

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Sumario

- | | |
|--|--|
| <p>PUESTA AL DÍA</p> <p>363 Tratamiento con infusión continua subcutánea de insulina en la edad pediátrica
R. Barrio, E. Colino</p> <p>ORIGINALES</p> <p>371 Gastroenteritis aguda en lactantes hospitalizados. Etiología y epidemiología
M.T. González López, P. Pernas Gómez, J.L. García Rodríguez, B. López Abel</p> <p>377 Prevención temprana de la patología psicosocial. Experiencia de 10 años
D. Cruz</p> <p>REVISIÓN</p> <p>381 Efecto de los factores dietéticos pre y perinatales sobre el neurodesarrollo
M. Castro-Gago, M.I. Novo-Rodríguez, J. Eirís-Puñal, C. Gómez-Lado</p> | <p>COMUNICACIONES BREVES</p> <p>403 Hipermelanosis nevoide lineal y espirilada
A. Jordán Jiménez, B. Blázquez Arrabal, E. Bayón Álvarez, C. Sánchez Herrera, E. Eusebio Murillo, J.M. Jiménez Bustos</p> <p>406 Mastocitosis cutánea de distribución unilateral en un niño
B. Blázquez Arrabal, MJ Hernández Bejarano, E. de Eusebio Murillo, A. Vergara Sánchez, I. Peregrín Abad, JM. Jiménez Bustos</p> <p>410 Trombocitosis esencial en la edad pediátrica
R. Buenache Espartosa, M.S. Maldonado Regalado, A. Muñoz Villa</p> <p>413 COMUNICACIONES VII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN EN NUTRICIÓN Y ALIMENTACIÓN EN PEDIATRÍA (SEINAP)</p> <p>427 CRÍTICA DE LIBROS</p> <p>428 NOTICIAS</p> |
|--|--|

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Septiembre - Octubre 2007

Volumen 63 - Número 5

DIRECTOR

Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Arturo Muñoz Villa

EDITORES PARA EL EXTRANJERO

A.E. Cedrato (Buenos Aires)
N. Cordeiro Ferreira (Lisboa)
J. Salazar de Sousa (Lisboa)
J.F. Sotos (Columbus)

CONSEJO DE REDACCIÓN

Milagros Alonso Blanco
Juan M Aparicio Meix
Julio Ardura Fernández
Josep Argemí Renom
Jesús Argente Oliver
Javier Arístegui Fernández
Raquel Barrio Castellanos
Emilio Blesa Sánchez
Josep Boix i Ochoa
Luis Boné Sandoval
Augusto Borderas Gaztambide
Juan Brines Solanes
Cristina Camarero Salces
Ramón Cañete Estrada
Antonio Carrascosa Lezcano
Enrique Casado de Frías
Juan Casado Flores
Manuel Castro Gago
Manuel Cobo Barroso
Joaquín Colomer Sala
Manuel Crespo Hernández
Manuel Cruz Hernández
Alfonso Delgado Rubio
Ángel Ferrández Longás
José Ferris Tortajada
Manuel Fontoira Suris
Jesús Fleta Zaragozano
José M^a Fraga Bermúdez
Alfredo García-Alix Pérez
José González Hachero

Javier González de Dios
Antonio Jurado Ortiz
Luis Madero López
Serafín Málaga Guerrero
Antonio Martínez Valverde
Federico Martinón Sánchez
José M^a Martinón Sánchez
Luis A Moreno Aznar
Manuel Moro Serrano
Manuel Nieto Barrera
Ángel Nogales Espert
José Luis Olivares López
Alfonso Olivé Pérez
José M^a Pérez-González
Juan Luis Pérez Navero
Jesús Pérez Rodríguez
Joaquín Plaza Montero
Manuel Pombo Arias
Antonio Queizán de la Fuente
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez
Mercedes Ruiz Moreno
Santiago Ruiz Company
Francisco J Ruza Tarrío
Valentín Salazar Villalobos
Pablo Sanjurjo Crespo
Antonio Sarriá Chueca
Juan Antonio Tovar Larrucea
Adolfo Valls i Soler
José Antonio Velasco Collazo
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

CONSEJO EDITORIAL

Presidente

José Peña Guitián

Vocales

Ángel Ballabriga Aguado
Alfredo Blanco Quirós
Emilio Borrajo Guadarrama
Manuel Bueno Sánchez
Cipriano Canosa Martínez
Juan José Cardesa García
Eduardo Domenech Martínez
Miguel García Fuentes
Manuel Hernández Rodríguez
Rafael Jiménez González
Juan Antonio Molina Font
Manuel Moya Benavent
José Quero Jiménez
Juan Rodríguez Soriano
Armando Romanos Lezcano
Rafael Tojo Sierra
Alberto Valls Sánchez de la Puerta
Ignacio Villa Elízaga

© 2007 ERGON

Arboleda, 1. 28221 Majadahonda
<http://www.ergon.es>

Soporte Válido: 111-R-CM
ISSN 0034-947X
Depósito Legal Z. 27-1958
Impreso en España

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

Periodicidad

6 números al año

Suscripción anual

Profesionales 66,95 €; Instituciones: 111,24 €; Extranjero 121,54 €;
MIR y estudiantes 56,65 €.

Suscripciones

ERGON. Tel. 91 636 29 37. Fax 91 636 29 31. suscripciones@ergon.es

Correspondencia Científica

ERGON. Revista Española de Pediatría.
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

Sumario

PUESTA AL DÍA

- 363 **Tratamiento con infusión continua subcutánea de insulina en la edad pediátrica**
R. Barrio, E. Colino

ORIGINALES

- 371 **Gastroenteritis aguda en lactantes hospitalizados. Etiología y epidemiología**
M.T. González López, P. Pernas Gómez, J.L. García Rodríguez, B. López Abel
- 377 **Prevención temprana de la patología psicosocial. Experiencia de 10 años**
D. Cruz

REVISIÓN

- 381 **Efecto de los factores dietéticos pre y perinatales sobre el neurodesarrollo**
M. Castro-Gago, M.I. Novo-Rodríguez, J. Eirís-Puñal, C. Gómez-Lado

COMUNICACIONES BREVES

- 403 **Hipermelanosis nevoide lineal y espirilada**
A. Jordán Jiménez, B. Blázquez Arrabal, E. Bayón Álvarez, C. Sánchez Herrera, E. Eusebio Murillo, J.M. Jiménez Bustos
- 406 **Mastocitosis cutánea de distribución unilateral en un niño**
B. Blázquez Arrabal, MJ Hernández Bejarano, E. de Eusebio Murillo, A. Vergara Sánchez, I. Peregrín Abad, JM. Jiménez Bustos
- 410 **Trombocitosis esencial en la edad pediátrica**
R. Buenache Espartosa, M.S. Maldonado Regalado, A. Muñoz Villa

- 413 **COMUNICACIONES VII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN EN NUTRICIÓN Y ALIMENTACIÓN EN PEDIATRÍA (SEINAP)**

- 427 **CRÍTICA DE LIBROS**

- 428 **NOTICIAS**

Contents

UP-DATING

- 363 **Treatment with continuous subcutaneous infusion of insulin in pediatric age**
R. Barrio, E. Colino

ORIGINALS

- 371 **Acute gastroenteritis in hospitalized infants. Etiology and epidemiology**
M.T. González López, P. Pernas Gómez, J.L. García Rodríguez, B. López Abel
- 377 **Early prevention of psychosocial pathology. 10-year experience**
D. Cruz

REVIEW

- 381 **Effect of pre- and perinatal dietary factors on neurodevelopment**
M. Castro-Gago, M.I. Novo-Rodríguez, J. Eirís-Puñal, C. Gómez-Lado

SHORT COMMUNICATIONS

- 403 **Linear and whorled nevoid hypermelanosis**
A. Jordán Jiménez, B. Blázquez Arrabal, E. Bayón Álvarez, C. Sánchez Herrera, E. Eusebio Murillo, J.M. Jiménez Bustos
- 406 **Unilateral cutaneous mastocytosis in a boy**
B. Blázquez Arrabal, MJ Hernández Bejarano, E. de Eusebio Murillo, A. Vergara Sánchez, I. Peregrín Abad, JM. Jiménez Bustos
- 410 **Essential thrombocytosis in the pediatric age**
R. Buenache Espartosa, M.S. Maldonado Regalado, A. Muñoz Villa

- 413 **COMMUNICATIONS IN THE VII CONGRESS OF THE SPANISH SOCIETY OF RESEARCH IN NUTRITION AND FOOD IN PEDIATRICS (SEINAP)**

- 427 **BOOKS**

- 428 **NEWS**

Tratamiento con infusión continua subcutánea de insulina en la edad pediátrica

R. Barrio, E. Colino

Unidad de Diabetes Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

El objetivo del tratamiento de la diabetes tipo 1, también durante la edad pediátrica, es conseguir un control glucémico lo más próximo a la normalidad posible, ya que los niveles elevados de HbA1c se asocian a un incremento del riesgo de las complicaciones micro y macrovasculares.

La infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) es el método más fisiológico de administrar insulina, ya que con ella podemos simular el patrón normal de secreción de insulina a lo largo de las 24 horas y, además, podemos superponer la administración de bolus preingesta. Este tipo de terapia nos permite una mayor flexibilidad con mejoría de la calidad de vida.

Aunque la experiencia con este tipo de terapia ha tenido éxito en la edad adulta, la experiencia en la edad pediátrica es limitada. Todavía se están debatiendo las ventajas de este tipo de terapia sobre el tratamiento con múltiples dosis de insulina sobre la reducción de la HbA1c, del riesgo de hipoglucemias graves y de cetoacidosis. La mayoría de los estudios realizados en estas edades son observacionales.

En la actualidad contamos con un Consenso de las Sociedades de Endocrinología Pediátricas Americana y Europea y de la Sociedad Internacional de Diabetes del Niño y del Adolescente sobre este tipo de terapia en la edad pediátrica. En él se dice que este tipo de terapia puede ser apropiada para cualquier edad siempre que tenga el paciente el soporte del personal apropiado. Se necesita contar con un equipo diabetológico pediátrico experto en esta modalidad de tratamiento, una educación adecuada, realizar la monitorización frecuente de glucemia, controlar la ingesta y el ejercicio y poder mantener el contacto con la Unidad de Dia-

betes Pediátrica las 24 horas del día. Antes de instaurar este tipo de terapia los pacientes y su familia tienen que tener unas expectativas realistas.

Palabras Clave: Diabetes tipo 1; ICSI; Bomba de insulina; Niños; Adolescentes.

ABSTRACT

Children and adolescents with type 1 diabetes continue to be faced with the challenge of maintain blood glucose levels in the near-normal range. High HbA1c levels are associated with higher risk of long-term microvascular and macrovascular complications.

Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) is the most physiologic method of insulin delivery currently available. The advantages of CSII include close simulation of the normal pattern of insulin secretion, with continuous 24-hour adjustable basal delivery of insulin plus superimposed prandial boluses. CSII allows more flexibility and may improve quality of life.

Although insulin pump therapy has been successful in adults, its use has been limited in pediatric age. The safety and efficacy of the CSII in children has been the subject of intense interest over the past 5-6 years. It is debate as to whether CSII has advantages over MDI in terms of a reduction in HbA1c levels, severe hypoglycemic episodes and diabetic ketoacidosis events. There are very few published long-term studies on pump use in children and adolescents, and almost all of those are observational studies. They showed that CSII is safe and well tolerated in pediatric age.

Nowadays, we have a consensus statement from ESPE, LWPES an ISPAD Societies about insulin pump therapy in the pediatric age-group. They said that based on the available evidence and the experience, CSII therapy may be appropriate for children and youth of all age provided that appropriate support personnel are available. On need a pediatric diabetes team, proper careful education, frequent blood glucose monitoring, attention to diet and exercise,

Correspondencia: Raquel Barrio. Unidad de Diabetes Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

e.mail: rbarrio.hrc@salud.madrid.org

Recibido: Junio 2007

REV ESP PEDIATR 2007;63(5):363-370

and the maintenance of communication with the diabetes team. The benefits and realistic expectations of CSII should be thoroughly examined before starting this therapy.

Key Words: Type 1 diabetes; CSII; Insulin pump; Children; Adolescents.

En los últimos 10 años ha habido un incremento en la incidencia de diabetes tipo 1 (DM1) en la edad pediátrica, sobre todo por debajo de los 10 años⁽¹⁾. El tratamiento de estos niños es complejo y constituye un reto tanto para los padres como para los equipos diabetológicos pediátricos. Varios factores influyen en la dificultad de manejar la diabetes en los niños muy pequeños como es la absorción impredecible de la insulina, los patrones erráticos de alimentación y de actividad, la sensibilidad incrementada a la insulina y el miedo familiar a la hipoglucemia. La inestabilidad glucémica puede tener efectos adversos a corto y largo plazos.

El objetivo del tratamiento de la DM1 en el niño y el adolescente incluye el conseguir unas glucemias próximas a la normalidad, minimizar el riesgo de hipoglucemia, obtener una buena calidad de vida y prevenir o retrasar la aparición de las complicaciones micro y macrovasculares.

El método más habitual para proporcionar insulina a estos pacientes es la inyección diaria de múltiples dosis de insulina (MDI) combinando insulina rápida y retardada. Otra modalidad terapéutica es la infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) que utiliza sólo insulina rápida.

Antes del DCCT el obstáculo más importante para utilizar las bombas de insulina era la ausencia de certeza sobre los beneficios a largo plazo del tratamiento intensivo. Los resultados del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)⁽²⁾ y del *DCCT-EDIC Study Group*⁽³⁾ vinieron a corroborar la eficacia del tratamiento intensivo. Ambos estudios han demostrado claramente la importancia de mantener un control glucémico cercano a la normalidad para evitar o retrasar la aparición de las complicaciones microvasculares de la DM1. Hay que señalar que incluso pequeñas mejorías en la HbA1c tienen repercusión, a largo plazo, en la aparición y progresión de las complicaciones crónicas en cualquier edad. Estos resultados hicieron que se redescubriera el tratamiento con ISCI. La ampliación de su utilización precisa de datos sobre la seguridad y eficacia en todas las edades.

En la última década, a pesar de unos objetivos de control glucémico más estrictos y de la utilización de análogos de insulina de acción rápida y retardada, no se han obtenido, en la edad pediátrica a nivel internacional, un mejor grado de control metabólico. El estudio de Hvidore⁽⁴⁾, que incluye pacientes de 21 centros pediátricos en Europa, Asia y Norteamérica, evidencia un nivel medio de HbA1c

del 8,6%, muy superior al propugnado como deseable. Esto llevó a plantearse la necesidad de utilizar nuevas alternativas terapéuticas que facilitasen el cumplimiento del tratamiento intensivo.

Junto al efecto positivo de mantener unos niveles adecuados de HbA1c, como exponente del nivel medio de glucemia de los 2-3 meses previos, se da una gran importancia a conseguir disminuir la variabilidad glucémica a lo largo del día ya que esta parece jugar un papel clave en la génesis y evolución de las complicaciones crónicas de la DM^(5,6). El tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina, que proporciona un aporte más fisiológico de insulina, puede facilitar la consecución de una menor variabilidad glucémica.

El tratamiento con ISCI es actualmente la vía más fisiológica para reemplazar tanto el componente basal de la secreción de insulina, al poderla ajustar a los diferentes requerimientos fisiológicos existentes a lo largo del día, como los picos de secreción insulínica en respuesta a los alimentos conseguidos mediante la administración de "bolus" antes de cada ingesta.

Este tipo de tratamiento se introdujo a finales de los años 70 del siglo pasado⁽⁷⁾, en esa época los niños y adolescentes eran tratados con una o dos dosis de insulina NPH y regular ajustadas según glucosuria. El mayor incremento en la utilización de bombas de insulina se ha producido en los últimos 5-6 años, debido a los avances técnicos. Este incremento ha sido más llamativo en la edad pediátrica⁽⁸⁾. Las bombas actuales son más seguras y fáciles de utilizar, más pequeñas, tienen diferentes alarmas, posibilidades de programar distintas basales que pueden ajustarse con incrementos muy pequeños, diferentes tipos de bolus y un software que ayuda a programar los bolus preingesta y correctores, así como la posibilidad de transmitir la glucosa capilar a la bomba sin necesidad de cables. También ha jugado un papel importante en su difusión la mejoría en los conocimientos de este tipo de terapia por parte de las unidades de diabetes pediátrica. Bien es verdad que todavía faltan datos sobre eficacia, seguridad, impacto psicológico y otros aspectos en el uso de bombas de insulina en el niño y en el adolescente.

Ningún tipo de tratamiento será perfecto hasta que no haya un *feed-back* en el control de la liberación de la insulina. En la actualidad, además de contar cada vez con mejores bombas, están disponibles los medidores continuos de glucosa intersticial a tiempo real, lo que ha supuesto un avance importante. Ello ha permitido mejorar el ajuste de las basales nocturnas así como comprender las excursiones postprandiales y ajustar los bolus preingesta.

El uso de monitorización de glucemias capilares lleva 25 años, sin embargo la monitorización continua de glucosa está en sus inicios. En EE.UU., desde hace 4 años, se han coordinado cinco centros de diabetes pediátrica para la va-

TABLA 1. Resultados de los estudios no aleatorizados de paso de múltiples dosis de insulina (MDI) a ISCI en la edad pediátrica (adaptada de Tamborlane)⁽⁴²⁾

Autor (referencia)	n	Edad (años)	HbA1c %	Hipoglucemia	IMC-z
Ahern y cols. ⁽³⁶⁾	161	1-18	7,8 a 7,1	Disminución	Sin cambios
Maniatis y cols. ⁽²⁷⁾	56	7-23	8,5 a 8,2	Disminución	Sin cambios
Plotnick y cols. ⁽²¹⁾	95	4-18	8,1 a 7,7	Disminución	Sin cambios
Sulli y cols. ⁽²⁴⁾	40	4-25	9,5 a 8,8	Disminución	Sin cambios
Willi y cols. ⁽²⁰⁾	51	5-17	8,4 a 7,9	Disminución	Sin cambios
Mack-Fogg y cols. ⁽³⁵⁾	70	2-12	7,8 a 7,3	Disminución	Ligero >
Weinzimer y cols. ⁽¹⁸⁾	65	1-6	7,4 a 6,8	Disminución	Ligera <

IMCz: Z store del índice de masa corporal.

loración de la utilización de la monitorización continua de la glucosa en la edad pediátrica (*DirectNet: Diabetes Research in Children Network*). Los sistemas de monitorización continua todavía adolecen de problemas de precisión que han ido mejorando en las últimas generaciones tanto del CGMs Gold, del Cygnus GlucoWatch G2Biographer como del Abbott Diabetes Navigator. También desde hace poco tiempo contamos con la combinación de una bomba de insulina (Paradigm Real Time de Medtronic MiniMed) junto a un sensor continuo a tiempo real.

Para conseguir que el tratamiento con ISCI sea eficaz, las personas con diabetes, sus familias y los componentes del equipo diabetológico necesitan aprender cómo usar la tecnología y el aporte insulínico de manera eficaz, así como contar con programas bien estructurados de educación diabetológica específicos para el tratamiento con ISCI. Para el ajuste de la insulina se precisa la determinación frecuente de la glucemia, bien capilar o la monitorización continua de glucosa intersticial, la cuantificación del contenido en hidratos de carbono de los alimentos y la valoración del ejercicio. El poder contar con bombas con memoria que acumulan los datos de meses anteriores y los programas para descargar dicha información nos permiten ayudar a identificar las posibles causas del mal control metabólico en cada paciente.

Recientemente, en el número de junio del *Diabetes Care*⁽⁹⁾ (órgano oficial de la Asociación Americana de Diabetes [ADA]), se ha publicado un consenso entre la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Americana (LWPES), Sociedad de Endocrinología Pediátrica Europea (ESPE) y la Sociedad Internacional para la Diabetes del Niño y del Adolescente (ISPAD) sobre el tratamiento con bombas de insulina en la edad pediátrica. En él hacen una revisión crítica de la experiencia de este tipo de tratamiento en la edad pediátrica y dan normas para su implementación. Apuntan a que la mayoría de los estudios realizados con este tipo de terapia en la edad pediátrica son observacionales y ha sido en estos en los que ha evidenciado una disminución de la HbA1c y del riesgo de hipoglucemia, aspectos no confir-

mados en la mayoría de los estudios aleatorizados, que son escasos.

El grupo de expertos considera que este tipo de terapia puede ser apropiada en cualquier edad de la infancia y adolescencia siempre que haya un soporte personal disponible. Este tipo de tratamiento puede llevar a una mejoría del control metabólico y de la calidad de vida y no incrementa, y posiblemente puede disminuir, los riesgos del tratamiento con MDI.

EXPERIENCIA CON ICSI EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Los primeros estudios de tratamiento con ISCI se llevaron a cabo en 1978-1979; estos fueron realizados en un número muy reducido de pacientes con DM1 y demostraron que este tipo de terapéutica era viable. En los años 80 la experiencia en adultos y adolescentes demostró que era una terapéutica bien tolerada y que permitía disminuir la HbA1c, el número de hipoglucemias y mejoraba la calidad de vida de los mismos. Pero no fue hasta el final de los años 90 cuando comenzó a utilizarse con mayor frecuencia en los adolescentes. En la actualidad hay un incremento en la demanda de este tipo de tratamiento, especialmente en EE.UU., donde hay más de 35.000 pacientes menores de 21 años que la llevan⁽¹⁰⁾.

Cuando se quiere considerar los beneficios y los riesgos de la ISCI en la edad pediátrica hay que desechar la mayoría de los estudios anteriores al año 2000 debido a los cambios tan importantes que han tenido lugar en el tratamiento de la DM1 en los últimos años. La mayoría de los estudios con ISCI en la edad pediátrica son estudios no aleatorizados (Tabla 1) (unos prospectivos y otros retrospectivos, actuando con frecuencia los pacientes como sus propios controles) que analizan las modificaciones en los niveles de HbA1c, la frecuencia de hipoglucemias y los cambios en el IMC, en general, cuando se pasa de tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) a ISCI. Estos estudios deben ser interpretados con precaución.

En estos estudios se han valorado 1.000 niños tratados con ISCI y, en general, se encuentra que este tipo de terapia

TABLA 2. Resultados de los estudios aleatorizados comparando ISCI y MDI en pacientes pediátricos con DM1 (modificado de Tamborlane)⁽⁴²⁾

Autor (referencia)	n	Edad (años)	HbA1c (ISCI vs MDI) (%)
Dolye y cols. ⁽¹⁴⁾	32	12-21	7,2 vs 8,1*
Weintrob y cols. ⁽¹¹⁾	23	9-14	8,0 vs 8,1
Fox y cols. ⁽²⁵⁾	26	1-6	7,2 vs 7,5
DiMeglio y cols. ⁽¹²⁾	37	< 5	8,5 vs 8,7
Wilson y cols. ⁽¹³⁾	19	1-6	8,0 vs 7,9

**p* = 0,05.

es capaz de conseguir una HbA1c < 8%, con una disminución media de la misma de 0,5% y con reducción del riesgo de hipoglucemia grave sin causar excesiva ganancia de peso comparado con el tratamiento MDI.

Diferencias menos consistentes se han obtenido en estudios aleatorizados comparando tratamiento con ISCI y MDI en los niveles de HbA1c y número de hipoglucemias, especialmente en los niños más pequeños. Bien es verdad que han sido pocos estudios y en un número pequeño de pacientes y con corta duración⁽¹¹⁻¹⁴⁾ (Tabla 2). Pero, a pesar de que no se encuentre en la mayoría de los estudios aleatorizados cambio en el control metabólico, las preferencias por parte de los pacientes y la familia se inclinan hacia mantener el tratamiento con ISCI.

VALORACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ICSI

El control metabólico

Intentar la mejoría del control metabólico es la indicación más aceptada del tratamiento con ISCI. El metanálisis de 12 estudios aleatorizados controlados en pacientes de todas las edades realizado por Pickup⁽¹⁵⁾ encontró una pequeña pero significativa mejoría de la HbA1c y de las hipoglucemias en el grupo con ISCI. Al tiempo había un 14% de disminución de las necesidades de insulina, lo que sugiere que la mejoría se debe a una mejor acción de la insulina por esta vía. También en el metanálisis de Weissberg⁽¹⁶⁾ sobre el tratamiento con ISCI en 1.547 sujetos de todas las edades que incluye estudios aleatorizados y no aleatorizados y encuentra que el tratamiento con ISCI lleva a una mejoría en el control de la DM, sobre todo cuando esta se utiliza en periodos superiores a 1 año y se acompaña también de una disminución en las necesidades de insulina.

El grupo de Yale, que controla en la actualidad, más de 600 niños y jóvenes en tratamiento con ICSI⁽¹⁷⁾, tiene una HbA1c media de 7,2% en el grupo global de pacientes. En uno de sus estudios consiguieron una disminución de la HbA1c de 7,8 a 7,1%, con un 35% de reducción de las hipoglucemias graves al pasar del tratamiento con MDI a

ICSI en todos los grupos de edad. En análisis posteriores vieron que esta mejoría se mantenía a los 4 años en los menores de 7 años (Tabla 1). Aunque uno de las dudas que más han persistido es la utilización de la ISCI en los niños más pequeños, estudios recientes han evidenciado una muy buena aceptación en este grupo de edad^(18,19).

Los resultados de la mayoría de los estudios pediátricos no aleatorizados en niños entre 1 y 18 años han mostrado una mejoría significativa en la HbA1c cuando se comparó el tratamiento con ISCI con el pre ICSI⁽²⁰⁻²⁴⁾. En la experiencia de Fisher⁽¹⁰⁾, la HbA1c media conseguida en 449 niños tratados con ISCI fue del 7,8%, más baja que del grupo de 749 niños tratados con un régimen de 3 dosis, que fue del 8,4% y la conseguida en 416 niños en tratamiento con MDI en régimen basal-bolus que fue del 8,5%.

Sin embargo, sólo uno de 5 estudios aleatorizados mostró disminución de la HbA1c o del riesgo de hipoglucemia^(11-13,25). Así, mientras Weintrob⁽¹¹⁾, Wilson⁽¹³⁾ y DiMeglio⁽¹²⁾ no evidencian diferencias significativas en el nivel de HbA1c, Doyle y cols.⁽¹⁴⁾ encuentran mejoría de la HbA1c en el grupo con ISCI a las 16 semanas, evidenciando al tiempo que el 50% de los pacientes con ISCI consiguen una HbA1c < 7% y sólo lo consiguen el 12,5% del grupo de MDI.

En todos estos estudios, la monitorización frecuente de la glucemia ha sido el criterio de selección constante junto a la capacidad de valorar la cantidad de los hidratos de carbono, la supervisión por un adulto y la cooperación con el equipo diabetológico.

Otro aspecto al que en la actualidad se la da mucha importancia es a la variabilidad glucémica. El estudio de Jaha y cols.⁽²⁶⁾ en niños preescolares que pasan de 2 dosis de NPH a ISCI (monitorizándoles con CGMs antes, a los 3 y 6 meses) evidencia una disminución de un 22% en la variabilidad glucémica junto a una disminución del 13% en la HbA1c (8,8 vs 7,5%) y una disminución en la duración y número de episodios hipoglucémicos.

El riesgo de hipoglucemia

Los estudios no aleatorizados en la edad pediátrica^(20-22,27,28), en general, muestran una disminución del riesgo de hipoglucemia grave y al tiempo se evidencia una mejoría de la HbA1c. Es importante señalar, y será mencionado en un apartado posterior, que esta disminución de las hipoglucemias también ha sido observada en el grupo de niños pre-escolares. La mayoría de los estudios aleatorizados comparando ISCI vs MDI tienen pocos pacientes y son de corta duración para valorar el riesgo de hipoglucemia grave.

Calidad de vida

Hay pocos estudios aleatorizados en niños pequeños en los que se evalúen el QOL (*Quality of Life*) o la satisfacción

parental. Wilson⁽¹³⁾ demostró una mejoría en el QOL en el grupo de pacientes tratados con ISCI pre y post-bomba pero no encontró diferencias entre el grupo tratado con MDI vs ISCI al final del estudio. Fox⁽²⁵⁾ reportó un incremento del estrés en las madres de los niños y una mejoría en los padres en el grupo con ISCI. Al finalizar estos estudios, lo mismo que en el estudio de Dimeglio⁽¹²⁾ (que no midió la QOL), la satisfacción parental fue alta y quisieron seguir con el tratamiento con ISCI. En general, los estudios no aleatorizados sugieren una mejoría en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares⁽²⁹⁾. Jaha⁽²⁶⁾ valoró el efecto de la ISCI en preescolares sobre la ansiedad de los padres y para ello utilizó el *Parental Stress Index* (PSI), no encontrando cambios significativos al pasar de MDI a ISCI.

Cetoacidosis diabética

En general, no hay ningún estudio ni aleatorizado ni no aleatorizado en el que aumente el número de episodios de cetoacidosis. Hanas⁽³⁰⁾ refiere que los episodios de CAD, si ocurren, lo hacen durante el primer año de terapia con ISCI, y que el número de episodios disminuye con la experiencia del equipo diabetológico.

Steindel⁽³¹⁾ evidenció, en un grupo de adolescentes con episodios recurrentes de CAD que, tras instaurar el tratamiento con ISCI, disminuyeron el número de episodios de CAD y las visitas al Servicio de Urgencias.

Olvidos en las inyecciones de insulina

Aunque la ISCI facilita administrar la dosis de insulina, se han publicado los olvidos de bolus preingesta como causa principal de mal control en pacientes tratados con IC-SI⁽³²⁾. Burdick, en su estudio, constató que el olvido de 2 bolus a la semana incrementa la HbA1c en un 0,5%. Estos olvidos, en contraste con lo que ocurre en el tratamiento con MDI, pueden ser descubiertos ya que el histórico de la bomba permite a los padres y a los clínicos monitorizar el cumplimiento de la dosis de insulina y comprobar la administración de los bolus.

Predictores de éxito del tratamiento con ISCI

Entre los predictores de buena respuesta al tratamiento está la mayor frecuencia de monitorización glucémica⁽²¹⁾ y la colaboración parental. Word y cols.⁽³³⁾ ven que los pacientes que abandonaron el tratamiento con bomba eran los que peor cumplían y estos no obtuvieron un beneficio comparable a los que continuaron con ISCI. Durante un periodo de seguimiento medio de 3,8 años, más del 80% de sus pacientes continuaban con el tratamiento con bomba y mantenían el nivel de HbA1c. Nabhan⁽³⁴⁾ encuentra como factores predictores de éxito la menor edad y el uso de un mayor número de basales.

Hay que puntualizar que, en general, los niños a los que se les implanta un tratamiento con ISCI suelen pertenecer a

familias con un alto grado de motivación y colaboración y pueden no representar a la población general de pacientes pediátricos con diabetes.

TRATAMIENTO CON ISCI EN EL NIÑO MENOR DE 6 AÑOS

El tratamiento de la DM1 en los niños más pequeños supone retos específicos relacionados con las diferencias fisiológicas y del desarrollo. Estas edades se caracterizan por una alta sensibilidad a la insulina, patrones de ingesta impredecibles, gran variabilidad en el ejercicio, gran vulnerabilidad ante la hipoglucemia, menor capacidad para avisar de las mismas y mayor repercusión de las hipoglucemias sobre las capacidades cognitivas.

