibra soluble 100% (FOS y GOS)	Nutricia
Infatrini Powder	En polvo	400 g	Neutro	1,0	10	49	40	1	5,4	0	340	Fórmula completa como nutrición única hasta los 9 kg de peso. Fibra soluble 100% (FOS y GOS)	Nutricia
Similac High Energy	Botella	200 ml	Neutro	1,0	10	41	49	0,4	5,5	0	299	Fórmula completa como nutrición única hasta los 8 kg o los 12 meses. Fibra soluble (GOS)	Abbott
Dietas completas oligoméricas (peptídicas) normocalóricas (en polvo)													
Almirón hidrolizado	En polvo	400 g	Neutro	0,7	11	41	48	0	0	0	190	Lactantes de 0 a 12 meses (> 6 meses con nutrición complementaria); fórmula extensamente hidrolizada sin lactosa; lcFOS y scGOS	Nutricia
Almirón Pepti 1	En polvo	400 g	Neutro	0,67	9	42	47	2	21,1	0	250	0 a 6 meses de edad; fórmula extensamente hidrolizada con lactosa; lcFOS y scGOS	Nutricia
Almirón Pepti 2	En polvo	800 g	Neutro	0,67	9	42	47	2	20,3	0		6 a 12 meses junto con nutrición complementaria; extensamente hidrolizada con lactosa; lcFOS y scGOS	Nutricia
Similac Alimentum	En polvo	400 g	Neutro	0,68	11	39	50	0	0	0	245	Lactantes de 0 a 12 meses (> 6 meses con nutrición complementaria); fórmula extensamente hidrolizada sin lactosa	Abbott

.../...

TABLA I. *(Continuación)* Productos de nutrición enteral pediátrica. Dietas para lactantes.

Nombre	Presentación/ presentaciones	Contenido/s	Sabor/es	kcal/ml	PROT g/100 ml	CHO g/100 ml	LIP g/100 ml	Fibra g/100 ml	Lactosa g/100 ml	MCT g/100 ml	mOsm/L	Observaciones	Laboratorio
Dietas completas oligoméricas (peptídicas) hipercalóricas													
Infatrini Peptisorb	Botella	200 ml	Neutro	1,0	10	41	49	0	0,1	2,7	295	CHO: maltodextrina, jarabe de glucosa Fórmula completa como nutrición única hasta los 9 kg de peso	Nutricia
Dietas completas monoméricas (con aminoácidos) normoproteicas (en polvo)													
Alfamino	En polvo	400 g	Neutro	0,7	11	45	44	0	0	0	320	PROT: 100% aminoácidos libres; CHO 100% jarabe de glucosa	Nestlé Health Science
Neocate	En polvo	400 g	Neutro	0,67	11	43	46	0	0	0	310	PROT: 100% aminoácidos libres de síntesis; CHO 100% jarabe de glucosa	Nutricia
Neocate Syneo	En polvo	400 g	Neutro	0,68	11	42	45	2	0	7,3	310	Con *Bifidobacterium breve* M16-V; PROT: 100% aminoácidos libres de síntesis; CHO 100% jarabe de glucosa; fibra: scFOS (oligofructosa), lcFOS (inulina)	Nutricia

PROT: proteína; CHO: hidratos de carbono; LIP: lípidos; MCT: ácidos grasos de cadena media.
Presentaciones: los envases descritos como "envases para uso por sonda" son envases de mayor volumen (habitualmente de 500 ml) que los de uso oral (habitualmente entre 200 y 250 ml), pero pueden también usarse para administración oral si están saborizados. Los productos definidos en presentación como "botella" también son adaptables a los equipos de administración por sonda.
Se consideran fórmulas sin lactosa aquellas con valores inferiores a los límites de detección de laboratorio. Para considerarlas aptas para galactosémicos es necesario consultar la ficha técnica de cada producto.

TABLA II. Productos de nutrición enteral pediátrica. Dietas para pacientes > 1 año.

Nombre	Presentación/ presentaciones	Contenido/s	Sabor/es	kcal/ml	PROT g/100 ml	CHO g/100 ml	LIP g/100 ml	Fibra g/100 ml	Lactosa g/100 ml	MCT g/100 ml	mOsm/L	Observaciones	Laboratorio
Dietas completas poliméricas normocalóricas (sin fibra)													
Frebini original	Envases para uso por sonda	500 ml	Neutro	1,0	10	50	40	0	< 0,03	0,9	220		Fresenius Kabi
Nutrini	Envases para uso por sonda	500 ml	Neutro	1,0	40	50	10	0	< 0,025	0	200	Pacientes de 7 a 12 años o 21 a 45 kg. CHO maltodextrina. PROT sérica y caseinato	Nutricia
NutriniMax	Envases para uso por sonda	500 ml	Neutro	1,0	13	49	38	0	< 0,025	0	225	Pacientes de 7 a 12 años o 21 a 45 kg. CHO maltodextrina. PROT sérica y caseinato	Nutricia
PediaSure Complete	Botella/envases para uso por sonda	220 ml/ 500 ml	Vainilla, chocolate, fresa	1,0	11	44	45	0	0	0	273	En formato 500 ml únicamente sabor vainilla	Abbott Nutrition
Dietas completas poliméricas normocalóricas (con fibra)													
Fortini 1.0 Multi Fibre	Botella	200 ml	Chocolate, fresa, vainilla, plátano, multisabor	1,0	10	47	40	3	0	0	285	CHO: maltodextrina, glucosa, sacarosa. Fibra soluble 60%, insoluble 40%	Nutricia
Nutrini	Envases para uso por sonda	500 ml	Neutro	1,0	10	49	39	2	< 0,025	0	205	Pacientes de 1 a 6 años o de 8 a 20 kg; CHO maltodextrina, PROT sérica, caseinato y PROT de soja. Fibra soluble 50%, insoluble 50%	Nutricia
NutriniMax Multi Fibre	Envases para uso por sonda	500 ml	Neutro	1,0	13	48	37	2	< 0,025	0	230	Pacientes de 7 a 12 años o de 21 a 45 kg; CHO maltodextrina, PROT sérica y caseinato. Fibra soluble 50%, insoluble 50%	Nutricia
PediaSure Fiber	Botella	220 ml	Vainilla, fresa, plátano	1,0	11	45	44	0,5	0	0	289	Fibra soluble 43%, fibra insoluble 57%; contiene FOS	Abbott Nutrition

.../...

TABLA II. *(Continuación)* Productos de nutrición enteral pediátrica. Dietas para pacientes > 1 año.

Nombre	Presentación/ presentaciones	Contenido/s	Sabor/es	kcal/ml	PROT g/100 ml	CHO g/100 ml	LIP g/100 ml	Fibra g/100 ml	Lactosa g/100 ml	MCT g/100 ml	mOsm/L	Observaciones	Laboratorio
Peptamen Junior LH	Envases para uso por sonda	250 ml	Vainilla	1,0	12	55	32	0,6	< 0,05	1,5	296	Proteína parcialmente hidrolizada. Fibra 100% soluble	Nestlé Health Science
Dietas completas poliméricas con densidad > 1 kcal/ml (sin fibra)													
Fortini	Botella	200 ml	Vainilla, fresa	1,5	9	50	41	0	< 0,025		450	CHO: maltodextrina, jarabe de glucosa y sacarosa	Nutricia
Frebini Energy	Envases para uso por sonda	500 ml	Neutro	1,5	10	50	40	0	≤ 0,05	1,34	345	CHO: dextrinomaltosa y sacarosa	Fresenius Kabi
Frebini Energy Drink	Botella	200 ml	Fresa, plátano	1,5	10	50	40	0	≤ 0,05	1,3	400	CHO: dextrinomaltosa y sacarosa	Fresenius Kabi
Isosource Junior	Botella apta sonda	250 ml	Vainilla	1,25	9	56	35	0	≤ 0,05	0,96	289		Nestlé Health Science
Nutilis Complete	Botella	125 ml	Vainilla, fresa, multisabor	2,1	17	48	32	3	0,2	0	510	Pacientes a partir de 3 años. Dieta completa textura miel para el manejo de los trastornos en la deglución (disfagia)	Nutricia
Nutrini Energy	Envases para uso por sonda/ botella	500 ml/ 200 ml	Neutro	1,5	11	49	40	0	< 0,025		300	Pacientes de 1 a 6 años o entre 8 y 20 kg. CHO: maltodextrina. LIP: aceites vegetales y de pescado. PROT: sérica y caseinato (de leche)	Nutricia
NutriniMax Energy	Envases para uso por sonda	500 ml	Neutro	1,5	13	49	38	0	< 0,025		300	Pacientes de 7 a 12 años o entre 21 y 45 kg. CHO: maltodextrina. LIP: aceites vegetales y de pescado. PROT: sérica y caseinato (de leche)	Nutricia
PediaSure Plus	Botella	220 ml	Vainilla, fresa	1,5	11	44	45	0	0	8,9	390		Abbott Nutrition

.../...

TABLA II. *(Continuación)* Productos de nutrición enteral pediátrica. Dietas para pacientes > 1 año.

Nombre	Presentación/ presentaciones	Contenido/s	Sabor/es	kcal/ml	PROT g/100 ml	CHO g/100 ml	LIP g/100 ml	Fibra g/100 ml	Lactosa g/100 ml	MCT g/100 ml	mOsm/L	Observaciones	Laboratorio
Resource Junior	Botella	200 ml	Vainilla, chocolate, fresa	1,5	8	55	37	0	< 0,3	0	346	PROT: 82% caseína y 18% lactoproteínas séricas. CHO: 76% maltodextrina, 22% sacarosa y 2% almidón	Nestlé Health Science
Dietas completas poliméricas con densidad > 1 kcal/ml (con fibra)													
Fortini Multi Fibre	Botella	200 ml	Vainilla, chocolate, neutro, multisabor	1,5	9	50	41	2	< 0,025	0	400 (380 el sabor neutro)	CHO: maltodextrina, jarabe de glucosa y sacarosa. Fibra soluble 60%, insoluble 40%	Nutricia
Frebini Energy Drink Fibre	Botella	200 ml	Vainilla, chocolate	1,5	10	49	40	1,5		1,3	410	Fibra 66% soluble, 34% insoluble (inulina, dextrina de trigo y celulosa)	Fresenius Kabi
Isosource Junior Fibre	Envases para uso por sonda	250 ml	Vainilla	1,25	9	55	34	2	< 0,05	0,96	342	Fibra 50% soluble (20% FOS, 20% goma arábiga y 10% inulina) y 50% insoluble (fibra de guisante)	Nestlé Health Science
Nutrini Energy Multi Fibre	Envases para uso por sonda/ botella	500 ml/ 200 ml	Neutro	1,5	11	50	39	1		0	315	Pacientes de 1 a 6 años o entre 8 y 20 kg. CHO: maltodextrina. Fibra soluble 50%, insoluble 50%	Nutricia
NutriniMax Energy Multi Fibre	Envases para uso por sonda	500 ml	Neutro	1,5	13	48	38	1	< 0,025	0	300	Pacientes de 7 a 12 años o entre 21 y 45 kg. CHO: maltodextrina. Fibra soluble 50%, insoluble 50%	Nutricia
PediaSure Plus Fiber	Botella	220 ml	Vainilla, fresa, plátano, chocolate, multisabor	1,5	11	45	44	0,75	0	8,8	389	Fibra soluble 43%, insoluble 57%	Abbott Nutrition
Resource Junior Fibre	Botella	200 ml	Vainilla, chocolate, fresa, banana, multisabor	1,5	8	53	37	2	< 0,3	0	412	PROT: 82% caseína y 18% lactoproteínas séricas; CHO: 76% maltodextrina, 22% sacarosa y 2% almidón; fibra dietética: 70% FOS y 30% inulina	Nestlé Health Science

.../...

TABLA II. ***(Continuación)*** **Productos de nutrición enteral pediátrica. Dietas para pacientes > 1 año.**

Nombre	Presentación/ presentaciones	Contenido/s	Sabor/es	kcal/ml	PROT g/100 ml	CHO g/100 ml	LIP g/100 ml	Fibra g/100 ml	Lactosa g/100 ml	MCT g/100 ml	mOsm/L	Observaciones	Laboratorio
Dietas completas poliméricas en polvo (cantidad/100 g)													
Fortini CF	Polvo	400 g	Neutro, vainilla	493	9	50	41	0	< 0,1		425		
Resource CF	Sobres monodosis	32,5 g	Neutro, vainilla, chocolate	473	13	42	42	6,3	< 0,3	2,4	330	Fibra 88% soluble (FOS), 12% insoluble (fibra de avena)	Nestlé Health Science
Dietas completas oligoméricas (peptídicas) normocalóricas													
Nutrini Peptisorb	Envase para uso por sonda	500 ml	Neutro	1,0	11	54	35	0	0,1	1,8	295	Pacientes de 1 a 6 años o entre 8 y 20 kg	Nutricia
PediaSure Peptide	Botella	220 ml	Vainilla	1,0	12	56	36	0	0	0	272	Contiene MCT (50% de los lípidos). PROT 100% hidrolizada (70% lactosuero, 30% caseinato); no apto para galactosémicos	Abbott Nutrition
Dietas completas oligoméricas (peptídicas) hipercalóricas													
Nutrini Peptisorb Energy	Envase para uso por sonda	500 ml	Neutro	1,5	11	48	40	1	0,1	1,8	392	Pacientes de 1 a 6 años o entre 8 y 20 kg. Fibra 100% soluble	Nutricia
Peptamen Junior Advance*	Envases para uso por sonda	500 ml	Neutro	1,5	12	48	39	1	0	4	380	Hidrólisis parcial de PROT; 100% proteínas de leche (100% proteínas séricas hidrolizadas). CHO: 96% jarabe de glucosa y 4% almidón de maíz	Nestlé Health Science
Dietas completas monoméricas o elementales (con aminoácidos) normoproteicas													
Neocate Junior	En polvo	400 g	Neutro, vainilla, fresa	1	11	47	42	0	0	1,4	600	Pacientes > 1 año. Dieta elemental, nutricionalmente completa, a base de aminoácidos de síntesis, jarabe de glucosa con MCT	Nutricia
Elemental 028 Extra (líquido)	Brik	250 ml	Naranja-piña / frutas del bosque	0,86	12	51	37	0	0	1,2	725/695	Pacientes a partir de 3 años. Dieta elemental, nutricionalmente completa, a base de aminoácidos de síntesis	Nutricia

.../...

TABLA II. *(Continuación)* Productos de nutrición enteral pediátrica. Dietas para pacientes > 1 año.

Nombre	Presentación/ presentaciones	Contenido/s	Sabor/es	kcal/ml	PROT g/100 ml	CHO g/100 ml	LIP g/100 ml	Fibra g/100 ml	Lactosa g/100 ml	MCT g/100 ml	mOsm/L	Observaciones	Laboratorio
Elemental 028 Extra (polvo)	Caja 10 sobres de 10 g	100 g	Neutro, naranja	0,86	11	53	35	0	< 0,1	1,2	502/636	Pacientes a partir de 3 años como nutrición complementaria. Dieta nutricionalmente completa en pacientes a partir de 5 años. Dieta elemental, a base de aminoácidos de síntesis	Nutricia
Dieta completa en polvo para el tratamiento nutricional de la enfermedad de Crohn													
Fortini IBD	En polvo	400 g	Neutro	1,35	13	52	35	0	0,6	0	620	Diferentes diluciones: 0,9 kcal/ml (340 mOsm); 1,35 kcal/ml (620 mOsm); 1,5 kcal/ml (730 mOsm)	Nutricia
Modulen IBD	En polvo	400 g	Neutro	1	14	44	42	0	0	6	290	6 cacillos (50 g) en 210 ml de agua = 250 ml; PROT 100% caseína	Nestlé Health Science
Dieta completa en polvo para el soporte nutricional de la insuficiencia renal crónica													
Kindergen	En polvo	400 g	Neutro	1	5	47	47	0	0	0	180	Desde el nacimiento. Dieta completa a base de seroproteína suplementada con aminoácidos esenciales. Na: 46,4 mg/100 ml; K: 24 mg/100 ml; Ca: 22,4 mg/100 ml; P: 18,6 mg/100 ml	Nutricia
Renilon 4.0	Botella	125 ml	Albaricoque	2,0	8	47	45	0	0,003	0	455	Pacientes a partir de 4 años	Nutricia

PROT: proteína; CHO: hidratos de carbono; LIP: lípidos; MCT: ácidos grasos de cadena media.
Presentaciones: los envases descritos como "envases para uso por sonda" son envases de mayor volumen (habitualmente de 500 ml) que los de uso oral (habitualmente entre 200 y 250 ml), pero pueden también usarse para administración oral si están saborizados. Los productos definidos en presentación como "botella" también son adaptables a los equipos de administración por sonda.
Se consideran fórmulas sin lactosa aquellas con valores inferiores a los límites de detección de laboratorio. Para considerarlas aptas para galactosémicos es necesario consultar la ficha técnica de cada producto.
Valores nutricionales de las dietas con presentación de varios sabores corresponden con el sabor vainilla.

TABLA III. Productos de nutrición enteral pediátrica: módulos y espesantes.

Nombre	Presentación/ presentaciones	Contenido/s	Sabor/es	kcal/ml	PROT g/100 ml	CHO g/100 ml	LIP g/100 ml	Fibra g/100 ml	Lactosa g/100 ml	MCT g/100 ml	mOsm/L	Observaciones	Laboratorio
Módulos (presentación en polvo o granulado)													
Aceite MCT Nutricia	Botella	500 ml	Neutro	855	0	0	100	0	0	95		Módulo de aceite MCT	Nutricia
Duocal	En polvo	400 g	Neutro	4,9 kcal/g	0	59	41	0	0	14,3	196	Puede prepararse a diferentes diluciones (1:4, 1:3, 1:2). Dilución 1:4 150 de agua + 37,5 g duocal, 1 kcal/ml, 196 mOsm/L	Nutricia
Fantomalt	En polvo	400 g	Neutro	3,84 kcal/g	0	100	0	0	0	0	97	Módulo de maltodextrina 100% (osmolaridad para preparación al 10%)	Nutricia
Scandishake Mix	En polvo	Caja 6 sobres 85 g	Neutro, chocolate, vainilla y fresa	5,9 kcal/g	12	68	30	0	0	0	Según preparación	Pacientes a partir de 3 años. Módulo nutricional hipercalórico, a base de aceites vegetales, polímeros de glucosa y leche desnatada	Nutricia
Protifar	En polvo	225 g	Neutro	0,37 kcal/g	95	1	4	0	< 1,2	0	Según concentración	Pacientes a partir de 3 años. Concentrado de PROT de leche de vaca	Nutricia
Espesantes													
Espesante Thick&Easy	Granulado bote/ sobre	225 g/9 g	Neutro	3,7 kcal/g	0	100	0	0	0	0		Espesante de primera generación. CHO: almidón de maíz y maltodextrina	Fresenius Kabi
Fresubin Espesante	Granulado	150 g	Neutro	2,6 kcal/g	0	63	0	37	0	0		Espesante de segunda generación*. CHO: almidón modificado y dextrinomaltosa. Fibra: xantana y celulosa modificada	Fresenius Kabi

.../...

TABLA III. ***(Continuación)*** **Productos de nutrición enteral pediátrica: módulos y espesantes.**

Nombre	Presentación/ presentaciones	Contenido/s	Sabor/es	kcal/ml	PROT g/100 ml	CHO g/100 ml	LIP g/100 ml	Fibra g/100 ml	Lactosa g/100 ml	MCT g/100 ml	mOsm/L	Observaciones	Laboratorio
Nutilis Powder	Granulado bote/ sobre	300 g/sobres monodosis 12 g	Neutro	14,3 kcal/g	0,2	87,5	0,1	5,8	0	0		Espesante de primera generación	Nutricia
Nutilis Clear	Granulado	175 g	Neutro	8,7 kcal/g	1	80	0	19	0	0		Espesante de segunda generación*. CHO: goma xantana, goma guar	Nutricia
Resource Espesante Clear	Granulado	250 g	Neutro	3,1 kcal/g	1	80	0	19	0	0		Espesante de segunda generación*. CHO: goma xantana, maltodextrina	Nestlé Health Science

**Espesante de segunda generación: espesantes resistentes al ataque enzimático de la amilasa. Tiene ventajas de sabor y estabilidad de la consistencia una vez preparado y en boca sobre los espesantes de primera generación.*
PROT: proteína; CHO: hidratos de carbono; LIP: lípidos; MCT: ácidos grasos de cadena media.
Se consideran fórmulas sin lactosa aquellas con valores inferiores a los límites de detección de laboratorio. Para considerarlas aptas para galactosémicos es necesario consultar la ficha técnica de cada producto.
Valores nutricionales de las dietas con presentación de varios sabores corresponden con el sabor vainilla.

TABLA IV. Interacciones fármacos-nutrición enteral más habituales.

Fármaco	Interacciones con alimentos y nutrientes
Anticoagulantes orales	Vitamina K de la dieta reduce el efecto del fármaco
Anticolinérgicos (antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos)	Retraso del vaciado gástrico
Antiácidos con aluminio	Las proteínas forman complejos con el aluminio y reducen su absorción
Antirretrovirales	Consultar cada principio activo (su efecto puede verse aumentado o reducido)
Ciprofloxacino	La nutrición reduce la absorción del fármaco
Fenitoína	La caseína reduce la absorción del fármaco
Incrementadores del bolo intestinal	Precipitación y riesgo de obstrucción de la sonda en contacto con el alimento o el agua
Procinéticos	Pueden producir diarrea
Sales efervescentes de potasio	Precipitación y riesgo de obstrucción de la sonda
Sucralfato	Precipitación y riesgo de obstrucción de la sonda
Teofilina	La nutrición reduce drásticamente la absorción del fármaco
Tetraciclinas	Los productos lácteos reducen la absorción del fármaco

TABLA V. Preparados de aminoácidos para nutrición parenteral.