El tratamiento con ISCI aporta la insulina de una manera más fisiológica que el tratamiento con MDI. El gran depósito subcutáneo de insulina de acción prolongada, junto a la variabilidad en la farmacocinética y farmacodinámica de la insulina, así como la variabilidad en la actividad física en estos pacientes, puede asociarse con mayor riesgo de hipoglucemias nocturnas en el tratamiento con MDI. En el tratamiento con ISCI, la posibilidad de programar tasas basales muy bajas y variables en los distintos tramos horarios minimiza el riesgo de hipoglucemia nocturna. Además, la posibilidad de dar el bolus para cubrir la ingesta fraccionada en pre, intra y postingesta da una mayor seguridad en los niños malos comedores. También la ISCI facilita el aporte de bolus correctores muy pequeños para corregir la hiperglucemia, lo que ayuda a obtener un mejor control. Pero quizá es la mejoría en la calidad de vida la ventaja más importante del tratamiento con ISCI en estas edades, dando flexibilidad a la vida de estas familias, ya que las comidas se pueden adecuar a los horarios familiares, se pueden poner suplementos sin necesidad de nuevos pinchazos y pinchar al niño una vez cada 2 a 3 días para el cambio del catéter.

Hay pocos estudios realizados en niños muy pequeños tratados con ISCI, la mayoría son no aleatorizados, retrospectivos, pareados comparados. La primera referencia de este tipo de tratamiento en estas edades fue de Bougneres en 1984 con buenos resultados. En los últimos 2 años hay series pequeñas^(22,28) de tratamiento con ISCI durante 12 meses que refieren una reducción en la HbA1c, en la frecuencia de hipoglucemias graves⁽²²⁾ y una mejoría de la calidad de vida y del grado de satisfacción⁽²⁸⁾. Mac-Fogg⁽³⁵⁾ evidencia, además, una disminución de las excursiones glucémicas. El estudio de Tubiana-Rufi y cols.⁽¹⁹⁾ muestra que los análogos de insulina de acción rápida fueron tan eficaces como la insulina regular en los niños muy pequeños que utilizaban ISCI.

La serie más larga de lactantes y preescolares tratados con ISCI es la de Yale. Ahern⁽³⁶⁾ reportó inicialmente que, en 26 niños preescolares de 1 a 6 años tratados con ISCI, la

HbA1c bajó de 7,1 a 6,5% a los 12 meses y que esta mejoría se sostuvo a los 32 meses. Constataron una reducción de la hipoglucemia en un 50% sin modificación del IMC. En esta serie ampliada a 65 niños menores de 7 años demostraron la persistencia de la mejoría de la HbA1c 4 años después de iniciada la nueva terapia.

Los primeros estudios aleatorizados en este grupo de edad demuestran que el tratamiento con ISCI no es significativamente superior a las MDI^(12,13,25) en la HbA1c ni en las hipoglucemias graves. A pesar de ello, en general, las familias eligen mantener este tipo de terapia.

Neonatos y lactantes

En los últimos años, cuando los equipos diabetológicos han ido teniendo más experiencia con este tipo de tratamiento, la edad de iniciación del tratamiento con ISCI se ha ido adelantando. En la actualidad, una buena indicación de la terapia con ISCI es la diabetes neonatal o DM post-pancreatectomía secundaria al tratamiento del hiperinsulinismo congénito. Es un tipo de tratamiento seguro y eficaz, se puede adaptar a la alimentación enteral continua o intravenosa y aportar cantidades muy pequeñas de insulina lo que es difícil con MDI. Las distintas experiencias con ISCI en este grupo de edad⁽³⁷⁻³⁹⁾ han conseguido un aceptable nivel medio de glucemia sin excesivas hipos ni hiperglucemias.

Calidad de vida en los niños pequeños

El tratamiento de la DM en el niño pequeño plantea un estrés importante, sobre todo a las madres que son las que suelen responsabilizarse en mayor medida. Estas tienen sobre todo miedo a las hipoglucemias principalmente durante el sueño. El estrés materno puede incidir en el desarrollo psicológico y social de los niños. También tienen dificultades en encontrar cuidadores que quieran responsabilizarse lo que aumenta el estrés de las madres y pueden llevarlas a la depresión⁽⁴⁰⁾. El uso de ISCI ha permitido mejorar todos estos aspectos aunque no es un tipo de tratamiento para todos los niños ni para todas las familias.

Recientemente el grupo de la Sociedad de Pediatría Americana (Lawson-Wilkins Drug and Therapeutics Committee)⁽⁴¹⁾ en su posicionamiento respecto al tratamiento con ISCI en el niño muy pequeño recomienda:

1. Que todos los niños con diabetes, sea cual sea su edad, puedan ser considerados como candidatos potenciales para el tratamiento con bomba de insulina.
2. La decisión de su utilización debe recaer en su pediatra-diabetólogo y sus padres o cuidadores legales y no en terceras personas.
3. Hay que hacer un esfuerzo para que las expectativas sobre este tipo de tratamiento de los padres sean realistas, aportándoles el conocimiento de todo lo que se requiere para un buen manejo. De hecho se requiere la realización de 6 a 9 glucemias capilares al día, tener una aten-

ción escrupulosa sobre la cuantificación de los hidratos de carbono de cada ingesta y una vigilancia estrecha del sistema de infusión.

4. Los criterios para elegir este tipo de terapia en esta edad deben incluir tener padres motivados, con buena colaboración con el equipo diabetológico y una buena formación en diabetes. En algunos casos esta puede ser una modalidad terapéutica de prueba.
5. Se precisan investigaciones sobre las consecuencias a corto y largo plazo del tratamiento con bombas en el niño pequeño sobre el control metabólico, complicaciones crónicas, desarrollo psicosocial, estado nutricional, desarrollo cognitivo y estrés familiar.

Podemos concluir que, con los datos de que se dispone, el tratamiento con bombas de infusión continua de insulina es seguro y eficaz en este grupo de edad, siempre teniendo en cuenta lo importante de una explicación correcta y esperanzadora de los beneficios a obtener, pero también realista en cuanto a las necesidades de una fuerte implicación por parte de los padres y de su equipo sanitario con el fin último de que el niño con diabetes tenga una infancia y una adolescencia feliz con un desarrollo armónico.

BOMBAS DE INSULINA ASOCIADAS A LOS SENSORES DE GLUCOSA EN NIÑOS CON DM1

En el tratamiento con ISCI se precisa la realización de una monitorización glucémica frecuente para ajustar basales y bolus. Junto a ello es necesario cuantificar de manera adecuada los hidratos de carbono (HC) de los alimentos para ajustar la dosis de insulina preprandial y así evitar la hiperglucemia postingesta. Las nuevas tecnologías, como la monitorización continua de la glucosa y el cálculo por la bomba de los bolus preprandiales basados en el índice de sensibilidad y en la ratio insulina/HC facilitan la tarea de ajustar la dosis de insulina. Por ello, el poder contar con bombas que lleven asociadas un sistema de monitorización continua puede facilitar el tratamiento y mejorar los resultados.

El objetivo del circuito de asa cerrada es desarrollar un sistema autónomo de liberación de insulina unido a un sistema de monitorización continua de glucosa para remedar la actividad de la célula β y ser capaz de mantener un nivel normal de glucosa y liberar al paciente de la necesidad de los cálculos constantes sobre la dosis diaria de insulina y del cálculo de los HC. El circuito cerrado protegerá a los pacientes de las excursiones glucémicas, evitando las hipoglucemias graves y mejorando el control metabólico. Junto a ello reducirá el miedo a las hipoglucemias y se mejorará la calidad de vida de los pacientes.

Se precisa poder utilizar algoritmos para hacer una bomba inteligente. Por ahora, la precisión de las medidas de glucosa intersticial y los algoritmos no son suficientemente precisos para permitir cerrar el asa. En la actualidad la bomba con sensor a tiempo real puede ayudar mucho al control y

puede cambiar la manera como los pacientes con DM1 manejan sus vidas incluso antes de que el páncreas artificial sea una realidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 355: 873-6.
2. The DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125: 177-88.
3. DCCT/EDIC, Study Group. The effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287: 2563-9.
4. Danne T, Mortensen HB, Hougaard P et al. For the Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycaemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidore Study Group. *Diabetes Care* 2001; 24: 1342-7.
5. Kovatchev BP, Otto E, Cox D, Gonder-Frederick L and Clarke W. Evaluation of a New Measure of Blood Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2433-8.
6. Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold Standard of glycemic control? *J Diabetes Complications* 2005; 19: 178-81.
7. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycemia. *Br Med* 1978; 1: 6107: 204-7.
8. Heidtmann B. Insulinpumptherapie bei Kindern und Jugendlichen. *Therapieforum Diabetes* 2005; 4: 24-7.
9. Phillip M, Battelino T, Rodríguez H, Danne T, Kaufman F, for the Consensus forum participants. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group. Consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1653-62.
10. Fisher LK. The selection of children and adolescents for treatment with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Pediatric Diabetes* 2006; 7(Suppl 4): 11-4.
11. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 2003; 112: 559-64.
12. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr* 2004; 145: 280-4.
13. Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin-pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 15-9.
14. Doyle (Boland) EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004; 27: 1554-8.
15. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared to intensive insulin injection therapy in type 1 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 705-11.
16. Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079-87.
17. Tamborlane WV, Sises KA, Steffen AT, Weinzimer SA. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children with type 1 diabetes. *Diabetes Res and Clin Pract* 2006; 74: S112-5.
18. Weinzimer SA, Ahern JH, Doyle EA et al. Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes mellitus: a follow-up report. *Pediatrics* 2004; 114(6): 1601-5.
19. Tubiana-Rufi N, Coutant R, Bloch J et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children. A randomized cross-over study. *Horm Res* 2004; 62: 265-71.
20. Willi SM, Planton J, Egede L, Schwarz S. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003; 143: 796-801.
21. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1142-6.
22. Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002; 141: 490-5.
23. Berhe T, Postellon D, Wilson B, Stone R. Feasibility and safety of insulin pump therapy in children aged 2 to 7 years with type 1 diabetes: a retrospective study. *Pediatrics* 2006; 117(6): 2132-7.
24. Sulli N, Shahaj B. Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with diabetes mellitus: decreases HbA1c with low risk of hypoglycemia. *J Pediatr Endocrinol* 2003; 16: 393-9.
25. Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N. A randomized controlled trial of insulin therapy in young children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28: 1277-81.
26. Jaha GS, Karaviti LP, Anderson B, Smith O, Donalson S, McGirk T, Haymond MW. Insulin pump therapy in Preschool children with type 1 diabetes mellitus improves glycemic control and decreases glucose excursions and the risk of hypoglycaemia. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2005; 7(6): 876-84.
27. Maniatis AK, Klingensmith GJ, Sloveer RH, Mowry CJ, Chase HP. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: an option for routine diabetes care. *Pediatrics* 2001; 107: 351-6.
28. Shehaden N, Battelino T, Galatzer A et al. Insulin pump therapy for 1-6 year old children with type 1 diabetes. *Isr Med Assoc J* 2004; 6: 284-6.

29. Juliusson PB, Graue M, Wentzel-Larsen T, Sovik O. The impact of continuous subcutaneous insulin infusion on health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 2006; 95(11): 1481-7.
30. Hanas R, Ludvigsson J, Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2006; 7(Suppl 4): 32-8.
31. Steindel BS, Roe TR, Costil G, Carlson M, Kaufman FR. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children and adolescents with chronic poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 27: 199-204.
32. Burdick J, Chase P, Slover RH et al. Missed insulin meal bolus and elevated Hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics* 2004; 116: 221-4.
33. Wood JR, Moreland EC, Volkening LK, Svoren BM, Butler DA, Laffel L. Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2355-60.
34. Nabhan ZM, Rardin L, Meier J, Eugster EA, DiMeglio LA. Predictors of glycemic control on insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res and Clin Pract* 2006; 74: 217-21.
35. Mack-Fogg JE, Orłowski CC, Jospe N. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers and children with type 1 diabetes is safe and effective. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 17-21.
36. Ahern JH, Boland EA, Doane R et al. Insulin pump therapy in pediatrics. A therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age group. *Pediatr Diabetes* 2002; 3: 10-5.
37. Polar M, Shield J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. *Semin Neonat* 2004; 9: 59-65.
38. Wintergerst KA, Hargadon S, Hsiang HY. Continuous subcutaneous insulin infusion in neonatal diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2004; 5: 202-6.
39. Weinzimer SA, Calcagni K, Vicent M, Rogal S, Tamborlane WV. Successful treatment of post-pancreatectomy diabetes in a 2 month-old infant with congenital hyperinsulinism using continuous subcutaneous insulin infusion. *Pediatr Res* 2004; 55 (Suppl. 2): 138A.
40. Sullivan-Bolyai J, Knafl K, Tamborlane W, Grey M. Parents' reflections on managing their children's with insulin pump. *J Nurs Scholarsh* 2004; 36: 316-23.
41. Eugster EA, Francis G, and the Lawson-Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Position Statement: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in very Young Children with type 1 Diabetes. *Pediatrics* 2006; 118: 1244-9.
42. Tamborlane WV, Swan K, Sises KA, Steffen AT, Weinzimer SA. The renaissance of insulin pump treatment in childhood type 1 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; Dic 12 [PMID: 17160722].

Gastroenteritis aguda en lactantes hospitalizados. Etiología y epidemiología

M.T. González López, P. Pernas Gómez, J.L. García Rodríguez, B. López Abel

Departamento de Pediatría. Complejo Hospitalario de Ourense

RESUMEN

Objetivos. Estudiar la etiología de la gastroenteritis aguda en niños hospitalizados de 1 a 24 meses. Conocer las características clínicas y epidemiológicas de las gastroenteritis comunitaria y nosocomial.

Material y métodos. Incluye a 355 niños diagnosticados de gastroenteritis aguda ingresados en la Unidad de Lactantes del Departamento de Pediatría del Complejo Hospitalario de Ourense, durante 2 años.

Resultados. La gastroenteritis comunitaria supuso el 10,94% de los ingresos y la gastroenteritis nosocomial, el 11,9% del total de episodios (42/355). El estudio de heces fue positivo en 181/355 (50,98%). Los enteropatógenos más frecuentes: *Rotavirus*, 67,45% y *Campylobacter*, 18,8%. *Rotavirus* tuvo mayor incidencia en invierno y primavera, predominando en verano y otoño *Campylobacter*. Sangre en heces se presentó casi exclusivamente en diarreas bacterianas, los vómitos y la deshidratación fueron más frecuentes en las diarreas víricas. Presentaron deshidratación el 23,2%, con mayor prevalencia de 12 a 24 meses. En las gastroenteritis nosocomiales, los enteropatógenos aislados fueron *Rotavirus* (81,1%) y *Astrovirus* (18,7%)

Conclusiones. El enteropatógeno más frecuente fue *Rotavirus*. En las diarreas bacterianas, menos frecuentes, prevaleció *Campylobacter*. El dato que mejor diferenció las diarreas bacterianas de las víricas fue la presencia de sangre en heces. La gastroenteritis nosocomial resultó frecuente, con etiología siempre vírica, fundamentalmente *Rotavirus*.

Palabras Clave: Gastroenteritis aguda; Nosocomial; *Rotavirus*; *Campylobacter*; *Adenovirus*; *Astrovirus*; *Salmonella*; Sangre en heces.

Correspondencia: María Teresa González López.
Departamento de Pediatría. Complejo Hospitalario de Ourense.
Ramón Puga, 52-54. 32005 Ourense
E-mail: maria.teresa.gonzalez.lopez@sergas.es
Recibido: Marzo 2007

REV ESP PEDIATR 2007;63(5):371-375

ABSTRACT

Objectives. To study the etiology of acute gastroenteritis of hospitalized infants aged 1-24 months. To determine clinical and epidemiological features of community and nosocomial gastroenteritis.

Methods. Review of 355 children with acute gastroenteritis hospitalized in the infant unit of Complejo Hospitalario de Ourense for a period of 2 years.

Results. A total of 355 patients were included. Community gastroenteritis was cause of 10,94% of the admissions. Nosocomial gastroenteritis the 11,9% of the whole episodes. Stool specimen was positive in 181/355 (50,98%) Enteropathogens most prevalent were *Rotavirus* (67,45%) and *Campylobacter* (18,8%) *Rotavirus* was more common in winter and spring while *Campylobacter* in summer and autumn. Bloody stool was present almost exclusively in bacterial diarrheas instead of vomiting and dehydration that were more common in viral ones. Dehydration was present in 23,2% of cases, more prevalent in the group aged 12-24 months. In nosocomial gastroenteritis enteropathogens were *Rotavirus* (81,1%) and *Astrovirus* (18,7%).

Conclusions. The enteropathogen most prevalent was *Rotavirus*. Bacterial diarrheas were less common, being *Campylobacter* the most prevalent. Bloody stool was the best feature to distinguish between bacterial and viral diarrheas. Nosocomial gastroenteritis was common and its etiology was always viral, essentially *Rotavirus*.

Key Words: Acute Gastroenteritis; Nosocomial; *Rotavirus*; *Campylobacter*; *Adenovirus*; *Astrovirus*; *Salmonella*; Bloody stool.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad diarreica es causa importante de morbilidad y mortalidad pediátrica en el mundo. Para niños menores de 5 años se calculan 1.500 millones de episodios por año, de los que 1,5-2,5 millones fallecen, lo que supone el 21% de mortalidad infantil para esta edad⁽¹⁻³⁾.

TABLA 1. Distribución por sexo y edad de las gastroenteritis

	Niños	Niñas	1-12 m	12-24 m
Número	192	163	217	138
Porcentaje	54,1%	45,9%	61,12%	38,8%

TABLA 3. Datos clínicos recogidos al ingreso

	<i>Rotavirus</i>	<i>Campylobacter</i>	<i>Salmonella</i>	Otros	Estadística
Temperatura > 38,5°	47,8%	42,4%	62,5%	25,9%	Ji: 5,374; P = 0,146
Vómitos	77,0%	30,3%	50,0%	55,6%	Ji: 26,085; P < 0,0001
Sangre en heces	3,5%	63,6%	50,0%	3,7%	Ji: 76,442; P < 0,0001
Deshidratación	34,8%	12,1%			Ji: 5,25; P = 0,021
Síntomas respiratorios	22,3%	18,2%	12,5%	32,0%	Ji: 2,109; P = 0,550
Convulsión	2,7%	9,1%			Ji: 3,478; P = 0,324

En los países desarrollados hay menos información probablemente porque no se percibe como una causa mayor de mortalidad, sin embargo la morbilidad continúa siendo elevada. En nuestro país, diferentes publicaciones encuentran que la gastroenteritis aguda causa entre el 9-15,3% de los ingresos pediátricos⁽⁴⁾. Según datos de morbi-mortalidad hospitalaria del Servicio de Información Epidemiológica del Instituto Carlos III, las infecciones intestinales suponen el 3,99% de los diagnósticos al alta de 0-14 años⁽⁵⁾. En los Hospitales de nuestra comunidad la gastroenteritis supuso el 3,82% de los diagnósticos al alta entre 0-14 años y el 7,2% para el grupo entre 1-24 meses.

El objetivo del trabajo es estudiar las gastroenteritis agudas ingresadas en la Unidad de Lactantes entre el 1-06-2002 y el 30-06-2004. Se estudiaron datos epidemiológicos, clínicos y analíticos; se analizaron las diferencias entre los distintos enteropatógenos, entre dos grupos de edad (1-12 meses y de 12-24 meses) y entre los procesos comunitarios y nosocomiales.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron los diagnósticos al alta de gastroenteritis⁽⁶⁻⁹⁾, de los niños ingresados entre el 1-6-2002 y 30-6-2004, con edades comprendidas entre 1 y 24 meses. Se consideraron nosocomiales aquellas cuyos síntomas se iniciaron 3 o más días después de la fecha de ingreso⁽¹⁰⁾.

Los datos se recogieron mediante la revisión de las historias clínicas empleando el programa Data Entry de SPSS 10.0, con la supervisión del Comité investigador de nuestro centro. Se realizó análisis descriptivo mediante media e intervalo de confianza al 95% (IC 95%) para variables cuantitativas, frecuencia y porcentaje para variables cualitativas. Para la comparación de variables se emplearon la T de Student, análisis de la varianza (ANOVA), Chi cuadrado y pruebas no paramétricas.

TABLA 2. Origen comunitario y nosocomial de las gastroenteritis

Comunitarias	Nosocomiales	Total
313	42	355

Los estudios bacteriológicos se procesaron en medios específicos de cultivo. Nuestro laboratorio no procesa de forma sistemática las muestras de heces para *E. coli* en base a la incidencia de dicho enteropatógeno en nuestra comunidad. Los virus se identificaron por inmunocromatografía para los antígenos correspondientes de *Rotavirus*, *Astrovirus*, *Adenovirus*.

RESULTADOS

Nuestra serie consta de 355 casos. Hubo un claro predominio de niños entre 1 y 12 meses, 217 casos, y mayor frecuencia de varones, 54% (Tabla 1). Se diagnosticaron 42 gastroenteritis nosocomiales (11,9%) y 313 comunitarias, estas supusieron el 10,94% de los ingresos en nuestra Unidad (Tabla 2).

El 68,3% de los pacientes presentaron algún otro síntoma o enfermedad asociada, fundamentalmente síntomas respiratorios leves (24,6%). El coprocultivo se realizó en 340 pacientes (95,3%), obteniéndose resultados positivos en 181 (50,98%) (Tabla 3). Los virus se aislaron con más frecuencia, encontrándose en 146 (80,8%) de los cultivos positivos. Las bacterias en cambio sólo se aislaron en 47 (26,1%). El *Rotavirus* fue el enteropatógeno más prevalente (67,4%) seguido de *Campylobacter* en el 18,8% (Tabla 4). En 12 muestras se aislaron dos enteropatógenos, la asociación más frecuente fue *Rotavirus* y *Astrovirus*.

En 42 pacientes (11,9%) el proceso fue catalogado como nosocomial y afectó al 1,4% de los pacientes ingresados en este grupo de edad. Se realizaron coprocultivos en 40, siendo positivos 32 (80%); los enteropatógenos aislados fueron *Rotavirus* (81,1%) y *Astrovirus* (18,7%) La sintomatología fue más leve en las gastroenteritis nosocomiales, especialmente por *Rotavirus*. Los vómitos y deshidratación fueron más frecuentes en el grupo comunitario que en el nosocomial.

TABLA 4. Enteropatógenos aislados

	Total	% Coprocultivos	% Coprocultivos +
<i>Rotavirus</i>	122	36,2%	67,45%
<i>Campylobacter</i>	34	10,1%	18,80%
<i>Astrovirus</i>	15	4,4%	8,40%
<i>Adenovirus</i>	9	2,7%	5,00%
<i>Salmonella</i>	8	2,4%	4,40%
<i>Yersinia</i>	4	1,2%	2,30%
<i>Aeromonas</i>	1	0,3%	0,60%
<i>Shigella</i>	0		

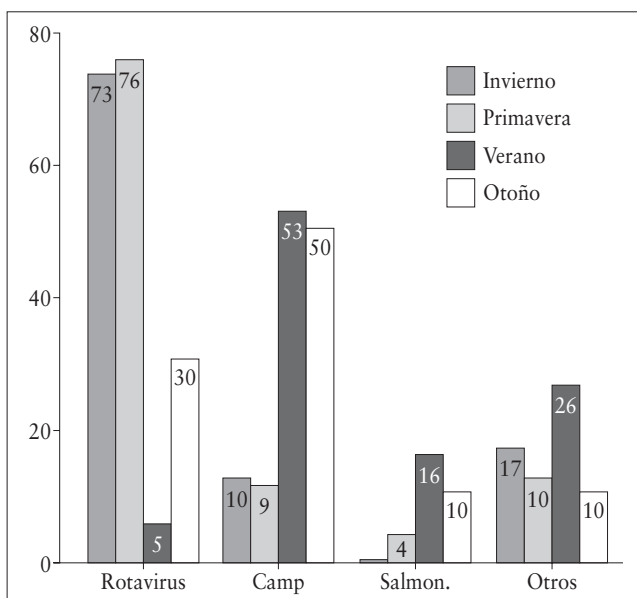


FIGURA 1. Enteropatógenos en las distintas estaciones.

Con respecto a la incidencia estacional se constató que el pico de máxima incidencia de las gastroenteritis agudas se produce en primavera, presentando el *Rotavirus* un claro predominio en primavera y en invierno y el *Campylobacter* en verano y otoño (Fig. 1).

En el grupo de 1 a 12 meses, el *Rotavirus* fue el enteropatógeno más aislado, manteniéndose aunque de forma menos manifiesta en el grupo de 12 a 24 meses (Fig. 2). *Campylobacter* fue más frecuente de 12 a 24 meses (13,7% vs 7,8% y $p = 0,057$).

Los vómitos y deshidratación se presentaron con más frecuencia en las diarreas por *Rotavirus* respecto a *Campylobacter* con significación estadística ($p < 0,0001$ y $p = 0,021$). La deshidratación presente en el 23,2% fue más prevalente en el grupo de 12 a 24 meses ($p < 0,0001$). La diarrea con sangre por *Rotavirus* fue excepcional, siendo en cambio muy frecuente y con significación estadística ($p < 0,0001$), cuando se aislaron *Campylobacter* y *Salmonella* (Tabla 3).

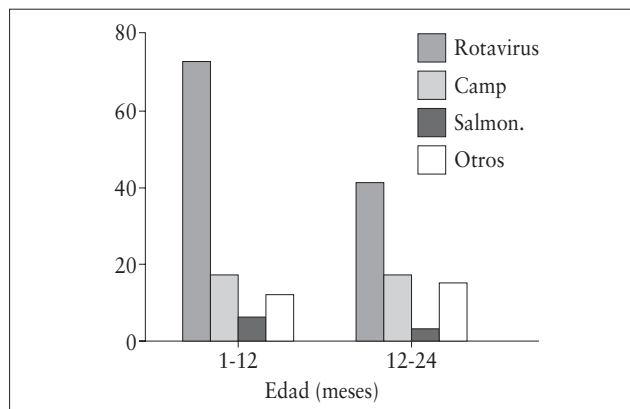


FIGURA 2. Enteropatógenos en los grupos de edad estudiados.

Agrupando la etiología en 2 categorías: víricas y bacterianas, observamos que los vómitos y la deshidratación son más frecuentes en las víricas ($p < 0,0001$ y $p = 0,039$), la presencia de sangre en heces es casi exclusiva de las bacterianas ($p < 0,0001$) y los síntomas respiratorios se presentaron más frecuentemente acompañando a las diarreas víricas ($\text{Chi} = 3,336$ y $p = 0,068$).

Respecto a la evolución, no se produjo ningún fallecimiento; la estancia media para la diarrea comunitaria fue de 6,16 días, con pocas variaciones según las diversas etiologías.

DISCUSIÓN

En nuestro país, al igual que en otros del mundo desarrollado, hay pocos datos de incidencia de los procesos entéricos agudos, probablemente porque no se percibe como causa de mortalidad. Según los datos de los registros de morbi-mortalidad hospitalaria de nuestra comunidad, los procesos intestinales agudos supusieron el 7,2% de los diagnósticos para el grupo de 1 y 24 meses, alcanzando en nuestro Hospital el 12,36%. La gastroenteritis comunitaria fue causa del 10,9% de los ingresos para este grupo de edad en nuestro servicio. En otros estudios⁽¹⁰⁾ la gastroenteritis comunitaria fue causa del 16,3% de los ingresos en menores de 2 años y del 10,4%⁽⁴⁾ en menores de 5 años.

El porcentaje de cultivos positivos encontrado (50,98%) es similar al señalado por algunos autores (46,5%)⁽⁴⁾ e inferior a lo observado por otros (65,5%)⁽¹¹⁾. El *Rotavirus* fue el patógeno más frecuentemente identificado, constituyendo el 67,45% de los aislados y 36,2% de todas las muestras. Aunque diversos estudios en nuestro país encontraron como primer agente etiológico *Rotavirus*^(8,12), nuestras frecuencias son más altas. Pensamos que estas diferencias se explican por la variedad con que se constituyeron las series revisadas; nuestra serie incluye niños hospitalizados menores de 2 años, mientras que otras se constituyen con niños vistos en Servicios de Urgencias⁽⁸⁾ y con muestras de niños menores de 4 años cuyo estudio inicial fue negativo⁽¹²⁾. En

un estudio multicéntrico europeo, de 287 pacientes⁽¹¹⁾, *Rotavirus* se aisló en el 35,19%, porcentaje similar al de nuestro estudio, confirmando también a este agente como el principal enteropatógeno.

Diversos estudios^(2,13) en países desarrollados refieren una incidencia anual de hospitalizaciones por *Rotavirus* de 445/100.000 para menores de 5 años⁽²⁾. En todo el mundo, *Rotavirus* causa en menores de 5 años, 111.000.000 episodios de gastroenteritis aguda y 352.000-592.000 exitus, el 82% en países en vías de desarrollo⁽²⁾. Nuestro estudio encontró *Astrovirus* en el 4,5% de las muestras y *Adenovirus* en el 2,4%, refiriendo otros estudios incidencias similares^(8,12,14-16). En España diversos estudios encontraron *Norovirus* en el 4,13% de las muestras estudiadas, y *Calicivirus* en el 6-7%^(8,12). Nuestro Hospital no realiza estos estudios.

En nuestra serie, las bacterias se aislaron en el 14% de las muestras, 26,1% de los aislados. Contrasta con la baja frecuencia observada en países desarrollados, donde estudios prospectivos identifican bacterias en el 17,75% de los aislados y 9,3% de las muestras^(11,14,18). La frecuencia de infección por *Campylobacter* se ha incrementado, superando a *Salmonella* y *Shigella*^(19,20). En países en vías de desarrollo se estima una incidencia de 40.000/100.000 niños menores de 5 años, mientras que en los países desarrollados es de 300/100.000⁽¹⁹⁾. El Europeo "Survey on *Campylobacter*" estimó las siguientes incidencias anuales en la Unión Europea: 61/100.000 hab. en 1998 y 71/100.000 en 1999⁽²¹⁾. En nuestro estudio *Campylobacter* fue la bacteria más comúnmente identificada (18,8% de los aislados y 10,1% de las muestras), y *Salmonella* en sólo el 4,4% de los aislados. Esta menor incidencia de *Salmonella* podría explicarse por las mejores condiciones sanitarias, ambientales y de higiene en el hogar y en la industria alimentaria y por la menor edad de los niños de nuestra serie. Algunos estudios en nuestro país obtuvieron datos concordantes con el nuestro, encontrando *Campylobacter* como primera causa de diarrea bacteriana, en 28,8% de los aislados y 7,10% de las muestras⁽⁸⁾. Sin embargo, en otras series estudiadas⁽⁴⁾ encuentran una mayor prevalencia de *Salmonella* (32,6% de los aislados) frente a *Campylobacter* (19,3%) en pacientes de 0 a 14 años. Otras revisiones publicadas⁽²⁰⁾ encontraron que, por edades, la enteritis por *Campylobacter* ocurría principalmente en menores de 5 años (73,4%) en comparación con los casos de salmonelosis (35,5%).

La mayor incidencia de *Rotavirus* en primavera e invierno coincide con lo señalado en otros estudios^(4,9,12,15,22). El predominio de *Campylobacter* en verano podría esperarse al ser una infección de transmisión alimentaria. Sin embargo, los brotes alimentarios son infrecuentes y la transmisión familiar es sólo ocasional⁽⁶⁾. En nuestro trabajo, *Campylobacter* predomina en verano y otoño, como en otros estudios⁽¹⁹⁾ en países desarrollados, aunque en diversas series en nuestro país no se observó distribución estacional de *Campy-*

lobacter⁽⁹⁾ ni de diarreas bacterianas⁽⁸⁾. Recientemente, un estudio⁽²³⁾ que incluye diversos países desarrollados encontró que el pico de máxima incidencia sucedía en primavera en la mayoría de dichos países.

Síntomas como los vómitos y la deshidratación fueron más frecuentes y estadísticamente significativos en las diarreas por *Rotavirus* mientras que la sangre en heces se presentó casi exclusivamente en las diarreas bacterianas como refieren otros estudios^(4,24). Así, las características más fiables para distinguir entre diarreas por *Rotavirus* y *Campylobacter* serían: vómitos, deshidratación y predominio en invierno-primavera en el primer caso y la presencia de sangre en heces y el predominio en verano y otoño en el segundo.

El grupo de edad de 1-12 meses fue más numeroso respecto al de 12-24 meses (61,2% vs 38,8%) y en estos últimos la deshidratación resultó significativamente más frecuente. Creemos que puede relacionarse con la mayor precocidad de las hospitalizaciones en niños más pequeños.

En nuestra serie, la prevalencia de gastroenteritis nosocomial (11,9%) fue más baja que la observada en otros estudios; 30,7% en niños de 1 mes a 2 años⁽¹⁰⁾ y 43% para menores de 5 años⁽²⁵⁾. En algunas series⁽¹⁰⁾, se refiere que 9/100 lactantes ingresados presentaron gastroenteritis nosocomial, mientras que en la nuestra, la gastroenteritis nosocomial se presentó en 1,4/100 lactantes ingresados. Es posible que estas bajas frecuencias se relacionen con la característica retrospectiva de nuestro trabajo, en el que no se realizaron coprocultivos de seguimiento en los 3 días posteriores al alta.

El *Rotavirus* fue el primer agente causal, presentándose en el 81,1% de los aislados nosocomiales (65% de las muestras) y constituyendo el 21,3% de las gastroenteritis por *Rotavirus* en nuestra Unidad. Estos datos concuerdan con la bibliografía revisada^(9,10,25). La elevada prevalencia de gastroenteritis nosocomial por *Rotavirus* puede deberse a múltiples factores, como la alta contaminación ambiental por la supervivencia del virus en el medio, su alta resistencia a los desinfectantes habituales y la existencia de infecciones asintomáticas con replicación y eliminación viral^(9,10,25). La gastroenteritis nosocomial por *Rotavirus* fue menos sintomática que la comunitaria, los vómitos y la deshidratación fueron menos frecuentes, 87,5 y 43,2% frente a 42,3 y 7,7%. Algunos estudios⁽⁹⁾ encontraron resultados similares que sin embargo son discutibles si consideramos que los *Rotavirus* comunitarios con clínica más severa son los que resultan ingresados, que los niños que presentan diarrea nosocomial por *Rotavirus* están sometidos a diagnóstico y tratamiento hospitalario y que muchas infecciones por *Rotavirus* tanto comunitarias como nosocomiales son asintomáticas⁽¹⁰⁾. Los *Astrovirus* constituyen el segundo agente nosocomial, presentándose en el 18,7% de los aislados nosocomiales y suponiendo el 40% de las gastroenteritis por *Astrovirus*, similar a la bibliografía revisada que refiere porcentajes entre el 40 y el 62%^(25,15).

Nuestro Hospital no detecta sistemáticamente *Norovirus* en las muestras fecales por lo que sólo podemos referirnos a la literatura, donde estos virus se relatan como la segunda causa de gastroenteritis nosocomial, la cual constituye el 11,5% de las gastroenteritis por *Norovirus*⁽¹⁰⁾. No se detectó ningún caso de *Adenovirus* ni de infección bacteriana, confirmándose la etiología viral en 32 de los 42 casos (76,1%).

CONCLUSIONES

1. La etiología vírica resultó mayoritaria, siendo *Rotavirus* el enteropatógeno más frecuentemente identificado.
2. Las diarreas bacterianas resultaron menos frecuentes, siendo *Campylobacter* la más prevalente.
3. Sangre en heces se presentó casi exclusivamente en las diarreas bacterianas, en nuestra serie, fundamentalmente, *Campylobacter*.
4. Los vómitos y la deshidratación fueron significativamente más frecuentes en las gastroenteritis por *Rotavirus*.
5. La gastroenteritis nosocomial resultó frecuente; su etiología fue siempre vírica, fundamentalmente *Rotavirus* y su sintomatología (vómitos y deshidratación) más leve.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parashar UD, Bresee JS, Glass RI. The global burden of diarrhea disease in children. *Bulletin of the World Health Organization* 2003; 81(4).
2. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global Illness and Deaths caused by Rotavirus disease in Children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(5): 565-71.
3. King CK, Glass RI, Bresee JS, Duggan C. Managing Acute Gastroenteritis Among Child. *MMWR* November 21, 2003/52 (RR16).
4. Alcalde Martín C, Gómez López L, Carrascal Arranz MI, Blanco del Val A, Marcos Andrés H, Bédate Calderón P et al. Gastroenteritis Aguda en pacientes hospitalizados. Estudio evolutivo. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 104-11.
5. Instituto de Salud Carlos III. Información Epidemiológica. Estadísticas Sanitarias.
6. Musher DM, Musher BL. Medical progress: Contagious Acute Gastrointestinal Infections. *N Engl J Med* 2004; 351(23): 2417-27.
7. Davidson G, Barnes G, Bass D, Cohen M, Fasano A, Fontaine O et al. Infectious Diarrhea in Children: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 5143-50.
8. Boga JA, Melón S, Nicieza I, de Diego I, Villar M, Parra F et al. Etiology of Sporadic Cases of Pediatric Acute Gastroenteritis in Asturias, Spain, and Genotyping and Characterization of Norovirus Strain Involved. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2668-74.
9. Baquero Artigao F, Borque Andrés C, Ladrón de Guevara C, del Castillo Martín F, García Miguel MJ, de José Gómez M et al. Etiología de las Gastroenteritis en niños hospitalizados menores de 5 años. *Acta Pediatr Esp* 2000; 58(10): 586-91.
10. Román Riechmann E, Wilhelmi de Cal I, Cilleruelo Pascual ML, Calvo Rey C, García García ML, Sánchez-Fauquier A. Gastroenteritis aguda Nosocomial e Infección asintomática por Rotavirus y Astrovirus en niños hospitalizados. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60(4): 337-43.
11. Guandalini S, Pensabene L. Lactobacillus GG administered in Oral Rehydration solution to children with Acute Diarrhea: A multicenter European Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30(1): 54-60.
12. Roman E, Sánchez-Fauquier A. Epidemiología de los agentes asociados a Gastroenteritis aguda infantil. *Pediatrica* 2001; Supl 2: 43-52.
13. Visser LE, Cano Portero R, Gay NJ, Martínez Navarro JF. Impact of rotavirus disease in Spain: an estimate of hospital admissions due to rotavirus. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88(426): 72-6.
14. de Wit MAS, Koopmans MPG, Kortbeek LM, Wannet WJB, Vinge J, Van Leuisden F et al. Sensor, a Population-based Cohort Study on Gastroenteritis in the Netherlands: Incidence and Etiology. *Am J Epidemiol* 2001; 154(7): 666-74.
15. Gómez López A, Díez R, Coperías JL, Ladrón de Guevara C. Infección por Astrovirus en niños con Gastroenteritis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 199-201.
16. Eiros Bouza JM, Bachiller Luque MR, Ortiz de Lejarazu R. Ribovirus emergentes implicados en las Gastroenteritis. *An Esp Ped* 2001; 54: 136-44.
17. Slutsker L, Ries AA, Greene KD, Wells JG, Hutwagner L, Griffin PM. Escherichia Coli O57 H7 Diarrhea in the United States: Clinical and Epidemiologic Features. *Ann Intern Med* 1997; 126(7): 505-13.
18. Pabst WL, Altwegg M, Kind C, Mirganic S, Mardegger D, Nadal D. Prevalence of Enteraggregative Escherichia Coli among children with and without Diarrhea in Switzerland. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2289-93.
19. Coker AO, Isokpehi RD, Thomas BN, Amisu KO, Obi CL. Human Campylobacteriosis in Developing Countries. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(3): 237-43.
20. Pérez-Ciordia I, Rezusta A, Mairal P, Larroa A, Herrera D, Martínez Navarro F. Comparative study of Salmonella and Campylobacter infections in Huesca. 1996-1999. Programa de Epidemiología aplicada de Campo (PEAC), Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
21. Takkinen J, Ammon A, Robstad O, Breuer T. European survey on Campylobacter surveillance and diagnosis 2001. *Euro Surveill* 2003; 8(11): 207-13.
22. Koopmans M, Brown D. Seasonality and diversity of Group A rotaviruses in Europe. *Acta Paediatr* 1999; Suppl 426: 14-9.
23. Kovats RS, Edwards SJ, Charron D, Cowden J, D'Souza RM, Ebi KL et al. Climate variability and campylobacter infection: an international study. *Int J Biometeorol* 2005; 49(4): 207-14.
24. Ricos G, Gilbert A, Fortea J, Latorre C, Cambra FJ, Moreno J, Pou J. Gastroenteritis Aguda en un servicio de urgencias pediátricas. *Epidemiología y clínica. Rev Esp Pediatr* 1995; 51: 149-53.
25. Rodríguez-Báez N, O'Brien R, Shi-Qiang Qiu, Bass MD. Astrovirus, *Adenovirus*, and Rotavirus in Hospitalized Children: Prevalence and Association with Gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 64-8.

Prevención temprana de la patología psicosocial. Experiencia de 10 años

D. Cruz

Psicólogo Clínico. Coordinador Centro de Salud Mental Infantil y Juvenil del Garraf. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. Profesor Asociado. Universidad de Barcelona

RESUMEN

Presentación de una experiencia a lo largo de más de diez años de un servicio de trabajo en red para la profilaxis de las alteraciones psicopatológicas en niños pertenecientes a familias de riesgo. Los resultados obtenidos por el “Servei Nadó” o “Servicio Bebé” se consideran positivos en el sentido de suplir algunas funciones deficitarias de la familia, sin prescindir del necesario papel de la madre y familia en general.

Palabras Clave: Patología psicosocial; Familia de riesgo; Psicopatología; Trastornos del desarrollo; Lactante; Madre sola; Madre adolescente; Relación padres-hijo.

ABSTRACT

Presentation of an experience of more than ten years in a network service for the prophylaxis of psychopathological disorders in children from at risk families. The results obtained by the “Servei Nadó” or “Neonatology Service” are considered to be positive in the sense that they substitute some of the deficient functions of the family without discarding the necessary role of the mother and family in general.

Key Words: Psychosocial pathology; At risk family; Psychopathology; Development disorders; Infant; Single mother; Adolescent mother; Father-child relationship.

Un avance de este trabajo fue presentado en el XVII CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PSIQUIATRÍA Y PSICOTERAPIA DEL NIÑO Y ADOLESCENTE.

Correspondencia: Daniel Cruz Martínez.
C/ Jacinto Benavente, 19-21. 08017 Barcelona
dcruz@hsjdbcn.org
Recibido: Mayo 2007

REV ESP PEDIATR 2007;63(5):377-380

INTRODUCCIÓN

Existe un reconocido y preocupante incremento de los trastornos psicopatológicos precoces en los lactantes y bebés^(1,2). En buena medida ocurren en familias con dificultades, como la madre sola, primeriza sin formación adecuada, adolescente, inmigrante, marginada, con problemas económicos o sociales y en general en los conocidos grupos de riesgo psicosocial⁽³⁾. Por supuesto, en todas las épocas han existido alteraciones psicológicas relacionadas con la estructura y dinámica de la familia, con sus fuerzas centrípetas y centrífugas. Sin embargo, en los tiempos actuales y en nuestro medio esta problemática ha crecido de forma alarmante, con el peligro de trastornos inmediatos y lejanos. Parece que esto es debido en gran parte a los continuos cambios socioculturales, con su repercusión en la misma composición de la familia y en las condiciones de vida de sus miembros. Por ello debe prestarse la máxima atención a todo lo que pueda remediar esta situación, sea paliando las situaciones de riesgo, sea tratando los trastornos ya evidenciados como de manera preferible mediante su prevención⁽⁴⁾.

En una época de tantas posibilidades de comunicación e interacción, sorprende la frecuencia de una mala relación entre madre-padre y su hijo⁽⁵⁾ y ello desde el nacimiento hasta el final de la edad pediátrica. Aunque aquí interesa lo concerniente a la etapa inicial de la vida postnatal, también conocida como lactante, bebé o primera infancia, no debe olvidarse que el problema puede empezar ya antes del nacimiento (las interacciones madre-feto son cada vez más conocidas en el plano neuropsíquico y sensorial) y que alcanza su mayor expresión en el segundo nacimiento que es la adolescencia. Asimismo, si bien en este trabajo se abordan interacciones de riesgo psicosocial, el psicólogo y en general el profesional sanitario, como el que constituye el equipo responsable del servicio que ofrece aquí su experiencia, también tienen presente la patogenia ligada a trastornos psicopatológicos de la parentalidad, como en el caso del bebé sobreprotegido, que se puede transformar paulatinamente no sólo en el rey sino en el tirano de la casa.

Por otro lado, las perturbaciones graves de la relación entre la madre y el hijo pueden dar lugar a trastornos del desarrollo, problema frecuente en pediatría práctica⁽⁶⁾, dejando aparte los trastornos neurológicos menores o bien los trastornos mayores o permanentes, como el retraso mental, la parálisis cerebral infantil o las deficiencias sensoriales intensas^(7,8). En la clínica pediátrica diaria en nuestro medio destacan el retraso en las adquisiciones psicomotoras o del lenguaje, no siempre anormales, las dificultades de comunicación o diversos trastornos de conducta. En todos ellos la detección precoz y la atención temprana, con posible estimulación, son igualmente útiles.

El "Servei Nadó" ("Servicio Bebé") es una experiencia ilustrativa de las posibilidades que brinda el trabajo en red para la prevención primaria desde el ámbito comunitario. Uno de los retos que se plantean los Centros de Salud Mental Infanto-Juveniles es su integración dentro de la red de servicios local y el afrontar los retos que comportan las nuevas familias y por tanto las nuevas modalidades de expresión psicopatológicas de nuestra sociedad. Integrarse en la red requiere modelos de trabajo interdisciplinares y abiertos a la colaboración transversal entre diferentes equipamientos. Las nuevas modalidades de malestar dentro de nuestra sociedad llevan a plantear la necesidad de un trabajo que en ocasiones se ha de desarrollar fuera del ámbito del despacho clínico. El trabajo desarrollado en este proyecto puede ayudar a plantearse algunas de estas cuestiones.

MÉTODO

El *Servei Nadó* está organizado por la Regiduría de Servicios Sociales, Salud y Sanidad del Ayuntamiento de Vilanova i la Geltrú (comarca del Garraf, Barcelona) con la colaboración del Área Básica de Salud Vilanova I, el Centro de Desarrollo y Atención Precoz del Garraf y el Centro de Salud Mental Infantil y Juvenil del Garraf. Se dirige a las madres, padres y cuidadores de niños de 0 a 1 años que se hallan en situación de riesgo por diferentes motivos, como es el ser una familia monoparental, madres adolescentes, madres primerizas (cuando se considera que estas condiciones conllevan ciertas dificultades en la relación con el bebé), dificultades en la relación social (familias inmigrantes) o con alteraciones diversas (familias multiproblemáticas) y en general todas aquellas dificultades de tipo personal, económico o social de los progenitores o de salud del bebé que puedan repercutir en el proceso de normal parentalidad y desarrollo.

El acceso es voluntario y gratuito, previa valoración desde los servicios sociales en función de las situaciones de riesgo comentadas. Acoge a un total de 25 familias por año. Se desarrolla en un centro municipal específico para la primera infancia ("La baldufa" - "La peonza"). El servicio se inició en el curso 1994/95, modificándose algunos aspectos

hasta llegar a la configuración actual. Tiene lugar de octubre a junio, con frecuencia semanal y horario de 9.30 h a 12.30 horas. El número de sesiones por curso es aproximadamente de 35.

La actividad se divide en dos momentos:

1. *Acogida*: consiste en la recepción a las familias y los niños por la trabajadora y la educadora social que acompañan al grupo a lo largo de todo el curso. Se ofrece un desayuno y se aprovecha para comentar las incidencias que se hayan producido e introducir el tema a desarrollar en la charla coloquio.
2. *Charla coloquio*: dura aproximadamente entre 60 y 90 min. Consiste en la exposición de un tema a cargo de un profesional colaborador y el diálogo que se desarrolla a continuación. Al inicio del curso se recibe el dossier informativo elaborado por cada uno de los centros con material relativo a los temas de las charlas, para que puedan introducirse en los temas. La relación del temario tratado comprende:
 - Pediatra y enfermera del Área Básica de Salud: abordan temas de alimentación, salud y vida cotidiana, dentición, accidentes domésticos, enfermedades propias de la infancia, control de esfínteres, talla y peso de los bebés.
 - Psicóloga del Centro de Desarrollo y Atención Precoz: informa sobre capacidades perceptivas y motrices de los primeros dieciocho meses de vida, masaje infantil. Se desarrolla de forma teórica y práctica en las instalaciones propias de Atención Precoz.
 - Psicóloga de la Regiduría de Servicios Sociales y Salud: le corresponde ilustrar acerca de métodos anticonceptivos, enfermedades de transmisión sexual, ejercicio práctico de relajación, cambios de la organización familiar al tener un hijo, actividad organizativa y actividades compartidas de la vida familiar, necesidades del hijo, tema abierto a escoger por el grupo.
 - Psicólogo del Centro de Salud Mental Infantil y Juvenil: ahonda en el proceso de ser padres, el desarrollo psicoafectivo, la interacción con el bebé, aspectos relacionales en la educación, función paterna y materna, modificaciones de la dinámica familiar nuclear y extensa, abordaje de conflictos y modalidades de comunicación, tema abierto a escoger por el grupo.
 - Talleres realizados por la trabajadora y educadora social: comprenden relato de cuentos, canciones, juegos infantiles, confección de disfraces. Se realizan tres fiestas a lo largo del curso: Navidad, carnaval y fin de curso. Cada familia confecciona un álbum propio de fotografías del curso.Además de la exposición de los temas, en el coloquio se pueden plantear preguntas y consultas relacionadas con el profesional participante. Cada uno de ellos tiene unas seis charlas a lo largo del curso.

Las dos actividades previas van seguidas de una tercera en la que se procede a una valoración conjunta de la actividad realizada una vez esta ha concluido, según se ha expuesto antes. Se recuerda la actividad de la siguiente semana y se despide a la familia y a los niños.

Las personas que llevan el grupo tienen un espacio de supervisión con la psicóloga de la Regiduría para ayudarles a entender aspectos relacionados con las familias, con la conducción del grupo y con su propia implicación y reacciones emocionales. Se hace una valoración tanto de lo sucedido en el día a día como de los temas tratados, de la evolución de las familias y los bebés. Se realiza una reunión con todos los profesionales implicados para llegar al consenso en todas estas cuestiones.

RESULTADOS

En el 90% de las familias atendidas, se trataba del *primer hijo*. La mitad de estas familias eran *inmigrantes*, con países y zonas de procedencia muy distintos. Sólo una tercera parte del total estaban en *seguimiento por los servicios sociales* de base por motivos socio-económicos diversos. Las dos terceras partes restantes entran dentro de lo que puede calificarse como *población normal*, lo que confirma el acento puesto en la atención primaria. El factor de riesgo más frecuente ha sido la *ausencia de familia* extensa en el área geográfica próxima, lo que agrava los sentimientos de inseguridad en la crianza del hijo. La asistencia al grupo de *otros familiares* además de la madre se da en el 12% del total de familias.

En el tiempo evaluado, la valoración por parte de las familias de la experiencia ha sido calificada de muy positiva. Esto se refleja en un *índice bajo de absentismo* no justificado a las sesiones. La mayor parte de bajas del proyecto durante el curso (aproximadamente el 25%) se debe al reinicio de la vida laboral.

Para el 100% de los *profesionales participantes* la valoración también ha resultado positiva, ya que les ha permitido un trabajo preventivo más intenso que el que se realiza en charlas divulgativas de carácter aislado.

A partir de la asistencia al servicio se producen esporádicas visitas al centro de atención precoz o al de salud mental. Sin embargo, lo más frecuente es la posterior vinculación a centros municipales de primera infancia, así como la asistencia regular a la consulta de pediatría.

DISCUSIÓN

Desde una perspectiva psicológica, el presente trabajo ofrece un modelo de actuación *como red de apoyo a la organización psíquica* que D. Stern describe como “constelación maternal”⁽⁹⁾, permitiendo el desarrollo espontáneo de un proceso natural que se ve amenazado por diferentes situaciones de riesgo. Cabe pensar que el grupo suple algunas de las funciones propias de la familia extensa, sin por

ello usurpar las funciones parentales. Lo esencial no es tanto la información recibida como el haber creado un espacio de soporte e intercambio. Una valoración a más largo plazo sigue en curso, siendo deseable la confrontación de resultados con los de otras actividades similares, dentro de las dificultades metodológicas que se sabe plantean la evaluación de los trabajos de prevención primaria.

Cuando la prevención no sea posible, se pondrá en marcha un *programa de atención primaria*, que permitirá mejorar la posible sintomatología ya instaurada y evitar su cronicación con todas las consecuencias. Como es sabido, tampoco es preciso esperar demasiado a iniciar el programa de atención terapéutica temprana, ya que se considera conveniente en todos los grupos de riesgo mencionados. Cuando este es el caso, desde el servicio Nadó se ofrece la posibilidad de llevar a cabo la derivación, evitando las pérdidas de tiempo que podrían darse si la familia se encuentra desorientada.

El *pediatra* puede tener una participación destacada, con tal de estar al día en el normal desarrollo psicomotor del bebé, así como de sus posibles alteraciones y métodos de detección precoz. El es obligadamente pieza básica para descartar o detectar la coincidencia de otras circunstancias responsables de la patología psicosocial en grupos de riesgo, como el hecho de que se trate de un bebé vulnerable en sentido intrínseco, por su constitución o temperamento o por trastornos orgánicos que hayan pasado desapercibidos, a veces por su escaso relieve clínico, al ser formas iniciales o paucisintomáticas de una determinada patología.

En todo caso, el *procedimiento a seguir* es similar: detectar la alteración del funcionamiento familiar, conocer la interacción de la madre con su bebé, valoración amplia del medio social y examen clínico completo del lactante, dada su necesaria visión global tanto en estado normal como patológico y a ello contribuye todo el trabajo interdisciplinar. Todos están en condiciones de hacer la prevención aquí destacada, de consecuencias favorables no sólo próximas sino más lejanas, como puede ser la profilaxis de la inadaptación escolar, los trastornos de conducta, la mejoría del cociente y rendimiento intelectual e incluso la superación de alguna deficiencia pondoestatural propia del síndrome de hipocrecimiento psicosocial por carencia afectiva, tan frecuente en estas madres de riesgo.

AGRADECIMIENTOS

A todos los participantes en este trabajo interdisciplinario: M. Arias (educadora social), M. Asensio (psicóloga clínica), A. Benlliure (pediatra), G. Mendoza (enfermera), N. Ribé (psicóloga clínica) y M. Rodríguez (trabajadora social).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cruz-Hernández M. Síndrome de falta de medro. En: Bueno M. Nutrición en Pediatría. 3ª ed. Madrid: Ergon, 2007. p. 373.

2. Drewett R, Blair P, Emmett P et al. Failure to thrive in the term and preterm infants of mothers depressed in the post-natal period. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45: 359-66.
3. Marcelli D, Ajuriaguerra J. *Manual de Psicopatología del Niño*. 3ª ed. Barcelona: Masson, 1996.
4. Soulé M, Noël J. La higiene mental infantil y los modos de acogida a los niños. En: Lebovici S et al. *Tratado de Psiquiatría del Niño y del Adolescente*. Madrid: Biblioteca Nueva, 1993. vol. 6.
5. Cruz-Hernández M. Relación del pediatra con su paciente y la familia. En: Cruz M. *Tratado de Pediatría*. Madrid: Ergon, 2006. p. 29.
6. Shevel MI, Majnemer A, Rosebaum P et al. Profile of referrals for early childhood developmental delay to subspecialty clinics. *J Child Neurol* 2001; 16: 645-50.
7. Poó P. Trastorno del desarrollo psicomotor. En: Cruz M. *Tratado de Pediatría*. 9ª ed. Madrid: Ergon, 2006. p. 1741.
8. Wright CM, Parkinson KN, Drewett RF. The influence of maternal socioeconomic and emotional factors on infant weight gain and weight faltering (failure to thrive) data from a prospective birth cohort. *Arch Dis Child* 2006; 91: 312-7.
9. Stern D. *La constelación maternal*. Barcelona: Paidós, 1997.
10. Cabaleiro F. Una experiencia preventiva materno-infantil. *Revista de Psicoterapia y Psicopatología* 2003; 53: 29-51.

Efecto de los factores dietéticos pre y perinatales sobre el neurodesarrollo

M. Castro-Gago, M.I. Novo-Rodríguez, J. Eirís-Puñal, C. Gómez-Lado

Servicio de Neuropediatría. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela

RESUMEN

El desarrollo del sistema nervioso central es un proceso dinámico determinado genéticamente y modulado por factores neuroquímicos, nutricionales y ambientales. En esta revisión se hace referencia al efecto neuroprotector que ejercen sobre el neurodesarrollo los factores nutricionales pre y perinatales, con especial referencia a la nutrición proteico-energética, a los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, a ciertas vitaminas, a algunos minerales, y a la colina, así como a la influencia que tienen algunas situaciones metabólicas maternas anormales y la ingesta de ciertas sustancias pseudonutritivas por parte de la mujer gestante. Se concluye que para un adecuado neurodesarrollo es fundamental que la mujer gestante reciba, incluso desde antes de la concepción, un aporte idóneo de macro y de micronutrientes.

Palabras Clave: Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga; Alcohol; Cafeína; Colina; Minerales; Nutrición prenatal; Proteínas; Vitaminas.

ABSTRACT

The development of the central nervous system is a dynamical process determined genetically and modulated by neurochemical, nutritional and environmental factors. In this revision one refers to the neuroprotector effect of the pre and perinatal nutritional factors, specially the proteic-energetic intake, the long-chain polyunsaturated fatty acid, some vitamins and minerals, the choline, the maternal metabolic disorders and the maternal pseudo-nutritive agent intake. In conclusion, for a better neurodevelopment it is

necessary that pregnant receives, even before conception, a suitable intake of macro and micronutrients.

Key Words: Alcohol; Caffeine; Choline; Long-chain polyunsaturated fatty acid; Minerals; Prenatal nutrition; Proteins; Vitamins.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo del sistema nervioso central (SNC) es un proceso dinámico determinado genéticamente y modulado por un conjunto de factores neuroquímicos, nutricionales y ambientales. Entre los múltiples factores genéticos participan los genes homeobox, factores de transcripción, genes de respuesta precoz y genes reguladores de la apoptosis (*muerte neuronal programada*). De los factores neuroquímicos, se deben resaltar las moléculas de neuroadhesividad, los factores de crecimiento (*factor de crecimiento nervioso, factor neurotrófico derivado del cerebro, factor de crecimiento fibroblástico, factor de crecimiento epidérmico, factor de diferenciación colinérgica y el factor neurotrófico ciliar*), los neurotransmisores, ciertas hormonas tiroideas y esteroideas, neuropéptidos, citoquinas, enzimas, proteínas del esqueleto celular y los sistemas de segundo mensajero (*AMP-c, sistema de proteínas G, calcio*) que son los efectores intracelulares de las acciones de muchas de las sustancias neuroactivas enumeradas⁽¹⁻³⁾. En cuanto a los factores nutricionales prenatales y perinatales tienen una gran relevancia los aspectos nutricionales proteico-energéticos, así como algunos nutrientes específicos^(2,4,5).

En muy pocas otras situaciones biológicas se podría afirmar que el aporte y el metabolismo de los componentes de los nutrientes tiene mayor importancia que en la alimentación de las madres durante el embarazo y la lactancia, e incluso en la etapa preconcepcional. El rápido crecimiento de los fetos, que llegan a doblar su peso en tan sólo 6 semanas en el útero y en 4-5 meses después del nacimiento, depende del aporte de grandes cantidades de nutrientes por kilogramo de peso a través de la placenta y de la leche materna⁽⁶⁾.

Correspondencia: Manuel Castro-Gago. Servicio de Neuropediatría. Hospital Clínico Universitario. La Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela.
E-mail: pdcastro@usc.es
Recibido: Marzo 2007

REV ESP PEDIATR 2007;63(5):381-402

TABLA 1. Recomendaciones dietéticas para mujeres embarazadas

Nutrientes (unidades)	No gestantes	Gestantes	% de incremento
Energía (kcal)	2.200	2.500	14
Proteínas (g)	44-45	60	20
Calcio (mg)	1.200*	1.200	50
Fósforo (mg)	800	1.200	50
Hierro (mg)	15	30	100
Magnesio (mg)	280	320	14
Yodo (µg)	150	175	17
Cinc (mg)	12	15	25
Selenio (µg)	55	65	18
Vitamina A (µg, RE)	800	800	0
Vitamina D (µg)	10**	10	0
Vitamina E (mg, TE)	8	10	25
Vitamina K (µg)	55	55	0
Vitamina C (mg)	60	70	17
Tiamina (mg)	1,1	1,5	36
Riboflavina (mg)	1,3	1,6	23
Niacina (mg, NE)	15	17	13
Folatos (µg)	180	400	122
Vitamina B ₆ (mg)	1,6	2,2	38
Vitamina B ₁₂ (mg)	2,0	2,2	10

*Por encima de 24 años de edad las recomendaciones son de 800 mg (no hay crecimiento óseo). **Por encima de 24 años, las recomendaciones son de 5 µg (no hay crecimiento óseo). Adaptado de Viña J, Vento M⁽⁶⁾.