	Soluciones de aminoácidos (menores de 2 años)			Soluciones de aminoácidos (mayores de 2 años)				Soluciones de aminoácidos pediátricos para situaciones especiales		
Composición	Aminoven Infant 10%	Primene 10%	Aminoplasmal Paed 10%	Aminoplasmal B 10%/B 10% E	Aminoplasmal B 15%	Aminplasmal B 5%	Aminoven 10%	Nephrotect 10%	Aminoplasmal Hepa	Aminoplasmal PO 12,5%
Aminoácidos (g/100 g)										
L-isoleucina	8,00	6,70	5,10	5,00	5,85	2,50	5,00	5,80	8,80	6,00
L-leucina	13,00	10,00	7,60	8,90	11,40	4,45	7,50	12,80	13,60	10,50
L-lisina	8,50	11,00	8,80	6,85	7,95	3,42	6,60	12,00	7,51	9,24
L-metionina	3,10	2,40	2,00	4,40	5,70	2,20	4,30	2,00	1,20	2,50
L-valina	9,00	7,60	6,10	6,20	7,20	3,10	6,20	8,70	10,60	8,00
L-histidina	4,80	3,80	4,60	3,00	5,25	1,50	3,00	9,80	4,70	6,75
L-cisteína	0,50	1,90	0,52		0,37			0,40	0,06	0,73
L-tirosina	4,20	0,45	1,06	0,40	0,50	0,40	0,40	0,60	0,67	2,50
L-alanina	9,30	8,00	15,90	10,50	22,35	5,25	14,00	6,20	8,30	15,50
L-arginina	7,50	8,40	9,10	11,50	16,05	5,75	12,00		8,80	10,75
L-prolina	9,70	3,00	6,10	5,50	7,35	2,75	11,20	3,00	7,10	8,75
L-serina	7,60	4,00	2,00	2,30	3,00	1,15	6,50	7,60	3,70	4,00
Glicina	4,20	4,00	2,00	12,00	19,20	6,00	11,00	5,31	6,30	8,75
L-aspártico	0,00	6,00	6,60	5,60	7,95	2,80			2,50	1,12
L-glutámico	0,00	10,00	9,30	7,20	16,20	3,60			5,70	11,25
Taurina	0,40	0,60	0,30				1,00			
L-ornitina	0,00	2,50	0,00						1,35	2,25
L-asparragina	0,00	0,00	0,00						0,48	1,12

.../...

TABLA V. *(Continuación)* Preparados de aminoácidos para nutrición parenteral.

	Soluciones de aminoácidos (menores de 2 años)			Soluciones de aminoácidos (mayores de 2 años)				Soluciones de aminoácidos pediátricos para situaciones especiales		
Composición	Aminoven Infant 10%	Primene 10%	Aminoplasmal Paed 10%	Aminoplasmal B 10%/B 10% E	Aminoplasmal B 15%	Aminplasmal B 5%	Aminoven 10%	Nephrotect 10%	Aminoplasmal Hepa	Aminoplasmal PO 12,5%
Iones (mmol/L)				Sin/con electrolitos						
Na		5,00		0/50	5,3					
K				0/25						
Magnesio				0/2,5						
Acetato				28/56		14				63,20
Cloruro		19,00		0/52						17,00
Fosfato				0/10						
Citrato				1 -2/1-2		1-2				
Composición										
Osmolaridad teórica (mOsm/L)	885	780	790	864/1.021	1.290	435	990	960	875	1.026,00
Valor calórico kcal/L	400	400	406	400	600	200	400	400	398	500,00
Observaciones	Pueden utilizarse en niños hasta 14 años	Pueden utilizarse en niños	Pueden utilizarse en niños hasta 11 años					Por el momento, no hay experiencia clínica del uso de Nephrotect en niños. No existe otra fórmula para insuficiencia renal comercializada	Insuficiencia hepática grave	Traumatismo y cirugía mayor. Niños mayores de 2 años

TABLA VI. Soluciones para perfusión de glucosa.

Marca comercial	Preparaciones según % glucosa
Glucosa Physan	5, 10, 20
Glucosado Braun	5, 10
Viaflo Glucosa	5, 10
Apiroserum Glucosado Isotónico	5
Dextrosa Fresenius Kabi	50
Glucosa B Braun	5, 10, 20, 30, 50, 70
Glucosa Braun	40
Glucosa Fresenius	5
Glucosa Innovis	10, 20, 30, 40
Glucosa Travel Farma	50
Glucosa Mein	5
Glucosada Grifols	5, 10, 15, 30, 50
Suero glucosado Vitulia	5, 10, 20
Glucosa Tecsolpar	5, 10
Glucosa Biomendi	5
Glucosado Hipertónico Fresenius Kabi	10, 20, 40
Glucosado Fresenius Kabi	10
Viaflex inyección glucosa	50, 70

TABLA VII. Soluciones de lípidos para nutrición parenteral.

Características	Clinoleic	Intralipid	Lipofundina MCT/LCT 20%	Lipoplus 20%	Smoflipid 20%
g/100 ml	20	20	20	20	20
Origen	80% aceite oliva 20% aceite soja purificado	100% aceite soja purificado	50% aceite soja refinado 50% MCT	50% MCT 40% aceite soja refinado 10% TG con ácidos grasos omega 3	30% aceite de soja refinado 30% MCT 25% aceite de oliva refinado 15% aceite de pescado (omega 3)
Contenido energético (kcal/L)	2.000	2.000	1.935	1.910	2.000
Osmolaridad (mOms/L)	270	350	380	410	380
Precauciones	Puede no cubrir necesidades de prematuros < 28 semanas de edad gestacional	Mayor aporte de fitoesteroles que las soluciones de origen variado			

Notas:
La proporción del emulsionante (fosfolípido) con respecto al aceite es mayor en las emulsiones de lípidos menos concentradas, por lo que no se recomiendan soluciones con cantidad de lípidos inferior al 20%.
Los fosfolípidos se usan como emulgentes y aportan fósforo a la emulsión lipídica resultante (15 mmol/L).

TABLA VIII. Soluciones de oligoelementos para nutrición parenteral.

Oligoelemento	Supliven 1 ml µg (µmol)	Peditrace 1 ml µg
Cr	1 (0,02)	0
Cu	38 (0,6)	20
Fe	110 (2)	0
Mn	5,5 (0,1)	1
I	13 (0,1)	1
Zn	500 (7,7)	250
Observaciones	Niños > 15 kg: 0,1 ml/kg/día Máximo: 10 ml	Niños > 15 kg: 0,1 ml/kg/día Máximo: 10 ml Medicamento extranjero

TABLA IX. Soluciones de vitaminas para nutrición parenteral.

Vitamina	Cernevit Vial	Natrovit Vial	Soluvit Vial 10 ml	Vitalipid Infantil Vial 10 ml	Vitalipid Adultos Vial 10 ml	Viant Vial
A, retinol (UI)	3.500	3.500		2.300	3.300	3.300
E, tocoferol (UI)	11,2	10,2		7	9,1	9,1
K, fitomenadiona (µg)				200	150	150
D (UI)	220 Colecalciferol	220 Colecalciferol		400 Ergocalciferol	200 Ergocalciferol	200 Colecalciferol
C, ácido ascórbico (mg)	125	125	110			200
B_5, pantoténico (mg)	17,25	17,25	15			15
B_6, piridoxina (mg)	4,53	4,53	4			6
B_7, B_8, H, biotina (µg)	69	69	60			60
B_9, folato (mg)	0,4	0,4	0,4			0,6
B_{12}, cianocobalamina (µg)	6	6	5			5
Dosis diaria	Niños > 11 años: un vial	Niños > 11 años: un vial	Niños > 10 kg: un vial Niños < 10 kg: 1 ml/kg	RN hasta 2,5 kg: 4 ml/kg RN > 2,5 kg hasta 11 años: un vial	Niños > 11 años: un vial	Niños > 11 años: un vial

TABLA X. Soluciones de nutrición parenteral preparadas.

	Bicomponente/sin lípidos				Tricomponente/con lípidos						
Composición	Isoplasmal G g/1.000 ml de solución	Pediaven G15 g/bolsa 1.000 ml	Pediaven G20 g/bolsa 1.000 ml	Pediaven G25 g/bolsa 1.000 ml	Kaviben Bolsas de 2.053, 1.550 y 1.026 ml g/bolsa de 1.550 ml	Kaviben periférico Bolsas 2.400, 1.920 y 1.140 ml g/bolsa 1.920 ml	Numeta G13% E Tricompartimental g/bolsa	Numeta G16% E Tricompartimental g/bolsa	Olimel N7E Bolsas 1.000, 1.500 y 2.000 ml g/bolsa 1.000 ml	Olimel N9 /N9E Bolsas 1.000, 1.500, 2.000 ml g/bolsa 1.000 ml	PeriOlimel N4E Bolsas 1.000, 1.500, 2.000, 2.500 ml g/bolsa 1.000 ml
Aminoácidos											
L-isoleucina	1,44	0,71	0,95	0,19	2,5	2,2	0,62	0,86	2,21	2,84	1,26
L-leucina	2,52	1,61	2,14	2,68	3,6	3,2	0,93	1,29	3,07	3,95	1,76
L-lisina	2,77	1,29	1,72	2,14	4,1	3,6	1,03	1,42	3,48	4,48	1,99
L-triptófano	0,6	0,32	0,43	0,54	0,86	0,76	0,19	0,26	0,74	0,95	0,42
L-valina	1,92	0,83	1,1	1,38	3,3	2,9	0,71	0,98	2,83	3,64	1,62
L-histidina	1,62	0,48	0,64	0,8	3,1	2,7	0,35	0,49	2,64	3,4	1,51
L-cisteína	0,82	0,23	0,31	0,38			0,18	0,24			
L-tirosina	0,43	0,11	0,15	0,19	0,1	0,09	0,07	0,1	0,11	0,15	0,06
L-alanina	3,72	1,95	1,93	2,41	7,2	6,4	0,75	1,03	6,41	8,24	3,66
L-arginina	2,58	0,94	1,26	1,57	5,1	4,5	0,78	1,08	4,34	5,58	2,48
L-prolina	2,1	1,29	1,72	2,14	3,1	2,7	0,28	0,39	2,64	3,4	1,51
L-serina	0,96	0,87	1,16	1,45	2	1,8	0,37	0,51	1,75	2,25	1
Glicina	2,1	0,48	0,64	0,8	3,6	3,2	0,37	0,51	3,07	3,95	1,76
L-aspártico	0,27	0,94	1,26	1,57	1,5	1,4	0,56	0,77	1,28	1,65	0,73
L-glutámico	2,7	1,63	2,17	2,72	2,5	2,2	0,93	1,29	2,21	2,84	1,26
Taurina		0,07	0,09	0,11			0,06	0,08			

.../...

TABLA X. ***(Continuación)*** **Soluciones de nutrición parenteral preparadas.**

	Bicomponente/sin lípidos				Tricomponente/con lípidos						
Composición	**Isoplasmal G** g/1.000 ml de solución	**Pediaven G15** g/bolsa 1.000 ml	**Pediaven G20** g/bolsa 1.000 ml	**Pediaven G25** g/bolsa 1.000 ml	**Kaviben** Bolsas de 2.053, 1.550 y 1.026 ml g/bolsa de 1.550 ml	**Kaviben periférico** Bolsas 2.400, 1.920 y 1.140 ml g/bolsa 1.920 ml	**Numeta G13% E Tricompartimental** g/bolsa	**Numeta G16% E Tricompartimental** g/bolsa	**Olimel N7E** Bolsas 1.000, 1.500 y 2.000 ml g/bolsa 1.000 ml	**Olimel N9 /N9E** Bolsas 1.000, 1.500, 2.000 ml g/bolsa 1.000 ml	**PeriOlimel N4E** Bolsas 1.000, 1.500, 2.000, 2.500 ml g/bolsa 1.000 ml
L-omitina	0,69						0,23	0,32			
L-asparragina	0,31										
Iones (mmol/L)										Sin/con electrolitos	Iones (mmol/L)
Na	28,5	30	30	40	48	43	6,6	12	35	0/35	21
K	20	25	25	40	36	32	6,2	11,4	30	0/30	16
Magnesio	1,5	4	4	6	6	5,3	0,47	1,6	4	0/4	2,2
Acetato	29,6				58	52	7,2	14,5	45	40/54	27
Cloruro	28,8	39	39	60	70	62	9,3	13,8	45	0/45	24
Fosfato	5	8	8	10	15	14	3,8	4,4	15	3/15	8,5
Calcio		6	6	8	3	2,7	3,8	3,1	3,5	0/3,5	2
Zinc	0,08	2 mg	2 mg	4 mg							
Sulfato					6	5,3					
Malato							3,2	4,3			
Glucosa											
	55	150	200	250	150	130	40	77,5	140	110	75

.../...

TABLA X. ***(Continuación)*** **Soluciones de nutrición parenteral preparadas.**

	Bicomponente/sin lípidos				Tricomponente/con lípidos						
Composición	**Isoplasmal G** g/1.000 ml de solución	**Pediaven G15** g/bolsa 1.000 ml	**Pediaven G20** g/bolsa 1.000 ml	**Pediaven G25** g/bolsa 1.000 ml	**Kaviben** Bolsas de 2.053, 1.550 y 1.026 ml g/bolsa de 1.550 ml	**Kaviben periférico** Bolsas 2.400, 1.920 y 1.140 ml g/bolsa 1.920 ml	**Numeta G13% E Tricompartimental** g/bolsa	**Numeta G16% E Tricompartimental** g/bolsa	**Olimel N7E** Bolsas 1.000, 1.500 y 2.000 ml g/bolsa 1.000 ml	**Olimel N9 /N9E** Bolsas 1.000, 1.500, 2.000 ml g/bolsa 1.000 ml	**PeriOlimel N4E** Bolsas 1.000, 1.500, 2.000, 2.500 ml g/bolsa 1.000 ml
Lípidos											
g	0	0	0	0	60	68	7,5	15,5	40	40	30
Composición					**Intralipid 20%**	**Intralipid 20%**	**Aceite oliva 80% Soja 20%**	**Aceite oliva 80% Soja 20%**	**Aceite oliva 80% Soja 20%**	**Aceite oliva 80% Soja 20%**	**Aceite oliva 80% Soja 20%**
Osmolaridad teórica (mOsm/L)	648,5	1.091	1.400	1.790	1.060	750	1.150	1.230	1.360	1.170/1.310	760
Valor calórico (kcal/L)	319	660	880	1.100	1.400	1.400	273	517	1.140	1.070	700
Observaciones	Periodos de ayuno inferiores a 5-7 días Niños mayores de dos años Sin elementos traza ni vitaminas	Niños de cualquier edad. Sin pérdidas gastrointestinales excesivas Sin elementos traza ni vitaminas	Niños de cualquier edad. Sin pérdidas gastrointestinales excesivas Sin elementos traza ni vitaminas	Niños de cualquier edad. Sin pérdidas ga..trointestinales excesivas Sin elementos traza ni vitaminas	La composición del resto de bolsas es proporcional Sin elementos traza ni vitaminas Niños mayores de dos años	La composición del resto de bolsas es proporcional Sin elementos traza ni vitaminas Niños mayores de dos años	Solución pediátrica de aminóacidos Puede no ser adecuada para algunos prematuros Se podría preparar como bicompartimental sin lípidos	Solución pediátrica de aminóacidos Puede no ser adecuada para algunos prematuros Se podría preparar como bicompartimental sin lípidos	Existe limitación en el aporte de fosfato, lípidos y aminócidos. Ver ficha técnica No usar en menores de dos años	Existe limitación en el aporte de fosfato, lípidos y aminoácidos. Ver ficha técnica No usar en menores de dos años La composición del resto de bolsas es proporcional	Existe limitación en el aporte de fosfato y lípidos. Ver ficha técnica No usar en menores de dos años La composición del resto de bolsas es proporcional

TABLA XI. Otras fórmulas de nutrición parenteral comercializadas sin experiencia en niños, con ficha autorizada para mayores de dos años.

Lipoflex Peri Emulsión Lipoflex Plus Emulsión Lipoflex Special Emulsión	Debido a las necesidades individuales de los pacientes pediátricos, Lipoflex puede no cubrir de forma suficiente las necesidades totales de energía y de líquidos
Nutriflex Lipid Plus Emulsión Nutriflex Lipid Special Emulsión	Debido a las necesidades individuales de los pacientes pediátricos, Nutriflex puede no cubrir de forma suficiente las necesidades totales de energía y de líquidos
Omegaflex Especial Emulsión Omegaflex Especial Emulsión sin electrolitos	No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en niños mayores de 2 años. No se dispone de datos
Omegaflex Plus Emulsión Omegaflex Peri Emulsión	Omegaflex Peri está contraindicado en recién nacidos, lactantes y niños menores de 2 años No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños mayores de 2 años y adolescentes
SmofKaviben central	Debido a su composición, la solución de aminoácidos de SmofKabiven central no es adecuada para su uso en recién nacidos o en niños de menos de 2 años de edad. No existe experiencia clínica sobre el uso de SmofKabiven central en niños (entre 2 y 16/18 años de edad)

TABLA XII. Compatibilidad de fármacos en nutrición parenteral.

Fármaco	NP "dos en uno"	NP "todo en uno"
Aciclovir 7 mg/ml G5%	–	–
Amikacina 5 mg/ml G5%	+	+
Amfotericina B 0,6 mg/ml G5%	–	–
Ampicilina 20 mg/ml 0,9 NaCl	+	+
Dopamina 3.200 µg/ml G5%	+	–
Dobutamina 4 mg/ml G5%	+	+
Famotidina 2 mg/ml G5%	+	+
Fentanilo 2,5 µg/ml G5%	+	+
Fentanilo 50 µg/ml (no diluido)	+	+
Ganciclovir 20 mg/ml G5%	–	–
Gentamicina 5 mg/ml G5%	+	+
Haloperidol 0,2 mg/ml G5%	+	–
Heparina 100 U/ml (no diluida)	+	–
Insulina 1 U/ml G5%	+	+
Midazolam 2 mg/ml G5%	–	–
Morfina 1 mg/ml G5%	+	+
Morfina 15 mg/ml (no diluida)	Ninguna interacción	–
Ofloxacino 4 mg/ml G5%	+	+
Ondansetrón 1 mg/ml G5%	+	–
Fosfato potásico 3 mmol/ml (no diluido)	–	–
Ranitidina 2 mg/ml G5%	+	+
Cefazolina 20 mg/ml G5%	–	+
Ceftazidima 20 mg/ml G5%	+	+
Ciprofloxacino 1 mg/ml G5%	–	+
Ciclosporina 5 mg/ml G5%	–	–
Bicarbonato sodio 1 mEq/ml (no diluido)	–	+
Tacrolimus 1 mg/ml G5%	+	–
Ticarcilina/ácido clavulánico 30/0,1 mg/ml G5%	+	–
Tobramicina 5 mg/ml G5%	+	+
Trimetoprim/sulfametoxazol 0,8/4 mg/ml G5%	+	+
Vancomicina 10 mg/ml G5%	+	+

+: compatible; –: incompatible; G5%: glucosa en agua al 5%.
Adaptado de: Ekincioglu.

BIBLIOGRAFÍA

- Demirkan K, Bayraktar-Ekincioglu A, Gulhan-Halil M, Abbasoglu O. Assessment of drug administration via feeding tube and the knowledge of health-care professionals in a university hospital. Eur J Clin Nutr. 2017; 71: 164-8.
- Ekincioglu AB, Demirkan K. Clinical nutrition and drug interactions. Ulusal Cer Derg. 2013; 29: 177-86.
  Esta revisión describe las principales interacciones y compatibilidades entre los fármacos más comunes administrados y diferentes formulaciones de nutrición parenteral. Además, indica también cómo influye la nutrición parenteral y su composición en la farmacodinámica y farmacocinética de los medicamentos y, al revés, cómo determinados fármacos pueden modificar la composición de la nutrición parenteral.
- Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Último acceso: 18 de diciembre de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html
  En la página web del Centro de Información de Medicamentos se pueden consultar todos los preparados existentes de nutrición parenteral, con su ficha técnica completa y sus actualizaciones. Asimismo, figuran las indicaciones y precauciones especiales de cada uno de los productos enumerados.
- Fort Casamartina E, Arribas Hortiguela L, Bleda Pérez C, Muñoz Sánchez C, Peiro Martínez I, Perayre Badía M, et al. Interacción entre tratamientos oncológicos y soporte nutricional. Nutr Hosp. 2016; 331: 50-7.
- Gómez-López L, Pinillos-Pisón S. Guía pediátrica para la administración de fármacos por sonda de alimentación, 2ª ed. Madrid: Elsevier España; 2008.
- Gomis Muñoz P. Componentes de las mezclas de nutrición parenteral para pediatría. Nutr Hosp. 2017; 34 (Supl 3): 32-9.
- Heldt T, Loss SH. Drug-nutrient interactions in the intensive care unit: literature review and current recommendations. Rev Bras Ter Intensiva. 2013; 25(2): 162-7.
- Quirós Ambel H, Martínez Sesmero JM. Drug-nutrient interactions in artificial nutritional support. An Real Acad Farm. 2018; 84(2): 226-37.
- Stawny M, Olijarczyk R, Jaroszkiewicz E, Jelinska A. Pharmaceutical point of view on parenteral nutrition. Scientific World J. 2013; 2013: 415310.
- White R, Bradnam V; British Pharmaceutical Nutrition Group. Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes, 3rd ed. London: Pharmaceutical Press; 2015.
  En esta guía de la British Pharmaceutical Nutrition Group *se aportan consejos de administración por sonda de más de 400 fármacos, atendiendo a sus posibles formas de presentación, la situación del extremo distal de la sonda y referencias bibliográficas que sustentan sus recomendaciones.*

F. Clemente Yago, O. Manrique Moral, C. Ochoa Sangrador

Los medicamentos incluidos en la presente guía farmacológica son aquellos autorizados y comercializados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios disponibles en el "Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS" a fecha 09-01-2020.

El formato de cada medicamento es el siguiente: TABLA INDICACIÓN Y DOSIS. Medicamento (Laboratorio). Composición. Presentación. Condiciones de prescripción y uso.

Ejemplo: INTESTIFALK UNO 9 mg granulado gastrorresistente (Dr. Falk Pharma Gmbh). Sobres de 9 mg. Env. 60 sobres. C.R.-L.D.

ABREVIATURAS EMPLEADAS

Vías: s.c.: subcutánea; i.v.: intravenosa; v.o.: vía oral.
Máx: dosis máxima.
Presentación: Cáp.: cápsulas; Compr.: comprimido; Disp.: dispersable; Env.: envase; Sup.: supositorio; U.: unidades.
Condiciones de prescripción y uso: C.R.: con receta (medicamento sujeto a prescripción médica); S.R.: sin receta; U.H.: uso hospitalario; D.H.: diagnóstico hospitalario; L.D: tratamiento de larga duración.

ACEITE MINERAL

Indicaciones	Dosis
Desimpactación (niños > 1 año)	1-3 ml/kg/día o 15-30 ml/año de edad/día (máx. 240 ml/día)

- HODERNAL (Rottapharm). Aceite de parafina 4 g/5 ml. Frascos de 100 y 300 ml. S.R.
- EMULIQUEN SIMPLE EMULSIÓN (Lainco). Parafina 2,3 g/5 ml. Frasco de 230 ml. S.R.
- EMULIQUEN SIMPLE SOBRES (Lainco). Parafina 7,17 g/15 ml. 10 y 200 sobres S.R.
- ACEITE ACALÓRICO ORDESA. Aceite de parafina 4,5 ml/5 ml y aceite de oliva 0,5 ml/5 ml. Solución 250 y 500 ml. S.R.