Deficiencias en el aporte de nutrientes *marginales* tienen consecuencias muy superiores en organismos sometidos a un proceso de crecimiento y desarrollo rápidos que en una situación de estabilidad como ocurre en el adulto⁽⁶⁾. La influencia del estado nutricional de la gestante sobre el producto del embarazo ha sido objeto de múltiples investigaciones tradicionales, y en la actualidad un amplio espectro de estudios se distribuyen en áreas tan variadas como los efectos del aporte calórico-energético, la posible influencia de más de 40 nutrientes esenciales y de cientos de componentes activos biológicamente, aunque no esenciales tales como cafeína, alcohol, flavanoides, fitatos y fitoestrógenos sobre el producto de la gestación⁽⁶⁾. Por otra parte, no hay ningún indicador individual que informe acerca del efecto de la nutrición materna sobre el resultado del embarazo, sino que hay múltiples efectos de distintos nutrientes y de otras exposiciones nutricionales. Con la acumulación del conocimiento se está llegando a la conclusión de que el peso del recién nacido puede tener menos valor informativo acerca de la adecuación de la nutrición materna que otros parámetros tales como adecuación del peso a la talla, las malformaciones congénitas, el desarrollo neuropsicológico, y la presencia de enfermedad o disfunción crónica durante la vida postnatal⁽⁶⁾. En la tabla 1 se especifican las recomendaciones dietéticas para las mujeres embarazadas en com-

paración con las no gestantes; como se puede apreciar, existe para la mayoría de los nutrientes un porcentaje variable de incremento durante la gestación.

En esta revisión se hace referencia al efecto neuroprotector que ejercen sobre el neurodesarrollo el adecuado aporte proteico-energético y de algunos nutrientes específicos (*ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga, ciertas vitaminas y algunos minerales*) durante la gestación, para concluir con la influencia que tienen sobre el neurodesarrollo algunas situaciones metabólicas maternas anormales, sean permanentes o transitorias, y la ingesta de ciertas sustancias *pseudonutritivas* por parte de la madre.

APORTE DE PROTEÍNAS Y DE ENERGÍA

Durante la vida fetal se produce un alto grado de síntesis proteica, sin embargo, una privación proteica intensa es excepcional y únicamente cuando se asocia a una disminución del aporte energético fetal no proteico se obtiene un retraso de crecimiento fetal⁽⁷⁾.

Durante el embarazo acontecen una serie de cambios continuos que afectan al metabolismo de todos los nutrientes⁽⁸⁾. Una fuente nutritiva muy importante es la transferencia de aminoácidos a través de la placenta, en la mayoría de las ocasiones mediante un mecanismo activo de transporte energía-dependiente hasta el tejido trofoblástico placentario, y posteriormente el transporte al feto es dependiente de transportadores⁽⁹⁾. Estudios en animales han demostrado que la placenta es capaz de mantener una concentración adecuada de aminoácidos en la sangre fetal incluso con valores bajos de aminoácidos en la sangre materna⁽⁸⁾. En humanos se ha observado que entre las 18 y 21 semanas de gestación la concentración molar total de aminoácidos es 2,4 veces mayor en el feto que en el plasma materno⁽¹⁰⁾. Hallazgos que apoyan, al margen del transporte activo placentario de aminoácidos, su producción en la propia placenta o en el hígado fetal⁽¹¹⁾. Los requerimientos promedio proteicos se incrementan desde 0,66 g/kg peso/día en la mujer gestante a 0,88 g/kg peso/día durante el segundo y tercer trimestres de la gestación⁽¹²⁾.

En cuanto al aporte energético, teniendo en cuenta la energía extra necesaria durante el embarazo para la síntesis de proteínas en placenta, membranas, útero agrandado, volumen sanguíneo suplementario y glándula mamaria, el incremento del metabolismo basal, así como la energía requerida para la síntesis de grasa de depósito de la propia madre, se ha estimado un coste energético de alrededor de 136 kcal por día de embarazo, al que se añadiría alrededor de 100 kcal por día para el coste energético del mantenimiento y crecimiento fetal, lo cual viene a suponer un total de alrededor de 240 kcal extras por día⁽⁸⁾. El *Food and Nutrition Board* ha recomendado un incremento de 340 kcal/día durante el segundo trimestre y 452 kcal/día durante el tercer trimestre, sin modificaciones respecto al reque-

rimiento previo al embarazo durante el primer trimestre⁽¹³⁾. El coste energético extra total del embarazo se ha evaluado en unas 80.000 kcal⁽⁸⁾ y teóricamente esta sería la cantidad de energía suplementaria que debería suministrarse durante el embarazo.

La malnutrición materna antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo va a condicionar alteraciones a nivel placentario con disminución de las vello­sidades y consecuente carencia fetal de sustratos energéticos y no energéticos durante el periodo de máxima multiplicación celular y de la migración neuronal, teniendo como resultado carencias fetales importantes mientras que, cuando el insulto nutricional se produce durante el tercer trimestre de gestación, afectará fundamentalmente al depósito de grasa corporal fetal, resultando un índice ponderal neonatal relativamente bajo⁽⁸⁾. De todos modos, los datos obtenidos en la población holandesa durante el periodo de hambre de los años 1944-45 correspondientes a la Segunda Guerra Mundial mostraron que el grado de malnutrición materna tenía que ser muy severo para afectar al crecimiento fetal, indicando estos datos una redistribución de los sustratos energéticos y plasmáticos de la madre hacia el feto con objeto de mantener prioritariamente el crecimiento y bienestar fetal⁽¹⁴⁾.

La desnutrición materna proteica y energética constituye uno de los factores no genéticos más importantes que inducen trastornos en el desarrollo del SNC⁽¹⁵⁾, y los niños desnutridos presentan más trastornos en el aprendizaje y en la conducta que los bien nutridos⁽¹⁶⁾. Una serie de estudios experimentales en animales, preferentemente en ratas, han puesto en evidencia las graves repercusiones que tiene la desnutrición materna durante la gestación y la desnutrición perinatal sobre el desarrollo del SNC⁽¹⁵⁾, consistentes, entre otros, en un aumento en la densidad de receptores hipocámpicos para el kainato⁽¹⁷⁾; menor número de células granulares en la fascia dentada⁽¹⁸⁾; disminución de las espinas dendríticas en la corteza cingulada y en el hipocampo^(19,20); reducción en el número total de células del SNC^(21,22); trastornos conductuales y del aprendizaje que persisten en la edad adulta⁽²³⁾; desbalances en las concentraciones hipocámpicas e hipotalámicas de dopamina, de serotonina y de sus metabolitos ante situaciones de estrés⁽²⁴⁾; alteración en las respuestas neuronales de ciertas áreas cerebrales, como el cíngulo anterior y la región prefrontal media ante el estrés⁽²⁵⁾; menor peso del cerebro⁽²⁶⁾; aumento del daño oxidativo en diferentes áreas cerebrales y en el cerebelo^(27,28); desbalances en los receptores NMDA hipocámpicos⁽²⁹⁾; una reducción significativa en el tamaño de las neuronas asociado a una menor complejidad de las ramificaciones dendríticas, alteraciones que persisten en la edad adulta⁽³⁰⁾; y una disminución significativa en el número de sinapsis en la edad adulta⁽³¹⁾. Estos hallazgos evidencian cómo la malnutrición intrauterina induce una serie de alteraciones anatómicas, fi-

TABLA 2. Velocidad de conducción nerviosa motora en lactantes desnutridos y en el grupo control

Grupo	Ciático P.I.	Mediano	Cubital
Edad: dos-seis meses			
-Controles (9)	33,06 ± 4,62	39,00 ± 4,37	42,94 ± 5,97
-Desnutridos (13)	30,54 ± 5,42	34,77 ± 6,25*	37,41 ± 6,02*
Edad: seis-dieciocho meses			
-Controles (11)	38,82 ± 3,80	47,18 ± 7,70	50,15 ± 8,98
-Desnutridos (7)	33,93 ± 4,74*	43,86 ± 5,98*	43,42 ± 8,12*

* $p < 0,05$. Adaptado de Castro-Gago M et al⁽⁴⁰⁾.

siológicas y neuroquímicas significativas, de predominio a nivel del hipocampo, y que con relativa frecuencia son permanentes.

Otro aspecto importante es la posible repercusión de la desnutrición intrauterina sobre el estado de mielinización del SNC y de los nervios periféricos en el recién nacido (RN), proceso que tiene su máxima expresión a partir del último trimestre de gestación^(1,2,32). Dado que la velocidad de conducción nerviosa (VCN) depende del espesor de la vaina de mielina, y como la mielinización de los nervios periféricos aumenta con la edad gestacional, midiendo la VCN se puede determinar la edad gestacional^(1,33-35). Durante las últimas cuatro semanas de la gestación normal, la VCN del nervio cubital aumenta aproximadamente 1 m/semana, siendo este aumento mayor antes de ese momento y menor posteriormente. Cuando la edad gestacional no se conoce, se puede obtener una estimación aproximada mediante la VCN, siendo esta independiente de ciertas situaciones patológicas, de tal modo que RN pequeños para su edad gestacional, grandes para su edad gestacional, así como RN que sufrieron hipoxia perinatal o hidrops fetalis, tienen una VCN adecuada para su edad gestacional^(1,33-36). La normalidad de la VCN en estos RN indica que incluso el sufrimiento fetal crónico y el retraso de crecimiento intrauterino no alteran la normal función de los nervios periféricos a pesar de los efectos bioquímicos adversos que ejerce la malnutrición precoz sobre la mielinización del SNC^(32,37-39), pudiendo ofrecer dos posibles explicaciones: 1. La malnutrición precoz puede que afecte menos a la mielinización de los nervios periféricos que a la del SNC. 2. La VCN puede que no se modifique ante alteraciones mínimas en la constitución de la mielina⁽¹⁾. Personalmente aceptamos la primera posibilidad, puesto que la segunda queda hasta cierto punto descartada al observar que la desnutrición postneonatal precoz produce una disminución en la VCN motora (Tabla 2), que en ocasiones es estadísticamente significativa⁽⁴⁰⁾.

ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES Y POLIINSATURADOS DE CADENA LARGA

Los únicos ácidos grasos cuya esencialidad está demostrada para el ser humano en todas las etapas de su vida son

TABLA 3. Concentraciones de ácido linoleico (18:2n-6), ácido α -linolénico (18:3n-3), ácido araquidónico (20:4n-6) y ácido docosahexaenoico (22:6n-3) en el plasma materno y en el fetal

	Triglicéridos	Fosfolípidos	Éster de colesterol
18:2n-6			
-Materno	13,7 \pm 0,5	20,8 \pm 0,4	42,4 \pm 0,7
-Fetal	10,1 \pm 0,4	7,7 \pm 0,2	15,6 \pm 0,4
18:3n-3			
-Materno	1,2 \pm 0,1	0,4 \pm 0,0	1,0 \pm 0,1
-Fetal	0,5 \pm 0,0	0,1 \pm 0,0	1,2 \pm 0,1
20:4n-6			
-Materno	0,9 \pm 0,0	8,7 \pm 0,2	5,3 \pm 0,1
-Fetal	3,6 \pm 0,2	17,7 \pm 0,2	11,8 \pm 0,4
22:6n-3			
-Materno	0,5 \pm 0,0	5,0 \pm 0,2	0,7 \pm 0,0
-Fetal	2,8 \pm 0,2	7,7 \pm 0,2	1,4 \pm 0,1

Adaptado de Innis SM⁽⁴⁹⁾.

el ácido linoleico (LA) y el ácido α -linolénico (LNA). Durante el periodo neonatal, tanto la leche materna como las fórmulas infantiles proporcionan LA y LNA en cantidades suficientes para el crecimiento y desarrollo del lactante. La leche materna presenta contenidos variables de ácidos grasos esenciales (AGE) en función de los hábitos dietéticos de la madre. Los niveles pueden variar entre el 6-14% de los ácidos grasos totales para el LA, y del 0,6 al 2% para el LNA⁽⁴¹⁾. Además de los AGE, en la leche humana se han identificado ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL o LC-PUFAs), iguales o mayores de 20 carbonos, que pueden ser sintetizados por desaturación y elongación de sus precursores esenciales. Entre ellos el ácido araquidónico (AA, 20:4n-6), sintetizado a partir del LA, y el ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6n-3), sintetizado a partir del LNA, son los más importantes^(42,45). Estos derivados de cadena larga de los AGE se encuentran en un porcentaje bajo pero relativamente importante en la leche materna, el AA entre 0,3 al 1% del total de los AG, y entre el 0,1 al 0,9% el DHA⁽⁴¹⁾.

Los AGPI-CL (LC-PUFAs) son de gran importancia. Se encuentran presentes en todas las membranas celulares del cuerpo humano, y tienen un papel fundamental en el desarrollo de la retina y de la materia gris del cerebro⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. El DHA está implicado en el metabolismo de los neurotransmisores, en la actividad de los canales iónicos y de los receptores, en la plasticidad sináptica, en las señales de las membranas neuronales y en la expresión génica; mientras que el AA, que es esencial para el normal crecimiento, también desempeña un papel crítico en las señales celulares y, como precursor de los 2 eicosanoides y 3 leucotrienos, tiene también una función importante en la transmisión sináptica⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. Más de una tercera parte de los AG cerebrales son AGPI (PUFAs) y, de estos, el AA y el DHA son los más abundantes^(43,46,47). La retina está compuesta por fosfolípidos es-

TABLA 4. Concentración de los ácidos grasos n-6 y n-3 en el plasma fetal y en el de lactantes alimentados al pecho y con fórmulas

	Fetal	Alimentados al pecho	Alimentados con fórmula
Fosfolípidos			
18:2n-6	6,2 \pm 0,4	19,8 \pm 0,6	25,7 \pm 0,8
20:4n-6	23,2 \pm 0,8	12,5 \pm 0,5	8,0 \pm 0,3
22:6n-3	13,9 \pm 0,8	4,7 \pm 0,3	2,5 \pm 0,2
Triglicéridos			
18:2n-6	13,4 \pm 1,5	14,3 \pm 1,2	22,0 \pm 0,3
20:4n-6	5,6 \pm 0,4	1,2 \pm 0,1	0,7 \pm 0,1
22:6n-3	5,8 \pm 0,9	0,8 \pm 0,2	0,2 \pm 0,1
Ester de colesterol			
18:2n-6	15,6 \pm 1,8	42,8 \pm 1,1	33,0 \pm 2,1
20:4n-6	18,4 \pm 1,1	7,9 \pm 0,4	4,9 \pm 0,6
22:6n-3	3,1 \pm 0,3	0,8 \pm 0,1	0,4 \pm 0,1
Ácidos grasos no esterificados			
18:2n-6	11,5 \pm 1,2	11,0 \pm 0,6	14,6 \pm 0,6
20:4n-6	2,8 \pm 0,1	0,8 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1
22:6n-3	1,1 \pm 0,4	0,5 \pm 0,1	0,2 \pm 0,0

Adaptado de Innis SM⁽⁴⁹⁾.

tructurales, de los cuales, el 60% contienen DHA^(43,46). Además, los fotorreceptores de la retina presentan el contenido en DHA más alto de todas las células del cuerpo humano^(42,43).

Los requerimientos de AA y DHA en el periodo pre y perinatal pueden ser cubiertos mediante diferentes mecanismos: transferencia placentaria, captación por los tejidos periféricos de los AGPI-GL (LC-PUFAs) sintetizados en el hígado, biosíntesis de AA y DHA en el SNC, y AGPI-CL (LC-PUFAs) aportados por la dieta después del nacimiento⁽⁴²⁾.

El suministro de AGPI (PUFAs) en el feto se realiza en gran parte a través de la placenta mediante un sistema específico de transferencia⁽⁴⁸⁾. Esta extrae el AA y el DHA de la circulación materna y enriquece la circulación fetal en comparación con la circulación de la madre y con la circulación del lactante alimentado con leche materna, mientras empobrece en LA la primera en comparación con la segunda y con los lactantes alimentados al pecho (Tablas 3 y 4), circunstancia que demuestra la gran importancia que tienen los AGPI-CL (LC-PUFAs) en el desarrollo fetal⁽⁴⁹⁾. Un bajo peso de la placenta está asociado con bajas concentraciones en plasma de AA y DHA, y este hecho también se ha relacionado con una gestación más corta y menores perímetros cefálicos en los recién nacidos⁽⁴²⁾.

Durante el último trimestre de gestación se produce una acumulación de AGPI-CL (LC-PUFAs) en los tejidos fetales, especialmente en los del sistema nervioso central, que continúa en el periodo postnatal. Se ha podido estimar el acúmulo de ácidos grasos en el cerebro de niños que fallecieron a

diferentes edades gestacionales. Clandinin y cols.⁽⁵⁰⁾ estudiaron a un grupo de 14 niños con edades gestacionales entre 26-44 semanas que murieron antes de los 3 días de vida. La cantidad de AGPI (PUFAs) en el cerebro tendió a incrementarse conforme avanzaba la gestación. Se estimó que aproximadamente 31,3 mg de ácidos grasos de la serie n-6 y 14,5 de la serie n-3 se depositaban cada semana en los tejidos cerebrales, de los cuales el 98-99% eran derivados de larga cadena de ambas series. Martínez⁽⁵¹⁾ realizó un estudio en niños con edades gestacionales comprendidas entre 26 y 42 semanas que murieron durante las primeras horas de vida sin haber recibido alimentación. Pudo observar que la acumulación de AGPI (PUFAs) de las series n-6 y n-3 en la parte anterior del cerebro fue de 85 mg y de 30 mg, respectivamente, por semana. Estas cantidades fueron superiores a las del estudio de Clandinin, aunque ambos coinciden en señalar que la mayor parte de estos ácidos grasos eran AGPI-CL (LC-PUFAs) y que la acumulación de derivados de la serie n-6 fue dos veces superior que la de n-3.

La retina, como otros tejidos neurales, presenta un contenido excepcionalmente alto de DHA, especialmente localizado en el segmento externo de los fotorreceptores. Al igual que el cerebro, la mayor parte de los AGPI-CL (LC-PUFAs) presentes en los tejidos de la retina se depositan entre la 24 semana de gestación y el nacimiento^(43,52).

Varios estudios en animales de experimentación han mostrado que el cerebro maduro y en desarrollo puede desaturar y elongar AGE. Las células endoteliales del sistema vascular del cerebro también pueden desaturar y elongar LA y LNA hasta AA y eicosapentanoico (EPA, 20:5n-3), pero no completan la síntesis de docosapentanoico (DPA, 22:5n-6) y DHA. Por otro lado, los astrocitos pueden sintetizar AA y DHA que, tras ser liberados, pueden incorporarse a las neuronas del cerebro y del cerebelo. La retina también posee los sistemas enzimáticos de conversión del LNA a DHA, y se ha demostrado que la síntesis de DHA se da en el epitelio pigmentario retiniano⁽⁵³⁾.

Limitándonos a las fuentes naturales, los AGPI-CL (LC-PUFAs) se encuentran en alimentos muy concretos. Las carnes y vísceras contienen fundamentalmente AA. El pescado graso, los aceites de pescado y los mariscos contienen de manera fundamental EPA y DHA. El huevo natural, el cerebro (sesos) y la leche materna contienen ambos (AA y DHA)^(54,55). Como se comentó previamente, el 80% del acúmulo fetal de AGPI-CL (LC-PUFAs) se realiza en el tercer trimestre, sin embargo la gestante comienza el apósito de AGPI-CL (LC-PUFAs) en el cerebro fetal en el periodo preplacentario^(50,51,55), esta circunstancia induce en la mujer un gasto en AGPI-CL (LC-PUFAs) en cada gestación, gasto para el que debe estar preparada desde antes de la concepción, y por ello se recomienda una ingestión natural mínima de AA y de DHA en torno a 250 mg/día (entre 200-300 mg/día) o, en su defecto, suplementar mediante productos enrique-

cidos⁽⁵⁵⁻⁵⁹⁾, requerimientos también necesarios durante todo el periodo de lactancia materna⁽⁵⁹⁾.

Diferentes estudios realizados en las últimas tres décadas, tanto en animales de experimentación como en el humano, han evidenciado que la depleción prenatal y perinatal en AGPI-CL (LC-PUFAs) inducen alteraciones en el desarrollo de la retina y del cerebro, que se manifiestan, entre otras, por anomalías en el electroretinograma (ERG), en los potenciales evocados visuales (PEV), en la función estereoscópica, en la información auditiva, en el aprendizaje, en la conducta, en los niveles cognitivos, en el tamaño de las neuronas en diferentes áreas cerebrales, en la concentración de neurotransmisores, y en la composición hipotalámica^(43,46,60-73). Incluso se ha postulado que excepcionalmente la deficiencia en AGPI-CL (LC-PUFAs) pueda estar implicada en el desarrollo de un trastorno por defecto de atención con hiperactividad (TDAH)⁽⁷⁴⁾, y que su aporte extra puede ejercer algún beneficio sobre algunos aspectos inherentes a esta entidad y a otros trastornos conductuales⁽⁷⁵⁾. La agudeza estereoscópica del niño a los 3 años es mejor cuando su madre ha tomado pescado graso durante la gestación, independientemente de la dieta seguida por el niño⁽⁶⁵⁾, y también la función cognitiva a los 4 años⁽⁶⁸⁾, aunque un estudio reciente no reafirma este último hecho a los 10 meses de edad⁽⁷⁶⁾. También se acepta que su aporte postnatal (*fórmulas lácteas suplementadas con AGPI-CL o LC-PUFAs*) puede ejercer beneficios sobre el neurodesarrollo del niño, aunque en ocasiones los resultados son contradictorios⁽⁴²⁾. Por otra parte, es muy importante que el pescado ingerido por la mujer gestante contenga escasas cantidades de metilmercurio –en general los peces pequeños contienen menos metilmercurio que los grandes–, puesto que este ejerce efectos contraproducentes sobre el neurodesarrollo y la función visual (*memoria para el reconocimiento visual*) del nuevo ser^(77,78).

ÁCIDO FÓLICO

El ácido fólico forma parte del complejo de vitaminas B hidrosolubles. Las células humanas necesitan folato para metabolizar purinas, convertir el deoxiuridilato en timidilato, resintetizar metionina de la homocisteína, tomar parte en otras reacciones, y para la división y multiplicación celular⁽⁷⁹⁾. Actúa como coenzima en diversas reacciones de transferencia de carbono para sintetizar componentes del ADN, ARN y proteínas, a su vez el grupo metilo del 5-metiltetrahidrofolato (THF) es utilizado por la metionina sintasa, que es una enzima dependiente de la vitamina B₁₂, para metilar la homocisteína a metionina⁽⁸⁾.

La interrupción de la síntesis del ADN y/o del ciclo de metilación debido a una carencia en folato y/o un error innato del metabolismo del ácido fólico, puede condicionar anomalías en el desarrollo del feto⁽⁸⁰⁾. Juega pues un papel clave en la síntesis del ADN, en su reparación y metilación,

y, probablemente, en la expresión génica⁽⁸⁾. La metilación del ADN es catalizada por la familia de las ADN metiltransferasas (DNMTs) utilizando S-adenosilmetionina (SAM) y ADN como sustrato. La SAM es generada en el ciclo de la metionina, y corrientemente es referida como un metildonante universal, dado que provee grupos metilos para el ADN, ARN, histonas, neurotransmisores, fosfolípidos de membrana, proteínas y numerosas pequeñas moléculas⁽⁸⁾. Tras la donación del grupo metilo SAM, se forma S-adenosil homocisteína (SAH), que es hidrolizada a homocisteína y adenosina por la SAH hidroxilasa. Esta reacción es reversible y, si la homocisteína y adenosina no son eficientemente eliminadas, la síntesis de SAH queda favorecida y la actividad de DNMT se reduce por productos de inhibición. El metabolismo de la homocisteína involucra remetilación a metionina empleando folato como 5-metiltetrahidrofolato o betaína, un derivado de la colina como metildonante. La vía de remetilación folato-dependiente es catalizada por la metionina sintasa, que está presente en todas las células y requiere vitamina B₁₂ como coenzima. La vía betaína-dependiente es catalizada por la betaína-homocisteína metiltransferasa, que se expresa primariamente en células del hígado y riñón⁽⁸¹⁾. Alternativamente, la homocisteína puede ser eliminada del ciclo de la metionina mediante la transulfuración vitamina B₆ dependiente. Por otra parte, la influencia del estatus en folato sobre la metilación del ADN genómico puede ser específica para el lugar y el tejido, y puede depender del grado de depleción en folato y de la suplementación⁽⁸²⁾.

Durante el embarazo hay un aumento en los requerimientos de folato alimentario en relación al aumento de la división celular, motivados por el crecimiento del feto, aumento del volumen de la masa de los hematíes y aumento del útero y anexos⁽⁸⁾. Una insuficiencia materna en el aporte de ácido fólico en el curso del embarazo puede condicionar, entre otras malformaciones, defectos en el cierre del tubo neural (*anencefalia, mielomeningocele, encefalocele, etc.*)^(8,83,84).

Se ha señalado la posibilidad de que la existencia de un trastorno en la absorción de folato en algunas madres pueda constituir un factor de riesgo⁽⁸⁵⁾. Hay que tener presente que para la absorción correcta de folatos se requieren unos niveles mínimos de cinc, cofactor indispensable para la folato hidrolasa. Por otra parte, el descubrimiento de una variante de la 5,10 metiletetrahidrofolato reductasa con la sustitución C a T a nivel del nucleótido 677 o C677T facilita la posibilidad de variaciones genéticas que afectan al estatus en folato⁽⁸⁶⁾ y, por tanto, la mutación pudiera ser un factor de riesgo para un defecto del tubo neural (DTN) en algunos subgrupos de la población⁽⁸⁷⁾. Los mecanismos genéticos y bioquímicos subyacentes a la asociación ácido fólico-defectos del tubo neural todavía no están claramente establecidos⁽⁸⁸⁾. Está asumido que la respuesta debe situar-

se en alteraciones del metabolismo de los folatos materno y/o fetal, afectando a las vías sea de la dTMP (deoxitimidina monofosfato) o síntesis de la metionina (SAM), y que las alteraciones metabólicas pueden superarse con la elevación del estatus materno en folato. Los mecanismos propuestos de la respuesta folato-defecto del tubo neural comprenden acumulación de homocisteína, descenso de la síntesis de ADN debido a la alteración de la síntesis de TMP, y elevaciones en el índice SAH/SAM^(8,88). Lo que está bien establecido es que el mantenimiento de la dosis correcta diaria suficiente de ácido fólico es importante desde el punto de vista de la protección, y se ha estimado que el aporte de 400, 200 o 100 µg diarios vía fortificación de los alimentos es capaz de reducir la incidencia de DTN en proporciones del 47, 41 y 22%, respectivamente⁽⁸⁹⁾. La suplementación diaria con multivitaminas conteniendo 400 µg de ácido fólico tomada desde antes de la concepción y continuada durante el primer trimestre de gestación previene en más del 50%, incluso hasta el 70%, de los casos la presentación de DTN^(90,91). También se ha observado que el aporte extra de ácido fólico reduce la gravedad de los DTN⁽⁹²⁾.

Actualmente la Academia Americana de Pediatría recomienda en las mujeres sin antecedentes familiares de DTN la dosis de 400 µg de ácido fólico en adición a una dieta sana, recomendación que muestra un efecto preventivo beneficioso, aunque no puede suprimir totalmente el riesgo de un DTN y por tanto el examen de rutina para la identificación prenatal sigue siendo recomendable^(93,94). En las mujeres que han tenido anteriormente algún hijo con esta malformación, se ha recomendado el empleo de 4.000 µg de ácido fólico por día empezando un mes antes de la concepción planificada y siguiéndolo durante los tres primeros meses de embarazo. Se ha recomendado también seguir este mismo criterio cuando familiares colaterales han tenido algún DTN, así como en madres con diabetes tipo I o mujeres epilépticas tratadas con ácido valproico o con carbamacepina^(93,94). Las recomendaciones del DRI (*Dietary Reference Intakes*) en mujeres gestantes menores de 18 años y hasta por encima de los 31 son de 600 µg/día de folato⁽⁹⁵⁾. Estos se reparten entre los 400 µg de ácido fólico procedentes de alimentos fortificados o de suplementos vitamínicos que llevan ácido fólico o de una combinación de ambos, y los 200 µg restantes corresponden al folato natural de una dieta variada. Sin embargo, la suplementación rutinaria con ácido fólico no debe hacer perder de vista la cuestión de asegurar que el aporte individual de folato no exceda los límites superiores de seguridad, ya que dosis muy altas pueden enmascarar los síntomas neurológicos de una deficiencia en vitamina B₁₂, y por ello se recomienda no superar la dosis de 1.000 µg/día, dado que se pueden producir efectos colaterales en personas susceptibles, al margen de estar descritos casos de hipersensibilidad⁽⁸⁾.

Se ha observado que otros factores nutricionales pueden también alterar el riesgo para DTN durante el embarazo. Unos en el sentido de disminuir los riesgos como aportes de grandes cantidades de metionina, cinc, vitamina C, y productos lácteos; mientras que algunos factores maternos aumentan el riesgo, como diabetes, obesidad pre-embarazo, hiperinsulinismo y aporte de dulces⁽⁸⁾. También se ha señalado que la deficiencia en vitamina B₁₂ pueda constituir un factor independiente de riesgo para defectos del tubo neural^(94,96).

VITAMINA D

Se conoce como vitamina D a un grupo de sustancias liposolubles que tienen la propiedad de prevenir y de curar el raquitismo. Esta acción biológica se debe al papel fundamental que esta vitamina, junto con la paratohormona y la calcitonina, tiene en la homeostasis del calcio y del fosfato inorgánico. Con estas propiedades existen dos grupos de sustancias, unas de origen animal y otras de origen vegetal, a las que se denomina, respectivamente, vitamina D₃ y D₂. A la vitamina D₃ se le llama también colecalciferol y procede del 7-dehidrocolesterol, el cual es sintetizado en el intestino a partir del colesterol. A la vitamina D₂ se le llama ergocalciferol y procede del ergosterol de las plantas⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾. En la fracción microsomial del hígado, de manera predominante, el colecalciferol es sometido a un proceso de 25-hidroxilación (en posición 25) que le convierte en 25-hidroxicolecalciferol o 25 OH D₃, también llamado calcidiol, producto mucho más estable en su tasa sanguínea, cuya determinación plasmática es el mejor índice del estado nutricional respecto a la vitamina D. Ha de sufrir otra ulterior hidroxilación en posición 1. Esta tiene lugar preferentemente en el riñón, existiendo también cierta actividad en la placenta, en el cerebro adulto y en desarrollo⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾. Así se llega al 1,25-dihidroxicolecalciferol o 1,25 (OH)₂ D₃, también llamado calcitriol, que es el producto final activo. Su función primaria consiste en mantener la homeostasis calcio-fosfórica y controlar la mineralización de la matriz ósea⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾.

El 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25 (OH)₂ D₃) ejerce las diversas acciones biológicas mediante un receptor específico nuclear (de 52.000 a 56.000 daltons). Los receptores de la 1,25 (OH)₂ D₃ han sido analizados y clonados. Los ARN mensajeros, las proteínas inducidas por la acción genómica y los genes correspondientes han sido descritos. Se han identificado más de una veintena de tejidos y células con receptores para la vitamina D, destacando intestino, riñón, hueso, cartílago, glándulas paratiroides, piel, hipófisis, músculo, así como el cerebro adulto y en desarrollo (en neuronas y células gliales, tanto en humanos como en animales de experimentación)^(97,98,100,103,104). Este producto final activo de la vitamina D, al margen de su gran importancia en el metabolismo calcio-fosfórico, también participa en

otras acciones biológicas, entre las que cabe destacar su intervención en los procesos de diferenciación celular y de crecimiento^(97,98), así como en funciones autocrinas/paracrinas a nivel del cerebro humano adulto y en desarrollo⁽¹⁰⁰⁾. Casi 50 genes asociados con diferentes funciones metabólicas son regulados por la vitamina D⁽⁹⁹⁾.

Algunas investigaciones realizadas, preferentemente en animales de experimentación, han demostrado la importancia que tiene esta vitamina en el neurodesarrollo. En embriones de ratas el 1,25-dihidroxicolecalciferol induce al factor del crecimiento nervioso, promueve el crecimiento de las neuritas e inhibe la apoptosis neuronal hipocámpica⁽¹⁰⁵⁾. Su deficiencia prenatal y perinatal altera el volumen cerebral, aumenta el tamaño de los ventrículos (Tabla 5), reduce la expresión de los factores de crecimiento nerviosos, del receptor de baja afinidad p75, y de algunos genes que participan en el desarrollo cerebral y cerebeloso, aumenta la proliferación celular, y disminuye la apoptosis⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁹⁾. También se ha observado que su deficiencia en estas etapas del neurodesarrollo condiciona en la edad adulta trastornos conductuales, de la memoria y del aprendizaje, así como en la inhibición acústica ante el ruido brusco, y tendencias esquizoides⁽¹¹⁰⁻¹¹⁵⁾. En el ser humano su deficiencia prenatal, cuando alcanza un nivel crítico, puede aumentar en la raza negra el riesgo de esquizofrenia⁽¹¹⁶⁾.

OTRAS VITAMINAS

Pequeños aumentos en la cantidad de vitamina A –que participa en la proliferación, migración, diferenciación y muerte neuronal–, durante las fases precoces del embarazo, incluso cuando se ingiere oralmente para tratar el acné, puede actuar como teratógeno^(117,118). En un estudio realizado en hijos de estas madres aproximadamente el 50% presentaron retraso en el neurodesarrollo⁽¹¹⁷⁾. En las ratas puede inducir un mielomeningocele⁽¹¹⁹⁾. La deficiencia materna de esta vitamina puede condicionar hidrocefalia⁽¹²⁰⁾, retardo mental⁽¹²¹⁾ y trastornos en el desarrollo y metabolismo cerebral⁽¹²²⁾.

La deficiencia experimental de vitamina B₁ (tiamina) en ratas condiciona pérdida de mielina, una polineuropatía que afecta a las fibras gruesas, y disminución en el peso de la médula espinal a los 21 días de vida⁽¹²³⁻¹²⁵⁾. En los hijos de ratas deficientes en tiamina, la actividad cerebral de las tres enzimas dependientes de esta vitamina (*complejo de la piruvato deshidrogenada, la alfa-ceto-glutarato deshidrogenada y la transcetolasa*) está reducida de forma significativa y, dado que estas enzimas son fundamentales para el metabolismo energético cerebral y para la síntesis de mielina, su función deficiente condiciona graves alteraciones metabólicas que inducen trastornos neurológicos permanentes⁽¹²⁶⁾.

La deficiencia de vitamina B₂ (riboflavina) en ratas en desarrollo induce una reducción en la composición lipídica

TABLA 5. Efecto de la depleción prenatal de vitamina D sobre la morfología cerebral en las ratas

Parámetro (g, mm, mm ³)	Controles (n = 10)	Deficientes Al nacimiento (n = 10)	Al destete (n = 10)
Peso del cerebro	1,89 ± 0,04	1,84 ± 0,04	1,84 ± 0,05
Peso del cerebro como % del peso corporal	0,67 ± 0,07	0,71 ± 0,04	0,76 ± 0,06
Longitud del cerebro	14,09 ± 0,30	13,92 ± 0,34	13,92 ± 0,35
Anchura del cerebro	14,37 ± 0,20	14,52 ± 0,21	14,74 ± 0,16
Longitud/anchura cerebro	0,98 ± 0,03	0,96 ± 0,03	0,95 ± 0,02
Volumen cerebro	990,11 ± 31,56	971,43 ± 45,10	1,033,79 ± 44,74
Volumen ventrículo lateral	3,98 ± 0,44	4,93 ± 0,58*	6,62 ± 0,66*
Volumen ventricular como % del volumen cerebral	0,40 ± 0,04	0,54 ± 0,08*	0,66 ± 0,07*
Volumen 3 ^{er} ventrículo	3,10 ± 0,25	3,35 ± 0,30	3,89 ± 0,35
Volumen 3 ^{er} ventrículo como % volumen cerebral	0,32 ± 0,03	0,37 ± 0,05	0,41 ± 0,05
Ancho comisura anterior	0,61 ± 0,02	0,47 ± 0,04*	0,55 ± 0,03
Ancho del cuerpo caloso	0,40 ± 0,02	0,39 ± 0,02	0,42 ± 0,01
Grosor manto cerebral a nivel PFC	1,77 ± 0,11	1,70 ± 0,17	1,78 ± 0,19
Grosor manto cerebral a nivel AC	1,51 ± 0,09	1,52 ± 0,12	1,51 ± 0,12

*= $p < 0,05$, comparados con controles. Adaptado de Feron F et al(108).

(lípidos mielínicos, cerebrósidos, esfingomielina y fosfatidiletanolamina) del cerebro y del cerebelo^(121,127).

Las ratas alimentadas con una dieta deficiente en ácido nicotínico tienen descenso en los lípidos de la sustancia blanca, especialmente en cerebrósidos^(128,129).

La vitamina B₆ (piridoxina) es un cofactor para muchas reacciones enzimáticas que implican al metabolismo de los aminoácidos, incluyendo decarboxilación y transaminación⁽⁵⁾. En modelos animales, su deficiencia prenatal o en el periodo neonatal precoz provoca profundas alteraciones en la citoarquitectura cerebral, reducción del grosor de la neocorteza, disminución de las capas molecular y granular del cerebelo⁽¹³⁰⁾, en la formación de mielina⁽¹³¹⁾, en el número de dendritas, en la densidad de las sinapsis del neocórtex⁽¹³²⁻¹³⁴⁾, en los receptores de NMDA⁽¹³⁵⁾, y convulsiones neonatales espontáneas, secundarias a desbalances en neurotransmisores y neuromoduladores⁽¹³⁶⁾. Estos cambios morfológicos y neuroquímicos condicionan alteraciones en la conducta y en el desarrollo cognitivo. Los hijos de madres egipcias con deficiencia en piridoxina nacieron con bajo peso, fueron más irritables, y la interacción madre-hijo fue deficiente^(133,137). También son bien conocidas las convulsiones neonatales por dependencia y por deficiencia de esta vitamina, que en ocasiones pueden debutar en la vida intrauterina⁽¹³⁸⁾.

En experimentación animal la deficiencia materna en vitamina B₁₂ produce alteraciones en el desarrollo del SNC de los polluelos^(121,139). Jadhav y cols.⁽¹⁴⁰⁾ han observado que los lactantes hijos de mujeres con deficiencia grave en esta vitamina presentaban movimientos involuntarios asociados a espasticidad y respuesta plantar extensora, hechos sugerentes de una afectación de los núcleos de la base y de la vía piramidal.

Se ha observado que la concentración de vitamina C (ácido ascórbico) en el cerebro de fetos humanos es más alta durante toda la gestación en comparación con la de las glándulas suprarrenales, circunstancia que apoya su importancia en el neurodesarrollo⁽¹⁴¹⁾. Aunque no se conoce con certeza cómo actúa sobre el cerebro en desarrollo, se especula que tanto ella como sus formas oxidadas son reguladoras de la división celular⁽¹⁴²⁾.

La deficiencia de vitamina E en ratas condiciona en su descendencia hidrocefalia, exencefalia, reducción en el número de neuronas, alteración en el desarrollo de los plexos coroideos, gliosis, disminución en la síntesis de acetilcolinesterasa y de los gránulos de Nissl neuronales^(121,143).

El suplemento prenatal con vitamina C, vitamina E, retinol, betacarotenos, ácido fólico, y con otros nutrientes, puede tener un efecto preventivo sobre los tumores encefálicos primarios de la infancia⁽⁹¹⁾. De todas formas, este aspecto requiere más conocimientos sobre dosis, duración, tipo exacto de nutrientes, y el papel que puede desempeñar la alimentación postnatal, incluida la lactancia materna⁽⁹¹⁾.

YODO

Las hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y 3,5,3'-triyodotironina (T3) son necesarias durante todas las fases de la vida para una función normal del SNC. Son especialmente cruciales durante el desarrollo del SNC, pues una insuficiencia de estas hormonas se acompaña de lesiones y defectos neurológicos permanentes e irreversibles. Ambas hormonas contienen yodo, cuatro átomos por molécula en el caso de la T4, tres en el caso de la T3. Sin yodo no es posible su síntesis, a pesar de lo cual a lo largo de la evolución no han

aparecido otras hormonas capaces de sustituirlas y que no tengan esta total dependencia de un elemento, que suele encontrarse en cantidades muy pequeñas fuera del ambiente acuático marino⁽¹⁴⁴⁻¹⁵⁰⁾.

En la especie humana existe transferencia de hormonas tiroideas de la madre hacia el embrión y el feto a lo largo de todo su desarrollo intrauterino, ya que la madre es la única fuente de aporte de estas hormonas durante la primera mitad del embarazo; es decir, durante la primera mitad del embarazo la T4L disponible para los tejidos embrionarios y fetales, cerebro incluido, depende de la T4 materna, y cuanto mayor sea el grado de la hipotiroxinemia materna, tanto mayor será la probabilidad de que el cerebro fetal no disponga de la T4 necesaria⁽¹⁵⁰⁻¹⁵²⁾.

En condiciones normales, los tejidos embrionarios disponen de una serie de mecanismos de seguridad para proteger su desarrollo. Uno de ellos es la existencia de barreras físicas (placenta y membranas ovulares) para evitar el libre paso de hormonas tiroideas de la madre al feto y exponerlo a las mismas oscilaciones plasmáticas que tienen lugar en el suero materno^(153,154). Otro de los mecanismos de seguridad es que los tejidos cerebrales fetales disponen de enzimas desyodinasas que aceptan la tiroxina libre (T4L) de origen materno y posteriormente la convierten en T3, pero no permiten el paso directo de la T3 materna⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁸⁾.

En caso de déficit nutricional de yodo, el organismo activa mecanismos de autorregulación en los que predomina la síntesis de T3 con respecto a la T4 como medida de ahorro de yodo⁽¹⁵⁸⁾. Este hecho conduce a una situación de *hipotiroxinemia* materna definida como disminución de los niveles de T4L en plasma, pero con niveles normales de T3L y TSH circulante^(156,158). En la actualidad existen evidencias sólidas para afirmar que la hipotiroxinemia materna (T4L baja) durante la primera mitad de la gestación es la principal responsable de las alteraciones en el desarrollo neurológico del embrión y del feto^(157,159,160).

Desde que fue ratificada por la práctica totalidad de los países del mundo la Declaración Mundial para la Supervivencia, Protección y Desarrollo de la infancia, así como un Plan de Acción concreto, elaborado por la Convención sobre los Derechos de la infancia, emanada a su vez de la Cumbre de la infancia organizada por Naciones Unidas en 1989, se puede afirmar como derecho humano básico de la infancia⁽¹⁶¹⁾, que: 1) todo niño tiene derecho a una cantidad adecuada de yodo en la dieta; 2) toda madre debe tener una nutrición adecuada de yodo durante el embarazo para asegurar que su hijo alcance un desarrollo mental óptimo.

Las bases científicas y epidemiológicas de que disponemos en la actualidad han llevado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar que la carencia de yodo es la causa mundial más frecuente de retraso mental y parálisis cerebral prevenibles, afectando en mayor o menor

TABLA 6. Ingestas mínimas de yodo recomendadas

Grupo	Edad	µg de I/día
Prematuros		> 30 µg/kg/día
Niños	0-5 meses	90
	6-12 meses	90
	1-3 años	90
	4-6 años	90
	7-10 años	120
Adultos		150
Mujeres embarazadas		200-300
Mujeres lactantes		200-300

Adaptado de Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F⁽¹⁴⁹⁾.

grado al desarrollo y bienestar de unos 1.600 millones de los actuales habitantes de nuestro planeta^(149,162). Algunos de ellos viven en España, donde se ha constatado la persistencia de deficiencia de yodo en las 14 comunidades autónomas en las que se han realizado estudios recientes al respecto^(148,163).

En la tabla 6 se especifican las recomendaciones actuales sobre las cantidades mínimas de yodo que se consideran necesarias durante diferentes fases de la vida. Nótese que las necesidades en niños prematuros, neonatos y niños pequeños son notablemente más altas de lo que se deduciría, sobre la base de su peso corporal, de las definidas para escolares y adultos⁽¹⁴⁹⁾. Dada la gran variabilidad del contenido de yodo de los alimentos de procedencia no marina, se recomienda asegurar estas cantidades mínimas mediante la suplementación de la dieta con sal yodada⁽¹⁴⁹⁾. En España la legislación sólo contempla la yodación de la sal refinada de mesa en 60 µg I/g sal (60 mg/kg; 60 ppm) medida preventiva que puede ser suficiente, siempre que habitualmente se use la sal yodada, para una gran parte de la población, pero quedan excluidos precisamente los prematuros y lactantes y las mujeres embarazadas, que constituyen la parte de la población más vulnerable en caso de deficiencia de yodo⁽¹⁴⁹⁾. Actualmente se dispone en las farmacias de yoduro potásico en comprimidos de 100 o 200 µg de yodo sin otros componentes activos, que constituye una formulación adecuada para usar como suplementos de yodo. La presentación de 200 µg es habitualmente la recomendada durante el embarazo y la lactancia materna⁽¹⁴⁹⁾. Las recomendaciones actuales para esta yodoprofilaxis se basan en: 1) sustituir la sal común por sal yodada en la cocina y en la comida habitual; 2) prescribir de forma sistemática un suplemento de IK (yoduro potásico) en una dosis de al menos 150 µg/día (preferible 200 µg) durante el embarazo y la lactancia materna⁽¹⁴⁹⁾.

Se han descrito casos de grandes bocios en neonatos hijos de madres que usaron sistemáticamente compuestos yodados durante el embarazo (jarabes yodados para la tos, de-

sinfectantes yodados, etc., que contenían gramos de yodo, por ejemplo, el Betadine®, que contiene povidona yodada al 10%, su concentración de yodo es unas 500 veces superior a la de los suplementos aconsejados) o que recibieron contrastes yodados con fines radiológicos, o de forma inadvertida. En algunos casos se produjo la muerte por asfixia. En la mayoría se produjo un bloqueo de las funciones tiroideas del feto y del neonato, cuyos efectos pueden prolongarse durante meses, precisamente durante períodos importantes de maduración cerebral. Debe tenerse en cuenta que para el desarrollo cerebral durante los primeros años de vida no hay diferencia entre un estado de hipotiroidismo permanente (congénito) y uno transitorio (iatrogénico), pues en ambos el niño requiere tratamiento con T4. En el caso de un bloqueo por yodo, el tratamiento debe prolongarse por lo menos hasta que se haya normalizado la yoduria⁽¹⁴⁹⁾.

Las hormonas tiroideas intervienen de manera directa y/o indirecta en la mayoría de los procesos de desarrollo del embrión y del feto. Ello explica que una deficiencia de hormonas tiroideas en las etapas iniciales de dicho desarrollo provoque consecuencias irreversibles^(147,148,150). En las neuronas y células gliales existe una amplia representación de receptores para las hormonas tiroideas^(150,164), y estas últimas actuarían como *cofactores*, favoreciendo la expresión de determinados patrones de genes implicados en los procesos de crecimiento axonal y dendrítico, formación de sinapsis, mielinización, maduración de las células gliales radiales, migración celular, proliferación y diferenciación de poblaciones celulares específicas, como las células gliales del hipocampo o del cerebelo^(160,165,166).

En estudios experimentales se ha demostrado que la hipotiroxinemia materna en etapas precoces y claramente definidas del desarrollo (previas a las 20 semanas de gestación) determinan alteraciones irreversibles en la citoarquitectura de la corteza somatosensorial y del hipocampo, ya que se altera el proceso de migración neuronal y las neuronas no alcanzan su estrato definitivo, permaneciendo de manera irreversible en localizaciones aberrantes⁽¹⁶⁵⁻¹⁶⁷⁾. Por otra parte, en los estudios de seguimiento sobre hijos de madres con hipotiroxinemias detectadas en el primer trimestre de gestación se ha encontrado una disminución del desarrollo psicomotor, especialmente en aquellas pruebas que valoran la coordinación visomotora, manipulación, comprensión en la relación de objetos, imitación y desarrollo del lenguaje precoz^(168,169). Recientemente se ha implicado la deficiencia de yodo (hipotiroxinemia materna) como factor causal del trastorno por defecto de atención con hiperactividad⁽¹⁷⁰⁾. Por tanto, la hipotiroxinemia materna por déficit de yodo determina lesiones permanentes en áreas corticales superiores, hipocampo y cerebelo, que definen alteraciones funcionales neurológicas con características relativamente bien definidas: 1) no existe afectación del tronco del encéfalo ni de elementos medulares, por lo que no se produce afectación mo-

tora directa, sino alteración en las funciones de coordinación motriz; 2) las lesiones afectan a áreas de integración de la corteza, con soporte anatómico poco definido, incluyendo zonas *silenciosas* de la corteza asociativa; 3) no tienen traducción clínica perinatal, pero se manifiestan tardíamente durante los primeros años de la vida y hasta la edad escolar; y 4) no se trata habitualmente de lesiones que puedan detectarse mediante las técnicas actuales de diagnóstico prenatal⁽¹⁶⁰⁾.

SELENIO

El selenio (Se) es un elemento omnipresente, aunque se halle en muy baja concentración en la mayor parte de las sustancias biológicas y, de un modo general, en el ambiente. Durante mucho tiempo no se le ha prestado atención por parte de los biólogos sino tan sólo en razón a su toxicidad cuando era ingerido en cantidades importantes⁽¹⁷¹⁾. Con el aumento de los conocimientos sobre las fuentes dietéticas de Se y de su metabolismo, se ha evidenciado que su aporte adecuado no siempre está asegurado, en particular en los lactantes y los niños. Investigaciones realizadas, tanto en el hombre como en animales, han confirmado que el Se es un elemento esencial necesario para el crecimiento y la reproducción⁽¹⁷¹⁾, y habitualmente su entrada a la cadena alimentaria lo hace a través de los vegetales.

La constatación de una relación entre el Se y la vitamina E parecía incomprensible con motivo de los primeros estudios que se hicieron sobre los efectos esenciales del Se. La carencia de Se agrava las lesiones tisulares inducidas por una deficiencia en vitamina E, y recíprocamente. Además, la deficiencia combinada puede prevenirse por uno u otro de estos elementos⁽¹⁷¹⁾. La explicación de esta sinergia se logró al identificar el Se como un elemento del lugar activo de la glutatión peroxidasa y de la superóxido dismutasa, que catalizan la reducción de los peróxidos⁽¹⁷²⁾. De este modo, el Se contribuye a los mecanismos celulares de defensa contra las moléculas reactivas y los radicales libres, responsables de la peroxidación lipídica, y complementa los efectos antioxidantes de la vitamina E.

Una segunda función importante del Se fue puesta en evidencia cuando se descubrió que la yodotironina desyodasa tipo I era una selenoproteína⁽¹⁷³⁾. Esta enzima cataliza la desyodización de la T4 a su forma biológica más activa, la T3, y desempeña también un papel clave en el metabolismo de las hormonas tiroideas. La carencia de Se disminuye los valores de la desyodasa, de donde se desprende una reducción en la producción de T3 a partir de la T4⁽¹⁷²⁾. No solamente el yodo, sino también el selenio, son necesarios para el funcionamiento normal del tiroides.

En general hay diferencias regionales considerables en los aportes alimentarios de Se. En la edad adulta se recomienda una ingesta diaria de 0,87 µg/kg, equivalente a 55-70 µg/día, tanto para el hombre como para la mujer⁽¹⁷¹⁾. En

TABLA 7. Aporte diario de Se recomendado en lactantes y niños, en µg/día

Grupo	Edad (años)	Peso (kg)	RDA	Comité nórdico
Lactantes	0,0-0,5	6	10	10-20
	0,5-1,0	9	15	20-30
Niños	1-3	13	20	20-30
	4-6	20	20	20-30
	7-10	28	30	20-30
Muchachos	11-14	45	40	30-60
Muchachas	11-14	46	45	30-60

Adaptado de Behne D⁽¹⁷¹⁾. RDA: "Recommended Dietary Allowance" del Food and Nutrition Board.

la tabla 7 se especifican los aportes diarios recomendados para los lactantes, niños y adolescentes. En cuanto a la cantidad de Se en los alimentos, los riñones, el hígado, la masa muscular y los mariscos son buenas fuentes, mientras que las frutas y las verduras contienen relativamente poco Se⁽¹⁷⁴⁾.

Existe una relación entre el cretinismo y la carencia de Se. En regiones pobres en yodo pueden distinguirse dos formas de cretinismo endémico: 1) cretinismo endémico neurológico, caracterizado por trastornos neurológicos y retraso mental frecuentemente asociado a sordomudez, pero con un crecimiento y funciones tiroideas normales; y 2) cretinismo endémico mixedematoso con tiroides hipotrófico, en el cual los trastornos del desarrollo y los mentales son proporcionales a la severidad del hipotiroidismo⁽¹⁷¹⁾. En África Central, las regiones pobres en yodo en las cuales el cretinismo mixedematoso es frecuente, son también regiones pobres en Se, mientras que los valores de Se en el suelo no están reducidos en otras regiones pobres en yodo en las que la mayor parte de los cretinismos son de tipo neurológico⁽¹⁷⁵⁾. Esta observación ha conducido a la idea de que la carencia de Se podría desempeñar un papel en la patogenia del cretinismo mixedematoso, de que este efecto resulta de la disminución de la actividad de la glutatión peroxidasa y de la superóxido dismutasa, y mediante este mecanismo se induce una reducción en la protección de la glándula tiroidea contra el peróxido de hidrógeno^(144,145,176), o de que sea secundaria a una desyodización reducida de la T4, por el hecho de una reducción de los niveles de yodotironina desyodasa tipo I^(144,145,176). En este último caso, un déficit de Se en el curso del embarazo actuaría de manera antagonista a la carencia de yodo y disminuiría la de yodización periférica de la T4 y aumentaría, de este modo, su disponibilidad para el cerebro fetal. De esta manera la carencia de Se conduciría al cretinismo mixedematoso, pero reduciría la incidencia del cretinismo neurológico⁽¹⁷¹⁾.

En experimentación animal se ha observado que los hijos de ratas con deficiencia en yodo y selenio tenían disminuida en el cerebro la expresión del ARNm para la pro-

teína básica de mielina⁽¹⁷⁷⁾; mientras que la deficiencia prenatal exclusiva en Se indujo una disminución en la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro⁽¹⁷⁷⁾, y retraso en el desarrollo de la marcha⁽¹⁷⁸⁾. Ratas deficientes en Se tienen alterado el metabolismo de la dopamina en la corteza prefrontal⁽¹⁷⁹⁾. El suplemento de Se en ratas gestantes indujo en sus descendientes aumentos significativos y selectivos de Se en el hipocampo, hipotálamo, cerebelo y corteza cerebral, desconociendo su verdadero significado, aunque es posible que guarde relación con la importancia que tiene el Se en el desarrollo de ciertas funciones cerebrales⁽¹⁸⁰⁾. También está descrito que el suplemento de Se puede ser de ayuda para controlar en niños crisis epilépticas refractarias⁽¹⁸¹⁾. En este sentido, recientemente se reafirmó que los niños con epilepsia refractaria presentan concentraciones bajas de Se sérico⁽¹⁸²⁾.

HIERRO

El feto lo recibe de su madre a través de la placenta mediante un sistema de transporte activo, incluso en situaciones de carencia parcial materna, pero los depósitos al nacer serán escasos si existe ferropenia materna grave y cuando la ligadura del cordón es precoz⁽¹⁸²⁾. El recién nacido tiene unos 160 mg por kg, es decir, un total de unos 500 mg. Tras la hemólisis inicial se deposita hierro (Fe) en las células del sistema retículo endotelial (SER), de las que va pasando al plasma para abastecer las necesidades del crecimiento. Este aporte cubre los requerimientos de los 4-5 primeros meses. Las necesidades para el crecimiento del lactante son de unos 0,6 mg/día lo que, unido a las pérdidas (0,5 mg/día) hace que las necesidades de ingreso sean aproximadamente de 0,8 a 1 mg/día y, como la absorción rara vez supera el 10%, la ingesta aconsejada es de unos 10 mg/día^(183,184).

El Fe se encuentra en diversos compartimentos: 1) Plasma: es el Fe sérico, que significa un 0,15-0,20 del total. Se encuentra en un equilibrio dinámico; las entradas (hemólisis, depósitos, tejidos y alimentación) son iguales a las salidas (incorporación a los eritroblastos, paso a los depósitos y tejidos). Cuantitativamente el movimiento más importante es el realizado entre la serie roja y el plasma a través, parcialmente, de las células del SER^(183,184). 2) Hematíes y eritroblastos maduros: es el Fe hemoglobínico que constituye el 65-70% del total. El Fe está unido al grupo prostético hem de la hemoglobina (Hb). Un gramo de Hb contiene 3,5 mg de Fe. 3) Músculos: el Fe mioglobínico representa un 4-5% del Fe total (unido al grupo prostético hem de la mioglobina). 4) Células: el Fe enzimático es sólo el 0,3-1% del total. En todas las células forma parte de sistemas enzimáticos respiratorios (citocromos de la cadena respiratoria mitocondrial, sistemas redox extramitocondriales del retículo endoplásmico). 5) Depósitos: constituye un 25-30% del total. En las células del SER (médula ósea, hígado, bazo) y en los precursores de la serie roja de la médula, se encuentra en forma

de ferritina y de hemosiderina. Cuando las necesidades están aumentadas y no pueden ser cubiertas por la alimentación, las células del SER liberan Fe al plasma, manteniendo constante la sideremia^(183,184).

Los alimentos de origen animal son más ricos que los vegetales en Fe. La leche de vaca y la de mujer son relativamente pobres (de 0,5 a 1,0 mg/L). El contenido de Fe de una dieta en un país desarrollado es de unos 6 mg/1.000 calorías, cantidad suficiente para las necesidades. El hierro contenido en la leche de mujer se absorbe en mayor cuantía que el de la leche de vaca (50 y 10%, respectivamente). Las leches adaptadas están enriquecidas y llevan de 9 a 10 mg/L⁽¹⁸³⁾.

Diferentes investigaciones sobre la carencia postnatal de Fe en niños de distintas edades han evidenciado una repercusión de mayor o menor intensidad sobre el neurodesarrollo, las funciones cognitivas, la conducta, el rendimiento escolar, e incluso el cociente intelectual (CI), alteraciones que en ocasiones no se logran revertir por completo con el oportuno tratamiento (*aporte de Fe*)⁽¹⁸⁴⁻¹⁸⁷⁾. Por otra parte, la deficiencia intrauterina de Fe repercute a los 5 años de edad sobre algunas funciones cognitivas y del neurodesarrollo (*peor capacidad para el desarrollo del lenguaje, para el desarrollo de la motricidad fina y trastornos conductuales*)⁽¹⁸⁸⁾.

En experimentos realizados en ratas se ha observado que la deficiencia materna de Fe puede condicionar reducción en la transmisiones sinápticas hipocámpicas, sin repercusión sobre la plasticidad sináptica a corto y a largo plazo⁽¹⁸⁹⁾; alteraciones permanentes en las dendritas apicales de las neuronas piramidales hipocámpicas, que no mejoran con el aporte de Fe⁽¹⁹⁰⁾; disminución de la mielinización a nivel de la médula espinal⁽¹⁹¹⁾; desbalances neuroquímicos en el hipocampo (*aumento de fosfocreatina, de N-acetilaspártico, del aspartato, del GABA, de la fosforiletanolamina, de la taurina y de la relación fosfocreatina/creatina*), que sugieren cambios persistentes en el estado energético, en la neurotransmisión y en la mielinización⁽¹⁹²⁾; deficiencia de citocromo c oxidasa en ciertas áreas del hipocampo, del giro dentado, en la corteza piriforme, en el núcleo dorso medial del tálamo y en el cíngulo, hechos que apoyan una actividad metabólica energética neuronal disminuida⁽¹⁹³⁾; alteraciones neuroquímicas permanentes en ciertas áreas del encéfalo, consistentes en disminución en la concentración de serotonina a nivel del estriado y estructuras relacionadas, y deficiencias sensitivo-motoras persistentes en la edad adulta⁽¹⁹⁴⁾. Todas estas alteraciones repercuten de forma especial sobre la conducta, la memoria y el aprendizaje. En el mono rhesus la deficiencia materna de Fe induce en la descendencia disminución en la actividad espontánea y en las respuestas inhibitorias ante nuevas situaciones ambientales⁽¹⁹⁵⁾. En ratas la deficiencia materna de cobre induce una concentración cerebral de Fe baja, este hallazgo sugiere que el acúmulo cerebral de Fe durante el periodo pre y perina-

tal depende de que el aporte de cobre a la madre sea el adecuado⁽¹⁹⁶⁾.

CINC

El cinc desempeña un papel estructural y regulador para numerosas enzimas, a través de la transducción de señales, polímeros presecretorios y sistemas de transcripción de genes, que son esenciales para el metabolismo, el crecimiento y la reproducción humana (Tabla 8)⁽¹⁹⁷⁾. Participa en el control y en las integraciones sistémicas e intracelulares, e interviene en las principales vías metabólicas de las proteínas, de los hidratos de carbono, de la energía, de los ácidos nucleicos y de los lípidos, en la síntesis del heme, el recambio del tejido conjuntivo, la expresión de los genes, la síntesis tisular y la embriogénesis⁽¹⁹⁷⁻¹⁹⁹⁾.

Los aportes de cinc son de alrededor de 10 mg por día en el adulto. Las carnes son una buena fuente de cinc (20-40 mg/g de tejido fresco, pero menos en las carnes blancas, como las de ave). Numerosos vegetales tienen también una concentración elevada de cinc (p. ej., las lentejas, los cereales, en especial la harina completa), pero el rendimiento de su absorción está limitada por la presencia en abundancia, en particular en los granos, de compuestos fosfatados, los fitatos, que retienen el cinc⁽¹⁹⁷⁾.

El feto normal acumula el cinc a un nivel de 249 y 675 µg por día, respectivamente, a las 26 y 36 semanas de gestación. Los valores de cinc en el corazón, los riñones y el cerebro permanecen constantes a lo largo de todo el embarazo, pero el de los músculos aumenta de 110 a 160 µg/g peso seco, respectivamente, a las 20 y 40 semanas de edad gestacional⁽¹⁹⁷⁾. Al término, el hígado y el esqueleto contienen, respectivamente, el 25 y 40% del cinc total del organismo, mientras que en el adulto estos depósitos tan sólo representan el 10 y el 15%.