N-ACETIL CISTEÍNA

Indicaciones	Dosis
Síndrome de obstrucción intestinal distal	Enema
Fallo hepático agudo	200 mg/kg/día
Prevención hepatoxicidad por paracetamol	150 mg/kg i.v. en 200 ml de glucosado al 5% en 15 minutos y después 50 mg/kg en 500 ml en 4 horas, y luego 100 mg/kg en 1.000 ml en 15 horas

- ACETILCISTEÍNA PENSA (Pensa Pharma, S.A.U) Polvo para suspensión oral EFG 200 y 600 mg. Comprimidos de 600 mg. C.R. ACETILCISTEÍNA RATIOPHARM (Ratiopharm España, S.A.) Polvo para suspensión oral EFG 200 mg. Comprimidos de 600 mg. C.R. ACETILCISTEÍNA TEVA (Teva Pharma S.L.U.) Comprimidos de 600 mg. C.R. ACETILCISTEÍNA FARMASIERRRA (Farmasierra Laboratorios, S.L.) Polvo para suspensión oral EFG 100, 200 y 600 mg. C.R.
- FLUIMUCIL, granulado 200 mg. Comprimidos 600 mg. Solución oral 40 mg/ml (Zambon, S.A.U.). S.R.
- FLUMIL solución oral 20 mg/ml, solución inyectabe 100 mg/ml (Zambon, S.A.U.). C.R.
- HIDONAC ANTÍDOTO 200 mg/ml concentrado para solución para perfusión (Zambon, S.A.U.). U.H.

ACICLOVIR

Indicaciones	Dosis
En fallo hepático agudo o trasplante con sospecha infección herpética	20 mg/kg/8 horas, i.v.

- ACICLOVIR ACCORD INYECTABLE (Accord Healthcare). Cada vial contiene: Aciclovir 250 mg. Env. 50 viales. U.H.
- ACICLOVIR G.E.S. 250 mg polvo para solución para perfusión. EFG. (Genéricos Españoles). Cada vial contiene: aciclovir 250 mg. Env. 50 viales. U.H.
- ACICLOVIR KERN PHARMA 200 mg (Kern Pharma), ARISTO 200 mg (Aristo Pharma Iberia), MABO 200 mg (Mabo-Farma), NORMON 200 mg (Normon), PENSA 200 mg (Pensa Pharma), PHARMAGENUS 200 mg (Pharmagenus), SANDOZ 200 mg (Sandoz Farmacéutica), STADA GENÉRICOS 200 mg (Stada Genéricos), ZOVIRAX 200 mg (Stiefel Farma) comprimidos y KERN KERNPHARMA 800 mg (Kern Pharma), CINFA 800 mg (Cinfa), COMBIX 800 mg (Combix), MABO 800 mg (Mabo-Farma), MYLAN 800 mg (Mylan Pharmaceuticals), NORMON 800 mg (Normon), PENSA 800 mg (Pensa Pharma), PHARMAGENUS 800 mg (Pharmagenus), SANDOZ 800 mg Sandoz Farmacéutica, STADA GENÉRICOS 800 mg (Stada Genéricos), ZOVIRAX 800 mg (Stiefel Farma). COMPRIMIDOS. Envases de comprimidos de 200 mg con 25, 100 o 500 compr. Envases de comprimidos de 800 mg con 35 o 500 compr. C.R.
- ACICLOVIR TEDEC 25 mg/ml solución para perfusión (Tedec-Meiji Farma). Cada ampolla contiene aciclovir 250 mg. Env. 50 amp. de 10 ml. U.H.
- ZOVIRAX 400 mg/5 ml suspensión oral (Stiefel Farma). Cada 5 ml contienen 400 mg de aciclovir. Env. 100 y 200 ml. C.R.

ÁCIDOS OMEGA 3

Indicaciones	Dosis
Suplementación enfermedades hepáticas Fibrosis quística	50-70 mg/kg/día equivalente de DHA

- ÁCIDOS OMEGA 3 EFG 1.000 mg cápsulas blandas (Kern Pharma, S.L. Ratiopharm España, S.A. Laboratorio Stada, S.L, etc.). Env. 28 y 100 cáp. CR.
- DHA-BASIC 35% (CasenFleet S.L.U.) Jarabe 100 ml U.H.

ADALIMUMAB

Indicaciones	Dosis
Enfermedad de Crohn	< 40 kg: Inicio: 80-40-40 mg (0, 2 y 4 semanas). Mantenimiento: 40 mg/2 semanas > 40 kg: Inicio: 160-80-40 mg (0, 2 y 4 semanas). Mantenimiento: 40 mg/ 2 semanas
Colitis ulcerosa	< 40 kg: Inicio: 40-20 mg (0, 2 semanas). Mantenimiento: 20 mg/2 semanas > 40 kg: Inicio: 80-40 mg (0, 2 semanas). Mantenimiento: 40 mg/2 semanas

- HUMIRA 40 mg solución inyectable en jeringa precargada (Abbvie Ltd.), 2 jeringas precargadas de 0,8 ml. D.H.
- HUMIRA 40 mg solución inyectable en pluma precargada (Abbvie Ltd.), 2 plumas precargadas de 0,8 ml. D.H.
- HUMIRA 40 mg/0,8 ml solución inyectable para uso pediátrico (Abbvie Ltd.), 2 viales de 0,8 ml. D.H.

ADEFOVIR DIPIVOXIL

Indicaciones	Dosis
Infección VHB	0,3 mg/kg/día (2 a 6 años); 0,25 mg/kg/día (6-11 años) o 10 mg/día (a partir de 12 años) 10 mg/día (adultos)

- HEPSERA (Gilead Sciences). Comprimidos 10 mg. Env. 30 compr. U.H.

ALBENDAZOL

Indicaciones	Dosis
Giardiasis	15 mg/kg/24 horas durante 5 días
Microsporidia (inmunodeprimidos) (inmunocompetentes)	 400 mg/12 horas v.o. durante 28 días 15 mg/kg/12 horas v.o. durante 7 días
Helmintos	400 mg/dosis (> 2 años) 1 a 3 dosis 200 mg/dosis (1-2 años)

- ESKAZOLE (Allen Farmacéutica). Comprimidos 400 mg. Env. 60 compr. C.R.

ALMAGATO

Indicaciones	Dosis
Acidez (dispepsia)	Mayores de 6 años, 500 mg/8 horas

- ALMAX 500 mg comprimidos masticables (Almirall). Comprimidos 0,5 g. Env. 30 y 60 compr. S.R.
- ALMAX SUSPENSIÓN ORAL (Almirall). Suspensión de 1 g en 7,5 ml. Env. 225 ml. S.R.
- ALMAX FORTE (Almirall). Sobres de 1,5 g. Env. 16, 30 y 500 sobres. S.R.

ALUMINIO, HIDRÓXIDO

Indicaciones	Dosis
Acidez (dispepsia, ERGE)	5-10 ml (1/2-1 sobre) de suspensión oral 4 veces al día (mayores de 12 años)

- ACYLINE 620 mg/380 mg/630 mg suspension oral (Arafarma Group, S.A.). Hidróxido de aluminio 630 mg e hidróxido de magnesio 380 mg. Env. 20 sobres de 10 ml. S.R.

AMOXICILINA

Indicaciones	Dosis
Infección *Helicobacter pylori*	50 mg/kg/día, en 2-3 dosis
Sobrecrecimiento bacteriano (con clavulánico)	15 mg/kg/dosis cada 12 horas

- AMOXICILINA Vía oral. Múltiples nombres comerciales. Presentaciones: cápsulas de 500, 750 y 1.000 mg. Comprimidos bucodispersables de 500, 750 y 1.000 mg. Suspensión oral de 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml. Sobres 250, 500 y 1.000 mg. C.R.
- AMOXICILINA Vía parenteral. Viales 250, 500 y 1.000 mg i.m. o i.v. C.R.
- AMOXICILINA/ÁCIDO CLAVULÁNICO Vía oral. Múltiples nombres comerciales. Comprimidos 500 y 875 mg, Suspensión oral con 100, 125 y 250 mg, Sobres de 500 mg. C.R. (dosis reflejadas de amoxicilina).
- AMOXICILINA/ÁCIDO CLAVULÁNICO Vía parenteral. Polvo para solución inyectable y para perfusión con 500 mg/50 ml y con 1.000/200 ml y 2.000 mg/200 ml. C.R.

AMILASA/LIPASA

Indicaciones	Dosis
Insuficiencia pancreática	1.500 UI/kg/toma
Fibrosis quística	- Hasta los 12 meses: 2.000-4.000 U lipasa/120 ml de fórmula o pecho - Entre 12 meses-4 años: comenzar con 1.000 U lipasa/kg/comida - > 4 años y adultos: comenzar con 500 U lipasa/kg/comida - Dosis máxima de 2.500 U lipasa/kg/comida o 10.000 U lipasa/kg/día: no sobrepasar esta dosis - Añadir la mitad de la dosis de cada comida con los aperitivos o *snacks* Otra forma de dosificar es por unidades de lipasa en función de la grasa ingerida: - Sólidos y líquidos: 500-4.000 U lipasa/g de grasa ingerida (media de 1.800 U lipasa/g de grasa ingerida dividido en dosis) - No pasar de > 4.000 U lipasa × g de grasa ingerida En cualquier caso, nunca debe sobrepasarse la dosis máxima de 10.000 U de lipasa/kg/día

- KREON 10.000 cápsulas duras gastrorresistentes. D.H. (Bpg Products Operations). Cada cápsula contiene 10.000 U. Ph. Eur. de lipasa, 8.000 U. Ph. Eur. De amilasa y 600 U. Ph. Eur. de proteasa. Env. 100 y 250 cáp. D.H.
- KREON 25.000 cápsulas duras gastrorresistentes. D.H. (Bpg Products Operations). Cada cápsula contiene 25.000 U. Ph. Eur. de lipasa 18.000 U. Ph. Eur. de amilasa y 1.000 U. Ph. Eur. de proteasa. Env. 50 y 100 cáp. D.H.
- KREON 5.000 U granulado gastrorresistente. (Bpg Products Operations). Cada 100 mg de granulado (equivalente a una cuchara medidora) 5.000 U. Ph. Eur. de lipasa, 3.600 U. Ph. Eur. de amilasa y 200 U. Ph. Eur. de proteasa. D.H.

AMITRIPTILINA

Indicaciones	Dosis
Trastornos digestivos funcionales: - Dolor abdominal funcional - Síndrome vómitos cíclicos	1 mg/kg de peso y día Comenzar de 0,25 a 0,5 mg/kg aumentar hasta 1,5 mg/kg (niños mayores de 5 años)

- DEPRELIO 25 mg cápsulas duras (Laboratorio Estedi, S.L.). C.R.
- TRYPTIZOL comprimidos recubiertos con película. Comprimidos de 10, 25, 50 y 75 mg. (Frosst Iberica, S.A.). C.R.

ATENOLOL

Indicaciones	Dosis
Prevención de sangrado en hipertensión portal	1 mg/kg/día en 2 dosis

- ATENOLOL (genéricos varios nombres) comprimidos EFG 50 y 100 mg. C.R.
- BLOKIUM comprimidos EFG 50 y 100 mg. (Almirall, S.A.) C.R.
- TENORMIN comprimidos EFG 50 mg. (Astrazeneca Farmacéutica Spain, S.A.). C.R.
- TENORMIN 0,5 mg/ml solución inyectable (Astrazeneca Farmacéutica Spain, S.A.) C.R.

ATORVASTATINA

Indicaciones	Dosis
Dislipemias	10-80 mg/día (mayores de 10 años)

- ATORVASTATINA COMPRIMIDOS: ATORIS 10, 20, 40, 80 mg (Krka, D.D., Novo Mesto), ATORVASTATINA ACTAVIS GROUP 10, 20, 40 mg (Actavis Group), ATORVASTATINA EDIGEN 20 mg (Aristo Pharma Iberia), ATORVASTATINA ABEX 10, 20, 40, 80 mg (Kern Pharma), ATORVASTATINA ACTAVIS SPAIN 80 mg (Aurovitas Spain), ATORVASTATINA ALMUS 10, 20, 40, 80 mg (Almus Farmacéutica), ATORVASTATINA ALTER 10 20, 40, 80 mg (Laboratorios Alter), ATORVASTATINA APOTEX 10, 20, 40, 80 mg (Apotex Europe), ATORVASTATINA CINFA 10, 20, 40, 80 mg (Cinfa), ATORVASTATINA COMBIX 10, 20, 40, 80 mg (Combix), ATORVASTATINA DAVUR 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg (Davur), ATORVASTATINA EDIGEN 10, 40,

80 mg (Aristo Pharma Iberia), ATORVASTATINA KERN PHARMA 10, 20, 40, 80 mg (Kern Pharma), ATORVASTATINA KORHISPANA 10, 20, 40, 80 mg (Korhispana), ATORVASTATINA KRKA 10, 20, 40 mg (Krka, D.D., Novo Mesto), ATORVASTATINA MABO 10, 40, 80 mg (Mabo-Farma), ATORVASTATINA MYLAN 10, 20, 40, 80 mg (Mylan Pharmaceuticals), ATORVASTATINA NORMON 10, 20, 40, 80 mg (Normon), ATORVASTATINA PENSA 10, 20, 40, 80 mg (Pensa Pharma), ATORVASTATINA QUALIGEN 10, 20, 40, 80 mg (Qualigen), ATORVASTATINA RANBAXYGEN 10, 20, 40, 80 mg (Laboratorios Ranbaxy), ATORVASTATINA RATIO 10, 20, 40, 80 mg (Ratiopharm España), ATORVASTATINA SANDOZ FARMACÉUTICA 10, 20,4 0, 80 mg (Sandoz Farmacéutica), ATORVASTATINA STADA 10, 20, 80 mg (STADA), ATORVASTATINA STADA GENÉRICOS 10, 20, 40, 80 mg (Stada Genéricos), ATORVASTATINA TARBIS 10, 20, 40, 80 mg (Tarbis Farma), ATORVASTATINA TECNIGEN 10, 20, 40, 80 mg (Tecnimede España Industria Farmacéutica), ATORVASTATINA TEVAGEN 10, 20, 40, 80 mg (Teva Pharma), ATORVASTATINA URQUIMA 10, 20, 40 mg (Urquima), ATORVASTATINA VIR 10, 20, 40, 80 mg (Industria Química y Farmacéutica Vir), ATORVASTATINA ZENTIVA 10, 20, 40, 80 mg (Zentiva K.S.), CARDYL 10, 20, 40, 80 mg (Pfizer), PREVENCOR 10, 20, 40, 80 mg (Pfizer Gep), THERVAN 10, 20, 40, 80 mg (Alter), ZARATOR 10, 20, 40, 80 mg (Parke Davis). Env. 28, 100, 200 y/o 500 compr. C.R.

AZATIOPRINA

Indicaciones	Dosis
Mantenimiento enfermedad de Crohn	2-2,5 mg/kg/día
Mantenimiento colitis ulcerosa	2-3 mg/kg/día
Hepatopatías autoinmunes	1-2 mg/kg/día

- IMUREL comprimidos (Ucb Pharma). Compr. 50 mg. Env. 50 compr. C.R.
- IMUREL inyectable (Ucb Pharma). Un vial con 50 mg. U.H.

BACLOFEN

Indicaciones	Dosis
Reflujo gastroesofágico	0,7 mg/kg/día

- LIORESAL comprimidos 10 y 25 mg. (Novartis Farmacéutica, S.A.) C.R.
- LIORESAL 0,05 mg/ml solución inyectable (Novartis Farmacéutica, S.A.). U.H.
- LIORESAL solución para perfusión 0,5 mg/ml y 2 mg/ml (Novartis Farmacéutica, S.A.). U.H.

BETANECOL

Indicaciones	Dosis
Reflujo gastroesofágico	0,7 mg/kg/día, dividido en 3 dosis

- No comercializado en España.

BISACODILO

Indicaciones	Dosis
Estreñimiento funcional	5 mg/día (en niños de 2-10 años) y 5-10 mg/día (en mayores de 10 años) (oral o rectal)

- DULCOLAXO BISACODILO 5 mg comprimidos gastrorresistentes (Boehringer Ingelheim España). Env. 30 compr. S.R.
- DULCOLAXO BISACODILO supositorios (Boehringer Ingelheim España). Bisacodilo 10 mg/supositorio. Env. 6 U. S.R.
- LAXABIXAL 5 mg comprimidos gastrorresistentes (Roha Arzneimittel Gmbh) Env. 30 compr. S.R.

BISMUTO SUBCITRATO COLOIDAL

Indicaciones	Dosis
Erradicación *Helicobacter pylori*	8 mg/kg/día en 2-3 dosis

- GASTRODENOL (Tora Laboratories). Comprimidos 120 mg. Env. 50 compr. C.R.
- PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg cápsulas. Cápsulas con 140 mg subcitrato de bismuto, 125 mg de metronidazol y 125 mg de tetraciclina. (Allergan Pharmaceuticals International Limited). C.R.

BUDESONIDA

Indicaciones	Dosis
Esofagitis eosinofílica	< 10 años: 0,5-1,4 mg 2 veces al día >10 años: 1-2 mg 2 veces al día
Enfermedad de Crohn	9 mg/día, v.o.

- CORTIMENT 9 MG comprimidos de liberación prolongada (Ferring S.A.U.). Compr. 9 mg. C.R.-L.D.
- ENTOCORD 3 mg cápsulas de liberación modificada (AstraZeneca Farmacéutica Spain). Cáp. 3 mg. Env. 50 cáp. C.R.-L.D.
- ENTOCORD ENEMA 2 mg para suspensión rectal (AstraZeneca Farmacéutica Spain). Env. 7 compr. 2 mg disp. y 7 frascos de 115 ml de solución. C.R.
- INTESTIFALK 3 mg cápsulas gastrorresistentes (Dr. Falk Pharma Gmbh). Cáp. 3 mg. Env. 50 cáp. C.R.-L.D.
- INTESTIFALK UNO 9 mg granulado gastrorresistente (Dr. Falk Pharma Gmbh). Sobres de 9 mg. Env. 60 sobres. C.R.-L.D.
- INTESTIFALK 2 mg/dosis espuma rectal (Dr. Falk Pharma Gmbh). Cajas con 1 aerosol y 14 aplicadores. C.R.

CALCIO (SALES DE)

Indicaciones	Dosis
Suplementación de calcio en estados carenciales y necesidades de aportes (osteopenia, raquitismo, etc.)	< 10 a 800 mg/día > 10 a 1.200 mg/día

Acetato cálcico
- ROYEN 500 mg cápsula dura (Rubio) (127 mg calcio elemento y 6,3 mEq por cápsula). Env. 60 y 120 cáp. CR.
- ROYEN 2,5 g polvo para suspensión oral (Rubio) (por sobre 635 mg de calcio). Env. 30 y 60 sobres. C.R.

Carbonato cálcico
- CAOSINA SUSPENSIÓN (Ern). Cada sobre contiene 2,5 g de carbonato cálcico. (1 g de calcio elemento o 50 mEq por sobre). Env. 24 y 60 sobres. S.R.
- CARBOCAL D comprimidos masticables (Farmasierra). 600 mg calcio elemento y 400 UI. vitamina D_3. Env. 60 compr. C.R.
- CIMASCAL 600 mg comprimidos masticables (Teva Pharma). 600 mg calcio elemento. Env. 20 y 60 compr. C.R.
- MASTICAL compr. masticables (Takeda Farmacéutica España). 500 mg de calcio elemento por comprimido. Env. de 60 y 90 compr. S.R.

Carbonato + glucobionato cálcico
- CALCIUM-SANDOZ 500 mg comprimidos efervescentes (Sandoz Farmacéutica). Equivalente: 500 mg de calcio elemento. Env. 30 y 60 compr. S.R.
- CALCIUM-SANDOZ D 600 mg/400 UI comprimidos efervescentes (Sandoz Farmacéutica). 600 mg de calcio elemento y 400 UI de vitamina D_3. Env. 30 y 60 compr. C.R.

Cloruro cálcico
- CLORURO DE CALCIO BRAUN 100 mg/ml solución inyectable (B. Braun Medical). Ampollas de 10 ml. Cada ml contiene 100 mg de cloruro de calcio y 0,91 mEq o 36,1 mg de calcio. Env. 5 y 100 ampollas. C.R.

Fosfato cálcico
- CALCIO 20 EMULSIÓN (Farmasierra Laboratorios). Bote de 300 ml. Cada ml contiene 20 mg de sal (8,10 mg de calcio elemento). S.R.
- OSTEOMERCK 1.200 mg/800 UI polvo para suspensión oral (Merck). Cada sobre contiene 3,3 g de fosfato de calcio (equivalente a 1,2 g de calcio elemental) y 800 UI de vitamina D_3. Env. 30 sobres. S.R.

Pidolato cálcico
- OSVICAL D, granulado efervescente (Merck). Cada sobre contiene 4.500 mg de pidolato cálcico equivalentes a 600 mg de calcio y 400 UI de vitamina D_3. Env. 60 sobres. C.R.

CICLOSPORINA

Indicaciones	Dosis
Colitis ulcerosa grave	Inducción a remisión: 2 mg/kg/día en perfusión continua, 7-10 días (ajustar dosis para niveles entre 150-300 ng/ml) Mantenimiento 5-8 mg/kg/día v.o., en 2 tomas, 3 a 4 meses (ajustar dosis para niveles entre 100-200 ng/ml)
Hepatopatías autoinmunes con fallo hepático como forma de debút	1 mg/kg/día cada 12 horas por vía i.v. inicialmente y posterior paso a v.o., ajustada según niveles

- CIQORIN 25, 50 y 100 mg cápsulas blandas (Teva Pharma S.L.U.). Cada cápsula blanda contiene 25, 50 o 100 mg de ciclosporina. Env. de 30 cáp. D.H.
- SANDIMMUN NEORAL 25, 50 y 100 mg cápsulas blandas (Novartis Farmacéutica). Cada cápsula blanda contiene 25, 50 o 100 mg de ciclosporina. Env. 30 cáp. D.H.
- SANDIMMUN NEORAL 100 mg/ml solución oral (Novartis Farmacéutica). Cada ml de solución oral contiene 100 mg de ciclosporina. Frasco con 50 ml. D.H.
- SANDIMMUN 250 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión (Novartis Farmacéutica). 10 ampollas de 5 ml. U.H.
- SANDIMMUN 50 mg/ml concentrado para solución para perfusión (Novartis Farmacéutica). 10 ampollas de 1 ml. U.H.