En el humano se ha observado, en algunas investigaciones, una correlación entre el estatus materno en cinc y el neurodesarrollo conductual, motor y cognitivo en el periodo neonatal y durante la primera infancia⁽²⁰⁰⁻²⁰⁴⁾, mientras que en otras el suplemento de cinc a la mujer gestante no influyó sobre el neurodesarrollo del niño^(205,206). También se acepta que su deficiencia aumenta el riesgo de espina bífida (*como se citó previamente, el cinc es necesario para la correcta absorción de los folatos*)^(5,207).

En experimentación animal la deficiencia pre y perinatal de cinc puede condicionar trastornos del aprendizaje, de la conducta y de la memoria, malformaciones cerebrales (*trastornos en la migración neuronal, hidrocefalia congénita secundaria la mayoría de las veces a estenosis del acueducto*) y reducción permanente en la expresión de los receptores NMDA, así como descenso en la concentración del factor neurotrófico derivado del cerebro y del factor de crecimiento nervioso en diferentes áreas cerebrales^(5,208-213).

OTROS MINERALES

TABLA 8. Metaloproteínas del cinc en los mamíferos y sus actividades

Actividad	Función del cinc	Comentarios
Alcohol deshidrogenasa	C, S	Igualmente la retinol deshidrogenasa
Superóxido dismutasa	S	Actividad antioxidante del citosol
Fosfatasa alcalina	C, S	¿Fitasa intestinal?
Fructosa 1,6-difosfatasa	R, S	Gluconeogénesis
Aminopeptidasa	C, (¿R?)	Hidrólisis de proteínas
Enzima para la conversión de la angiotensina	C	Proteasa específica
Endopeptidasas	C	Modificaciones postraduccionales de las proteínas; encefalinas, regulador de hormonas peptídicas
Colagenasa	C	
Carboxipeptidasas	C	Probablemente con inclusión de folato desconjugasa para la absorción de los folatos
Hidrolasa del leucotrieno A ₄	S, (¿C?)	LTA ₄ hidrolizada en LTB ₄
Anhidrasa carbónica	C	Transporte de CO ₂
Deshidratasa del ácido δ-aminolevulínico	C	Síntesis del heme
Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa	C	Enzimas de óxido-reducción dependientes, de los nucleótidos de la piridina
Lactato deshidrogenasa	C	Glucólisis
Malato deshidrogenasa		
Polimerasa de los ácidos nucleicos	S	Síntesis de los ácidos nucleicos
Ciertos factores de transcripción	S, (¿R?)	Regulación de la expresión de los genes
Uniones hormonas-receptores	S, (¿R?)	<i>Sandwiches</i> de cinc, hormonas esteroides y peptídicas, receptores de membranas y nucleares

C: catalítica; R: reguladora; S: estructural.

En experimentación animal la deficiencia intrauterina de cobre condiciona en la descendencia un cerebelo pequeño, colapso de los hemisferios cerebrales y malformación de los surcos corticales^(5,209); y la deficiencia en manganeso es causa de ataxia congénita, temblor y bajo umbral convulsivo^(5,214,215). El aporte extra de este último durante la gestación altera la actividad cerebral de las monoaminas y de la colina acetiltransferasa, y disminuye la actividad motora neonatal^(216,217). La exposición intrauterina al cadmio induce retraso en el desarrollo de ciertos reflejos y descenso de la ansiedad⁽²¹⁸⁾, y el exceso conjunto de plomo y cadmio provoca alteraciones neuroquímicas en el cerebelo y en el estriado (*aumento de DOPAC, 5-HT y 5-HIAA*)⁽²¹⁹⁾. El exceso de aluminio altera la expresión neuronal frontal de la sintasa del óxido nítrico y la plasticidad sináptica del giro dentado^(220,221).

COLINA

La colina es necesaria para la integridad estructural y funcional de las señales en las membranas celulares, para la expresión de los genes, para el metabolismo de los grupos metilos y para la síntesis de neurotransmisores^(222,223). Existe una estrecha relación entre el ácido fólico, la vitamina B₁₂ y la colina, debido a que esta última también participa en la formación de metionina a partir de la homocisteína a través de la vía betaína-dependiente (*la betaína deriva de la colina*)⁽²²³⁾. Sus requerimientos entre los 0 y 6 meses de vida

son de 18 mg/kg/día⁽⁹⁵⁾; y se encuentra en una amplia variedad de alimentos, en especial en el hígado, los huevos y los granos de trigo, tanto en su forma libre como esterificada. Durante el embarazo existe una transferencia activa a través de la placenta y de la barrera hematoencefálica⁽²²³⁾.

La colina es muy importante durante los periodos pre y perinatales, en especial para el desarrollo del cerebro y de la médula espinal⁽²²³⁾. Tanto en el humano como en experimentación animal su deficiencia durante la gestación puede condicionar una espina bífida⁽²²³⁻²²⁶⁾.

En experimentación animal el aporte extra de colina a la madre gestante aumenta en la descendencia la proliferación celular y disminuye la apoptosis a nivel del hipocampo, aumenta el tamaño de las neuronas y el número de dendritas, mejora de forma permanente el aprendizaje y la memoria visoespacial y auditiva, mientras que su deficiencia induce efectos completamente opuestos^(223,227-233). También su administración reduce las deficiencias cognitivas inducidas por la exposición prenatal al alcohol⁽²³⁴⁾.

SITUACIONES METABÓLICAS MATERNAS ESPECIALES E INGESTA DE CIERTAS SUSTANCIAS "PSEUDONUTRITIVAS" DURANTE LA GESTACIÓN

En este epígrafe se hace referencia a las siguientes situaciones: 1) diabetes materna, 2) hiperfenilalaninemia materna, 3) ingesta materna de cafeína durante la gestación, 4) ingesta materna de alcohol durante el embarazo, y 5) inges-

ta de otras sustancias *nutritivas*.

Diabetes materna

El hijo de madre diabética es el principal ejemplo de problemas embriofetales/neonatales relacionados con un inadecuado control del metabolismo hidrocarbonado materno, secundario a enfermedad endocrina⁽²³⁵⁾. Al margen de la bien conocida repercusión que tiene sobre el crecimiento fetal (*macrosomía*) y sobre la regulación del metabolismo hidrocarbonado neonatal, puede condicionar malformaciones del sistema nervioso central y de su estuche óseo, en forma de síndrome de regresión caudal, defectos del tubo neural, anencefalia y microcefalia⁽²³⁵⁾. También, aunque discutido, puede ser causa de una disfunción del neurodesarrollo, puesta en relación con la hipoxemia prenatal y con los niveles de glucosa plasmática y cuerpos cetónicos circulantes en la sangre materna^(236,237).

Hiperfenilalaninemia materna

Las mujeres gestantes con hiperfenilalaninemia que no siguen una dieta pobre en fenilalanina presentan mayor riesgo de abortos espontáneos que la población general. Sus hijos con frecuencia padecen retraso mental, y pueden presentar microcefalia, rasgos dismórficos y malformaciones congénitas, especialmente cardíacas. Es común la hipoplasia del cuerpo calloso. Estas complicaciones parecen estar relacionadas con las cifras elevadas de fenilalanina en la sangre materna durante el embarazo. Las mujeres con hiperfenilalaninemia que deseen tener un hijo deben comenzar una dieta pobre en fenilalanina antes de la concepción que deben mantener durante toda la gestación, y tratar por todos los medios de que los niveles de fenilalanina en sangre se mantengan por debajo de 6 mg/dL (< 360 μ M) durante todo el embarazo^(235,238,239). A todas las mujeres con hiperfenilalaninemia en edad de procrear se les debe asesorar acerca de los riesgos de alteraciones congénitas en sus hijos. En modelos experimentales la hiperfenilalaninemia materna induce microcefalia, menor peso cerebral con respecto al control y trastornos madurativos, consistentes en una disminución de terminales sinápticas, modificaciones morfológicas de los sinaptosomas, tanto en su área como en el número de mitocondrias^(240,241).

Ingesta materna de cafeína durante la gestación

Una serie de investigaciones en experimentación animal, preferentemente en ratas, han puesto de manifiesto que la ingesta prenatal y/o perinatal de cafeína puede condicionar descenso del AMPc con aumento del GMPc/AMPc en el cerebelo⁽²⁴²⁾, patrones anormales y permanentes de la conducta y de la actividad motora⁽²⁴³⁻²⁴⁵⁾, alteraciones en los patrones visuales complejos y en la discriminación auditiva⁽²⁴⁵⁾, aumento en la captación de colina a nivel del hipocampo⁽²⁴⁵⁾, inhibición en el desarrollo y en la función de los recepto-

res (A_1 y A_{2A}) para la adenosina y del receptor GABA_A^(246,247), disminución significativa de los receptores metabotrópicos del grupo I para el glutamato, sin variaciones en su afinidad⁽²⁴⁸⁾. Su ingesta, asociada a una desnutrición proteico-calórica, induce trastornos permanentes en el desarrollo del núcleo motor del nervio trigémico⁽²⁴⁹⁾. Parece demostrado que la administración prenatal en ratas Wistar de cafeína asociada al paracetamol no ejerce efectos teratogénicos⁽²⁵⁰⁾. En el humano se ha observado que la administración, entre las semanas 16 a 18 de gestación, de cafeína asociada a ergotamina para tratar episodios de cefalea, puede inducir polimicrogria⁽²⁵¹⁾.

Ingesta materna de alcohol durante la gestación

La ingesta crónica de alcohol por parte de la madre durante el embarazo suele condicionar una entidad sindrómica perfectamente definida, denominado síndrome alcohol fetal, con una incidencia estimada de 1 a 2/1.000 nacidos vivos que, al margen de cursar con unos rasgos fenotípicos bastante característicos y con retraso del crecimiento pre y postnatal, presenta una serie de manifestaciones neurológicas consistentes, en mayor o menor medida, en: microcefalia de grado variable, retraso psicomotor, trastornos en la motilidad fina, alteraciones en el desarrollo del lenguaje receptivo y expresivo, coordinación motórica deficiente, temblor, trastornos en el aprendizaje, irritabilidad durante la primera infancia e hiperactividad en la edad escolar⁽²⁵²⁻²⁵⁶⁾. En experimentación animal la ingesta prenatal y/o perinatal de alcohol puede promover la apoptosis neuronal^(257,258), disminuir los progenitores de la glía radial, así como la generación de neuronas y de astrocitos⁽²⁵⁹⁾, reducir el peso del cerebro⁽²⁵⁶⁾, inhibir el desarrollo de dendritas y de sinapsis en las neuronas piramidales hipocámpicas⁽²⁶⁰⁾, alterar la expresión del receptor GABA_{A α 5} y, como consecuencia, inducir un trastorno grave en el aprendizaje⁽²⁶¹⁾. En el humano ocasionalmente se ha observado, entre otros, la presencia de anomalías del cuerpo calloso, reducción en el tamaño del cerebelo y de los ganglios de la base, hidrocefalia y mielomeningocele^(252,262-264). Se desconoce si el mielomeningocele constituye una causa directa del alcohol, o bien es secundario a la malnutrición y/o a la carencia vitamínica derivadas del alcoholismo crónico⁽²⁶⁴⁾.

Ingesta materna de otras sustancias *nutritivas*

El exceso de flúor administrado a ratas embarazadas induce en la descendencia una gran hiperactividad, aumento en los niveles de acetilcolinesterasa y un probable descenso en los de acetilcolina, mientras que en el humano puede condicionar un CI bajo⁽²⁵⁶⁾. En cuanto a los aditivos alimentarios, el glutamato administrado en grandes cantidades a hembras de primates embarazadas provoca lesiones en el cerebro fetal en la última etapa de la gestación, especialmente en el hipotálamo y en los sistemas de regulación hormo-

nal⁽²⁵⁶⁾, mientras que el aspartamo (*que se metaboliza a aspartato y fenilalanina*) en cantidades elevadas condiciona en la descendencia retraso para abrir los ojos, nadar, eruirse, responder con sobresalto y caminar⁽²⁵⁶⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castro-Gago M, Novo Rodríguez MI, Eiris Puñal J. Neurodesarrollo morfológico y funcional. Factores de riesgo y prevención. En: Castro Gago M, Martinón JM, Pavón P, Pombo M, Tojo R, eds. *Avances en Pediatría VI*. Santiago de Compostela: Dpto. Pediatría, Hospital General de Galicia, Universidad de Santiago de Compostela, Novartis S.A; 1997. p. 97-124.
2. Dobbing J. Prenatal nutrition and neurological development. *Ucla Forum Med Sci* 1975; 18: 401-20.
3. Legido A. Desarrollo psicosocial. En: Bueno M, ed. *Crecimiento y desarrollo humanos y sus trastornos*. Madrid: Ergon; 1996. p. 103-22.
4. Herschkowitz N. Brain development and nutrition. En: Evrard P, Minkowski A, eds. *Developmental neurobiology. Nestlé Nutrition Workshop Series, Vol. 12*. New York: Raven Press; 1989. p. 297-304.
5. Prenskey AL. Nutricional deficiency and the nervous system. En: Berg BO, ed. *Principles of child neurology*. New York: McGraw-Hill Companies, Inc; 1996. p. 1249-77.
6. Viña J, Vento M. Nutrición de la madre gestante y del lactante. En: Tojo R, ed. *Tratado de nutrición pediátrica*. Barcelona: Doyma; 2001. p. 329-48.
7. Domenech M, Gruppuso PA, Nishino VT, Susa JB, Schwartz R. Preserved fetal plasma amino acid concentrations in the presence of maternal hypoaminoacidemia. *Pediatr Res* 1986; 20: 1071-6.
8. Ballabriga A, Carrascosa A. *Nutrición en la infancia y adolescencia*. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2006.
9. Hay WW Jr. Nutrition-gene interaction during intrauterine life and lactation. *Nutr Rev* 1999; 57: S20-S30.
10. Soltesz G, Harris D, Mackenzie IZ, Aynsley-Green A. The metabolic and endocrine milieu of the human fetus and mother at 18-21 week of gestation. I. Plasma amino acid concentrations. *Pediatr Res* 1985; 19: 91-3.
11. Battaglia FC. Fetal liver and the placenta: An interactive system. En: Battaglia FC, ed. *Placental function and fetal nutrition. Workshop Series, Vol 39*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 49-57.
12. Stephenson T, Symonds ME. Maternal nutrition as a determinant of birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2002; 86: F4-F6.
13. Food and Nutrition Board Institute of Medicine. *Dietary reference intakes of energy, carbohydrates, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids*. Washington: National Academy Press; 2002.
14. Stein Z, Susser M. The Dutch famine 1944-45 and the reproductive process. II. Interrelations of caloric rations and six indices at birth. *Pediatr Res* 1975; 9: 76-83.
15. Morgane PJ, Mokler DJ, Galler JR. Effects of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26: 471-83.
16. Grantham-McGregor S. A review of studies of the effect of severe malnutrition on mental development. *J Nutr* 1995; 125: 2233S-8S.
17. Fiacco TA, Rosene D, Galler JR, Blatt GJ. Increased density of hippocampal kainite receptors but normal density of NMDA and AMPA receptors in a rat model of prenatal protein malnutrition. *J Comp Neurol* 2003; 456: 350-60.
18. King RA, DeBassio WA, Kemper TL, Rosene DL, Tonkiss J, Galler JR et al. Effects of prenatal protein malnutrition and acute postnatal stress on granule cells genesis in the fascia dentate of neonatal and juvenile rats. *Dev Brain Res* 2004; 150: 9-15.
19. García-Ruiz M, Díaz-Cintra S, Cintra L, Corkidi G. Effect of protein malnutrition on CA3 hippocampal pyramidal cells in rats of three ages. *Brain Res* 1993; 22: 203-12.
20. Schonheit B, Haensel P. Effect of non-specific malnutrition on spine morphology of lamina V pyramidal cells of the cingulate area of juvenile and adults rats. *J Hirnforsch* 1984; 25: 617-31.
21. Zamenhof S, Van Marthens E, Margolis FL. DNA (cell number) and protein in neonatal brain: alteration by maternal dietary protein restriction. *Science* 1968; 160: 322-3.
22. Zamenhof S, Van Marthens E, Graul L. DNA (cell number) and protein in neonatal rat brain: alteration by timing of maternal dietary protein restriction. *J Nutr* 1971; 101: 1265-9.
23. Zamenhof S, Van Marthens E. The effects of chronic undernutrition over generations on rat development. *J Nutr* 1978; 108: 1719-23.
24. Kehoe P, Mallinson K, Bronzino J, McCormick CM. Effects of prenatal protein malnutrition and neonatal stress on CNS responsiveness. *Dev Brain Res* 2001; 132: 23-31.
25. Rosene DL, Lister JP, Schwagerl AL, Tonkies J, McCormick CM, Galler JR. Prenatal protein malnutrition in rats alters the c-Fos response of neurons in the anterior cingulate and medial prefrontal region to behavioural stress. *Nutr Neurosci* 2004; 7: 281-9.
26. Desai BM, Crowther NJ, Lucas A, Hales CN. Organ-selective growth in the offspring of protein-restricted mothers. *Br J Nutr* 1996; 76: 591-603.
27. Feoli AM, Siqueira IR, Almeida L, Tramontina AC, Vanzella C, Sbaraini S et al. Effects of protein malnutrition on oxidative status in rat brain. *Nutrition* 2006; 22: 160-5.
28. Bonatto F, Polydoro M, Andrades ME, Conte da Frota Junior ML, Dal-Pizzol F, Rotta LN et al. Effects of maternal protein malnutrition on oxidative markers in the young rat cortex and cerebellum. *Neurosci Lett* 2006; 406: 281-4.
29. Palmer AA, Printz DJ, Butler PD, Dulawa SC, Printz MP. Prenatal protein deprivation in rats induces changes in pre-pulse inhibition and NMDA receptor binding. *Brain Res* 2004; 996: 193-201.
30. Díaz-Cintra S, Cintra L, Galván A, Aguilar A, Kemper TL, Morgane PJ. The effects of prenatal protein deprivation on postnatal development of the granule cells in the fascia dentata. *J Comp Neurol* 1991; 310: 356-64.
31. Granados-Rojas L, Larriva-Sahd J, Cintra L, Gutiérrez-Ospina G, Rodán S, Díaz-Cintra S. Prenatal protein malnutrition decreases mossy fiber-CA3 thorny excrescences asymmetrical synapses in adults rats. *Brain Res* 2002; 933: 164-71.

32. Bourre J-M. Developmental synthesis of myelin lipids: origin of fatty acids – Specific role of nutrition. En: Evrard P, Minkowski A, eds. *Developmental neurobiology. Nestlé Nutrition Workshop Series. Vol 12.* New York: Raven Press; 1989. p. 111-52.
33. Schulte FJ, Micaelis R, Linke J, Nolte R. Motor nerve conduction velocity in term, preterm and small-for-date newborn infants. *Pediatrics* 1968; 42: 17-26.
34. Schulte FJ, Albert G, Michaelis R. Gestational age and nerve conduction velocity in normal and abnormal newborn infants. *Dtsch Med Wochenschr* 1969; 94: 599-601.
35. Dubowitz V, Whittaker GF, Brown BH, Robinson A. Nerve conduction velocity—an index of neurological maturity of the newborn infant. *Dev Med Child Neurol* 1968; 10: 741-9.
36. Ruppert ES, Jhonson EW. Motor nerve conduction velocities in low birth weight infants. *Pediatrics* 1968; 42: 255-60.
37. Davison AN, Dobbing J. Myelination as a vulnerable period in brain development. *Br Med Bull* 1966; 22: 40-4.
38. Dobbing J. The effect of undernutrition on myelination in the central nervous system. *Biol Neonat* 1965-1966; 9: 132-47.
39. Martínez M. Biochemical changes during early myelination of the human brain. En: Evrard P, Minkowski A, eds. *Developmental neurobiology. Nestlé Nutrition Workshop Series. Vol 12.* New York: Raven Press; 1989. p. 185-200.
40. Castro-Gago M, Crespo A, Mateos M, Pombo M, Novo I, Rodrigo E et al. Alteraciones electrofisiológicas a nivel de los nervios periféricos en la desnutrición proteico calórica. *Rev Esp Pediatr* 1981; 37: 333-8.
41. Jensen RG. Lipids in human milk. *Lipids* 1999; 34: 1243-71.
42. Gil Campos M, Ramírez González M^a, Gil Hernández A. Ácidos grasos polinsaturados de cadena larga en nutrición infantil. *Rev Esp Pediatr* 2001; 57: 27-45.
43. Innis SM. Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr* 2003; 143: S1-S8.
44. Nishikawa M, Kimura S, Akaike N. Facilitatory effect of docosahexaenoic acid on N-methyl-D-aspartate response in pyramidal neurons of rat cerebral cortex. *J Physiol* 1994; 475.1: 83-93.
45. Itokazu N, Ikegaya Y, Nishikawa M, Matsuki N. Bidirectional actions of docosahexaenoic acid on hippocampal neurotransmissions in vivo. *Brain Res* 2000; 862: 211-6.
46. Cheatham CL, Colombo J, Carlson SE. N-3 fatty acids and cognitive and visual acuity development: methodologic and conceptual considerations. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (Suppl): 1428S-66S.
47. Neuringer M, Connor WE. Omega-3 fatty acids in the brain and retina. Evidence for their essentiality. *Nutr Rev* 1986; 44: 285-94.
48. Haggarty P. Effect of placental function of fatty acid requirements during pregnancy. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1559-70.
49. Innis SM. Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta* 2005; 26: S71-5.
50. Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, Heim T, Swyer PR, Chance GW. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Ear Hum Dev* 1980; 4: 121-9.
51. Martínez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr* 1992; 120: S129-38.
52. Spector AA, Yorek MA. Membrane lipids composition and cellular function. *J Lipid Res* 1985; 26: 1015-35.
53. Wang N, Anderson RE. Transport of 22:6n-3 in the plasma and uptake into retinal pigment epithelium and retina. *Exp Eye Res* 1993; 57: 225-33.
54. King I, Childs MT, Dorsett C, Ostrander JC, Monsen ER. Shellfish: proximate composition, minerals, fatty acids and sterols. *J Am Diet Assoc* 1990; 90: 677-85.
55. Sanjurjo Crespo P. Ácidos grasos polinsaturados de cadena larga en la nutrición del lactante sano. *Acta Pediatr Esp* 2003; 61: 298-304.
56. Makrides M, Gibson RA. Long-chain polyunsaturated fatty acids requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 307S-11S.
57. Honstra G. Essential fatty acids in mother and their neonates. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1262S-9S.
58. Sanjurjo P, Ruiz-Sanz JI, Jimeno P, Aldamiz-Echevarría L, Aquino L, Matorras R et al. Supplementation with docosahexaenoic acid in the last trimestre of pregnancy: maternal-fetal biochemical findings. *J Perinat Med* 2004; 32: 132-6.
59. Jensen CL. Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (Suppl): 1452S-7S.
60. Benolken RM, Anderson RE, Wheeler IG. Membrane fatty acids associated with the electrical response in visual excitation. *Science* 1973; 182: 1253-4.
61. Bourre JM, François M, Youyou A, Dumont O, Piciotti M, Pascal G et al. The effects of dietary α -linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *J Nutr* 1989; 119: 1880-92.
62. Innis SM. Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res* 1991; 30: 39-103.
63. Neuringer M, Connor WE, Lin DS, Barstad L, Luck S. Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal omega 3 deficiency on retina and brain in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4021-5.
64. Wheeler TG, Benolken RM, Anderson RE. Visual membranes: specificity of fatty acid precursors for electrical response to illumination. *Science* 1975; 188: 1312-4.
65. Williams C, Birtch EE, Emmett PM, Northstone K. Stereoacuity at age 3.5 y in children born full-term is associated with prenatal and postnatal dietary factors: a report from a population-based cohort study. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 316-22.
66. Yamamoto N, Hashimoto A, Takemoto Y, Okuyama H, Nomura M, Kitajima R et al. Effects of the dietary α -linoleate/linoleate balance on lipid compositions and learning ability of rats, II: discrimination process, extinction process, and glycolipid composition. *J Lipid Res* 1988; 29: 1013-21.
67. Heineman KM, Bauer JE. Docosahexaenoic acid and neurologic development in animals. *JAVMA* 2006; 228: 700-5.
68. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saarem K, Saugstad OD, Drevon C. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003; 111: e39-e44.

69. Ahmad A, Moriguchi T, Salem N. Decrease in neuron-size in docosahexaenoic acid-deficient brain. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 210-8.
70. Li D, Weisinger HS, Weisinger RS, Mathai M, Armitage JA, Vingrys AJ, Sinclair AJ. Omega 6 to omega 3 fatty acid imbalance early in life leads to persistent reduction in DHA levels in glycerophospholipids in rat hypothalamus even after long-term omega 3 fatty acid repletion. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 74: 391-9.
71. Birch EE, Garfield S, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG. A randomised controlled trial of early dietary supply of long-term polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 174-81.
72. Tam O, Innis SM. Dietary polyunsaturated fatty acids in gestation alter cortical phospholipids, fatty acids and phosphatidylserine synthesis. *Dev Neurosci* 2006; 28: 222-9.
73. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 2007; 369: 578-85.
74. Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, Abate ML, Watkins BA, Lipp SR et al. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 761-8.
75. Stevens L, Zhang W, Peck L, Kuczek T, Grevstad N, Mahon A et al. EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids* 2003; 38: 1007-21.
76. Tofail F, kabir I, Hamadani JD, Chowdhury F, Yesmin S, Mehreen F et al. Supplementation of fish-oil and soy-oil during pregnancy and psychomotor development of infants. *J Health Popul Nutr* 2006; 24: 48-56.
77. Sakamoto M, Kubota M, Liu XJ, Murata K, Nakai K, Satoh H. Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a risk and benefit on fish consumption to fetus. *Environ Sci Technol* 2004; 38: 3860-3.
78. Oken E, Wright RO, Kleinman KP, Bellinger D, Amarasiwardena CJ, Hu H et al. Maternal fish consumption, hair mercury, and infant cognition in a U.S. cohort *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1376-80.
79. Cooper BA, Rosenblatt DS. Inherited defects of vitamin B12 metabolism. *Annu Rev Nutr* 1987; 7: 291-320.
80. Czeizel AE. Folic acid. *Annales Nestlé* 1995; 53: 67-75.
81. McBabe DC, Caudill MA. DNA methylation, genomic silencing, and links to nutrition and cancer. *Nutr Reviews* 2005; 63: 183-95.
82. Jacob RA. Folate methylation and gene expression: factors of nature and nurture. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 903-4.
83. Suárez L, Hendricks KA, Copper SP, Sweeney AM, Hardy RJ, Larsen R. Neural tube defects among Mexican American living on the US-Mexico border: Effects of folic acid and dietary folate. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 1017-23.
84. Eichholzer M, Tönz O, Zimmermann R. Folic acid. A public-health challenge. *Lancet* 2006; 367: 1357-61.
85. Boddie AM, Dedlow ER, Nackashi JA, Opalko FJ, Kouwell GP, Gregory JF et al. Folate absorption in women with a history of neural tube defect-affected pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 154-8.
86. Molloy AM, Daly S, Mills JL, Kirke PN, Whitehead AS, Ramsbottom D et al. Association of thermolabile variant of 5,10 methylene tetrahydrofolate reductase with low red cell folates: implications for folate intake recommendations. *Lancet* 1997; 349: 1591-3.
87. Shields DC, Kirke PN, Mills JL, Ramsbottom D, Molloy AM, Burke H et al. The "thermolabile" variant of methylenetetrahydrofolate reductase and neural tube defects: an evaluation of genetic risk and the relative importance of the genotypes of the embryo and the mother. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1045-55.
88. Stover PJ. Physiology of folate and vitamin B12 in health and disease. *Nutr Reviews* 2004; 62: S3-S12.
89. Daly S, Mills JL, Molloy AM, Conley M, Lee YJ, Kirke PN et al. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent tube defects. *Lancet* 1997; 350: 1666-9.
90. Center for Disease Control and Prevention. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR* 1992; 41: 1-8.
91. Bower C. Neural tube defects and childhood brain tumors: the role of maternal vitamin supplementation. En: Baxter P, ed. *Vitamin responsive conditions in paediatric neurology. International Review of Child Neurology Series.* London: Mac Keith Press; 2001. p. 12-21.
92. Bol KA, Collins JS, Kirby RS, for the National Birth Defects Prevention Network. Survival of infants with neural tube defects in the presence of folic acid fortification. *Pediatrics* 2006; 117: 803-13.
93. Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics. Folic acid for the prevention of neural tube defects. *Pediatrics* 1999; 104: 325-33.
94. Castro-Gago M. Tratamiento de las enfermedades neurológicas en niños y adolescentes. Barcelona: Espaxs; 1999. p. 91-6.
95. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B-6, folate, vitamin B-12, pantothenic acid, biotin and choline. Washington: National Academy Press; 1998.
96. Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, Burke H, Weir DG, Scott JM. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural-tube defects. *Q J Med* 1993; 86: 703-8.
97. Peña J. Raquitismos. En: Pombo M, ed. *Tratado de Endocrinología Pediátrica.* 2ª ed. Madrid: Díaz de Santos; 1997. p. 671-89.
98. Peña J. Vitamina D. Raquitismos. En: Cruz M, ed. *Tratado de Pediatría.* 8ª ed. Madrid: Ergon; 2001. p. 749-61.
99. Villa Elízaga I, Pérez Sheriff V. Raquitismos. En: Pombo M, ed. *Tratado de Endocrinología Pediátrica.* 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2002. p. 656-66.
100. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrawth JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21-30.
101. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 888-94.
102. Fu GK, Lin D, Zhang MY, Bikle DD, Shackleton CH, Miller WL et al. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 al-