CARVEDILOL

Indicaciones	Dosis
Prevención de sangrado en hipertensión portal	Adultos: 6,25-12,5 mg/día

- COROPRES comprimidos de 6,25 mg y 25 mg (Cheplapharm Arzneimittel Gmbh). C.R.-L.D.
- NORMOTRIDE comprimidos de 6,25 mg y 25 mg (Arafarma Group, S.A.). C.R.-L.D.
- CARVEDIOL GENÉRICO (Varias marcas) comprimidos de 6,25 mg y 25 mg. C.R.-L.D.

CERTOLIZUMAB

Indicaciones	Dosis
Enfermedad inflamatoria intestinal (indicación fuera de ficha técnica)	Inducción: 400 mg en las semanas 0, 2 y 4 Mantenimiento: 200 mg cada 2 semanas

- CIMZIA 200 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis (Ucb Pharma S.A.). D.H.
- CIMZIA 200 mg solución inyectable en pluma precargada (Ucb Pharma S.A.). D.H.
- CIMZIA 200 mg solución inyectable en jeringa precargada (Ucb Pharma S.A.). D.H.

CIPROHEPTADINA

Indicaciones	Dosis
Prevención del síndrome vómitos cíclicos	0,25 a 0,5 mg/kg/día

- PRANZO 62,5/1,25/0,5 mg/ml SOLUCIÓN ORAL. Contiene 0,5 mg/ml de ciproheptadina. Asociado a lisina hidrocloruro, carnitina hidrocloruro (Laboratorios Viñas, S.A.). S.R.
- DESARROL SOLUCIÓN. Contiene 0,2 mg/ml de ciproheptadina. Asociado a carnitina hidrocloruro, aspartato arginina (Faes Farma S.A.). C.R.
- DYNAMOGEN. Contiene ciproheptadina 0,3 mg/ml. Asociado a aspartato arginina (Faes Farma S.A.). C.R.

- PANTOBAMIN SOLUCIÓN Contiene 0,5 mg/ml de ciproheptadina. Asociado a lisina, carnosina, tiamina nitrato, cianocobalamina, riboflavina fosfato sodio, dexpantenol, treonina, piridoxina hidrocloruro (Medix, S.A.). C.R.
- TRIMETABOL SOLUCIÓN Contiene 0,35 mg/ml de ciproheptadina. Asociado a carnitina hidrocloruro, lisina hidrocloruro, piridoxina hidrocloruro, cianocobalamina, tiamina hidrocloruro (J. Uriach y Compañia, S.A.). C.R.

CLARITROMICINA

Indicaciones	Dosis
Erradicación *Helicobacter pylori*	15 mg/kg/día, en 2 dosis

- CLARITROMICINA G.E.S. 500 mg liofilizado para solución para perfusión EFG (Altan Pharmaceuticals S.A.). U.H.
- CLARITROMICINA (GENÉRICOS Varias marcas), comprimidos recubiertos EFG 250 y 500 mg. C.R.
- CLARITROMICINA SANDOZ 25 mg/ml granulado para suspensión oral (Sandoz Farmacéutica, S.A.) C.R.
- KLACID 500 mg comprimidos recubiertos con película (Mylan Ire Healthcare Limited). C.R.
- KLACID UNIDIA 500 mg comprimidos de liberación modificada (Mylan Ire Healthcare Limited). C.R.
- KLACID 500 mg granulado para suspensión oral (Mylan Ire Healthcare Limited). C.R.
- KLACID 500 mg liofilizado para solución para perfusión (Mylan Ire Healthcare Limited). U.H.

CLEBOPRIDA

Indicaciones	Dosis
Reflujo gastroesofágico (procinético)	< 12 años: 20 µg/kg/día 12 a 20 años: 0,25 mg cada 8 horas

- CLEBORIL PEDIÁTRICO 62,5 µg gotas orales en solución (Almirall). Cada ml de solución (equivalente a 20 gotas) contiene 62,5 µg de cleboprida. Frasco con 90 ml. C.R.
- CLEBORIL 100 µg/ml solución oral (Almirall). Cada ml de solución oral contiene 100 µg de cleboprida. Frasco 125 y 250 ml. C.R.
- CLEBORIL 500 µg comprimidos (Almirall). Cada comprimido contiene 500 µg de cleboprida. Env. 30 y 60 compr. C.R.

COLESTIPOL

Indicaciones	Dosis
Dislipemias	5-10 g/día en 1-2 dosis No se recomienda en menores de 6 años

- COLESTID 5 g granulado para suspensión oral (Pfizer). Sobres de 5 g. Env. 30 sobres. C.R.-L.D.

COLESTIRAMINA

Indicaciones	Dosis
Quelante de sales biliares (diarrea crónica, intestino corto) Colestasis (prurito) Dislipemias	0,25-0,5 g/kg/día en 2 dosis No pasar 10 g/día No recomendado < 6 años

- EFENSOL 3 g polvo para suspensión oral (Lazlo Internacional SA). Sobres de 3 g. Env. 40 sobres. C.R.-L.D.
- RESINCOLESTIRAMINA 4 g polvo para suspensión oral (Rubio). Sobres de 4 g. Env. 50 sobres. C.R.-L.D.

DEFERIPRONA

Indicaciones	Dosis
Quelante de hierro talasemia mayor Alternantiva hemocromatosis si no tolera las flebotomías	75 mg/kg/día en 3 dosis

- FERRIPROX 500 mg comprimidos con cubierta pelicular (Apotex Europe B.V.). Env. 100 compr. de 500 mg. U.H.
- FERRIPROX 100 mg/ml solución oral (Apotex Europe B.V.). Frasco con 500 ml. U.H.

DICICLOMINA O DICICLOVERINA, HIDROCLORURO

Indicaciones	Dosis
Espasmolítico fibra lisa Trastornos digestivos funcionales	> 6 meses: 5 mg/6-8 horas De 2 a 12 años: 10 mg/6-8 horas

- COLCHIMAX 0,5/5 mg comprimidos (Seid). Cada comprimido contiene 5 mg de diciclovering y 0,5 mg de colchicina. Env. 60 compr. C.R.

DIFENHIDRAMINA

Indicaciones	Dosis
Síndrome vómitos cíclicos	1,25 mg/kg/6 horas, i.v.

- No existen preparaciones intravenosas comercializadas en España.

DOMPERIDONA

Indicaciones	Dosis
Reflujo gastroesofágico Gastroparesia Trastornos funcionales digestivos	0,2 mg/kg de peso 3 veces al día > 12 años y peso ≥ 35 kg: - Vía oral: 10 mg/8 horas. Máximo v.o.: 30 mg/día - Vía rectal: 30 mg/12 horas

- DOMPERIDONA GAMIR 1 mg/ml suspensión (Rottapharm). Cada ml contiene 1 mg de domperidona. Frasco de 200 ml. C.R.

- DOMPERIDONA GAMIR 10 mg, cápsulas duras (Rottapharm). Cada cápsula contiene 10 mg de domperidona. Env. 30 cáp. C.R.
- DOMPERIDONA PENSA 10 mg comprimidos EFG (Pensa Pharma). Cada comprimido contiene 10 mg de domperidona. Env. 30 compr. C.R.
- MOTILIUM 1 mg/ml suspensión oral (Laboratorios Dr. Esteve). Cada ml contiene 1 mg de domperidona. Frasco de 200 ml. C.R.
- MOTILIUM 10 mg comprimidos recubiertos con película (Laboratorios Dr. Esteve). Cada comprimido contiene 10 mg de domperidona. Env. 30 compr. C.R.

DORNASA ALFA

Indicaciones	Dosis
Fibrosis quística	Vía inhalatoria: 2,5 mg una vez al día

- PULMOZYME 2.500 U/2,5 ml solución para inhalación por nebulizador (Roche). Solución para uso por vía inhalatoria 1.000 UI/ml. Env. 30 ampollas de 2,5 ml. U.H.

ERITROMICINA

Indicaciones	Dosis
Manejo inicial de la HDA	Eritromicina i.v. 5 mg/kg; dosis máxima 250 mg. 3-6 mg/kg/día en 3 dosis
Procinético (RGE, trastornos digestivos funcionales, seudoobstrucción intestinal crónica) Gastroenteritis por *Campilobacter jejuni*	v.o.: 30-50 mg/kg/día cada 6-12 horas i.v.: 15-50 mg/kg/día cada 6 horas

- ERITROMICINA ESTEDI 250 mg cápsulas (Laboratorio Estedi, S.L.). C.R.
- ERITROMICINA NORMON 500 mg comprimidos recubiertos (Laboratorios Normon, S.A.) C.R.
- PANTOMICINA 100 mg/ml granulado para suspensión oral (Amdipharm Limited). C.R.
- PANTOMICINA granulado para suspensión oral en sobres de 250, 500 y 1.000 mg. (Amdipharm Limited). C.R.
- PANTOMICINA 500 mg comprimidos recubiertos con película (Amdipharm Limited). C.R.
- PANTOMICINA INTRAVENOSA 1 g (Amdipharm Limited) U.H.

ESPIRONOLACTONA

Indicaciones	Dosis
Hepatopatia crónica, ascitis	2 a 3 mg/kg/día en 2 o 3 dosis

- ALDACTACINE 25 mg/15 mg comprimidos (Pfizer). Cada comprimido recubierto con película contiene espironolactona 25 mg y altizida 15 mg. Env. 40 compr. C.R.
- ALDACTONE 100 mg comprimidos recubiertos con película (Pfizer). Cada comprimido contiene 100 mg de espironolactona. Env. 20 y 500 compr. C.R.-L.D.
- ALDACTONE 25 mg comprimidos recubiertos con película (Pfizer). Cada comprimido contiene 25 mg de espironolactona. Env. 20 y 50 compr. C.R.-L.D.

- ESPIRONOLACTONA ACCORD 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Accord Healthcare, S.L.U.) C.R.-L.D.
- ESPIRONOLACTONA ACCORD 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Accord Healthcare, S.L.U.). C.R.-L.D.
- ESPIRONOLACTONA ALTER 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Alter). Cada comprimido contiene 100 mg de espironolactona. Env. 20 compr. C.R.-L.D.
- ESPIRONOLACTONA ALTER 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Alter). Cada comprimido contiene 25 mg de espironolactona. Env. 20 y 50 compr. C.R.-L.D.

ESOMEPRAZOL

Indicaciones	Dosis
Inhibidor bomba protones infección por *H. pylori*	De 1 a 24 meses: 0,25-1 mg/kg/día 1-11 años: - 10-20 kg: 10 mg/24 horas - ≥ 20 kg: 10-20 mg/24 horas > 12 años: 20-40 mg/día, en 2 dosis Dosis > 1 mg/kg/día durante más de 8 semanas no están estudiadas
Profilaxis de hemorragia digestiva	1-2 mg/kg/día v.o. o i.v.

- AXIAGO 20 y 40 mg comprimidos gastrorresistentes (Laboratorios Beta). Compr. 20 y 40 mg. Env. 14 y 28 compr. C.R.
- NEXIUM MUPS 20 y 40 mg comprimidos gastrorresistentes (Astrazeneca). Compr. 20 mg. Env. 28 y 50 compr. C.R.
- NEXIUM 10 mg granulado gastrorresistente para suspensión oral (Astrazeneca). Env. 28 sobres. C.R.
- NEXIUM 40 mg polvo para solución inyectable y para perfusión (Astrazeneca) U.H.
- EMANERA cápsulas duras gastrorresistentes EFG de 30 y 40 mg (Krka, D.D., Novo Mesto). C.R.
- ESOMEPRAZOL GENÉRICO comprimidos y cápsulas gastrorresistentes EFG de 20 y 40 mg. C.R.

ETANERCEPT

Indicaciones	Dosis
Enfermedad inflamatoria intestinal (*off label*) Artritis cronica juvenil (> 2 años) Artritis psoriásica (> 6 años)	0,4 mg/kg (máx. 25 mg) dos veces a la semana 0,8 mg/kg (máx. 50 mg) a la semana

- BENEPALI solución inyectable en jeringa precargada con 25 y 50 mg. (Samsung Bioepis Nl B.V.). D.H.
- ENBREL 10 mg polvo y disolvente para solución inyectable para uso pediátrico (Pfizer Europe Ma Eeig). D.H.
- ENBREL polvo y disolvente para solución inyectable 25 mg (Pfizer Europe Ma Eeig). D.H.
- ENBREL solución inyectable en pluma precargada 25 y 50 mg (Pfizer Europe Ma Eeig). D.H.

- ENBREL solución inyectable en jeringa precargada 25 y 50 mg (Pfizer Europe Ma Eeig). D.H.
- ERELZI Solución inyectable en jeringa precargada 25 y 50 mg (Sandoz Gmbh). D.H.
- ERELZI 50 mg solución inyectable en pluma precargada (Sandoz Gmbh). D.H.

FAMOTIDINA

Indicaciones	Dosis
Si presión ácidos a través bloqueo receptores H2	v.o. 0,5-1 mg/kg/día en 2 dosis (máx. 40 mg)

- FAMOTIDINA CINFA (Cinfa), FAMOTIDINA STADA (Stada), FAMOTIDINA MABO (MaboFarma); FAMOTIDINA NORMON (Normon); FAMOTIDINA ARISTO (AristoPharma). Compr. 40 mg (env. 10, 14, 28 y/o 500 compr.); compr. de 20 mg (env. de 20, 28 y/o 500 compr.). C.R.
- NULCERIN 40 mg comprimidos (Laboratorios Biomedipharma). Env. 28 compr. C.R.
- PEPCID (Johnson & Johnson). Compr. de 10 mg. Env. 6 y 12 compr. C.R.

FENILBUTIRATO SÓDICO

Indicaciones	Dosis
Trastornos ciclo de la urea (disminución del amonio)	< 20 kg: 250-500 mg/kg/día > 20 kg: 13 g/m2/día, máx. 20 g/día

- AMMONAPS (Immedica Pharma Ab). Compr. de 500 mg. Frasco con 250 compr. U.H.
- AMMONAPS granulado (Immedica Pharma Ab). Granulado con 940 mg/g. Frasco con 266 g. U.H.
- PHEBURANE 483 mg/g granulado (Lucane Pharma). 483 mg/g granulado, 1 frasco de 174 g. U.H.
- RAVICTI 1,1 g/ml líquido oral (Immedica Pharma Ab). U.H. Contiene fenilbutirato de glicerilo.

FENOBARBITAL

Indicaciones	Dosis
Colestasis	5 mg/kg/día en 3 dosis
Profilaxis síndrome vómitos cíclicos	2 mg/kg/día

- LUMINAL 0,1 comprimidos (Kern Pharma). 50 compr. de 100 mg. C.R.-L.D.
- LUMINAL solución inyectable (Kern Pharma). 1 ml de solución inyectable al 20% contiene 200 mg de fenobarbital. Env. 10 amp. de 1 ml. C.R.
- LUMINALETAS (Kern Pharma,). 30 compr. de 15 mg. C.R.-L.D.
- GARDENAL (Sanofi Aventis). 30 compr. de 50 mg. C.R.-L.D.

FENOFIBRATO

Indicaciones	Dosis
Hipertrigliceridemia grave	No recomendado en menores de 18 años
Hiperlipidemia mixta	Adultos 1 comprimido al día

- FENOFIBRATO KERN PHARMA 145 mg comprimidos, 160 mg cápsulas duras (Kern Pharma), FENOFIBRATO PENSA 160 mg comprimidos, 200 mg cápsulas duras (Pensa Pharma), FENOFIBRATO RANBAXY 160 mg comprimidos, 200 mg cápsulas duras (Ranbaxy), FENOFIBRATO TEVA 160 mg comprimidos, 200 mg cápsulas (Teva Pharma).
- SECALIP SUPRA 160 mg comprimidos, 145 mg comprimidos, 200 mg cápsulas, 250 mg cápsulas duras de liberación prolongada (Lacer). Env. 30 compr. o cáp. C.R.-L.D.

SUERO FISIOLÓGICO (ENEMA)

Indicaciones	Dosis
Estreñimiento agudo o crónico Impactación fecal	5 ml/kg dos veces al día

- FISIOENEMA solución rectal (Casen Recordati S.L.). Enemas de 66 y 250 ml (0,9 g NaCl por 100 ml de agua). C.R.

FLUTICASONA

Indicaciones	Dosis
Esofagitis eosinofílica	Niños: 88-440 µg 2-4 veces al día Adolescentes y adultos 440-880 µg dos veces al día

- FLIXONASE 400 microgramos gotas nasales en suspensión. (GlaxoSmithKline, S.A.). C.R.
- FLIXOTIDE, suspensión para inhalación en envase a presión inhalador con 50 y 250 microgramos/aplicación. (GlaxoSmithKline, S.A.). C.R.
- FLUSONAL suspensión para inhalación en envase a presión inhalador con 50 y 250 microgramos/aplicación. (Glaxo, S.A.). C.R.
- INALACOR suspensión para inhalación en envase a presión inhalador con 50 y 250 microgramos/aplicación. (Allen Farmacéutica, S.A.). C.R.
- TRIALONA suspensión para inhalación en envase a presión inhalador con 50 y 250 microgramos/aplicación. (Smithkline Beecham Farma, S.A.). C.R.

FOSCARNET

Indicaciones	Dosis
Esofagitis víricas - Herpes virus	- 40 mg/kg/8 horas o 60 mg/kg/12 horas en infusión endovenosa durante 1 hora
- Citomegalovirus	- Inducción (i.v.): 60 mg/kg/8 horas o 90 mg/kg/12 horas en infusión endovenosa durante 1 o 2 horas como mínimo - Mantenimiento (i.v.): 90-120 mg/kg/24 horas, en infusión endovenosa durante 2 horas
- Virus varicela-zóster	- 40-60 mg/kg/8 horas

- FOSCAVIR 24 mg/ml solución para perfusión (Clinigen Healthcare). Viales con 24 mg/ml. Env. frasco de 250 ml. U.H.

FOSFATOS

Indicaciones	Dosis
Estreñimiento agudo o crónico Impactación fecal	3-5 ml/kg dos veces al día con una dosis máxima de 140 ml

- ENEMA CASEN (Casen Recordati S.L.). Enemas de 250, 140 y 80 ml. Composición por 100 ml: fosfato disódico dodecahidrato 8 g; fosfatomonosódico dihidratado 18,1 g. C.R.
- FOSFOSODA 24,4 g/10,8 g solución oral (Casen Recordati S.L.), FOSFOEVAC 10,8 g/24,4 g solución oral (Bohm), FOSLAINCO 10,8/24,4 g solución oral (Lainco). Frascos de 45 ml. Env. con 2 u. Composición por unidad: fosfato disódico dodecahidrato 10,8 g; fosfato monosódico dihidratado 24,4 g. C.R.

GANCICLOVIR

Indicaciones	Dosis
Antiviral. Nucleósido similar al aciclovir Colitis por CMV sobre todo en inmunosuprimidos Primoinfección en trasplantados	Inducción: 5-7,5 mg/kg/12 horas, durante 14-21 días Mantenimiento: 5 mg/kg/24 horas, 5-7 días a la semana
Profilaxis en trasplantados	5 mg/kg/12 horas durante 7-14 días Mantenimiento: 5 mg/kg/día en una dosis diaria o 6 mg/kg/día 5 días por semana, durante 100 días (ajustado a función renal)

- CYMEVENE 500 mg polvo para solución para perfusión (Roche Pharma). Viales de 500 mg. Env. 5 viales. U.H.

GLICERINA/GLICEROL

Indicaciones	Dosis
Enemas y micro-enemas	< 2 años: 1 supositorio, envase o aplicación específicos para lactantes, cada 24 horas 2 a 12 años (A): un supositorio, envase o aplicación específicos para niños cada 24 horas > 12 años (A): un supositorio, envase o aplicación específicos para adultos cada 24 horas

- ADULAX 7,5 g solución rectal (Casen Recordati S.L.). Enemas de 7,5 ml de glicerol. Env. 4 u. S.R.
- DULCOLAXO GLICEROL 6,75 g solución rectal (Boehringer Ingelheim España). Enemas de 75 ml con 6,75 g de glicerol. Env. 6 u. S.R.
- GLYCILAX NIÑOS 2,25 g solución rectal (Laboratorios Cinfa). Enemas de 2,25 ml de glicerol. Env. 6 u. S.R.
- KANOVA NIÑOS 1,8 ml solución rectal (Lainco) Enemas de 1,8 ml de glicerol. Env. 6 y 200 u. S.R.
- PAIDOLAX NIÑOS, solución rectal (Casen Recordati S.L.). Enemas de 4 ml de glicerol. Env. 4 u. S.R.

- SUPOSITORIOS DE GLICERINA ROVI NIÑOS (Johnson & Johnson), GLYCILAX NIÑOS (Laboratorios Cinfa). Un supositorio de glicerina contiene 1.440 mg de glicerol. Env. 15 sup. S.R.
- SUPOSITORIOS DE GLICERINA CUVE NIÑOS (Laboratorios Pérez Giménez). Un supositorio de glicerina contiene 1.900 mg de glicerol. Env. 12 sup. S.R.
- SUPOSITORIOS DE GLICERINA GLYCILAX LACTANTES (Laboratorios Cinfa), ROVI LACTANTES (Johnson & Johnson). Un supositorio de glicerina contiene 672 mg de glicerol. Env. 10 sup. S.R.
- SUPOSITORIOS DE GLICERINA MICRALAX LACTANTES (Johnson & Johnson). Un supositorio de glicerina contiene 900 mg de glicerol. Env. 12 sup. S.R.
- SUPOSITORIOS DE GLICERINA MICRALAX NIÑOS (Johnson & Johnson). Un supositorio de glicerina contiene 1.375 mg de glicerol. Env. 12 sup. S.R.
- SUPOSITORIOS DE GLICERINA VILARDELL LACTANTES (Laboratorios Vilardell). Un supositorio de glicerina contiene 920 mg de glicerol. Env. 6 y 15 sup. S.R.
- SUPOSITORIOS DE GLICERINA VILARDELL NIÑOS (Laboratorios Vilardell). Un supositorio de glicerina contiene 1.500 mg de glicerol. Env. 12 y 18 sup. S.R.
- SUPOSITORIOS GLICERINA DR. TORRENTS LACTANTES (Dr. Torrents). Un supositorio de glicerina contiene 1.250 mg de glicerol. Env. 12 sup. S.R.
- SUPOSITORIOS GLICERINA DR. TORRENTS NIÑOS (Dr. Torrents). Un supositorio de glicerina contiene 1.850 mg de glicerol. Env. 12 sup. S.R.
- VEROLAX NIÑOS SOLUCIÓN RECTAL (Angelini Farmacéutica). Aplicador rectal de 2,5 ml. Contiene 6 aplicadores. Contiene 1,8 g de glicerol por unidad. Env. 6 u. S.R.