- pha-hydroxylase and mutation causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol Endocrinol* 2001; 11: 1961-70.
103. Sutherland MK, Somerville MJ, Yoong LK, Bergeron C, Hausler MR, MacLachlan DR. Reduction of vitamin D hormone receptor mRNA levels in Alzheimer as compared to Huntington hippocampus: correlation with calbindin-28k mRNA levels. *Brain Res Mol Brain Res* 1992; 13: 239-50.
 104. Burkert R, McGrath J, Eyles D. Vitamin D receptor expression in the embryonic rat brain. *Neurosci Res Commun* 2003; 33: 63-71.
 105. Brown J, Bianco JI, McGrath JJ, Eyles DW. 1.25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promote neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosc Lett* 2003; 343: 139-43.
 106. McGrath JJ, Féron FP, Burne THJ, Mackay-Sim A, Eyles DW. Vitamin D3-implications for brain development. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 557-60.
 107. Ko P, Burkert R, McGrath J, Eyles D. Maternal vitamin D3 deprivation and the regulation of apoptosis and cell cycle rat brain development. *Dev Brain Res* 2004; 153: 61-8.
 108. Féron F, Burne THJ, Brown J, Smith E, McGrath JJ, Mackay-Sim A et al. Developmental vitamin D3 deficiency alters the adult rat brain. *Brain Res Bull* 2005; 65: 141-8.
 109. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Féron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003; 118: 641-53.
 110. Eyles DW, Rogers F, Buller K, McGrath JJ, Ko P, French K et al. Developmental vitamin D (DVD) deficiency in the rat alters adult behaviour independently of HPA function. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 958-64.
 111. Burne THJ, Becker A, Brown J, Eyles DW, Mackay-Sim A, McGrath JJ. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with hyperlocomotion in adults rats. *Behav Brain Res* 2004; 154: 549-55.
 112. Becker A, Eyles DW, McGrath JJ, Grecksch G. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with subtle alterations in learning and memory functions in adults rats. *Behav Brain Res* 2003; 161: 306-12.
 113. Burne THJ, Féron F, Brown J, Eyles DW, McGrath JJ, Mackay-Sim A. Combined prenatal and chronic postnatal vitamin D deficiency in rats impairs prepulse inhibition of acoustic startle. *Physiol Behav* 2004; 81: 651-5.
 114. Mackay-Sim A, Féron F, Eyles D, Burne T, McGrath J. Schizophrenia, vitamin D, and brain development. *Int Rev Neurobiol* 2004; 59: 351-80.
 115. Kesby J, Burne THJ, McGrath JJ, Eyles D. Developmental vitamin D deficiency alters MK 801-induced hyperlocomotion in the adult rat: and animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 591-6.
 116. McGrath J, Eyles D, Mowry B, Yolken R, Buka S. Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia. A pilot study using banked sera. *Schizophr Res* 2003; 63: 73-8.
 117. Lynberg MC, Khoury MJ, Lamer EJ, Walter KO, Cordero JF, Erickson JD. Sensitive, specificity, and positive predictive value of multiple malformations in isotretinoin embryopathy surveillance. *Teratology* 1990; 42: 513-9.
 118. Loureiro K, Kao KK, Jones KL, Alvarado S, Chávez C, Dick L et al. Minor malformations characteristic of the retinoic acid embryopathy and other birth outcomes in children of women exposed to topical tretinoin during early pregnancy. *Am J Med Genet* 2005; 136A: 117-21.
 119. Danzer E, Schwarz U, Wehrli S, Radu A, Adzick NS, Flake AW. Retinoic acid induced myelomeningocele in fetal rats: Characterization by histopathological analysis and magnetic resonance imaging. *Exp Neurol* 2005; 194: 467-75.
 120. Millen JW, Woollam DHM, Lamming GE. Congenital hydrocephalus due to experimental hypovitaminosis A. *Lancet* 1954; 267: 679-83.
 121. Ramakrishna T. Vitamins and brain development. *Physiol Res* 1999; 48: 175-87.
 122. Sharma HS, Misra UK. Maternal vitamin A restriction alters biochemical development of the brain in rats. *Experientia* 1990; 46: 208-11.
 123. Okazaki M, Sakamoto H, Ohtsuki A, Oguchi K. Changes in brain lipid composition in thiamine deficient rats. *Jpn J Pharmacol* 1990; 54: 171-8.
 124. Claus D, Eggers R, Warecka K, Neundorfer B. Thiamine deficiency and nervous system function disturbances. *Eur Arch Psychiatry Neurol* 1985; 234: 390-4.
 125. Sanjeeva TR, Ramakrishnan CV. Effect of thiamine deficiency and undernutrition on the lipid composition of rat spinal cord at 21 days of age. *J Neurosci Res* 1983; 9: 111-4.
 126. Fournier H, Butterworth RF. Effects of thiamine deficiency on thiamine dependent enzymes in regions of the brain of pregnant rats and their offsprings. *Metab Brain Dis* 1990; 5: 77-84.
 127. Ogunleye AJ, Odutuga AA. The effect of riboflavin deficiency on cerebrum and cerebellum of developing rat brain. *J Nutr Sci Vitaminol* 1989; 35: 193-7.
 128. Nakashima Y, Suzue R. Effect of nicotin acid on myelin lipids in brain of developing rat. *J Nutr Sci Vitaminol* 1982; 28: 491-500.
 129. Nakashima Y, Suzue R. Influence of nicotinic acid on cerebroside synthesis in the brain of developing rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 1984; 30: 525-34.
 130. Morre DM, Kirksey A, Das GD. Effects of vitamin B6 deficiency on the developing central nervous system of the rat: Gross measurements and cytoarchitectural alterations. *J Nutr* 1978; 108: 1250-9.
 131. Morre DM, Kirksey A, Das GD. Effects of vitamin B6 on the developing central nervous system of the rat: Myelination. *J Nutr* 1978; 108: 1260-5.
 132. Groziak SM, Kirsey A. Effects of maternal restriction in vitamin B6 on neocortex development in rats: Neuron differentiation and synaptogenesis. *J Nutr* 1990; 120: 485-92.
 133. Kirksey A, Wasynczuk AZ. Morphological, biochemical, and functional consequences of vitamin B6 deficits during central nervous system development. *Ann NY Acad Sci* 1993; 678: 62-80.
 134. Kirksey A, Moore DM, Wasynczuk AZ. Neuronal development in vitamin B6 deficiency. *Ann NY Acad Sci* 1990; 585: 202-18.
 135. Guilarte TR. Vitamin B6 and cognitive development: Recent research findings from human and animal studies. *Nutr Res* 1993; 51: 193-8.
 136. Guilarte TR. Regional changes in the concentrations of glutamate, glycine, taurine and GABA in the vitamin B6 defi-

- cient developing rat brain: association with neonatal seizures. *Neurochem Res* 1989; 14: 889-97.
137. McCullough AL, Kirksey A, Wachs TD, McCabe GP, Basily NS, Bishry Z et al. Vitamin B6 status of Egyptian mothers: Relation to infant behaviour and maternal-infant interactions. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 1967-74.
 138. Baxter P. Pyridoxine dependent and pyridoxine responsive seizures. En: Baxter P, ed. *Vitamin responsive conditions in paediatric neurology. International review of Child Neurology Series*. London: Mac Keith Press; 2001. p. 109-65.
 139. Alexander WF. Pathomorphology of the nervous system in vitamin B12 deficiency. En: Heinrich HC, ed. *Vitamin B12 and intrinsic Factor 1. Europaisches Symposium*. Stuttgart: Enke; 1957. p. 372-83.
 140. Jadhav M, Webb JKG, Vaishnav S, Baker SJ. Vitamin B12 deficiency in Indian infants. A clinical syndrome. *Lancet* 1962; 2: 903-7.
 141. Zalani S, Rajalakshmi R, Parekh LJ. Ascorbic acid concentration on human fetal tissues in relation to fetal size and gestational age. *Br J Nutr* 1989; 61: 601-6.
 142. Edgar JA. Dehydroascorbic acid and cell division. *Nature* 1970; 227: 24-6.
 143. Verma K, Weiking D. Disorders of the developing nervous system of vitamin E-deficient rats. *Acta Anat* 1967; 67: 623-35.
 144. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J* 2001; 77: 217-20.
 145. Delange FM. Iodine deficiency disorders in mothers and infants. En: Delange FM, West KP Jr, eds. *Micronutrient deficiencies in the first months of life. Nestlé Nutrition Workshop Series Pediatric Program*. Basel: Vevey/Karger AG; 2003; 52: 89-102.
 146. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Consequences of iodine deficiency for brain development. En: DeVijlder J, Morreale de Escobar G, Butz S, ed. *The thyroid and the brain. Vol 1*. Stuttgart: Schttauer Verlag, Hostales; 2003. p. 33-56.
 147. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormona during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: U25-U37.
 148. Tojo Sierra R, Fraga Bermúdez JM, Pombo Arias M, Castro Gago M, Ron Noya MJ, Devesa J et al. Bocio endémico en niños y adolescentes en Galicia: estudio epidemiológico, antropométrico, bioquímico y psicométrico. En: Fundación Pedro Barrié de la Maza, Conde de FENOSA "Colección Medicina Galaica", y Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia, eds. *El Bocio en Galicia. La Coruña: La Voz de Galicia*; 1981. p. 185-247.
 149. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. El yodo durante la gestación, lactancia y primera infancia. Cantidades mínimas y máximas: de microgramos a gramos. *Prog Diag Trat Prenat* 2005; 17: 111-7.
 150. Morreale de Escobar G. Yodo y embarazo. En: *Yodo y salud en el siglo XXI*. Madrid: European Pharmaceutical Law Group; 2004. p. 105-44.
 151. Morreale de Escobar G, Calvo R, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Contribution of maternal thyroxine to fetal thyroxine pools in normal rats near term. *Endocrinology* 1990; 126: 2765-7.
 152. Calvo R, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempré B et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1768-77.
 153. Mortimer RH, Galligan JP, Cannell GR, Addison RS, Roberts MS. Maternal to fetal thyroxine transmission in the human placenta as a function of gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2247-9.
 154. Koopdond-kool JM, De Vijlder J, Veenboer G, Vulsma T, Boer K, Visser TJ. Type II and type III deiodinase activity in human placenta as a function of gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2154-8.
 155. Santini F, Chiovatto L, Ghirri P, Lapi P, Mammoli C, Montanelli L et al. Serum iodothyronines in the human fetus and the newborn : Evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormone homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 493-8.
 156. Carvalho DP. Modulation of uterine iodothyronine deiodinases-a critical event for fetal development?. *Endocrinology* 2003; 144: 4250-2.
 157. Calvo R, Obregón MJ, Ruiz de Oña C, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. *J Clin Invest* 1990; 86: 889-99.
 158. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Hormonas tiroideas durante el desarrollo fetal: comienzo de la función tiroidea y transferencia maternofetal. En: Pombo M, ed. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002. p. 152-85.
 159. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey G. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Endocrinol Metab* 2000; 85: 3975-87.
 160. Velasco López I. Anomalías prenatales asociadas a la deficiencia de yodo. *Progr Diag Trat Prenat* 2005; 17: 123-8.
 161. Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Yodación universal de la sal: un derecho humano de la infancia. *Endocrinología* 1998; 45: 4-16.
 162. Resolution WHO 43.2. The prevention and control of iodine deficiency disorders. The 43th World Health Assembly. Geneva: WHO; 1990.
 163. Díaz-Cadorniga F, Delgado E. Déficit de yodo en España: situación actual. *Endocrinol Nutr* 2004; 51: 2-13.
 164. Iskaros J, Pickard M, Evans I, Sinha A, Harmidan P, Ekins R. Thyroid hormone receptor gene expression in first trimester human fetal brain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2620-3.
 165. Martínez-Galán JR, Pedraza P, Santacana M, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Ruiz-Marcos A. Early effects of iodine deficiency on radial glial cells of the hippocampus of the rat fetus. A model of neurological cretinism. *J Clin Invest* 1997; 99: 2701-9.
 166. Lavado-Autric R, Ausó E, García-Velasco JV, Arufe MC, Escobar del Rey F, Berbel P et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the pregnancy. *J Clin Invest* 2003; 111: 1073-82.
 167. Ausó E, Lavado-Autric R, Cuevas E, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Berbel P. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico genesis alters neuronal migration. *Endocrinology* 2004; 145: 4037-47.

168. Pop V, Kuipens JL, Van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, De Vijlder JJ et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 149-65.
169. Pop VJ, Brouwers E, Vader HL, Vulmsa T, Van Baar AL, De Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 282-8.
170. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Tortorella G, Scaffidi G, Castagna MG et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: A possible novel iodine deficiency disorder in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6054-60.
171. Behne D. Selenio. En: *Elementos traza en pediatría*. Anales Nestlé 1994; 52: 120-32.
172. Rotruck JT, Poe AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973; 179: 588-90.
173. Behne D, Kyriakopoulos A, Meinhold H, Köhrle J. Identification of type I iodothyronine 5'-deiodinase as a selenoenzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173: 1143-9.
174. Combs GF Jr, Combs SB. *The role of selenium in nutrition*. Orlando: Academic Press; 1986.
175. Vanderpas JB, Contempré B, Duale NL, Goossens W, Bebe N, Thorpe R et al. Iodine and selenium deficiency associated with cretinism in northern Zaire. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 1087-93.
176. Goyens P, Golstein J, Nsombola B, Vis H, Dumont JE. Selenium deficiency as a possible factor in the pathogenesis of myxedematous endemic cretinism. *Acta Endocrinol* 1987; 114: 497-502.
177. Mitchell JH, Nicol F, Beckett GJ, Arthur JR. Selenoprotein expression and brain development in preweanling selenium- and iodine-deficient rats. *J Mol Endocrinol* 1998; 20: 203-10.
178. Watanabe C, Staoh H. Brain selenium status and behavioural development in selenium-deficient preweanling mice. *Physiol Behav* 1994; 56: 927-32.
179. Castano A, Ayala A, Rodríguez-Gómez JA, Herrera AJ, Cano J, Machado A. Low selenium diet increases the dopamina turnover in prefrontal cortex of the rat. *Neurochem Int* 1997; 30: 549-55.
180. Bou-Resli MN, Mathew TC, Dashti HM, Al-Zaid NS. Brain selenium accumulation in rat pups of selenium supplemented mothers. *Anat Histol Embriol* 2002; 31: 228-31.
181. Ramaekers VTh, Calomme M, Vanden Berghe D, Makropoulos W. Selenium deficiency triggering intractable seizures. *Neuropediatrics* 1994; 25: 217-23.
182. Asharafi MR, Shabani R, Abbaskhanian A, Nasirian A, Ghofrani M, Mohammadi M et al. Selenium and intractable epilepsy: is there any correlation? *Pediatr Neurol* 2007; 36: 25-9.
183. Cruz-Hernández M. Anemias nutricionales. En: Cruz M, ed. *Tratado de Pediatría*. 9ª ed. Madrid: Ergon; 2006. p. 1491-9.
184. Andrews NC, Bridges KR. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. En: Nathan DG, Orkin SH, eds. *Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood*. 5ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. p. 423-61.
185. Verhoef H, West CE, Bleichrodt N, Dekker PH, Born MP. Effects of micronutrients during pregnancy and early infancy on mental and psychomotor development. En: Delange FM, West KP Jr, eds. *Micronutrient Deficiencies in the First Months of Life*. Nestle Nutrition Workshop Series Pediatric Program. Basel: Vevey/S. Karger AG; 2003; 52: 327-57.
186. Gordon N. Iron deficiency and the intellect. *Brain Dev* 2003; 25: 3-8.
187. Konofal E, Cortese S, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Effectiveness of iron supplementation in a young child with attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2005; 116: e732-4.
188. Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, Johnston KE, Cliver SP, Ramey SL et al. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr* 2002; 140: 165-70.
189. McEchron MD, Paronish MD. Perinatal nutritional iron deficiency reduces hippocampal synaptic transmission but does not impair short-or long-term synaptic plasticity. *Nutr Neurosci* 2005; 8: 277-85.
190. Jorgenson LA, Wobken JD, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency alters apical dendritic growth in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Dev Neurosci* 2003; 25: 412-20.
191. Yu GS, Steinkirchner TM, Rao GA, Larkin EC. Effect of prenatal iron deficiency on myelination in rat pups. *Am J Pathol* 1986; 125: 620-4.
192. Rao R, Tkac I, Townsend EL, Gruetter R, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency alters the neurochemical profile of the developing rat hippocampus. *J Nutr* 2003; 133: 3215-21.
193. De Ungria M, Rao R, Wobken JD, Luciana M, Nelson CA, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency decreases cytochrome c oxidase (CytOx) activity in selected regions of neonatal rat brain. *Pediatr Res* 2000; 48: 169-76.
194. Felt BT, Beard JL, Schallert T, Shao J, Aldridge JW, Connor JR et al. Persistent neurochemical and behavioral abnormalities in adulthood despite early iron supplementation for perinatal iron deficiency anemia in rats. *Behav Brain Res* 2006; 171: 261-70.
195. Golub MS, Hogrefe CE, German SL, Capitanio JP, Lozoff B. Behavioral consequences of developmental iron deficiency in infant rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol* 2006; 28: 3-17.
196. Prohaska JR, Gybina AA. Rat brain iron concentration is lower following perinatal copper deficiency. *J Neurochem* 2005; 93: 698-705.
197. Aggett PJ. Cinc. En: *Elementos traza en pediatría*. Anales Nestlé 1994; 52: 105-19.
198. Coleman JE. Zinc proteins: Enzymes, storage proteins, transcription factors, and replication protein. *Annu Rev Biochem* 1992; 61: 897-946.
199. O'Dell B. Cinc plays both structural and catalytic roles in metalloproteins. *Nutr Rev* 1992; 50: 48-50.
200. Kirksey A, Wachs TD, Yunis F, Srinath U, Rahmanifar A, McCabe GP, Galal OM et al. Relation of maternal cinc nutrition to pregnancy outcome and infant development in an Egyptian village. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 782-92.
201. Sazawal S, Bentley M, Black R, Dhingra P, George S, Bhan MK. Effect of cinc supplementation on observed activity in low socioeconomic Indian preschool children. *Pediatrics* 1996; 98: 1132-7.

202. Bentley ME, Caulfield LE, Ram M, Santizo MC, Hurtado E, Rivera JA et al. Zinc supplementation affects the activity patterns of rural Guatemalan infants. *J Nutr* 1997; 127: 1333-8.
203. Penland JG, Sandstead HH, Alcock NW, Dayal HH, Chen XC, Li J et al. A preliminary report: effects of zinc and micronutrient repletion of growth and neuropsychological function or urban Chinese children. *J Am Coll Nutr* 1997; 16: 268-72.
204. Scheplyagina L. Impact of the mother's zinc deficiency on the woman's and newborn's health status. *J Trace Elem Med Biol* 2005; 19: 29-35.
205. Hamadani JD, Fuchs GJ, Osendarp JM, Huda SH, Grant-Ham-McGregor SM. Zinc supplementation during pregnancy and effects on mental development and behaviour of infants: a follow-up study. *Lancet* 2002; 360: 290-4.
206. Tamura T, Goldenberg RL, Ramey SL, Nelson KG, Chapman VR. Effect of zinc supplementation of pregnant women on the mental and psychomotor development of their children at 5 y of age. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1512-6.
207. Velie EM, Block G, Shaw GM, Samuels SJ, Schaffer DM, Kulldorff M. Maternal supplement and dietary zinc intake and the occurrence of neural tube defects in California. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 605-16.
208. Halas ES, Hunt CD, Eberhardt MJ. Learning and memory disabilities in young adult rats from mildly zinc deficient dams. *Physiol Behav* 1986; 37: 451-8.
209. Hurley LS. Teratogenic aspects of manganese, zinc and copper nutrition. *Physiol Rev* 1981; 61: 249-95.
210. Sandstead HH. A brief history of the influence of trace metals on brain function. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 293-5.
211. Adeloje A, Warkany J. Experimental congenital hydrocephalus: A review with special consideration of hydrocephalus produced by zinc deficiency. *Child's Brain* 1976; 2: 325-60.
212. Quinn PB, Cremin FM, O'Sullivan VR, Hewedi FM, Bond RJ. The influence of dietary folate supplementation on the incidence of teratogenesis in zinc-deficient rats. *Br J Nutr* 1990; 64: 233-43.
213. Chohanadisai W, Kelleher SL, Lönnerdal B. Maternal zinc deficiency reduces NMDA receptor expression in neonatal rat brain, which persists into early adulthood. *J Neurochem* 2005; 94: 510-9.
214. Hurley LS. The roles of trace elements in foetal and neonatal development. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1981; 294: 145-52.
215. Huygen PL, Fischer AJ, Juijpers W. The vestibular functions of the manganese-deficient rat. *Acta Otolaryngol* 1986; 101: 19-26.
216. Pappas BA, Zhang D, Davidson CM, Crowder T, Park GA, Fortin T. Perinatal manganese exposure: behavioural, neurochemical, and histopathological effects in the rat. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19: 17-25.
217. Lown BA, Morgani JB, D'Agostino R, Stineman CH, Masaro EJ. Effects on the postnatal development of the mouse of preconception, postconception and/or suckling exposure to manganese via maternal inhalation exposure to MnO₂ dust. *Neurotoxicology* 1984; 5: 119-29.
218. Minetti A, Reale CA. Sensorimotor developmental delays and lower anxiety in rats prenatally exposed to cadmium. *J Appl Toxicol* 2006; 26: 35-41.
219. Antonio MT, López N, Leret NL. Pb and Cd poisoning during development alters cerebellar and striatal function in rats. *Toxicology* 2002; 176: 59-66.
220. Kim K. Perinatal exposure to aluminium alters neuronal nitric oxide synthase expression in the frontal cortex of rat offspring. *Brain Res Bull* 2003; 61: 437-41.
221. Wang M, Chen J-T, Ruan D-Y, Xu Y-Z. The influence of developmental period of aluminium exposure on synaptic plasticity in the adult rat dentate gyrus in vivo. *Neuroscience* 2002; 113: 411-9.
222. Zeisel SH, Blusztajn JK. Choline and human nutrition. *Ann Rev Nutr* 1994; 14: 269-96.
223. Zeisel SH. The fetal origin of memory: the role of dietary choline in optimal brain development. *J Pediatr* 2006; 149: S131-S136.
224. Shaw GM, Carmichael SL, Yang W, Selvin S, Schaffer DM. Periconceptional dietary intake of choline and betaine and neural tube defects in offspring. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 102-9.
225. Disher MC, Zeisel SH, Mar MH, Sadler TW. Inhibitors of choline uptake and metabolism cause developmental abnormalities in neurulating mouse embryos. *Teratology* 2001; 64: 114-22.
226. Fisher MC, Zeisel SH, Mar MH, Sadler TW. Perturbation in choline metabolism cause neural tube defects in mouse embryos in vitro. *FASEB J* 2002; 16: 619-21.
227. Albright CD, Friedreich CB, Brown EC, Mar MH, Zeisel SH. Maternal dietary choline availability alters mitosis, apoptosis and the localization of TOAD-64 protein in the developing fetal rat septum. *Brain Res Dev Brain Res* 1999; 115: 123-9.
228. Albright CD, Tsai AY, Friedreich CB, Mar MH, Zeisel SH. Choline availability alters embryonic development of the hippocampus and septum in the rat. *Brain Res Dev Brain Res* 1999; 113: 13-20.
229. Li Q, Guo-Ross S, Lewis DV, Turner D, White AM, Wilson WA et al. Dietary prenatal choline supplementation alters postnatal hippocampal structure and function. *J Neurophysiol* 2004; 91: 1545-55.
230. Williams CL, Meck WH, Heyer DD, Loy R. Hypertrophy of basal forebrain neurons and enhanced visuospatial memory in perinatally choline supplemented rats. *Brain Res* 1998; 794: 225-38.
231. Jones JP, Meck W, Williams CL, Wilson WA, Swartzwelder HS. Choline availability to the developing rat fetus alters adult hippocampal long-term potentiation. *Brain Res Dev Brain Res* 1999; 118: 159-67.
232. Pyapali G, Turner D, Williams C, Meck W, Swartzwelder HS. Prenatal choline supplementation decreases the threshold for induction of long-term potentiation in young adult rats. *J Neurophysiol* 1998; 79: 1790-6.
233. Montoya DA, White AM, Williams CL, Blusztajn JK, Meck WH, Swartzwelder HS. Prenatal choline exposure alters hippocampal responsiveness to cholinergic stimulation in adulthood. *Brain Res Dev Brain Res* 2000; 123: 25-32.
234. Thomas JD, La Fiette MH, Quinn VR, Riley EP. Neonatal choline supplementation ameliorate the effects of prenatal alcohol exposure on a discrimination learning task in rats. *Neurotoxicol Teratol* 2000; 22: 703-11.

235. Pérez-González JM, Ventura MP. Nutrición materna y teratogenicidad. En: Bueno M, ed. Nutrición Pediátrica. Madrid: Ergon; 1999. p. 223-31.
236. Cordero L, Landon MB. Infant of the diabetic mother. *Clin Perinatol* 1993; 20: 635-47.
237. Reece EA, Homko CS, Ying-King Wu CDE, Wiznitzer YA. Metabolic fuel mixtures and diabetic embryopathy. *Clin Perinatol* 1993; 20: 517-32.
238. Rezvani I. Fenilalanina. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, ed. Nelson Tratado de Pediatría. 17ª ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 398-402.
239. Vázquez-López ME, Martínez-Regueira S, Pego-Reigosa R, González-Gómez FJ, Somoza-Rubio C, Morales-Redondo R. Embriopatía por fenilcetonuria materna: una causa de retraso mental. *Rev Neurol* 2006; 43: 703-4.
240. García Vera C, Baldellou A, Gracia J, Ventura P, Pérez-González J. Estudio experimental sobre los efectos de la hipofenilalaninemia materna en el sistema nervioso central y la conducta de ratas hijas. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 11-6.
241. García C, Baldellou A, Giménez-Mas JA, Gracia J, Sanz-Moncasi MP, Enriquez JA et al. Synpatosomal development in rats from phenylketonuric mothers. *J Inher Metab Dis* 1996; 19: 385-6.
242. Cocannon JT, Braughler JM, Schechter MD. Pre- and postnatal effects of caffeine on brain biogenic amines, cyclic nucleotides and behavior in developing rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 226: 673-9.
243. Peruzzi G, Lombardelli G, Abbracchio MP, Coen E, Cattabeni F. Perinatal caffeine treatment: behavioral and biochemical effects in rats before weaning. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1985; 7: 453-60.
244. Nakamoto T, Roy G, Gottschalk SB, Yazdani M, Rossowska M. Lasting effects of early chronic caffeine feeding on rats' behavior and brain in later life. *Physiol Behav* 1991; 49: 721-7.
245. Grimm VE, Frieder B. Prenatal caffeine causes long lasting behavioural and neurochemical changes. *Int J Neurosci* 1988; 41: 15-28.
246. Adén U, Herlenius E, Tang L-Q, Fredholm BB. Maternal caffeine intake has minor effects on adenosine receptor ontogeny in the rat brain. *Pediatr Res* 2000; 48: 177-83.
247. León D, Albasanz JL, Ruíz MA, Martín M. Chronic caffeine or theophylline intake during pregnancy inhibits A1 receptor function in the rat brain. *Neuroscience* 2005; 131: 481-9.
248. León D, Albasanz JL, Ruíz MA, Iglesias I, Martín M. Effect of chronic treatment with caffeine or theophylline on Group I metabotropic glutamate receptors in maternal and fetal brain. *J Neurochem* 2005; 94: 440-51.
249. Saito T, Narayanan CH, Joseph FJr, Yoshino S, Nakamoto T. Combined effects of caffeine and malnutrition on the development of the trigeminal nuclear center: autoradiographic and biochemical studies. *Physiol Behav* 1995; 58: 769-74.
250. Burdan F. Intrauterine growth retardation and lack of teratogenic effects of prenatal exposure to the combination of paracetamol and caffeine in Wistar rats. *Reprod Toxicol* 2003; 17: 51-8.
251. Barkovich AJ, Rowley H, Bollen A. Correlation of prenatal events with the development of polymicrogyria. *AJNR* 1995; 16: 822-7.
252. Jones KL. Smith's Recognizable patterns of human malformations. 6ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
253. Streissguth AP, Herman CS, Smith DW. Intelligence, behavior, and dysmorphogenesis in the fetal alcohol syndrome: A report on 20 patients. *J Pediatr* 1978; 92: 363-7.
254. Cohen NJ. Developmental language disorders. En: Howlin P, Udwin O, eds. Outcomes in neurodevelopmental and genetic disorders. Cambridge: Cambridge University Press; 2002. p. 26-55.
255. Cone-Wesson B. Prenatal alcohol and cocaine exposure: Influences on cognition, speech, language, and hearing. *J Commun Disord* 2005; 38: 279-302.
256. García Ortega JA, Ferrís i Tortajada J, Berbel Tornero O, Romero KJ, Rubalcava L, Martínez Salcedo E et al. Neurotóxicos medioambientales (IV)*. Tabaco, alcohol, solventes, flúor y aditivos alimentarios: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y postnatal y medidas preventivas. *Acta Pediatr Esp* 2006; 64: 493-502.
257. Akbar M, Baick J, Calderon F, Wen Z, Kim H-Y. Ethanol promotes neuronal apoptosis by inhibiting phosphatidylserine accumulation. *J Neurosci Res* 2006; 83: 432-40.
258. Siler-Marsiglio KI, Madorsky I, Pan Q, Paiva M, Neeley AW, Shaw G et al. Effects of acute ethanol exposure on regulatory mechanisms of Bcl-2-Associated apoptosis promoter, bad, in neonatal rat cerebellum: differential effects during vulnerable and resistant developmental periods. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30: 1031-8.
259. Rubert G, Miñana R, Pascual M, Guerri C. Ethanol exposure during embryogenesis decreases the radial glial progenitor pool and affects the generation of neurons and astrocytes. *J Neurosci Res* 2006; 84: 483-96.
260. Yann PA, Lindsley TA. Ethanol inhibits development of dendrites and synapses in rat hippocampal pyramidal neurons cultures. *Brain Res Dev Brain Res* 2000; 120: 233-43.
261. Toso L, Roberson R, Woodard J, Abebe D, Spong CY. Prenatal alcohol exposure alters GABAA5 expression: A mechanism of alcohol-induced learning dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 522-7.
262. Friedman JM. Can maternal alcohol ingestion cause neural tube defects. *J Pediatr* 1982; 101: 252-4.
263. Castro-Gago M, Rodríguez Cervilla J, Ugarte J, Novo I, Pombo M. Maternal alcohol ingestion and neural tube defects. *J Pediatr* 1984; 104: 796.
264. Castro-Gago M, Novo I, Peña J. Maternal alcohol ingestion and neural tube defects: observation of four brothers in a family. *Brain Dev* 1987; 9: 321-2.

Hipermelanosis nevoide lineal y espirilada

A. Jordán Jiménez¹, B. Blázquez Arrabal¹, E. Bayón Álvarez¹, C. Sánchez Herrera²,
E. Eusebio Murillo², J.M. Jiménez Bustos³

¹Servicio de Pediatría. ²Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Guadalajara.

³Profesor Titular. Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá de Henares

RESUMEN

Presentamos el caso de una paciente con una de las hiperpigmentaciones cutáneas menos frecuentes, la hipermelanosis lineal y espirilada. Esta entidad se caracteriza por la aparición progresiva durante los dos primeros años de vida, de manchas hiperpigmentadas lineales y en remolinos siguiendo las líneas de Blaschko, sin clínica inflamatoria asociada. Histológicamente se observa una hiperpigmentación difusa de la capa basal de la epidermis y melanocitos prominentes o vacuolados, sin incontinencia del pigmento o melanófagos dérmicos. Esta alteración debe ser diferenciada de la incontinencia pigmenti, los nevos epidérmicos sistematizados, la hipomelanosis de Ito y de las quimeras o mosaicismos cromosómicos.

Palabras Clave: Hipermelanosis nevoide lineal; Hiperpigmentación.

ABSTRACT

We present the case of unusual skin hyperpigmentation called linear and whorled hypermelanosis. This pathology is characterized by the progressive appearance during the first two years of life of linear and whorled hyperpigmentation following Blaschko lines, without previous inflammatory events. The histologic examination shows an increased diffuse hyperpigmentation of the basal layer of the epidermis and prominent or vacuolation of melanocytes, with no pigment incontinence or dermal melanophages. This condition must be differentiated from incontinencia pigmenti, early systematized epider-

mal nevus, hypomelanosis of Ito and chimerism or mosaicism.