GRANISETRÓN

Indicaciones	Dosis
Antiemético Prevención y tratamiento en niños ≥ 2 años de náuseas y vómitos, asociados a GEA viral, sd de vómitos cíclicos postoperatorio y quimioterapia	10-40 µg/kg (máx. 3 mg/dosis o 9 mg/día) en perfusión i.v., diluida en 10-30 ml de líquido de perfusión

- GRANISETRON ACCORD 3 mg/3 ml solución inyectable (Accord Healthcare). Env. 5 amp. de 3 ml. U.H.
- GRANISETRON AUROVITAS SPAIN 1 mg comprimidos recubiertos con película (Aurovitas Spania). Env. 10 compr. D.H.
- GRANISETRON G.E.S comprimidos (G.E.S. Genéricos Españoles Laboratorio, S.A.). Compr. de 1 mg. Env. 10 compr. D.H.
- GRANISETRON G.E.S. 1 mg/1 ml, GRANISETRON KABI 1 mg/ml concentrado para solución inyectable (Fresenius Kabi España), GRANISETRON NORMON 1 mg/1 ml solución inyectable (Normon), GRANISETRON G.E.S. 3 mg/3 ml, solución inyectable (G.E.S. Genéricos Españoles Laboratorio, S.A.), GRANISETRON NORMON 3 mg/3 ml (Normon). Caja de 5 ampollas de 1 mg/ml. Caja con 1 y 5 ampollas de 3 mg/3 ml. U.H.
- KYTRIL COMPR. (Roche Farma). Compr. de 1 mg. Env. con 10 compr. D.H.
- KYTRIL 1 mg/1 ml solución inyectable y KYTRIL 3 mg/3 ml solución inyectable (Roche Farma). Env. 5 ampollas de 1 mg/ml. Env. 1 y 5 ampollas de 3 mg/3 ml. U.H.

INFLIXIMAB

Indicaciones	Dosis
Ac monoclonal anti-TNF. Enfermedad inflamatoria intestinal	Inducción: 5 mg/kg/dosis (0, 2, 6 semanas), i.v. Mantenmiento: 5 mg/kg/dosis/8 semanas, i.v. Intensificación según respuesta y niveles

- Inflectra (Hospira UK Limited), REMICADE (Janssen Biologics), Remsima (Celltrion Healthcare Hungary Kft.). ZESSLY (Sandoz) 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión vial con 100 mg/20 ml. Un env. U.H.

IVACAFTOR

Indicaciones	Dosis
Fibrosis quística > 2 años que presenten la mutación G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R en uno de los alelos CFTR	< 14 kg: 50 mg/12 horas, v.o. 14-25 kg: 75 mg/12 horas, v.o. coincidiendo con la ingesta de comida rica en grasas

- KALYDECO 150 mg Comprimidos. 75 y 50 mg Granulado. (Vertex Pharmaceuticals) (Ireland). U.H.

LACTITOL

Indicaciones	Dosis
Estreñimiento desimpactación	6 a 12 años: 10-30 g/día en 2-3 dosis, v.o.
Estreñimiento mantenimiento (dosis inicial media)	1-6 años: 2,5 a 5 g/día (¼-½ sobre), v.o. 6-12 años: 5 a 10 g/día (½-1 sobre), v.o. 12-16 años: 10 a 20 g/día (1-2 sobres), v.o.
Encefalopatía por fallo hepático	0,5 a 0,7 g/kg/día, dividida en 3 tomas diarias, v.o.

- EMPORTAL (Angelini Farmacéutica). Sobres de 10 g. Env. 20 y 50 sobres. S.R.
- OPONAF 10 g polvo para solución oral (Lab. Angenerico). Sobres de 10 g. Env. 20 y 50 sobres. C.R.

LACTOBACILLUS

Indicaciones	Dosis
Diarrea (asociada a antibióticos infecciosa y *Clostridium*)	Dosis dependiente de indicación y cepa En general, consideran necesario que entre 3-40 × 10^9 organismos viables alcancen el intestino diariamente para que ejerzan su efecto, v.o.

- BIVOS (Ferring). Envases de 10 sobres de 1,5 g con 6.000 millones de UFC de *Lactobacillus rhamnosus* GG o presentacion gotas 8 ml (9 gotas = 1 sobre).
- CASENBIOTIC (Casen Recordati S.L.). Disponible en sobres (10 sobres), comprimidos (envases de 10 o 30 comprimidos) o gotas con vitamina D_3 (2 ml).

Cada sobre, comprimidos o 5 gotas contienen 100 millones UFC de *Lactobacillus reuteri protectis*. S.R.

- CASENFILUS sobres (Casen Recordati S.L.). 10 sobres de 2 g con 240 millones de *Lactobacillus acidophilus*. S.R.
- INFLORAN cápsulas (Laboratorio Farmacéutico S.I.T.). 20 cáp. cada cápsula contiene 1.000 millones de *Lactobacillus acidophilus* y 1.000 millones de *Bifidobacterium bifidum*. S.R.
- KALEIDON 30 (Menarini). 12 sobres con 3.000 millones de UFC de *Lactobacillus rhamnosus* GG.
- KALEIDON 60 (Menarini). 12 sobres con 6.000 millones de UFC de *Lactobacillus rhamnosus* GG.
- LACTEOL cápsulas (Ramón Sala). 10 cáp. cada cápsula contiene 2.000 millones de *Lactobacillus acidophilus*. Sobres polvo suspensión (env. 10 sobres). S.R.
- LACTOFILUS polvo (Juventus). Bote con polvo 20 g. Cada g contiene 120 millones de *Lactobacillus acidophilus*. S.R.
- REUTERI gotas (Casen Recordati S.L.). Env. de 10 ml. La dosis es de 5 gotas que contienen 100 millones UFC de *Lactobacillus reuteri protectis*. S.R.
- LACTOBIOTERIN (Cantabria). Por comprimido 100 millones de *Lactobacillus reuteri*. Env. 60 compr. S.R.
- MEGALEVURE (Salvat). Cajas de 10 *sticks*. Cada *stick* contiene: *Saccharomyces boulardii* 600 mg, *Lactobacillus rhamnosus* 6×10^9 ufc, *Lactobacillus helveticus* 4×10^9 ufc, *Bifidobacterium longum* 4×10^9 ufc, fructooligosacaridos 500 mg, vitamina D_3 2,5 µ.
- VIVOMIXX (Grifols). Disponible en cajas de 10 sobres o de 10 cápsulas. Cada sobre contiene 450×10^9 de bacterias. Cada cápsula contiene 112×10^9 de bacterias. Consiste en una mezcla de 8 cepas de probióticos denominadas genéricamente VSL#3 que incluye *Streptococcus thermophilus* DSM 24731 *Bifidobacterium* (*B. longum* DSM 24736 *B. breve* DSM 24732 *B. infantis* DSM 24737) *Lactobacillus* (*L. acidophilus* DSM 24735, *L. plantarum* DSM24730, *L. paracasei* DSM24730, *L. delbrueckii* subsp *bulgaricus* DSM 24734).

LACTULOSA

Indicaciones	Dosis
Laxante osmótico desimpactación	> 2 años 1-4 ml/kg/día (máx. 30 ml/día), en 2-3 dosis, v.o.
Laxante osmótico estreñimiento crónico	< 1 año dosis inicial. Mantenimiento: 5 ml/día 1-6 años dosis inicial 10 ml/día. Mantenimiento: 5-10 ml/día 7-14 años dosis inicial 20 ml/día. Mantenimiento: 10-15 m/día, v.o.
Test de hidrogeno espirado	0,5 g/kg hasta un máximo de 10 g en 200-250 ml de agua
Fallo hepático	1-2 ml/kg cada 4-6 horas, v.o.

- DUPHALAC solución oral (Bgp Products Operations). Frascos 67 g/100 ml. Env. 200 y 800 ml. C.R.
- DUPHALAC sobres (Bgp Products Operations). Sobres de 10 g. Env. 10 y 50 sobres. C.R.
- LACTULOSA LAINCO solución oral (Lainco, S.A.). Lactulosa 3,33 g/5 ml. Frascos de 200 y 800 ml. C.R.
- LACTULOSA LAINCO sobres (Lainco, S.A.). Sobres de 10 g. Env. con 10,50 y 200 sobres. C.R.
- LACTULOSA LEVEL (Ern). Lactulosa 3,33 g/5 ml. Frascos de 200 y 800 ml. C.R.
- LACTULOSA FRESENIUS 670 mg/ml solución oral (Fresenius Kabi Austria Gmbh). Frasco con 67 g/100 ml. Env. de 200 ml. C.R.
- LACTULOSA RESOLUTION 3,3 g/5 ml solución oral (Resolution Chemicals Ltd.). Lactulosa 3,33 g/5 ml. Frasco 200 ml. C.R.
- LACTULOSA SANDOZ 10 g solución oral en sobres EFG (Sandoz Farmacéutica). Sobres de 10 g. Env. con 10 y 50 sobres. C.R.

LAMIVUDINA

Indicaciones	Dosis
Profilaxis de VHB en trasplante Infección VIH	4-5 mg/kg (máx. 150 mg) cada 12 horas, v.o.

- EPIVIR comprimidos (Viiv Healthcare UK Limited). Compr. de 150 mg. Env. 60 compr. Compr. de 300 mg. Env. con 30 compr. U.H.
- EPIVIR solución (Viiv Healthcare UK Limited). Solución oral de 10 mg/ml. Env. 240 ml. U.H.
- KIVEXA 600 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película (Viiv Healthcare UK Limited). Comp con 600 mg de abacavir sulfato y 300 mg de lamivudina. 30 compr. U.H.
- ZEFFIX comprimidos (Glaxo Group Ltd.). Compr. de 100 mg. Env. 28 compr. U.H.
- ZEFFIX solución oral (Glaxo Group Ltd.). Solución oral de 5 mg/ml. Env. 240 ml. U.H.

LANSOPRAZOL

Indicaciones	Dosis
Inhibidor de la bomba de protones. Profilaxis y tratamiento de la esofagitis por reflujo, úlcera duodenal y gástrica... Erradicación de *Helicobacter pylori*, en combinación con los antibióticos apropiados Síndrome de Zollinger-Ellison	0,5-1,5 mg/kg/día, en 1 o 2 dosis, v.o.

- ESTOMIL cáp. y compr. disp. (Merck). Env. de 14 y 28 cáp. con 30 mg. Env. 28 cáp. con 15 mg. C.R.
- LANSOPRAZOL ALTER (Alter), LANSOPRAZOL CANTABRIA (Cantabria), LANSOPRAZOL DAVUR (Davur), LANSOPRAZOL KERN PHARMA (Kern Pharma), LANSOPRAZOL MERCK (Merck Generic), LANSOPRAZOL PHARMAGENUS

(Pharmagenus), LANSOPRAZOL RANBAXY (Ranbaxy), LANSOPRAZOL RIMAFAR (Rimafar), LANSOPRAZOL STADA (Satada). Env. 28 cáp. con 30 mg. Env. 28 cáp. con 15 mg. C.R.

- LANSOPRAZOL BEXAL (Bexal Farm), LANSOPRAZOL CINFA (Cinfa), LANSOPRAZOL CUVE (Cuve Farm), LANSOPRAZOL DESGEN (Generfarma), LANSOPRAZOL EDIGEN (Edigen), LANSOPRAZOL MABO (Mabo Farma), LANSOPRAZOL NORMON (Normon), LANSOPRAZOL RATIOPHARM (Ratiopharm), LANSOPRAZOL STADA (Stada), LANSOPRAZOL SANDOZ (Sandoz), LANSOPRAZOL TARBIS (Tarbis Farma), LANSOPRAZOL TEVA (Teva Pharma). Env. De 14 y 28 cáp. con 30 mg. Env. 28 cáp. con 15 mg. C.R.
- LANZOL (Teva Pharma). Env. 28 cáp. con 30 mg. Env. 28 cáp. con 15 mg. C.R.
- MONOLITUM cápsulas (Salvat). Env. 14 y 28 cáp. con 30 mg. Env. 28 cáp. con 15 mg. C.R.
- OPIREN (Takeda Farmacéutica España). Compr. bucodisp. de 15 y 30 mg (env. con 28 U.). Env. 14 y 28 cáp. con 30 mg. Env. 28 cáp. con 15 mg. C.R.
- PRO ULCO (Bgp Products Operations). Env. 14 y 28 cáp. con 30 mg. Env. 28 cáp. con 15 mg. C.R.
- PROTONER (Pharminicio). Env. 14 y 28 cáp. con 30 mg. Env. 28 cáp. con 15 mg.C.R.

LIPASA/AMILASA (véase Amilasa/lipasa)

LEDIPASVIR

Indicaciones	Dosis
Tratamiento de hepatitis crónica VHC	Asociado a sofosbuvir durante 12 semanas v.o.

- HARVONI (Gilead Sciences Ireland UC) 90 mg/400 mg comprimidos recubiertos con película.

LOPERAMIDA

Indicaciones	Dosis
Ostomías con tránsito rápido	0,1-0,2 mg/kg por dosis cada 6-12 horas, v.o.
Tratamiento sintomático de la diarrea	Dosis inicial (en las primeras 24 horas), v.o.: 2-5 años (13-20 kg): 1 mg 3 veces/día 6-8 años (21-30 kg): 2 mg 2 veces/día 9-12 años (> 30 kg): 2 mg 3 veces/día Después de la dosis inicial, 0,1 mg/kg tras cada deposición diarreica sin exceder la dosis inicial

- DIARFIN (Cinfa), ELISSAN (Serra Palies). Cáp. de 2 mg. Env. 10 y 20 cáp. S.R.
- FORTASEC cápsulas (Esteve). Cáp. de 2 mg. Env. 10 y 20 cáp. S.R.
- IMODIUM (Johnson & Johnson,). Cáp. de 2 mg. Env. 6 y 12 cáp. S.R.
- LOPERAN (Chiesi España), SINDIAR (Teva Pharma). Cáp. de 2 mg. Env. 10 y 20 cáp. S.R.

- SALVACOLINA comprimidos (Salvat). Compr. de 2 mg. Env. 12 y 20 compr. S.R.
- SALVACOLINA suspensión (Salvat). Suspensión de 1 mg/5 ml. Frasco con 100 ml. S.R.

LOVASTATINA

Indicaciones	Dosis
Tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas	> 9 años. Dosis inicial 10-20 mg v.o. con la cena Ajustar hasta 20-80 mg según resultados

- LOVASTATINA comprimidos: COLESVIR 20, 40 mg (Industria Química y Farmacéutica Vir), LOVASTATINA BEXAL 20 mg (Bexal Farmacéutica), LOVASTATINA CINFA 20, 40 mg (Cinfa), LOVASTATINA KERN PHARMA 20, 40 mg (Kern Pharma), LOVASTATINA LAREQ 20, 40 mg (Apotex España), LOVASTATINA MABO 20, 40 mg (Mabo-Farma), LOVASTATINA MYLAN 20, 40 mg (Mylan Pharmaceuticals), LOVASTATINA NORMON 20, 40 mg (Normon), LOVASTATINA PENSA 20 mg (Pensa Pharma), LOVASTATINA SANDOZ 20, 40 mg (Sandoz Farmacéutica), LOVASTATINA VIR 20,40 mg (Industria Química y Farmacéutica Vir), NERGADAN 20 mg (Vifor Pharma España), TAUCOR 20 mg (Sigma Tau España). Env. 28 y/o 500 compr. C.R.-L.D.

MAGALDRATO

Indicaciones	Dosis
Alivio sintomático de las molestias gástricas	No existe experiencia de tratamiento, por lo que no se recomienda su uso en este grupo de pacientes. Existen referencias en > 6 años se emplee el 50% de la dosis del adulto, v.o.

- BEMOLAN 800 (Takeda Farmacéutica España S.A.). Gel con 800 mg. Env. 30 sobres. S.R.
- BEMOLAN 2000 (Takeda Farmacéutica España S.A.). Gel con 2.000 mg. Env. 30 sobres. S.R.
- MAGION (Ern). Compr. de 450 mg. Env. 40 compr. S.R.

MAGNESIO, HIDRÓXIDO (véase Aluminio, hidróxido)

MEBENDAZOL

Indicaciones	Dosis
Oxiuros, E. vermicularis	100 mg/dosis, una dosis 1 día v.o.
Trichuris trichiura, Ascaris lumbricoides	100 mg/dosis, 2 dosis al día durante 3 días, v.o.

- LOMPER comprimidos (Laboratorios Dr. Esteve). Compr. de 100 mg. Env. 6 compr. C.R.
- LOMPER suspensión (Laboratorios Dr. Esteve). Suspensión de 100 mg/5 ml. Frasco con 30 ml. C.R.

MEBEVERINA

Indicaciones	Dosis
Tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable en niños de 3 a 10 años	3-4 años: 25 mg 3 veces/día 4-8 años: 50 mg 3 veces/día 9-10 años: 100 mg 3 veces/día 11-18 años: 135 mg 3 veces/día 20 minutos antes de las comidas, v.o.

- DUSPATALIN (Bgp Products Operations, S.L.). Grageas de 135 mg. Env. 60 grageas. C.R.

(6)-MERCAPTOPURINA

Indicaciones	Dosis
Enfermedad de Crohn	1-1,5 mg/kg v.o. Máx. 75 mg, v.o.

- MERCAPTOPURINA SIVER 50 mg (Silver Pharma). Env. 25 compr. de 50 mg. C.R.

MESALAZINA

Indicaciones	Dosis
Colitis ulcerosa	Mantenimiento: 15-30 mg/kg/día Fase aguda 60-80 mg/kg/día, v.o. Máx.: 4,8 g/día

- ASACOL 800 mg comprimidos gastrorresistentes (Tillotts Pharma Spain, S.L.U.), 90 compr. C.R.
- CLAVERSAL 500 mg comprimidos (Faes). Env. 100 compr. C.R.
- CLAVERSAL 500 mg suspensión (Faes). Env. 100 sup. C.R.
- CLAVERSAL espuma rectal (Faes). 1 g/aplicación. Env. 14 aplicaciones. C.R.
- LIXACOL (Tillotts Pharma Spain, S.L.U.). Compr. de 400 mg. Env. 100 compr. C.R.
- MEZAVANT 1.200 mg comprimidos de liberación prolongada gastrorresistentes (Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.). Env. 60 compr. C.R.
- PENTASA (Ferring) granulado de liberación prolongada 1 g. Env. 50 y 100 sobres. C.R.
- PENTASA (Ferring) granulado de liberación prolongada 2 g. Env. 60 sobres. C.R.
- PENTASA enema 1 g/100 ml (Ferring). Caja con 7 Env. de aplicación rectal con 100 ml. C.R.
- PENTASA sup. 1 g (Ferring). Env. 28 sup. C.R.
- PENTASA (Ferring). Comprimidos de liberación prolongada. Env. 50 compr. de 500 mg. Env. 60 compr. de 1 g. C.R.
- SALOFALK (Dr. Falk Pharma Gmbh) 500 mg comprimidos gastrorresistentes. Env. 100 compr. C.R.
- SALOFALK (Dr. Falk Pharma Gmbh) 500 mg granulado de liberación prolongada gastrorresistente. Env. 100 sobres. C.R.
- SALOFALK (Dr. Falk Pharma Gmbh) 1 g granulado de liberación prolongada gastrorresistente. Env. 50 y 100 sobres. C.R.
- SALOFALK (Dr. Falk Pharma Gmbh) 1,5 g granulado de liberación prolongada gastrorresistente. Env. 100 sobres. C.R.

- SALOFALK (Dr. Falk Pharma Gmbh) 3 g granulado de liberación prolongada gastrorresistente. Env. 60 sobres. C.R.
- SALOFALK (Dr. Falk Pharma Gmbh). 1 g espuma rectal. Aerosol a presión con 14 aplicaciones. C.R.
- SALOFALK (Dr. Falk Pharma Gmbh). 1 g supositorios. Env. 30 sup. C.R.
- SALOFALK (Dr. Falk Pharma Gmbh). 4 g/60 ml suspensión rectal. Env. 7 enemas de 60 ml. C.R.

METILCELULOSA

Indicaciones	Dosis
Estreñimiento secundario a falta de fibra	> 12 años: 1,5-4,5 g/día en varias dosis, v.o. Mantenimiento: 1,5 g/día 6-11 años: 500 mg/12 horas Ingerir con agua (1-2 vasos)

- MUCIPLAZMA cápsulas (Laboratorios Serra Pamies, S.A.). 500 mg metilcelulosa por cápsula. 50 cáp. S.R.

METILPREDNISOLONA

Indicaciones	Dosis
Enfermedad inflamatoria intestinal	1-1,5 mg/kg/día (máx. 40-60 mg) en 2 dosis, v.o., i.v.
Esofagitis eosinofílica	1-2 mg/kg/día de prednisona (máx. 40 mg/día), v.o., i.v.
Causticación esofágica	2-6 mg/kg/día, durante 3 semanas, v.o.

- METILPREDNISOLONA NORMON polvo y disolvente para solución inyectable (Laboratorios Normon, S.A.). 20 y 40 mg presentación de 1 inyectable. C.R.
- SOLU MODERIN (Pfizer) 40 mg. Env. 1, 3 y 100 viales. 125 mg. Env. 1, 3 y 50 viales. 500 mg. Env. 1 y 50 viales. 1 g. Env. 1 y 50 viales. C.R.
- URBASON comprimidos (Sanofi Aventis, S.A.). 4 mg (Env. 10 y 30). 16 mg (Env. 30 U.). 40 mg (Env. 20 y 500 U.). C.R.
- URBASON soluble (Sanofi Aventis, S.A.). 8 mg (1 ampolla). 20 mg (1 y 3 ampollas), 40 mg (1 y 3 ampollas), 250 mg (1, 5 y 50 ampollas). C.R.

METFORMINA

Indicaciones	Dosis
Diabetes mellitus tipo 2 mayores de 10 años	Dosis inicial: 1 compr. 500 mg o de 850 mg una vez al día Tras 10-15 días ajustar la dosis en función de los valores de glucemia Dosis máxima: 2 g al día
Obesidad e hígado graso (insuficiente evidencia)	850 mg y 1.000 mg 2 veces al día, v.o.

- DIANBEN compr. de 850 mg (Merck Sante S.A.S.).
- UBENE compr. de 850 mg (Efguxa Farma, S.A.).
- METFORMINA Genérico de múltiples laboratorios compr. de 850 y 100 mg.

METOCLOPRAMIDA

Indicaciones	Dosis
Prevención de náusea y vómito. Procinético de controvertida utilidad en RGE y gastroparesia	0,1-0,15 mg/kg hasta 3 veces al día, i.v. Dosis máxima: 0,5 mg/kg/día

- METOCLOPRAMIDA PENSA jarabe (Pensa Pharma, S.A.U). 5 mg/5 ml. Frasco de 250 ml. C.R.
- METOCLOPRAMIDA KERN jarabe (Kern Pharma, S.L.). 5 mg/5 ml. Frasco de 250 ml. C.R.
- METOCLOPRAMIDA ACCORD 10 mg comprimidos EFG (Accord Healthcare, S.L.U). Env. 39, 60 y 500 compr. C.R.
- PRIMPERAN ampollas (Sanofi Aventis). 10 mg (12 ampollas de 2 ml). C.R.
- PRIMPERAN comprimidos (Sanofi Aventis). 10 mg (30 y 60 compr.). C.R.
- PRIMPERAN solución (Sanofi Aventis). 5 mg/5 ml. Frasco de 250 ml. C.R.

METOTREXATO

Indicaciones	Dosis
Enfermedad de Crohn	15 mg/m^2 Tras remisión 10 mg/m^2 (máx. 25 mg/día), s.c. i.m.

- BERTANEL 10 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada (Ebewe Pharma Gmbh Nfg. Kg). Env. 1 jeringuilla precargada de 1 ml. C.R.
- BERTANEL 15 mg/1,5 ml solución inyectable en jeringa precargada (Ebewe Pharma Gmbh Nfg. Kg). Env. 1 jeringuilla precargada de 1,5 ml. C.R.
- BERTANEL 20 mg/1 ml solución inyectable en jeringa precargada (Ebewe Pharma Gmbh Nfg. Kg). Env. 1 jeringa precargada de 1 ml. C.R.
- BERTANEL 25 mg/1,25 ml solución inyectable en jeringa precargada (Ebewe Pharma Gmbh Nfg. Kg). 1 jeringa precargada de 1,25 ml. C.R.
- BERTANEL 30 mg/1,5 ml solución inyectable en jeringa precargada (Ebewe Pharma Gmbh Nfg. Kg). 1 jeringa precargada de 0,55 ml. C.R.
- BERTANEL 7,5 mg/0,75 ml solución inyectable en jeringa precargada (Ebewe Pharma Gmbh Nfg. Kg). 1 jeringa precargada de 0,75 ml. C.R.
- IMETH 10 mg/0,4 ml; 12,5 mg/0,5 ml; 15 mg/0,6 ml; 20 mg/0,8 ml; 22,5 mg/0,9 ml; 25 mg/1 ml; 7,5 mg/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada (Nordic Group Bv). Env. con 1 y 4 viales. C.R.
- METOJECT 10 mg/0,20 ml solución inyectable en jeringa precargada (Medac Gesellschaft Für Klinische Spezialpräparate Mbh). 1 jeringa precargada de 0,2 ml. C.R.
- METOJECT 12,5 mg/0,25 ml solución inyectable en jeringa precargada (Medac Gesellschaft Für Klinische Spezialpräparate Mbh). 1 jeringa precargada de 0,25 ml. C.R.

- METOJECT 15 mg/0,30 ml solución inyectable en jeringa precargada (MedacGesellschaft Für Klinische Spezialpräparate Mbh). 1 jeringa precargada de 0,3 ml. C.R.
- METOJECT 17,5 mg/0,35 ml solución inyectable en jeringa precargada (Medac Gesellschaft Für Klinische Spezialpräparate Mbh). 1 jeringa precargada de 0,35 ml. C.R.
- METOJECT 20 mg/0,40 ml solución inyectable en jeringa precargada (Medac Gesellschaft Für Klinische Spezialpräparate Mbh). 1 jeringa precargada de 0,4 ml. C.R.
- METOJECT 22,5 mg/0,45 ml solución inyectable en jeringa precargada (Medac Gesellschaft Für Klinische Spezialpräparate Mbh). 1 jeringa precargada de 0,45 ml. C.R.
- METOJECT 25 mg/0,50 ml solución inyectable en jeringa precargada (Medac Gesellschaft Für Klinische Spezialpräparate Mbh). 1 jeringa precargada de 0,5 ml. C.R.
- METOJECT 27,5 mg/0,55 ml solución inyectable en jeringa precargada (Medac Gesellschaft Für Klinische Spezialpräparate Mbh). 1 jeringa precargada de 0,55 ml. C.R.
- METOJECT 30 mg/0,60 ml solución inyectable en jeringa precargada (Medac Gesellschaft Für Klinische Spezialpräparate Mbh). 1 jeringa precargada de 0,6 ml. C.R.
- METOJECT 7,5 mg/0,15 ml solución inyectable en jeringa precargada (Medac Gesellschaft Für Klinische Spezialpräparate Mbh). 1 jeringa precargada de 0,15 ml. C.R.
- METOTREXATO ACCORD 100 mg/ml concentrado para solución para perfusión (Accord Healthcare, S.L.U). 1 vial de 5 ml o de 50 ml. U.H.
- METOTREXATO ACCORD 25 mg/ml solución inyectable EFG (Accord Healthcare, S.L.U). 1 vial de 2 ml, 20 o 40 ml. U.H.
- METOTREXATO MYLAN 25 mg/ml solución inyectable y para perfusión (Mylan Pharmaceuticals, S.L.). Vial de 2 ml, vial de 20 ml, vial de 40 ml. Env. 10 viales de 20 ml. Env. 25 viales de 2 ml. U.H.
- METOTREXATO PFIZER 50 mg/2 ml solución inyectable (Pfizer, S.L.). Env. 1 vial de 2 ml. C.R.
- METOTREXATO PFIZER 500 mg/20 ml solución inyectable EFG (Pfizer, S.L.). 1 vial de 20 ml. U.H.
- METOTREXATO WYETH 2,5 mg comprimidos (Wyeth Farma, S.A.). Env. 24 compr. C.R.
- METOTREXATO WYETH solución inyectable (Wyeth Farma, S.A.). Viales de 500 mg/20 ml (10 viales), 1 g/40 ml (10 viales) y 5 g/200 ml (1 vial). U.H.
- QUINUX 10 mg/0,4 ml; 15 mg/0,6 ml; 20 mg/0,8 ml; 25 mg/1 ml, solución inyectable en jeringa precargada (Especialidades Farmacéuticas Centrum). Env. con 1 y 4 jeringas. C.R.

METRONIDAZOL

Indicaciones	Dosis
Infecciones por germenes sensibles (*Protozoos* y *B. anaerobias*)	30 mg/kg/día dividido cada 6 horas (máx. 4 g/día), v.o. o i.v.
Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano	10 mg/kg/dosis cada 12 horas, v.o.
Erradicación *H. pylori*	15-20 mg/kg/dosis cada 12 horas, v.o.
Amebiasis	40-50 mg/kg/día cada 6-8 horas durante 10 días, v.o. seguido de paromomicina o yodoquinol

- FLAGYL comprimidos 250 mg (Sanofi Aventis). Env. 21 compr. C.R.

- FLAGYL 1.500 mg solución para perfusión (Sanofi Aventis). Vial de 1,5 g. Env. viaflex de 300 ml (presentación de 1 y 20 bolsas). U.H.
- FLAGYL 500 mg solución para perfusión (Sanofi Aventis). Vial de 0,5 g. Env. viaflex de 100 ml (presentación de 1 y 50 bolsas). U.H.
- FLAGYL suspensión oral (Sanofi Aventis). Suspensión de 200 mg (equivalente a 125 mg base)/5 ml. Frasco de 120 ml. C.R.
- METRONIDAZOL I.V. BRAUN 5 mg/ml (B. Braun Medical, S.A.). 20 frascos de 100 ml. U.H.
- METRONIDAZOL G.E.S. 5 mg/ml solución para perfusión EFG (G.E.S. Genéricos Españoles Laboratorio, S.A.), presentación de 20 bolsas de 100 ml y 20 bolsas de 300 ml. U.H.
- METRONIDAZOL NORMON 250 mg comprimidos (Laboratorios Normon, S.A.). Env. 21 y 500 compr. C.R.
- METRONIDAZOL NORMON 5 mg/ml solución para perfusión EFG (Laboratorios Normon, S.A.). Env. 20 bolsas de 300 ml y 50 bolsas de 100 ml. U.H.
- METRONIDAZOL PHARMA INTERNATIONAL 5 mg/ml solución para perfusión EFG (Pharma International, S.A.). Env. 1 y 20 frascos de 100 ml. U.H.
- METRONIDAZOL SERRACLINICS 5 mg/ml solución para perfusión EFG (Laboratorios Serra Pamies, S.A.). Env. 1 y 20 frascos de 100 ml. U.H.

MISOPROSTOL

Indicaciones	Dosis
Tratamiento y prevención de la ulcera gástrica en adultos Tratamiento de la hemorragia digestiva alta no varicosa (no parece tener un papel importante)	No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años

- CYTOTEC (Pfizer). Comprimidos de 200 mg. Env. 40 compr. C.R.

NITAZOXANIDA

Indicaciones	Dosis
Cryptosporidium, Giardia lamblia; Hymenolepis nana	Cada 12 horas durante 3 días, v.o. 100 mg/dosis (1-3 años) 200 mg/dosis (4-11 años) 500 mg/dosis (> 12 años)
Microsporidia	1.000 mg/dosis cada 12 horas, 60 días, v.o.

- Medicación extranjera.

MOFETILO MICOFENOLATO

Indicaciones	Dosis
Uso en trasplante renal	2 y 18 años: 600 mg/m^2 administrados 2 veces al día por v.o. (hasta un máximo de 2 g diarios) < 2 años: no se recomienda su uso
Diversos usos como inmunosupresor	15-30 mg/kg/día o 1.200 mg/m^2/día en 2-4 dosis

- CELLCEPT 1 g/5 ml polvo para suspensión oral (Roche Registration Limited) 1 frasco de 175 ml. D.H.
- CELLCEPT, 250 mg, cápsulas (Roche Registration Limited). Env. 100 cáp. D.H.
- CELLCEPT 500 mg, comprimidos (Roche Registration Limited). Env. 50 compr. D.H.
- CELLCEPT, 500 mg, polvo para concentrado para solución para perfusión (Roche Registration Limited). En. 4 viales. U.H.
- MICOFENOLATO DE MOFETILO STADA 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Laboratorio Stada, S.L.). Env. 50 compr. D.H.
- MICOFENOLATO DE MOFETILO ACCORD 250 mg cápsulas duras EFG (Accord Healthcare, S.L.U.). Env. 100 cáp. D.H.
- MICOFENOLATO DE MOFETILO ACCORD 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Accord Healthcare, S.L.U.). Env. 50 y 150 compr. D.H.
- MICOFENOLATO DE MOFETILO ACCORD 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG (Accord Healthcare, S.L.U.). Env. 4 viales. D.H.
- MICOFENOLATO DE MOFETILO CINFA 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Laboratorios Cinfa, S.A.). Env. 100 compr. D.H.
- MICOFENOLATO DE MOFETILO CINFA 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Laboratorios Cinfa, S.A.). Env. 50 compr. D.H.
- MICOFENOLATO DE MOFETILO KERN PHARMA 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Kern Pharma, S.L.). Env. 50 compr. D.H.
- MICOFENOLATO DE MOFETILO MYLAN 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Mylan Pharmaceuticals, S.L.). Env. 50 comprimidos. D.H.
- MICOFENOLATO DE MOFETILO SANDOZ 250 mg cápsulas duras EFG (Sandoz Farmacéutica, S.A.). Env. 100 cáp. D.H.
- MICOFENOLATO DE MOFETILO SANDOZ 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Sandoz Farmacéutica, S.A.). Env. 50 compr. D.H.
- MICOFENOLATO DE MOFETILO TECNIGEN 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Tecnimede España Industria Farmacéutica, S.A.). Env. 100 compr. D.H.
- MICOFENOLATO DE MOFETILO TECNIGEN 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Tecnimede España Industria Farmacéutica, S.A.). Env. 50 compr. D.H.
- MICOFENOLATO DE MOFETILO UR 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG. (Aristo Pharma Iberia, S.L.). Env. 50 compr. D.H.
- MICOFENOLATO DE MOFETILO ZENTIVA 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Zentiva K.S.). Env. 50 compr. D.H.
- MICOFENOLATO MOFETILO ACTAVIS 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Actavis Group Ptc Ehf). Env. 50 compr. D.H.
- MICOFENOLATO MOFETILO NORMON 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Laboratorios Normon, S.A.). Env. 100 compr. D.H.
- MICOFENOLATO MOFETILO NORMON 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Laboratorios Normon, S.A.). Env. 50 y 150 compr. D.H.
- MYFENAX 250 mg cápsulas duras EFG (Teva B.V.). Env. 100 cáp. D.H.
- MYFENAX 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG. (Teva B.V.). Env. 50 compr. D.H.

OCTREÓTIDA

Indicaciones	Dosis
Vasoconstrictores esplácnicos (hemorragia digestiva alta) Procinético, inhibe la secreción biliar y pancreática	Bolo de 1-5 µg/kg/dosis i.v. Perfusión intravenosa de 1-5 µg/kg/hora durante 3-5 días

- OCTREOTIDA GP-PHARM 0,05, 0,1 0,5 y 1 mg/ml, solución inyectable (GpPharm, S.A.). Env. de 1 o 5 ampollas de 1 ml. D.H.
- OCTREOTIDA HOSPIRA 100 microgramos/ml solución inyectable EFG (Hospira UK Limited). Env. 5 ampollas de 1 ml. D.H.
- OCTREOTIDA HOSPIRA 50 microgramos/ml solución inyectable EFG (Hospira UK Limited). Env. 5 ampollas de 1 ml. D.H.
- SANDOSTATIN 100 microgramos/ml solución inyectable y para perfusión (Novartis Farmacéutica, S.A.). Env. 5 ampollas de 1 ml. D.H.
- SANDOSTATIN 100 microgramos/5 ml (0,2 mg/ml) solución inyectable y para perfusión (Novartis Farmacéutica, S.A.). Env. 1 vial de 5 ml. D.H.
- SANDOSTATIN 50 microgramos/ml solución inyectable y para perfusión (Novartis Farmacéutica, S.A.). Env. 5 ampollas de 1 ml. D.H.
- SANDOSTATIN LAR 10 mg polvo para suspensión inyectable (Novartis Farmacéutica, S.A.). Env. 1 vial + 1 jeringa precargada de disolvente. D.H.
- SANDOSTATIN LAR 20 mg polvo para suspensión inyectable (Novartis Farmacéutica, S.A.). Env. 1 vial + 1 jeringa precargada de disolvente. D.H.
- SANDOSTATIN LAR 30 mg polvo para suspensión inyectable (Novartis Farmacéutica, S.A.). Env. 1 vial + 1 jeringa precargada de disolvente. D.H.

OMEPRAZOL

Indicaciones	Dosis
Inhibidor de la bomba de protones. Control de la acidez gástrica (esofagitis, gastritis, hemorragia, erradicación de *Helicobacter*)	0,7-2 mg/kg/día v.o./i.v. en 1 o 2 dosis

- ARAPRIDE Cápulas (Arafarma Group, S.A.) Cápulas de 10, 20 y 40 mg. Env. 14 y 28 cáp. C.R.
- AULCER (Especialidades Farmacéuticas Centrum, S.A.). Cápulas de 20 mg. Env. 28 U. C.R.
- BELMAZOL 10, 20 y 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Teva Pharma S.L.U.). Env. 28 cáp. C.R.
- DOLINTOL 20 y 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG (Ababor Pharmaceuticals, S.L.). Env. 14, 28 y 56 cáp. C.R.
- GASTRIMUT 20 mg (Laboratorios Normon, S.A.), cápsulas. Env. 14 y 28 cáp. C.R.
- NUCLOSINA 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Meda Pharma S.A.U). Env. 28 cáp. C.R.
- OMAPREN 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Qualigen, S.L.). Env. 28 cáp. C.R.
- OMELIC 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG (Laboratorios Liconsa S.A.). Env. 28 cáp. C.R.

- OMEPRAZOL GENÉRICO (Varios laboratorios). Cápsulas de 10, 20 y 40 mg. Env. 14 y 28 U. C.R.
- OMEPRAZOL MEDE 40 mg polvo parasolución para perfusión EFG (Laboratorio Reig Jofre, S.A.). Env. 100 viales. U.H.
- OMPRANYT 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Bial Industrial Farmacéutica, S.A.). Env. 28 cáp. C.R.
- PARIZAC 20 y 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Lacer, S.A.). Env. 28 cáp. C.R.
- PEPTICUM 20 mg cápsulas EFG (Laboratorios Medicamentos Internacionales), Env. 28 y 56 cáp. C.R.
- PEPTICUM 40 mg cápsulas EFG (Laboratorios Medicamentos Internacionales), Env. 28 cáp. C.R.
- ULCERAL 20 y 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Tedec-Meiji Farma, S.A.), Env. 28 y 500 cáp. C.R.
- ULCESEP 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Especialidades Farmacéuticas Centrum, S.A.). Env. 28 cáp. C.R.

ONDANSETRÓN

Indicaciones	Dosis
Antiemético: vómitos cíclicos, GEA infecciosa, paciente oncológico	i.v.: 0,3-0,4 mg/kg/dosis cada 4-6 horas (hasta 20 mg) v.o.: en dosis única: - 8 a 15 kg: 2 mg - 15 a 30 kg: 4 mg - > 30 kg: 8 mg

- ONDANSETRON ACCORD 2 mg/ml solución inyectable EFG (Accord Healthcare, S.L.U). Env. 10 ampollas de 2 ml y 10 ampollas de 4 ml. U.H.
- ONDANSETRON B. BRAUN 2 mg/ml solución inyectable EFG (B. Braun Melsungen Ag). Env. 5 ampollas de 2 ml y 5 ampollas de 4 ml U.H.
- ONDANSETRON BLUEFISH 4 y 8 mg comprimidos bucodispersables EFG (Bluefish Pharmaceuticals Ab), 10 compr. D.H.
- ONDANSETRON FARMALIDER 4 mg solución inyectable EFG (Farmalider, S.A.). Env. 5 ampollas de 2 ml. U.H.
- ONDANSETRON FARMALIDER 8 mg solución inyectable EFG (Farmalider, S.A.). Env. 5 ampollas de 4 ml. U.H.
- ONDANSETRON FRESENIUS KABI 2 mg/ml solución inyectable EFG (Fresenius Kabi España, S.A.U.). Env. 5 ampollas de 2 ml y 4 ml. U.H.
- ONDANSETRÓN MYLAN 4 y 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Mylan Pharmaceuticals, S.L.). Env. 15 compr. D.H.
- ONDANSETRON NORMON 4 y 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Laboratorios Normon, S.A.). Env. 6, 15 y 500 compr. D.H.
- ONDANSETRON NORMON 4 mg solución inyectable EFG (Laboratorios Normon, S.A.). Env. 50 ampollas de 2 ml. U.H.
- ONDANSETRON NORMON 8 mg/4 ml solución inyectable EFG (Laboratorios Normon, S.A.). Env. 50 ampollas de 4 ml. U.H.
- ONDANSETRON QUALIGEN 4 y 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Qualigen, S.L.). Env. 500 compr. (blister) y 500 compr. (tiras). D.H.

- ONDANSETRON QUALIGEN 4 mg solución inyectable EFG (Qualigen, S.L.). Env. 50 ampollas de 2 ml. U.H.
- ONDANSETRON QUALIGEN 8 mg solución inyectable EFG (Qualigen, S.L.), 50 ampollas de 4 ml. U.H.
- ONDANSETRON RATIO 4 y 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Ratiopharm España, S.A.). Env. 6 y 15 compr. D.H.
- ONDANSETRON SERRACLINICS 4 mg/2 ml solución inyectable EFG (Laboratorios Serra Pamies, S.A.). Env. 5 y 50 ampollas de 2 ml. U.H.
- ONDANSETRON SERRACLINICS 8 mg/4 ml solución inyectable EFG (Laboratorios Serra Pamies, S.A.). Env. 5 y 50 ampollas de 2 ml. U.H.
- ONDANSETRON TEVA 4 y 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Teva Pharma S.L.U.). Env. 6 y 15 compr. D.H.
- SETOFILM 4 y 8 mg películas bucodispersables EFG (Norgine de España, S.L.). Env. 10 sobres. D.H.
- YATROX 4 y 8 mg comprimidos recubiertos con película (Qualigen, S.L.). Env. 6 y 15 compr. D.H.
- ZOFRAN ZYDIS 4 y 8 mg liofilizado oral (Novartis Farmacéutica, S.A.). Env. 10 y 500 liofilizados. D.H.
- ZOFRAN 4 y 8 mg comprimidos recubiertos con película (Novartis Farmacéutica, S.A.). Env. 6, 15 y 500 compr. D.H.
- ZOFRAN 4 mg solución inyectable (Novartis Farmacéutica, S.A.). Env. 5 y 50 ampollas de 2 ml. U.H.
- ZOFRAN 8 mg solución inyectable (Novartis Farmacéutica, S.A.). Env. 50 ampollas de 4 ml. U.H.

OTILONIO, BROMURO

Indicaciones	Dosis
Espasmolitico	Niños > 6 años: 5-30 mg/día v.o. en 2-3 tomas. Duración máxima de tratamiento 4 semanas

- OTILONIO genérico (Varios laboratorios) 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Env. 60 compr. C.R.
- SPASMOCTYL 40 (Menarini). Grageas 40 mg. Env. 60 grageas. C.R.
- SPASMOCTYL PEDIÁTRICO (Menarini). Grageas 10 mg. Env. 60 grageas. C.R.

PANTOPRAZOL

Indicaciones	Dosis
Infección *Helicobacter*	0,5-1 mg/kg/día en dos dosis; máx.: 20 mg/12 horas
Profilaxis hemorragia digestiva	1-2 mg/kg/día, v.o./i.v.

- ALAPANZOL 40 mg comprimidos gastrorresistentes (Especialidades Farmacéuticas Centrum, S.A.). Env. 28 compr. C.R.
- ANAGASTRA 20 mg comprimidos gastrorresistentes (Takeda Gmbh). Env. 28 y 500 compr. C.R.

- ANAGASTRA 40 mg comprimidos gastrorresistentes (Takeda Gmbh). Env. 14, 28 y 500 compr. C.R.
- ANAGASTRA 40 mg polvo para solución inyectable (Takeda Gmbh). Env. 1 vial. U.H.
- ANAGASTRA 40 mg comprimidos gastrorresistentes (Takeda Pharma Sp Z.O.O.). Env. 28 compr. C.R.
- CITREL 20 y 40 mg comprimidos gastrorresistentes (Laboratorios Alter, S.A.). Env. 28 compr. C.R.
- NOLPAZA 20 y 40 mg comprimidos gastrorresistentes (Krka, D.D., Novo Mesto). Env. 28 compr. C.R.
- NORMOGASTROL 20 comprimidos gastrorresistentes (Laboratorios Normon, S.A.). Env. 7 o 14 compr. C.R.
- PANTECTA 20 mg comprimidos gastrorresistentes (Takeda Gmbh), Env. 28 y 500 compr. C.R.
- PANTECTA 40 mg comprimidos gastrorresistentes (Takeda Gmbh). Env. 14, 28 y 500 compr. C.R.
- PANTOLOC CONTROL 20 mg comprimidos gastrorresistente (Nycomed Gmbh). Env. 7 y 14 compr. C.R.
- PANTOPRAZOL 20 mg genérico EFG (Varios laboratorios). Env. 7, 28 y 500 compr. C.R.
- PANTOPRAZOL 40 mg genérico EFG (Varios laboratorios). Env. 1, 14, 28 y 500 compr. C.R.
- PANTOPRAZOL 40 mg genérico (Varios laboratorios). Polvo para solución inyectable EFG. Env. 1, 20 y 50 viales. U.H.
- ULCOTENAL 20 mg comprimidos gastrorresistentes (Takeda Gmbh). Env. 28 y 500 compr. C.R.
- ULCOTENAL 40 mg comprimidos gastrorresistentes (Takeda Gmbh). Env. 14, 28 y 500 compr. C.R.

PEGINTERFERÓN ALFA 2A

Indicaciones	Dosis
Hepatitis crónica HBeAg (+)	180 µg/semana s.c. (adultos 48 semanas) o 100 µg/m^2/semana (niños 24 semanas)
Hepatitis crónica C	100 µg/m^2/semana s.c. 48 semanas (genotipo 2, 24 semanas), asociado a ribavirina

- PEGASYS 90 µg (Roche Registration Limited). Solución inyectable en jeringa precargada 1 jeringa precargada y 1 aguja. C.R.
- PEGASYS, 135 microgramos (Roche Registration Limited). Solución inyectable en jeringa precargada, 4 jeringas precargadas de 0,5 ml. D.H.
- PEGASYS 135 microgramos (Roche Registration Limited). Solución inyectable en jeringa precargada, 4 plumas precargadas de 0,5 ml. D.H.
- PEGASYS, 180 microgramos (Roche Registration Limited). Solución inyectable en jeringa precargada, 4 jeringas precargadas de 0,5 ml. D.H.
- PEGASYS 180 microgramos (Roche Registration Limited). Solución inyectable en pluma precargada, 4 plumas precargadas de 0,5 ml. D.H.

PEGINTERFERÓN ALFA 2B

Indicaciones	Dosis
Hepatitis crónica HBeAg (+)	1,5 µg/kg/semana (adultos 48 semanas o niños 24 semanas)
Hepatitis crónica C	60 µg/m²/semana o 1,5 µg/kg/semana s.c. 48 semanas (genotipo 2, 24 semanas), asociado a ribavirina

*Suspendido

(D)-PENICILAMINA

Indicaciones	Dosis
Enfermedad de Wilson	20 mg/kg/día v.o. dividido en 2-3 dosis (separado de comidas y medicaciones); iniciar con la mitad de dosis; máx. 1 g/día
Test de sobrecarga	250-500 mg/dosis v.o. dos dosis (intervalo 12 horas)

- CUPRIPEN 50 mg comprimidos (Laboratorios Rubio, S.A.). Env. 30 compr. C.R.
- CUPRIPEN 250 mg cápsulas (Laboratorios Rubio, S.A.). Env. 30 cáp. C.R.

PICOSULFATO SÓDICO

Indicaciones	Dosis
Estreñimiento	En mayores de 6 años: 2-5 gotas/día una sola toma por la noche (toma ocasional máx. 5 días). No indicado en < 6 años

- DULCOLAXO PICOSULFATO 7,5 mg/ml gotas orales (Boehringer Ingelheim España, S.A.). Env. 1 frasco de 30 ml. S.R.
- EVACUOL 7,5 mg/ml gotas orales en solución (Almirall, S.A.). Env. 1 frasco de 30 ml. S.R.
- EZOR gotas orales en solución (Lainco, S.A.), 1 frasco de 25 ml. Cada ml (que equivale aproximadamente a 25 gotas) contiene 7,5 mg de picosulfato sódico. S.R.
- LUBRILAX 7,5 mg/ml gotas orales en solución (Laboratorios Normon, S.A.). 1 frasco de 30 ml. S.R.

Picosulfato sódico en asociación

- CITRAFLEET polvo para solución oral en sobres (Casen Recordati S.L.). Env. 2 sobres y 2 × 25 sobres. Contiene: picosulfato sódico, óxido de magnesio, ácido cítrico anhidro. C.R.
- EMULIQUEN LAXANTE 478,26 mg/ml + 0,3 mg/ml emulsión oral (Lainco, S.A.). Env. 1 frasco de 230 ml. Contiene: parafina líquida, picosulfato sodio. S.R.
- EMULIQUEN LAXANTE 7.173,9 mg/4,5 mg emulsión oral en sobres (Lainco, S.A.). Env. 10 y 200 sobres. Contiene: parafina líquida, picosulfato sodio. S.R.
- PICOPREP polvo para solución oral (Ferring S.A.U.). Env. 2 sobres. Contiene: picosulfato sódico 10,0 mg, óxido de magnesio ligero 3,5 g, ácido cítrico anhidro 12,0 g. C.R.

PIPERITA, ACEITE ESENCIAL DE MENTA

Indicaciones	Dosis
Síndrome de intestino irritable	12 a 17 años: 1 cápsula (187 mg) v.o. 3 veces al día 8 a 11 años: 1 cápsula (187 mg) v.o. 2 veces al día Niños menores de 8 años: no indicado

- COLPERMIN 187 mg cápsulas duras gastrorresistentes (Tillotts Pharma Spain, S.L.U.). Env. 30 cáp.

PIRANTEL, PALMOATO/EMBONATO

Indicaciones	Dosis
Ancylostomas duodenalis	11 mg/kg/día (máx. 1 g) cada 24 horas v.o. 3 días

- TRILOMBRIN comprimidos (Farmasierra Laboratorios, S.L.). Env. 6 compr.
- TRILOMBRIN suspensión (Farmasierra Laboratorios, S.L.). Suspensión de 50 mg/ml. Frasco con 30 ml.

PIZOTIFENO

Indicaciones	Dosis
Profilaxis de vómitos cíclicos	1,5 mg/noche v.o. durante 6 meses

- MOSEGOR 0,5 mg/10 ml solución oral (Novartis Farmacéutica). Frasco con 200 ml.

POLIETILENGLICOL

Indicaciones	Dosis
Estreñimiento (desimpactación oral)	1-1,5 g/kg/día v.o. en dos tomas separadas menos de 6-8 horas (máx. 100 g/día); iniciar con la mitad de dosis y aumentar en los 7 días
Estreñimiento (mantenimiento)	0,3-0,4 g/kg v.o. una vez al día

Polietilenglicol 4000 (Macrogol) sin electrolitos

- CASENLAX 4 g polvo para solución oral en sobres (Casen Recordati S.L.). Env. 20 sobres. Único indicado para niños por encima de 6 meses. C.R.
- CASENLAX 500 mg/ml solución oral (Casen Recordati S.L.), 1 frasco de 200 ml. Único indicado para niños por encima de 6 meses. C.R.
- CASENLAX 10 g polvo para solución oral en sobres (Casen Recordati S.L.). Env. 20 sobres. C.R.
- CASENLAX 10 g. solución oral en sobre (Casen Recordati S.L.). Env. 20 sobres. C.R.
- FEMLAX 10 g polvo para solución oral en sobres (Casen Recordati S.L.). Env. 20 sobres. C.R.

Polietilenglicol 4000 (Macrogol) con electrolitos

- CASENGLICOL GEL ORAL (Casen Recordati S.L.). Env. 16 sobres de 43,75 ml, 4 frascos de 175 ml, 4 sobres de 175 ml. C.R.

- CASENGLICOL polvo para solución oral (Casen Recordati S.L.). Envases de 4 sobres de 70,5 g y envase de 16 sobres de 17,6 g y envase de 500 sobres de 17,6 g. C.R.
- EVACUANTE LAINCO SIMPLE (Lainco). Env. 3 y 100 sobres de 106,6 g. C.R.
- EVACUANTE BOHM (Bohm) 16 sobres de 17,52 g. C.R.

Polietilenglicol 3350 (Macrogol) con electrolitos

- ATOLAXANT 13,7 g polvo para solución oral (Sandoz Farmacéutica, S.A.). Env. 20 y 30 sobres. C.R.
- KLEAN-PREP polvo para solución oral (UCB Pharma, S.A.). Env. de 4 sobres de 59 g de macrogol. C.R.
- MACROGOL SANDOZ 13,7 g polvo para solución oral (Sandoz Farmacéutica, S.A.). Env. 20 sobres. C.R.
- MOLAXOLE polvo para solución oral (Meda Pharma S.A.U). Env. 20 y 30 sobres de 13,8 g de macrogol. C.R.
- MOVICOL PEDIÁTRICO, polvo para solución oral (Norgine Pharma) de 6,9 g. Sabor neutro o chocolate. En 30 sobres. C.R.
- MOVICOL sabor naranja solución/concentrado para solución oral (Norgine Pharma), contiene 13.125 g en 25 ml. 1 frasco de 500 ml. C.R.
- MOVICOL 13,8 g polvo para solución oral (Norgine Pharma). Env. con 10, 20 y 30 sobres. C.R.
- MOVICOL sabor neutro 13,7 g polvo para solución oral en sobre (Norgine Pharma), 30 sobres. C.R.
- MOVIPREP polvo para solución oral (Norgine Pharma). Env. 2 sobres de 112 g + 2 sobres de 11 g. C.R.
- MOVIPREP sabor naranja polvo para solución oral en sobres (Norgine Pharma). Un envase para un tratamiento con 100 g de macrogol. C.R.

PRAZIQUANTEL

Indicaciones	Dosis
Esquistosomiasis	*Schistosoma mansoni, S. intercalatum:* 20-30 mg/kg/ 12 horas v.o. 1 día *S. haematobium, S. japonicum*, y *S. mekongi:* 30 mg/kg/ 8 horas v.o. 1 día (3 días si se sospecha resistencias) Esquistosomiasis aguda (Fiebre de Katayama): 30 mg/ kg/8 horas v.o. 3 días (repetir pauta a los 2 meses)
Clonorchiasis, opisthorchiasis	25 mg/kg/dosis, 2 dosis a intervalos de 4-6 horas v.o. 1 día
Tenia saginata, T. solium (etapa intestinal), *Diphyllobothrium batum, Dipylidium caninum*	5-10 mg/kg dosis única v.o.
Hymenolepis nana	25 mg/kg dosis única v.o.
T. solium (cisticercosis)	33,3 mg/kg/8 horas 1 día seguido de 16,7 mg/kg/8 horas, 29 días v.o.
Paragonomiasis	25 mg/kg 3 dosis durante 1 día

*Medicación extranjera

PREDNISONA

Indicaciones	Dosis
Esofagitis eosinofílica con síntomas que requieren resolución rápida	1-2 mg/kg/día v.o. o i.v. (máx. 40 mg/día) con descenso gradual
Trastornos eosinofílicos gastroduodenales	0,4-0,8 mg/kg/día v.o. o i.v. cada mañana con descenso gradual
Enfermedad de Crohn activa	1-1,5 mg/kg/día dosis matinal v.o. o i.v. (máx. 40 mg/día), descenso en 10 semanas
Hepatopatía autoinmune	2 mg/kg/día v.o. o i.v. (máx. 60 mg/día) 15 días. Descenso de dosis (azatioprina asociada) hasta 0,1-0,2 mg/kg/día en 6-8 semanas; posteriormente días alternos

- DACORTIN 2,5 mg comprimidos (Merck S.L.). Env. 30 compr. C.R.
- DACORTIN 5 mg comprimidos (Merck S.L.). Env. 30, 60 y 500 compr. C.R.
- DACORTIN 30 mg comprimidos (Merck S.L.). Env. 30, y 500 compr. C.R.
- LODOTRA 1, 2 y 5 mg comprimidos de liberación modificada (Mundipharma Pharmaceuticals S.L.). Env. 30 compr. C.R.
- PREDNISONA ALONGA 5 mg comprimidos (Sanofi Aventis, S.A.). Env. 30 y 60 compr. C.R.
- PREDNISONA ALONGA 10 mg comprimidos (Sanofi Aventis, S.A.). Env. 30 compr. C.R.
- PREDNISONA ALONGA 50 mg comprimidos (Sanofi Aventis, S.A.). Env. 30 compr. C.R.
- CINFA 2.5, 10 y 30 mg comprimidos EFG (Laboratorios Cinfa, S.A.). Env. 30 compr. C.R.
- PREDNISONA CINFA 5 mg comprimidos EFG (Laboratorios Cinfa, S.A.). Env. 30 y 60 compr. C.R.
- PREDNISONA KERN PHARMA 10 y 30 mg comprimidos EFG (Kern Pharma, S.L.). Env. 30 compr. C.R.
- PREDNISONA KERN PHARMA 5 mg comprimidos EFG (Kern Pharma, S.L.). Env. 30 y 60 compr. C.R.
- PREDNISONA PENSA 10 y 30 mg comprimidos EFG (Pensa Pharma, S.A.U). Env. 30 compr. C.R.
- PREDNISONA PENSA 5 mg comprimidos EFG (Pensa Pharma, S.A.U). Env. 30 y 60 compr. C.R.
- PREDNISONA TARVIS 10 mg comprimidos (Tarvis Farma, S.L.). Env. 30 compr. C.R.

PROMETAZINA

Indicaciones	Dosis
Sedación en encefalopatía hepática	0,1-0,5 mg/kg/4-6 horas i.m., i.v. o v.o.

Solución inyectable (Frinova) no comercializada.

- PSICO SOMA LÍQUIDO, 1 frasco de 80 ml, magnesio glutamato hidrobromuro/Prometazina 25 mg/ml + 1,5 mg/ml (Ferrer Internacional, S.A.).

PROPRANOLOL

Indicaciones	Dosis
Hipertensión portal (prevención de varices gastroesofágicas)	1-8 mg/kg/día en 3 dosis (ajustar para bajar la frecuencia cardiaca basal un 25-30%)
Hemangioma hepático infantil	1-3 mg/kg/día en 3 dosis
Profilaxis de vómitos cíclicos	0,25-1 mg/kg/día

- SUMIAL 10 mg comprimidos recubiertos con película (Astrazeneca Farmacéutica Spain, S.A.). Env. de 50 compr.
- SUMIAL 40 mg comprimidos recubiertos con película (Astrazeneca Farmacéutica Spain, S.A.). Env. de 50 compr.
- HEMANGIOL 3,75 mg/ml solución oral (Pierre Fabre Dermatologie). Env. 120 ml.
- PROPRANOLOL (Varios laboratorios) E.F.G. 10 y 40 mg comprimidos recubiertos con película (Varios laboratorios). Env. 50 compr.

PRUCALOPRIDA

Indicaciones	Dosis
Estreñimiento	No autorizado para uso en niños Adultos: una dosis de 2 mg a cualquier hora del día, con o sin alimentos

- RESOLOR 1 y 2 mg comprimidos recubiertos con película (Shire Pharmaceuticals Ireland Limited). Env. 28 compr.

RABEPRAZOL

Indicaciones	Dosis
Véase Omeprazol	

- PARIET comprimidos gastrorresistentes de 10 mg (Janssen-Cilag). Env. 28 compr. C.R.
- PARIET comprimidos gastrorresistentes de 20 mg (Janssen-Cilag). Env. 14 y 28 compr. C.R.
- RABEPRAZOL (genéricos) (Varios Laboratorios). Env. 14, 28 y 56 compr. (Marca comprimidos gastrorresistentes de 10 y 20 mg). C.R.

RACECADOTRILO

Indicaciones	Dosis
Diarrea aguda (≥ 3 meses)	1,5 mg/kg/8 horas. Adultos y niños mayores 100 mg/8 horas

- HIDRASEC 100 mg cápsulas duras (Bioprojet Ferrer). Env. 10 cáp. duras. S.R.
- TIORFAN (Bioprojet Ferrer). Granulado para suspensión oral 10 y 30 mg. Env. 16 y 100 sobres. C.R.
- TIORFAN cápsulas 100 mg (Bioprojet Ferrer). Env. 20 y 500 cáp. C.R.

REHIDRATACIÓN ORAL, SOLUCIONES

Indicaciones	Dosis
Deshidratación	Fase inicial (4 horas): 50 ml/kg en la deshidratación leve (3-5%) y 100 ml/kg en la moderada (5-10%) Fase mantenimiento: 10 ml/kg por deposición líquida, y 2-5 ml/kg por vómito (máx. 150 ml/kg/día)

- SUERORAL CASEN (Casen Recordati S.L.). Env. 5 sobres. Composición por unidad: glucosa 20 g. Citrato trisódico dihidratado 2,9 g. Cloruro potásico 1,5 g. Cloruro sódico 3,5 g. S.R.
- SUERORAL HIPOSÓDICO (Casen Recordati S.L.). Env. 5 sobres. Composición por unidad: glucosa 20 g. Citrato de sodio 2,9 g. Cloruro potásico 1,5 g. Cloruro sódico 1,2 g. S.R.
- CITORSAL POLVO (Ern). 2 y 5 bolsas de 28 g. Composición por 100 ml: lactato cálcico 43,6 mg. Ácido cítrico 32 mg. Glucosa 5 g. Sulfato magnésico 24 mg. Cloruro potásico 149 mg. Citrato sódico 258 mg. Cloruro sódico 58,5 mg. Fosfato tribásico de sodio 71 mg. C.R.

RANITIDINA

Indicaciones	Dosis
Úlcera gastroduodenal Reflujo gastroesofágico y esofagitis erosiva	v.o.: tratamiento: 4-8 mg/kg/día en dos dosis (máx. 300 mg/día). Mantenimiento: 2-4 mg/kg/día en dosis única (máx. 150 mg/día) i.v.: - Pretérmino 0,5 mg/kg/12 horas - Neonatos a término 1,5 mg/kg/8 horas - Niños mayores 1,5 mg/kg/6 horas (máx. 200 mg/día)
Profilaxis hemorragia digestiva	1,5-2 mg/kg/6 horas, i.v.

- ARDORAL comprimidos (Cinfa). Compr. de 75 mg (caja con 10 y 20 U.). S.R.
- LEIRACID 75 mg comprimidos recubiertos (Abalon Pharma, S.L.). Caja de 12 compr. S.R.
- RANITIDINA EFG (Varios laboratorios). Comprimidos efervescentes de 150 mg (caja con 20 U.). Comprimidos recubiertos de 150 y 300 mg (caja con 14 28 y 500 U.). Ampollas 50 mg/5 ml (caja con 5 amp.). C.R.
- ZANTAC 10 mg/ml, inyectable (GlaxoSmithKline). Presentación de 5 ampollas de 5 ml. C.R.

RIBAVIRINA

Indicaciones	Dosis
Hepatitis crónica C	7,5 mg/kg/12 horas v.o. 48 semanas (genotipo 2: 24 semanas) asociado a PEG-interferón

- COPEGUS (Roche Farma, S.A.). Comprimidos 200 mg. Env. 168 compr. C.R.-D.H.
- REBETOL 40 mg. Solución oral (Merck Sharp & Dohme). 40 mg/ml. Env. 100 ml. C.R.-D.H.

- RIBAVIRINA E.F.G. 200 mg comprimidos recubiertos con película y cápsulas (Varios laboratorios). Env. 168 compr. C.R.-D.H.

RIFAXIMINA

Indicaciones	Dosis
Sobrecrecimiento bacteriano	10-15 mg/kg/12 horas, v.o.

- SPIRAXIN 200 mg comprimidos recubiertos (Bama Geve). Env. 12 compr. C.R.
- TIXTAR 550 mg comprimidos recubiertos con película (Alfasigma S.P.A.). Env. 56 compr. C.R.
- TIXTELLER 550 mg comprimidos recubiertos con película (Bama Geve). Env. 56 compr. C.R.

RITUXIMAB

Indicaciones	Dosis
Síndrome linfoproliferativo postrasplante	≥ 11 meses: 375 mg/m^2/semana 3-4 dosis, i.v.

- RIXATHON 100 y 500 mg concentrado para solución para perfusión (Sandoz Farmacéutica). Env. 10 y 50 ml.

SACCHAROMYCES BOULARDII

Indicaciones	Dosis
Diarrea aguda y prevención de diarrea por antibióticos	250 mg cada 12-24 horas, v.o.

- ULTRALEVURA 50 mg (Biocodex). Env. con 50 cápsulas duras, cada cápsula contiene 1.000 millones de gérmenes vivos: 56,5 mg. S.R.
- ULTRALEVURA 250 mg cápsulas duras (Biocodex). Env. 10 y 20 cáp., cada cápsula contiene 5.000 millones de gérmenes vivos. S.R.
- ULTRALEVURA 250 mg granulado para suspensión oral (Biocodex). Env. 20 sobres, cada sobre contiene 5.000 millones de gérmenes vivos. S.R.

SIMETICONA

Indicaciones	Dosis
Aerocolia	No establecida dosis pediátrica 120 mg después de las principales comidas (máx. 480 mg/día)

- AERO RED 40 mg comprimidos masticables (Uriach Aquilea Otc, S.L.). Env. 30 y 100 compr. S.R.
- AERO-RED gotas orales (Uriach Aquilea Otc, S.L.). Frasco de 25 y 100 ml. S.R.
- AERO-RED 240 mg cápsulas blandas (Uriach Aquilea Otc, S.L.). Env. 20 cáp. S.R.
- AERO-RED 120 mg comprimidos masticables (Uriach Aquilea Otc, S.L.). Env. 40 compr. S.R.

- DISOLGAS 257,5 mg cápsulas blandas (Arkopharma, S.A.). Env. 32 cáp. S.R.
- ENTERO SILICONA. 9 mg/ml (Estedi, S.L.). Frasco de 250 ml. S.R.
- FLATORIL cápsulas (Almirall, S.A.) Caps. 500 microgramos/200 mg, CLEBOPRIDA. Env. 45 cáp. C.R.
- FLATORIL emulsión (Almirall, S.A.) 100 microgramos/ml + 40 mg/ml de CLEBOPRIDA. Frasco de 225 ml. C.R.
- IMODIUM DUO 2 mg/125 mg comprimidos masticables (Johnson & Johnson, S.A.). Env. 8 y 12 compr. que contienen 125 mg de simeticona y 2 mg de loperamida. S.R.
- IMONOGAS 120 mg cápsulas blandas (Johnson & Johnson, S.A.). Env. 20 y 40 cáp. S.R.
- IMONOGAS 240 mg cápsulas blandas (Johnson & Johnson, S.A.). Env. 30 cáp. S.R.
- SIMETICONA NORMON 40 mg comprimidos masticables. Env. 100 y 30 compr. S.R.
- SIMETICONA NORMON 120 mg comprimidos masticables. Env. 40 compr. S.R.

SOFOSBUVIR

Indicaciones	Dosis
Hepatitis C crónica en > 12 años (asociado en politerapia)	400 mg, una dosis al día v.o. durante 12-24 semanas o hasta trasplante (según pauta y genotipo)

- SOVALDI 400 mg comprimidos recubiertos con película (Gilead Sciences). Env. 28 y 84 compr.

SUCRALFATO

Indicaciones	Dosis
Profilaxis hemorragia digestiva	250 mg-1 g/4 horas, v.o.
Ingesta de cáusticos	1 g/1,73 m^2/día, v.o.

No comercializado.

SULFASALAZINA

Indicaciones	Dosis
Colitis ulcerosa	Brote: 40-70 mg/kg/día en 3-6 tomas (máx. 4 g/día) Mantenimiento: 20-30 mg/kg/día en 3-6 tomas (máx. 2 g/día)

- MEZAVANT Comprimidos gastrorresistentes de liberación prolongada 1.200 mg (Shire Pharmaceuticals Iberica). Env. 60 y 120 compr.
- SALAZOPYRINA Comprimidos 500 mg (Pfizer). Env. 50 compr.

SUMATRIPTÁN

Indicaciones	Dosis
Vómitos cíclicos en fase prodrómica o emética	> 40 kg (> 12 años): 20 mg en una fosa nasal

- IMIGRAN NEO 50 mg comprimidos recubiertos con película (GlaxoSmithKline, S.A.). Env. 4 compr.
- IMIGRAN 10 y 20 mg solución para pulverización nasal (GlaxoSmithKline, S.A.). Env. 2 pulverizadores.
- IMIGRAN 6 mg solución inyectable (GlaxoSmithKline, S.A.). Env. 2 jeringas precargadas de 0,5 ml.
- SUMATRIPTAN EFG (Varios laboratorios) 50 mg comprimidos recubiertos con película. Env. 4 compr.

PLANTAGO OVATA (ISPAGULA)

Indicaciones	Dosis
Síndrome de intestino irritable con estreñimiento	6-12 años: 3-8 g/día en 1-2 tomas, v.o. > 12 años: 7-11 g/día en 1-2 tomas, v.o.

- AGIOLAX granulado (Rottapharm, S.L.). Bote de 250 g. S.R.
- CENAT granulado (Rottapharm, S.L.). Composición por 100 g: Plantago ovata 67,2 g. Semilla cuticula Sacarosa 18,1 g. Env. 400 g. C.R.
- PLANTABEN polvo efervescente (Meda Pharma S.L.). Composición por sobre: Plantago ovata 3,5 g. Env. 30 sobres. S.R.
- PLANTAGO OVATA polvo (Madaus, Cinfa, Lainco y Normon). Composición por sobre: Plantago ovata 3,5 g. Env. 30 sobres. C.R.

INULINA

Indicaciones	Dosis
Prebiótico	No establecida

- CasenFibra y CasenFibra Junior (Casen Recordati S.L.) Maltodextrina e inulina. Sobres de 5 g (Casenfibra) y 2,5 g (Casenfibra Junior). Env. 14 sobres en ambos casos.

TACROLIMUS

Indicaciones	Dosis
Colitis ulcerosa (brote)	0,2 mg/kg/día cada 12 horas, v.o. (niveles 10-15 ng/ml iniciales; tras remisión, disminuir a 5-10 ng/ml)
Inmunosupresión (trasplante)	0,15-0,3 mg/kg/día en 2 dosis (ajustar según niveles)

- ADOPORT cápsulas duras de 0,5, 1, 2 y 5 mg (Sandoz Farmacéutica). Env. 30 cáp. C.R.-D.H.
- ADVAGRAF 0,5 mg cápsulas duras de liberación prolongada (Astellas Pharma Europe, B.V.). Env. 30 cáp. C.R.-D.H.
- ADVAGRAF 1 mg cápsulas duras de liberación prolongada (Astellas Pharma Europe, B.V.). Env. 30 y 60 cáp. C.R.-D.H.

- ADVAGRAF 3 mg cápsulas duras de liberación prolongada (Astellas Pharma Europe, B.V.). Env. 30 cáp. C.R.-D.H.
- ADVAGRAF 5 mg cápsulas duras de liberación prolongada (Astellas Pharma Europe, B.V.). Env. 30 cáp. C.R.-D.H.
- ENVARSUS 0,75, 1 y 4 mg comprimidos de liberación prolongada (Chiesi Farmaceutici). Env. 30 y 60 compr. C.R.-D.H.
- MODIGRAF 0,2 y 1 mg granulado para suspensión oral (Astellas Pharma Europe, B.V.). Env. 50 sobres. C.R.-D.H.
- PROGRAF 0,5 mg cápsulas duras (Astellas Pharma, S.A.). Env. 30 cáp. C.R.-D.H.
- PROGRAF 1 mg cápsulas duras (Astellas Pharma, S.A.). Env. 30 y 60 cáp. C.R.-D.H.
- PROGRAF 5 mg cápsulas duras (Astellas Pharma, S.A.). Env. 30 cáp. C.R.-D.H.
- PROGRAF 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión (Astellas Pharma, S.A.). Env. 10 ampollas de 1 ml. U.H.
- TACROLIMUS E.F.G. 0,5, 1 y 5 mg cápsulas duras (Varios laboratorios). Env. 30 y 60 cáp. C.R.-D.H.
- TACFORIUS 0,5, 1 y 3 mg cápsulas duras de liberación prolongada (Teva B.V.). Env. 30 cáp. C.R.-D.H.

TEDUGLUTIDA

Indicaciones	Dosis
Síndrome de intestino corto	> 1 años: 0,05 mg/kg una dosis al día s.c. durante 6 meses

- REVESTIVE 1,25 y 5 mg de polvo y disolvente para solución inyectable (Shire Pharmaceuticals Iberica). Env. 28 viales y 28 jeringas.

TERLIPRESINA

Indicaciones	Dosis
Hemorragia por várices esofagogástricas en hipertensión portal	Una dosis i.v. cada 4 horas en bolo: < 50 kg: 1 mg; 50-70 kg: 1,5 mg; > 70 kg: 2 mg
Síndrome hepatorenal	15-20 µg/kg dosis i.v. única o 20 µg/kg/4 horas en bolo i.v. o 30 µg/kg/día i.v. en infusión continua con infusión de albúmina hasta la mejoría de la función renal

- GLYPRESSIN 1 mg solución inyectable (Ferring). Env. 5 ampollas.

TETRACICLINA

Indicaciones	Dosis
Infección por *Helicobacter pylori* (en combinación)	> 10 años: 50 mg/kg/día, en dos dosis v.o. (máx. 1 g/12 horas) durante 10-14 días
Sobrecreciento bacteriano	10-15 mg/kg/8 horas v.o. durante 1-4 semanas

- PYLERA cápsulas con 140 mg subcitrato de bismuto potasio, 125 mg de metronidazol y 125 mg de clorhidrato de tetraciclina (Allergan S.A.). Env. con 120 cáp.

TEZACAFTOR

Indicaciones	Dosis
Fibrosis quística (con mutación en el gen *CFTR*)	100 mg tezacaftor v.o. cada mañana combinado con ivacaftor 150 mg/12 horas v.o.

- SYMKEVI 100 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película (Vertex Pharmaceuticals). Env. 28 compr.

TINIDAZOL

Indicaciones	Dosis
Absceso hepático amebiano	50 mg/kg/24 horas v.o. durante 5 días

- TRICOLAM (FarmaSierra). Comprimidos de 500 mg. Env. 4 y 12 compr. C.R.

TRIENTINA, DIHIDROCLORURO DE

Indicaciones	Dosis
Enfermedad de Wilson	20 mg/kg/día dividido en 2-3 dosis (separado de comidas y medicaciones); iniciar con la mitad de dosis; máx. 1 g/día

*Medicación extranjera. Trientine Dihydrochlorid (Waas Anita) cápsulas 300 mg (Env. 100). Syprine cápsulas 250 mg.

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL

Indicaciones	Dosis
Sobrecrecimiento bacteriano	2-10 mg/kg/12 horas v.o. durante 1-4 semanas

- SEPTRIN 80 mg/400 mg comprimidos (Teofarma S.R.L.). Env. 20 y 100 compr.
- SEPTRIN FORTE 160 mg/800 mg comprimidos (Teofarma S.R.L.). Env. 20 y 50 compr.
- SEPTRIN PEDIÁTRICO 20 mg/100 mg comprimidos (Teofarma S.R.L.). Env. 20 y 100 compr.
- SEPTRIN PEDIÁTRICO 8 mg/40 mg/ml suspensión oral (Teofarma S.R.L.). Env. 100 ml.

USTEKINUMAB

Indicaciones	Dosis
Enfermedad inflamatoria intestinal	No establecidas dosis ni seguridad en la infancia > 12 años: 90 mg/semana s.c. durante 3 semanas; seguido de 90 mg/8 semanas s.c.

- STELARA 45 mg, 90 mg solución inyectable (Janssen-Cilag International N.V.).
- STELARA 45 mg, 90 mg solución inyectable en jeringa precargada (Janssen-Cilag International N.V.).

URSODESOXICÓLICO, ÁCIDO

Indicaciones	Dosis
Síndrome intestino corto	20-30 mg/kg/día en tres dosis v.o.
Síndrome colestásico	10-30 mg/kg/día en tres dosis v.o.

- URSOBILANE 150, 300 y 500 mg cápsulas (Estedi S.L.). Env. 60 cáp. C.R.
- URSOCHOL comprimidos 150 mg (Zambon S.A.) Env. 60 compr. C.R.

VACUNA POLISÁCARIDA NEUMOCOCO 23 VALENTE

Indicaciones	Dosis
Vacunación en > 2 años	Inmunodeprimidos: dos dosis (0,5 ml) i.m. o s.c. separadas 2 meses Inmunocompetentes: una dosis (0,5 ml) i.m. o s.c.

- PNEUMOVAX 23 VIAL (Sanofi Pasteur MSD S.A.). Comercializados viales de 0,5 ml. Env. 1 y 10 viales 0,5 ml. D.H.

VACUNA MENINGOCOCO B

Indicaciones	Dosis
Vacunación en > 2 meses de vida (Bexsero)	- 2-3 meses: 3 dosis i.m. separadas > 1 mes + 1 recuerdo 12-15 meses (6 meses tras última dosis; antes de los 24 meses) - 3-5 meses: 2 dosis i.m. separadas > 2 meses + 1 recuerdo 12-15 meses (2 meses tras última dosis) - 6-11 meses: 2 dosis i.m. separadas > 2 meses + 1 recuerdo 12-23 meses (2 meses tras última dosis) - 12-23 meses: 2 dosis i.m. separadas > 2 meses + 1 recuerdo entre 12-23 meses después de la última dosis) - > 2 años: 2 dosis i.m. separadas > 1 mes
Vacunación en > 10 años (Trumenba)	2 dosis separadas > 6 meses

- BEXSERO (GSK Vaccines S.R.L.) suspensión inyectable en jeringa precargada con aguja. Env. 1. C.R.
- TRUMENBA suspensión inyectable en jeringa precargada (Pfizer Europe MA EEIG). Env. 1 jeringa precargada.

VACUNA ROTAVIRUS

Indicaciones	Dosis
Vacunación frente a rotavirus > 6 semanas de vida	2 dosis para Rotarix y 3 dosis para RotaTeq v.o. separadas al menos 4 semanas; pauta completada antes de las 24 semanas de vida, para Rotarix, o 32 semanas para RotaTeq

- ROTATEQ solución oral (Sanofi Pasteur MSD). Env. 2 ml. C.R.

- ROTARIX suspensión oral, vacuna antirotavirus, viva (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.). Env. 1 tubo dosificador oral precargado de 1,5 ml.

VACUNA VHA

Indicaciones	Dosis
Vacunación virus A	1 dosis i.m. y 1 recuerdo separado > 6 meses

- HAVRIX 1440 U suspensión inyectable en jeringa precargada (GlaxoSmithKline). Contiene 1440 U Elisa de antígeno hepatitis A. C.R.
- HAVRIX 720 U suspensión inyectable en jeringa precargada (GlaxoSmithKline). Contiene 720 U Elisa de antígeno hepatitis A. C.R.
- VAQTA 25 unidades/0,5 ml, suspensión inyectable en jeringa precargada (Sanofi Pasteur MSD S.A.). 1 jeringa precargada de 0,5 ml.
- VAQTA 50 unidades/1 ml, suspensión inyectable en jeringa precargada (Sanofi Pasteur MSD S.A.). 1 jeringa precargada de 0,5 ml.

VACUNA VHB

Indicaciones	Dosis
Vacunación virus B	- Pauta A: 4 dosis i.m. 0, 2, 4 y 11-12 meses (indicada en hijos de madres portadoras HBsAg positivo) - Pauta B: 3 dosis i.m. 2, 4 y 11-12 meses

- ENGERIX B Junior 10 microgramos/0,5 ml, suspensión inyectable (GlaxoSmithKline). 1 vial o una jeringa precargada 0,5 ml contiene 10 microgramos VHB (Ag de superficie). C.R.
- ENGERIX B 20 microgramos/1 ml, suspensión inyectable (GlaxoSmithKline). 1 vial o una jeringa precargada de 1 ml contiene 20 microgramos VHB (Ag de superficie). C.R.
- FENDRIX, suspensión inyectable (GlaxoSmithKline). Env. con 1 y 10 jeringas de 0,5 ml con 20 microgramos de Ag de superficie precargados. C.R.
- HBVAXPRO 5 microgramos/0,5 ml, suspensión inyectable (Sanofi Pasteur MSD). Presentaciones: 1 jeringa precargada. 1 vial contiene 5 microgramos VHB (Ag de superficie). C.R.
- HBVAXPRO 10 microgramos/1 ml, suspensión inyectable (Sanofi Pasteur MSD). Presentaciones: 1 vial de 1 ml o 1 jeringa precargada. 1 vial contiene 10 microgramos VHB (Ag de superficie). C.R.
- HBVAXPRO 40 microgramos/1 ml, suspensión inyectable (Sanofi Pasteur MSD). Presentaciones: 1 vial de 1 ml o 1 jeringa precargada. 1 vial contiene 40 microgramos VHB (Ag de superficie). C.R.

VACUNAS VHA + VHB (COMBINADAS)

Indicaciones	Dosis
Vacuna combinada A+B	3 dosis pauta 0, 1 y 6 meses

- TWINRIX pediátrico, suspensión inyectable en jeringa precargada (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.). 1 jeringa precargada de 0,5 ml con aguja separada o aguja unida. 1 vial contiene 10 mg VHB (Ag de superficie) y 360 U Elisa de antígeno hepatitis A. C.R.
- TWINRIX adultos, suspensión inyectable en jeringa precargada (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.). 1 jeringa precargada de 1 ml con aguja separada o unida. 1 vial contiene 20 mg VHB (Ag de superficie) y 720 U Elisa de antígeno hepatitis A. C.R.

VITAMINA A

Indicaciones	Dosis
Síndrome colestásico	2.500 UI/día v.o.
Fibrosis quística	0-1 años: 1.500 UI/día; 1-3 años: 5.000 UI/día; 4-8 años: 5.000-10.000 UI/día; > 8 años: 10.000 UI/día

- AUXINA A MASIVA 50.000 UI cápsulas blandas (Chiesi España S.A.). Env. 10 y 20 cáp. Cada cápsula contiene 50.000 UI de retinol. C.R.

VITAMINA D

Indicaciones	Dosis
Síndrome colestásico	1.000-2.000 UI/día, v.o.
Menores de 1 año	400 UI/día, v.o.
Deficiencia de vitamina D	- < 1 mes: 1.000 UI/día durante 6 semanas, seguido de 400 UI/día - 1-12 meses: 1.000-2.000 UI/día durante 6 semanas, seguido de 400 UI/día - > 12 meses: 2.000 UI/día o 50.000 UI/semana durante 6 semanas, seguido de 600-1.000 UI/día
Suplementación en fibrosis quística (Vitamina D_3)	- 0-1 años: 400-500 UI/día - 1-10 años: 800-1.000 UI/día - > 10 años: 800-2.000 UI/día
Deficiencia en fibrosis quística (Vitamina D_3)	Dosis diaria (3 meses): - Niveles < 20 ng/ml: < 1 año: 800-2.000 UI; 1-10 años: 1.600-4.000 UI; > 10 años: 1.600-10.000 UI (máx. < 1 años: 2.000 UI; 1-10 años: 4.000 UI; > 10 años: 10.000 UI) - Niveles 20-30 ng/ml: < 1 años: 800-1.000 UI; 1-10 años: 1.600-3.000 UI; > 10 años: 1.600-6.000 UI Dosis de choque: - < 10 ng/ml: < 3 años: 200.000 UI; 3-10 años: 400.000 UI; > 12 años: 600.000 UI - 10-20 ng/ml: < 3 años: 150.000 UI; 3-10 años: 350.000 UI; > 12 años: 500.000 UI - 20-30 ng/ml: < 3 años: 100.000 UI; 3-10 años: 200.000 UI; > 12 años: 300.000 UI

Vitamina D (COLECALCIFEROL)

- VITAMINA D3 Kern Pharma solución oleosa 2.000 UI/ml solución oral (Kern Pharma, S.L.). Frasco 10 y 30 ml. C.R.
- DIVISUN 800 IU comprimidos (Meda Pharma S.A.U) Env. 30 compr. C.R.
- VIDESIL 100.000 UI solución oral (Laboratorios Gebro Pharma S.A.). Env. 1 ampolla.
- VIDESIL 250.000 UI solución oral (Laboratorios Gebro Pharma S.A.). Env. 4 ampollas.

Vitamina D (CALCITRIOL)

- ROCALTROL 0,25 mcg (Roche Farma S.A.). Env. 20 cáp. C.R.-D.H.
- ROCALTROL 0,50 mcg (Roche Farma S.A.). Env. 20 cáp. C.R.-D.H.
- CALCITRIOL Kern Pharma 1 microgramo/ml, solución inyectable EFG (Teva Pharma S.L.). 25 ampollas de 1 ml. C.R.-U.H.

VITAMINA E

Indicaciones	Dosis
Síndrome colestásico	α-tocoferol 25-50 U/kg/día, tocofersolán 25 U/kg/día, v.o.
Suplementación en fibrosis quística	0-1 años 40-50 UI/día 1-3 años 80-150 UI/día 4-8 años 100-200 UI/día > 8 años 200-400 UI/día

- AUXINA E 50 UI cápsulas blandas (Chiesi España). Env. 20 y 60 cáp. con 50 mg de tocoferol/cápsula. C.R.
- AUXINA E 200 UI cápsulas blandas (Chiesi España). Env. 20 y 60 cáp. con 200 mg de tocoferol/cápsula. C.R.
- AUXINA E 400 UI cápsulas blandas (Chiesi España). Env. 30 y 60 cáp. con 400 mg de tocoferol/cápsula. C.R.
- EPHYNAL 100 mg ampollas (Bayer Hispania). Cada ampolla contiene 100 mg de tocoferol. 6 ampollas de 2 ml. Inyectable intramuscular. C.R.

Vitamina E hidrosoluble (TOCOFERSOLAN)

- VEDROP 50 mg/ml en solución oral frascos de 20 y 60 ml. Env. 1 frasco (Orphan Europe). U.H.

VITAMINA K

Indicaciones	Dosis
Síndrome colestásico	5-10 mg 1-2 veces por semana, v.o. o i.v.
Suplementación en fibrosis quística	0,5 mg/día o 10 mg/semana, v.o.
Fallo hepático con alteración de la coagulación	1 mg/kg/día, i.v. o s.c. (máx. 10 mg/día)

- KONAKION 10 mg/ml solución oral/solución inyectable (Roche Farma). Env. 5 y 50 ampollas de 1 ml. C.R.
- KONAKION 2 mg/0,2 ml pediátrico solución oral/solución inyectable (Roche Farma). Env. 5 ampollas de 0,2 ml. C.R.

VALACICLOVIR

Indicaciones	Dosis
Profilaxis de infección y enfermedad por citomegalovirus tras trasplante de órgano sólido	2.000 mg/6 horas v.o. 90 días tras trasplante (puede ampliarse en pacientes de riesgo); eficacia no evaluada en ≤ 12 años

- TRIDIAVIR comprimidos recubiertos con película EFG (Laboratorios Serra Pamies, S.A.). Compr. de 1 g (Env. con 21 U.). Compr. de 500 mg. Env. con 10, 21 y 42 comprimidos. C.R.
- VALTREX comprimidos (GlaxoSmithKline). Compr. de 1 g (Env. con 21 U.). Compr. de 500 mg (Env. con 10 y 42 U.). C.R.
- VALACICLOVIR EFG 500 mg comprimidos recubiertos con película (varios laboratorios) Compr. de 500 mg (Env. 10 y 42 U.). Compr. de 1 g (Env. 21, 60, 80 y 90 U.). C.R.

VALGANCICLOVIR

Indicaciones	Dosis
Prevención de la enfermedad por citomegalovirus tras trasplante de órgano sólido	Adultos: 900 mg/24 horas v.o., desde < 10 hasta 100 días postrasplante Pediatría: 7 mg/24 horas × superficie corporal (m^2) × aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m^2), v.o.

- VALCYTE 450 mg comprimidos recubiertos con película (Roche Farma, S.A.). Env. 60 compr. D.H.
- VALCYTE 50 mg/ml polvo para solución oral (Roche Farma, S.A.). Env. de 100 ml. U.H.
- VALGANCICLOVIR GENÉRICO 450 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Varios laboratorios). Env. 60 compr. D.H.

VEDOLIZUMAB

Indicaciones	Dosis
Enfermedad inflamatoria intestinal	5-6 mg/kg/dosis o 300 mg i.v. en las semanas 0, 2, 6 y cada 4-8 semanas a partir de entonces

- ENTYVIO 300 mg polvo para concentrado para solución para perfusión (Takeda Pharma A/S). Env. 1 vial.