Key Words: Linear and whorled nevoid hypermelanosis; Hyperpigmentation.

INTRODUCCIÓN

La hipermelanosis nevoide lineal y espirilada (HNLE) fue descrita por primera vez en 1988, como un desorden epidermal congénito, asimétrico, en un patrón que seguía la configuración de las líneas de Blaschko, el cual apareció sin anomalías asociadas o inflamación previa⁽¹⁾. Aparece al nacimiento o poco tiempo después y se extiende progresivamente durante el primer y segundo año de vida. Histológicamente, en las máculas pigmentadas se observa un incremento difuso de la pigmentación de la capa basal epidérmica y puede haber aumento de los melanocitos basales, con incremento del tamaño y vacuolización de los mismos^(2,3).

Se han descrito anteriormente casos similares con otras denominaciones: hiperpigmentación reticulada distribuida de forma zosteriforme⁽⁴⁾, nevo zosteriforme lentiginoso⁽⁵⁾, e hiperpigmentación semejante a una cebra⁽⁶⁾. La denominación que parece más aceptada en las últimas publicaciones es la de HNLE propuesta por Kalter y cols.⁽¹⁾ y utilizada por otros autores.

CASO CLÍNICO

Niña de seis meses de edad que acude a consulta porque presenta desde los pocos días del nacimiento lesiones pigmentadas de distribución lineal en la cara posterior de la pierna izquierda. Posteriormente se apreció un área pigmentada en ingles, axilas y hombro derecho (Figs. 1, 2 y 3). Las lesiones aumentaron en intensidad y extensión en el primer año de vida, manteniéndose estables desde entonces. No se ha observado la aparición de lesiones previas, como vesícu-

Correspondencia: África Jordán Jiménez. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Guadalajara.
e-mail: africajordán@hotmail.com
Recibido: Mayo 2007



FIGURA 1. Manchas hiperpigmentadas en axilas.



FIGURA 2. Manchas hiperpigmentadas en glúteo y pierna derecha.



FIGURA 3. Detalle de manchas hiperpigmentadas en glúteo y pierna derecha.

las o fenómenos inflamatorios, ni la ingesta o aplicación de medicamentos que justifiquen la hiperpigmentación. No refieren antecedentes personales ni familiares de interés, salvo hernia umbilical, alteración de la morfología de los dedos del pie izquierdo y la aparición con un año de edad de vello terminal en el trago.

A la exploración destaca la presencia de manchas marmoráceas de disposición lineal en la cara posterior de piernas, ingles y hombro derecho. En ambos tragos auriculares se aprecian pelos terminales. No se presentan alteraciones en palmas, ni plantas, mucosas, ni faneras. El resto de exploración por aparatos es normal.

La biopsia cutánea mostró leve pigmentación de la capa basal sin anomalías asociadas. No se aprecian melanófagos ni cambios espongióticos ni vesículas intraepidérmicas. Los demás exámenes complementarios y analíticos de rutina incluyendo ecografía cerebral y cariotipo fueron normales.

DISCUSIÓN

En 1988, Kalter y cols.⁽¹⁾ publicaron a dos pacientes con HNLE y definieron las características de esta entidad: (a) aparición de las lesiones en las primeras semanas de vida, (b) progresión gradual durante el primer y segundo año de vida antes de estabilizarse, (c) hiperpigmentación lineal y en remolino distribuidas asimétricamente siguiendo las líneas de Blaschko, (d) sin lesiones inflamatorias o palpables previas, (e) incidencia esporádica en hombres y mujeres, (f) respeta membranas mucosas, ojos, palmas y plantas, (g) posible asociación con anomalías congénitas, (h) histológicamente aumento de pigmento en la capa basal epidérmica sin incontinencia de pigmento o melanófagos dérmicos. Ellos diferenciaron la HNLE de la incontinencia pigmenti, nevus epidermal sistematizado inicial, hipomelanosis de Ito extensa y quimerismo.

Las líneas de Blaschko no tienen relación alguna con trayectos nerviosos, zonas de drenaje linfático o zonas de vascularización cutánea. Actualmente se considera que las líneas de Blaschko representan rutas normales de migración de las células cutáneas a partir del inicio de la embriogénesis^(7,8).

La patogénesis es desconocida. No parece existir un patrón hereditario y los casos publicados son esporádicos. Kalter y cols.⁽¹⁾ sugirieron el desarrollo de mosaicismo somático como causa probable. Otras alteraciones cromosómicas también han sido descritas en pacientes con desórdenes pigmentarios congénitos^(9,10).

El estudio histopatológico revela una hiperpigmentación difusa del estrato basal con melanocitos vacuolados. No hay degeneración de las células basales, incontinencia del pigmento o melanófagos en la dermis. Los estudios por microscopía electrónica muestran un aumento en el número de las melanosomas en el citoplasma de los queratinocitos^(1,2). El análisis cromosómico de los diferentes cultivos de linfocitos o fibroblastos es normal⁽²⁾.

Las pruebas complementarias, hemograma, bioquímica, pruebas hepáticas, renales, estudio electrocardiográfico, radiografía de tórax y estudios neurológicos se hallan dentro de la normalidad, si exceptuamos el hallazgo esporádico de eosinofilia en el trabajo de Kalter y cols.⁽¹⁾

El diagnóstico diferencial HNLE debe realizarse con otras dermatosis con lesiones pigmentarias que sigan las líneas de Blaschko, como la incontinencia pigmenti, la hipomelanosis de Ito, el síndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn, la dermatopatía pigmentosa reticularis en los casos generalizados, los nevos epidérmicos y las quimeras y mosaicismos cromosómicos^(2,3). La hipomelanosis de Ito se hereda de forma autosómica dominante; se caracteriza por manchas hipocrómicas en líneas y remolinos que siguen las líneas de Blaschko presentes desde el nacimiento aunque pueden progresar más tarde. Además, es habitual la asociación con alteraciones del sistema nervioso central, musculoesquelético, dentarias y oculares^(2,3).

La incontinencia pigmenti se transmite ligada al cromosoma X. Las alteraciones cutáneas casi siempre están presentes desde el nacimiento y se reconocen tres estadios clínicos: ampollas, pápulas y lesiones verrucosas, e hiperpigmentación de secuencia y duración variables. La diferenciación es posible en base a la histología, ya que en la incontinencia pigmenti es típico encontrar incontinencia del pigmento melánico y melanófagos en la dermis^(2,3).

El nevo epidérmico muestra en el estudio histopatológico un patrón de hiperqueratosis y acantosis, a menudo asociadas con papilomatosis. Clínicamente, se presenta en el neonato como manchas de color rosado o ligeramente hiperpigmentadas que posteriormente tienden a hiperpigmentarse y adquieren un aspecto más verrucoso⁽²⁾.

Las quimeras y mosaicismos presentan clínica más intensa y abigarrada; frecuentemente se asocian a otras manifestaciones más graves, como alteraciones del sistema nervioso central, cardíacas o malformaciones. El estudio cromosómico permite su diagnóstico^(2,3,10).

El síndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn es un trastorno que se hereda de forma autosómica dominante. Se presenta en los primeros años de vida como una hiperpigmentación reticular que puede ser extensa, afecta principalmente al cuello y axilas y no es precedida por fenómenos inflamatorios. Con frecuencia se observa queratodermia difusa con levantamientos puntiformes o lineales y ausencia de dermatoglifos, uñas distróficas o en almendra, hipohidrosis o anhidrosis con intolerancia al calor^(3,11). La dermatopatía pigmentosa reticularis es un trastorno raro, autosómico

dominante y se caracteriza por una hiperpigmentación reticular principalmente en el tronco y otras alteraciones como onicodistrofia, alopecia, pigmentación de la mucosa oral, alteraciones oculares, ausencia de los dermatoglifos, hiperqueratosis palmoplantar, hipohidrosis, aspecto ictiosiforme generalizado, placas eritematosas y atróficas con descamación sobre las articulaciones. Se ha reportado la presencia de enfermedad periodontal grave y la formación de bullas traumáticas⁽¹¹⁾.

Para concluir, nosotros compartimos con otros autores el criterio de individualidad de la HNLE⁽²⁾ fundamentados en los rasgos clínico-histológicos característicos, y consideramos que es importante tener presente esta entidad para diferenciarla de otras alteraciones que tienen pronósticos diferentes⁽³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kalter DC, Griffiths WA, Atherton DJ. Linear and whorled nevoid hypermelanosis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 1037-44.
2. Santos-Juanes J, Morán M, Rodríguez E et al. Hipermelanosis nevoide lineal y espiroidea. *Acta Dermo* 1995; 86: 443-6.
3. Peñaloza Martínez JA, Barrios Ganem E, Novales Santa Coloma J. Hipermelanosis nevoide lineal y en remolinos. Presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2001; 10: 155-8.
4. Tijima S, Naito Y, Naito S, Vyeno K. Reticulate hyperpigmentation distributed in a Zosteriform fashion: A new clinical type of hyperpigmentation. *Br J Dermatol* 1987; 117: 503-10.
5. Matsudo H, Reed WB, Homme D et al. Zosteriform lentiginous nevus. *Arch Dermatol* 1973; 107: 902-5.
6. Alimurung FM, Lapenas D, Willis I, Lang P. Zebra-Like hyperpigmentation in an infant with multiple congenital defects. *Arch. Dermatol* 1979; 115: 878-81.
7. Caputo R, Ackerman AB, Sison-Torre EO. Nevos epidérmicos. En: *Dermatología y dermatopatología*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993. p. 175-87.
8. Harre J, Millikan LE. Linear and whorled pigmentation. *Int J Dermatol* 1994; 33(8): 529-37.
9. Bologna JL, Orlow SJ, Glick SA. Lines of Blaschko. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 157-90.
10. Kubota Y, Shimura Y. Linear and whorled nevoid hyperpigmentation in a child with chromosomal mosaicism. *Int J Dermatol* 1992; 31(5): 345-7.
11. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, 1999. p. 603-13.

Mastocitosis cutánea de distribución unilateral en un niño

B. Blázquez Arrabal¹, MJ Hernández Bejarano¹, E. de Eusebio Murillo²,
A. Vergara Sánchez², I. Peregrín Abad¹, JM. Jiménez Bustos¹

Servicios de Pediatría¹ y Dermatología². Hospital de Guadalajara

RESUMEN

Las mastocitosis son un grupo de trastornos caracterizados por la acumulación de mastocitos en varios órganos, el más frecuentemente afectado es la piel, pero pueden afectarse otros órganos. Hay formas cutáneas y formas sistémicas. Las mastocitosis sistémicas son más frecuentes en adultos y adolescentes. Las mastocitosis cutáneas pueden presentar lesiones cutáneas y síntomas sistémicos consecuencia de la degranulación de mastocitos. Presentamos el caso de un niño con mastocitosis cutánea de comienzo tardío y distribución segmentaria, con ausencia de síntomas sistémicos.

Palabras Clave: Mastocitosis cutánea; Urticaria pigmentosa; Mastocitosis sistémicas.

ABSTRACT

Mastocytosis is a disorder characterized by mast cell proliferation and accumulation within various organs, most commonly the skin, (although is possible to find it in other localizations). There are cutaneous and systemic forms, this one appears more often in adults and adolescent. Cutaneous mastocytosis may present cutaneous lesions and systemic symptoms due to release mast cell-derived mediators. We present a case of a cutaneous mastocytosis with a late beginning and asymmetrical localization without systemic symptoms.

Key words: Cutaneous mastocytosis; Pigmentosa urticaria; Systemic mastocytosis.

Correspondencia: B. Blázquez Arrabal. Servicio de Pediatría. Hospital de Guadalajara. C/ Donantes de Sangre, s/n. 19002 Guadalajara

Recibido: Marzo 2007

REV ESP PEDIATR 2007;63(5):406-409

INTRODUCCIÓN

La etiología de las mastocitosis es desconocida, existiendo raros casos de afectación familiar. En cuanto a la epidemiología, no existe predisposición por ningún sexo y es más frecuente en la raza blanca.

Las formas cutáneas son más frecuentes en la infancia siendo las formas sistémicas típicas del adulto. Las últimas clasificaciones muestran diferentes formas clínicas, diferenciando formas cutáneas y formas sistémicas (Tabla 1)⁽¹⁾.

El diagnóstico en las mastocitosis cutáneas es fundamentalmente clínico, ayudado de los estudios histopatológicos; en cambio las mastocitosis sistémicas precisan pruebas más agresivas para el diagnóstico. En el seguimiento de las mastocitosis se pueden utilizar marcadores de la liberación de mastocitos, como la histamina y/o la triptasa en sangre y orina.

La base del tratamiento en las formas cutáneas son los antihistamínicos cuando exista sintomatología, reservándose tratamientos más agresivos para las formas sistémicas.

El pronóstico es mejor en las formas cutáneas del niño, mejorando o desapareciendo en pocos años; mientras que las formas del adulto son crónicas y de evolución progresiva. En los últimos años se han identificado marcadores genéticos típicos del adulto y que se relacionan con peor evolución.

CASO CLÍNICO

Paciente de 6 años que desde hace 6 meses presentaba lesiones eritematosas de aparición progresiva que afectaban al hombro derecho, hemitórax derecho, hemiabdomen derecho y extremidad superior derecha. Las lesiones habían aparecido en tronco y hombro para extenderse al brazo en 6 meses sin haber aumentado desde entonces y eran prácticamente asintomáticas, refiriendo prurito muy leve y de forma ocasional.

- **Exploración física dermatológica:** en hombro derecho, extremidad superior derecha y mitad derecha del tronco se apreciaban placas eritematosas de 5-7 cm de diá-



FIGURA 1. Lesiones en tórax y abdomen.



FIGURA 2. Lesiones en brazo derecho.

metro de límites mal definidos y confluentes. Tras la fricción de las lesiones, ligero enrojecimiento sin que el paciente refiriese prurito.

- **Exploración sistémica:** buen estado general, buen color, bien nutrido e hidratado, auscultación cardio-pulmonar: normal, abdomen blando sin visceromegalias, resto de exploración por aparatos: normal.
- **Exploraciones complementarias:** hemograma: normal; coagulación: normal, perfiles hepático y renal: normales.
- **Biopsia de piel:** infiltrado inflamatorio en banda en la dermis constituido fundamentalmente por mastocitos. Se realizó tinción de Giemsa y triptasa, siendo normal esta última.
- **Diagnóstico:** urticaria pigmentosa en placas de distribución unilateral y segmentaria.
- **Tratamiento:** ante la ausencia de sintomatologías cutánea ni sistémica se decidió tratamiento sintomático con antihistamínicos en los episodios de prurito.

DISCUSIÓN

Las mastocitosis son unos trastornos caracterizados por una proliferación de mastocitos sin una causa aparente que puede aparecer en distintos tejidos. La localización de dicha proliferación puede ser muy variada, siendo la piel la más frecuente y otras posibles la médula ósea, el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y el tracto gastrointestinal⁽¹⁾. El cuadro se asocia con un amplio rango de síntomas locales y sistémicos determinados por los efectos farmacológicos de los mediadores contenidos en los gránulos de los mastocitos y la infiltración de los distintos órganos por dichas células. La liberación masiva de mediadores mastocitarios, a partir de la piel o de otros órganos, puede dar lugar a cefalea, disnea con sibilancias, diarrea, taquicardia, síncope, crisis de *flushing*, reacciones anafilactoides⁽²⁾, alteraciones neuropsiquiátricas u otros síntomas. La prolife-

ración e infiltración mastocitarias puede dar lugar a hepatoesplenomegalia, dolores óseos con lesiones radiológicas características (osteoesclerosis y osteopenia) y diversas alteraciones hematológicas tales como anemia, leucopenia y/o trombopenia.

La degranulación de los mastocitos cutáneos da lugar a la aparición de habones con eritema y edema, acompañados de prurito al frotar las lesiones de mastocitosis cutánea, constituyendo el denominado signo de Darier, patognómico de esta enfermedad.

Las mastocitosis se clasifican en variantes clínicas y anatomopatológicas de acuerdo con la forma de presentación, los hallazgos anatomopatológicos y el pronóstico (Tabla 1). Basándonos en la edad de inicio, las mastocitosis se clasifican en infantiles o del adulto según debuten antes o después de los 15 años de edad. La edad de inicio es uno de los principales factores pronósticos, las formas infantiles tienden a la resolución o a una mejoría significativa de forma espontánea, mientras que las del adulto son crónicas y progresivas. En los últimos años se han conocido elementos de la patogenia del cuadro que explican la diferente evolución en niños y adultos. Las mutaciones en el proto-oncogén *c-kit* son diferentes en ambos grupos de edad. La mutación de *c-kit* Asp-816-His, siempre presente en adultos, casi nunca aparece en niños y se relaciona con peor pronóstico⁽³⁾. La mayoría de los casos de mastocitosis infantil (60-80%) debutan antes de los 2 años de edad y la forma más frecuente es la mastocitosis cutánea (MC)⁽⁴⁾.

La urticaria pigmentosa (UP) o mastocitosis cutánea máculo-papular (MCMP) es la variante más frecuente de mastocitosis cutánea infantil (65%). La forma típica se caracteriza por máculo-pápulas de color rosado-ocre, diseminadas, con signo de Darier evidente. En ocasiones se produce una liberación generalizada de mediadores, dando lugar a la formación de ampollas. La distribución es generalizada y al

TABLA 1. Clasificación de las mastocitosis

Mastocitosis cutánea (MC):
• Urticaria pigmentosa (UP)/mastocitosis cutánea maculopapular (MCMP)
– UP típica
– Forma en placas
– Forma nodular
• Telangiectasia macular eruptiva <i>perstans</i>
• Mastocitosis cutánea difusa
• Mastocitoma
Mastocitosis sistémica inactiva (MSI)
Mastocitosis sistémica con enfermedad hemática clonal asociada que no pertenece al linaje de los mastocitos (MS-EHANM)
Mastocitosis sistémica agresiva (MSA)
Leucemia mastocítica (LM)
Sarcoma mastocítico (SM)
Mastocitoma extracutáneo

azar, aunque en niños mayores suelen respetarse palmas, plantas, cuero cabelludo y áreas foto expuestas. Junto a estas formas típicas se han descrito las denominadas formas atípicas: formas en placas o nodular, las variantes histiocitosis y vasculitis *like*⁽⁵⁾, xantelasma *like* o las variantes unilaterales o localizadas⁽⁶⁾. Pueden asociar dermatografismo y prurito pero no siempre están presentes y no tienen valor diagnóstico. A los 10 años de edad las lesiones se resuelven completamente en el 10% de los casos y en el 70% de los casos mejoran de forma significativa. Nuestro caso corresponde a una UP o MCMP atípica por su distribución unilateral y segmentaria.

La segunda forma de presentación en frecuencia de mastocitosis infantil es el mastocitoma solitario (MS). Aparece en los primeros meses como una pápula, placa o nódulo único, de pequeño tamaño, sobreelevado, de color pardo-amarillento y discretamente infiltrado al tacto. Puede aparecer en cualquier localización y el signo de Darier suele ser evidente. Constituye el 10-35% de los casos de mastocitosis infantil si bien se piensa que su incidencia está infraestimada porque puede confundirse con nevus o xantogranulomas juveniles. Esta variante siempre involuciona y desaparece antes de llegar a la edad adulta.

La mastocitosis cutánea difusa (MCD) es un cuadro raro que aparece al nacimiento o primera infancia y consiste en la infiltración masiva de la dermis por mastocitos. Al nacimiento se presenta como brotes de lesiones ampollosas espontáneas con erosiones y costras, eritema difuso y prurito y dermatografismo severos. Posteriormente evoluciona a un engrosamiento cutáneo difuso, más marcado en los pliegues, con aspecto de piel de naranja y color anaranjado u ocre. En algunos casos cursa con intenso prurito rebelde al tratamiento así como mayor frecuencia de afectación sistémica

y crisis de *flushing*. Cuando el proceso es diseminado se denomina mastocitosis eritrodérmica.

La telangiectasia macular eruptiva *perstans* (TMEP) es la forma menos común de mastocitosis cutánea (< 1% y propia de adultos). Consiste en áreas maculares con telangiectasias, persistentes y aparentemente limitadas exclusivamente a la piel⁽⁴⁾. Tiende a ser más persistente y más resistente al tratamiento.

Las distintas variantes de mastocitosis sistémica se refieren al acúmulo de mastocitos en otros órganos distintos a la piel. Se considera que afecta a un 10% de los pacientes con mastocitosis, aunque es más frecuente en adolescentes y adultos. El diagnóstico consiste en la demostración de acúmulos de mastocitos en dichos órganos. Todos los tipos de mastocitosis infantil pueden asociarse con síntomas locales y sistémicos. La afectación más frecuente son las lesiones óseas (70%) y la hepatoesplenomegalia (50%). Otras localizaciones que se pueden afectar en las mastocitosis sistémicas son el aparato gastrointestinal, con casos de úlcus péptico y diarrea con malabsorción por atrofia parcial de vellosidades, el sistema hematopoyético, por infiltración de la médula ósea con anemia y leucocitosis con eosinofilia periférica^(8,9).

Existe un cuadro raro aunque no excepcional que se denomina mastocitosis maligna o “leucemia mastocitaria”, en este cuadro se han descrito diferencias bioquímicas (aumento de la metacromía con la tinción de azul de toluidina al aumentar el pH) y diferencias citológicas (núcleos más grandes, mayor actividad mitótica y menor número de gránulos)⁽¹⁰⁾.

El estudio histopatológico en las mastocitosis muestra aumento de mastocitos dérmicos en las papilas, sobre todo a nivel perivascular. Los mastocitos pueden aparecer en forma de banda o como infiltrados nodulares desde la dermis papilar hacia el tejido celular subcutáneo. Los mastocitos pueden ponerse en evidencia con tinciones metacromáticas como Giemsa o azul de toluidina o técnicas de inmunohistoquímica, como triptasa. Por lo tanto, en el manejo diagnóstico de las mastocitosis infantiles cutáneas no se recomiendan de entrada procedimientos diagnósticos agresivos sino, junto con el diagnóstico inicial clínico e histopatológico, el seguimiento periódico con hemograma, bioquímica con determinación de enzimas hepáticas y determinación de los niveles de mediadores de los mastocitos en sangre y/u orina, como triptasa o histamina a intervalos regulares. En nuestro caso la normalidad de los parámetros analíticos nos confirmó el hallarnos ante una forma atípica de mastocitosis cutánea sin afectación sistémica.

En cuanto al tratamiento de las formas cutáneas es, fundamentalmente, sintomático⁽⁷⁾. En el tratamiento de las manifestaciones cutáneas secundarias a la liberación de mediadores del mastocito se utilizan antihistamínicos H1. Para el tratamiento de los síntomas gastrointestinales, son útiles los antihistamínicos H2 y el cromoglicato disódico para la diarrea. El ketotifeno es otro estabilizador de los mastocitos pe-

TABLA 2. Factores favorecedores de la degranulación de los mastocitos

Estímulos físicos:

- Ejercicio
- Fricción de la piel
- Cambios extremos de temperatura
- Bebidas calientes, comidas picantes y alcohol

Fármacos:

- Aspirina
- AINE
- Codeína
- Opiáceos
- Relajantes musculares
- Polimixina B
- Tiamina
- Quinina
- Procaína

Otros:

- Rayos X
- Dextranos
- Estrés
- Toxinas bacterianas
- Picaduras de medusas e insectos
- Ingesta de cangrejo y langosta
- *Ascaris*

ro no ha demostrado mayor eficacia que los antihistamínicos H1. Los síntomas generales ocurren con la degranulación de los mastocitos por lo que es importante evitar situaciones o sustancias que favorezcan dicha degranulación (Tabla 2). En los casos de anafilaxia grave debe establecerse tratamiento con adrenalina, agentes inotrópicos, cargas de volumen, corticoides y antihistamínicos H1 y H2⁽²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castells M. Mastocytosis: classification, diagnosis, and clinical presentation. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25: 33-6.
2. Shaffer HC, Parsons DJ, Peden DB, Morrel D. Recurrent syncope and anaphylaxis as presentation of systemic mastocytosis in a pediatric patient: case report and literature review.
3. Buttner C, Henz BM, Welker P, Sepp NT, Grabbe J. Identification of activating c-kit mutations in adult, but not in childhood onset indolent mastocytosis: possible explanation for divergent clinical behavior. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 1227-31.
4. Heide R, Tank B, Orange AP. Mastocytosis in childhood. *Pediatr Dermatol* 2002; 86: 315-9.
5. Dunst KM, Huemer GM, Zelger BG, Zelger B. A new variant of mastocytosis: report of three cases clinicopathologically mimicking histiocytic and vasculitic disorders. *Br J Dermatol* 2005; 153: 642-46.
6. Viscasillas XB, Puigdemont GS, Salvador CA. A slowly enlarging, unilateral, erythematous macular lesion. *Arch Dermatol* 2006; 142(5): 641-6.
7. Oranje AP. Mastocytosis: basic aspects, clinical evaluation, and therapy. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 75-83.
8. Tefferi A, Pardanani A. Systemic mastocytosis: current concepts and treatment advances. *Curr Hematol Rep* 2004; 3(3): 197-202.
9. Valent P, Akin C, Sperr WR, Mayerhoffer M, Fudinger M, Fritsch-Polan ZR et al. Mastocytosis: pathology, genetics and current options for therapy. *Leuk Lymphoma* 2005; 46(1): 35-45.
10. Sperr WR, Drach J, Hauswirth AW, Ackermann J, Mitterbauer M, Mitterbauer G et al. Myelomastocytic leukemia: evidence for the origin of mast cells from the leukemic clone and eradication by allogeneic stem cell transplantation. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (19 Pt 1): 6787-92.

Trombocitosis esencial en la edad pediátrica

R. Buenache Espartosa, M.S. Maldonado Regalado, A. Muñoz Villa

Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid

RESUMEN

La trombocitosis es un hallazgo frecuente en la infancia, especialmente en relación con infecciones. Sin embargo, la trombocitosis primaria o trombocitosis esencial es un trastorno infrecuente en la edad pediátrica; consiste en un proceso mieloproliferativo crónico que afecta de forma primaria a la línea megacariocítica. Sus principales manifestaciones clínicas incluyen cefalea, fenómenos hemorrágicos y trombóticos; aunque también existen casos asintomáticos, especialmente en la infancia. El tratamiento y manejo de esta enfermedad en niños continúa siendo actualmente un tema controvertido.

Presentamos el caso de un niño de 3 meses de edad, con trombocitosis persistente, sin manifestaciones clínicas, que fue diagnosticado de trombocitosis esencial, pautándose tratamiento antiagregante sin complicaciones posteriores.

Palabras Clave: Trombocitosis esencial; Pediatría; Antiagregantes.

ABSTRACT

Thrombocytosis is a common finding in childhood, especially in relationship with infections. However, primary or essential thrombocytosis is an uncommon disorder in the pediatric age. It consists in a chronic myeloproliferative condition that primarily affects the megakaryocytic line. Its main clinical manifestations include headache, bleeding and thrombotic phenomena, although there are also asymptomatic cases, especially in childhood. The treatment and management of this disease in children continue to be a controversial subject.

Correspondencia: Raquel Buenache Espartosa. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. 28034 Madrid.
e-mail: raquelbuenache@yahoo.es

Recibido: Mayo 2007

REV ESP PEDIATR 2007;63(5):410-412

We present the case of a boy who was 3 months old on diagnosis, with persistent thrombocytosis and no clinical manifestations who was diagnosed of essential thrombocytosis. He was prescribed antiaggregant therapy with no subsequent complications.

Key Words: Essential thrombocytosis essential; Pediatrics; Antiaggregants.

INTRODUCCIÓN

El hallazgo de trombocitosis en la infancia es frecuentemente secundario a infección. En otros casos es debido a otras causas como déficit de hierro, anemia hemolítica, inflamación crónica, esplenectomía, daño tisular por un trauma o cirugía, tumores malignos, o de forma reactiva tras quimioterapia. Sin embargo, la trombocitosis primaria o esencial es muy infrecuente en la edad pediátrica⁽¹⁾.

La trombocitosis esencial (TE) es un trastorno mieloproliferativo crónico caracterizado por una cifra elevada de plaquetas, fenómenos hemorrágicos y trombosis. En la mayoría de las ocasiones el diagnóstico se realiza de forma casual, al solicitar un hemograma a un niño por otras causas⁽²⁾.

La incidencia anual de TE en adultos se ha estimado en un 1-2,5 por cada millón de habitantes; sin embargo, en niños por debajo de 14 años, es mucho más infrecuente, con una incidencia aproximada de 0,09 casos por cada millón de niños⁽³⁾.

Las manifestaciones clínicas y el curso de la TE en la edad pediátrica son poco conocidos, especialmente en aquellos casos en los que el diagnóstico se realiza de forma casual. Los síntomas y complicaciones vasculares incluyen episodios menores de sangrado, como hemorragia leve tras cepillado dental, epistaxis y episodios mayores, como sangrado gastrointestinal, hemoptisis y hemorragias tras intervenciones quirúrgicas que requieren transfusiones. También se han descrito fenómenos trombóticos, que no suelen coe-

xistir con fenómenos hemorrágicos, como trombosis arteriales y venosas a nivel de los lechos hepáticos, portal, mesentérico y seno cerebral. En la exploración física, podemos encontrar en algunos casos hepatoesplenomegalia. Se ha estimado la frecuencia de las manifestaciones clínicas en pacientes pediátricos en un 43% de los casos, ya sea al diagnóstico o durante el curso de la enfermedad; siendo la frecuencia de manifestaciones clínicas graves de un 19%⁽⁴⁾.

En adultos, un bajo porcentaje de pacientes (en torno al 2-5%) sufrirán conversión a otro trastorno mieloproliferativo, especialmente leucemia mieloblástica aguda. En niños, no se ha objetivado este hecho^(2,4).

Las indicaciones de tratamiento en pacientes asintomáticos continúa siendo actualmente un tema controvertido.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un niño de 3 meses que ingresó en planta por un cuadro de tos y dificultad respiratoria, siendo diagnosticado de bronquiolitis, virus VRS negativo.

Como antecedentes personales sólo destacaba una fosi-ta lumbosacra con ecografía normal. Como antecedentes familiares, el abuelo, tío abuelo y tía del niño por línea materna, habían sido diagnosticados de trombocitosis esencial; no tenía antecedentes de interés por línea paterna. Al ingreso se realizó una analítica que mostró el siguiente resultado: Hb: 9,9 g/dl, Hto: 26,8%, leucocitos: 9.970 (N: 24,3%, L: 57,4%, M: 17,2%). Plaquetas: 1.070.000/mm³. Bioquímica: normal. PCR: 0 mg/L.

El niño presentó una mejoría progresiva de su cuadro respiratorio, respondiendo al tratamiento con adrenalina nebulizada, hasta quedar asintomático. Vista la cifra plaquetaria, se pautó tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico y a los 7 días se realizó nuevo control analítico, objetivándose una trombocitosis de 1.360.000/mm³ con resto de analítica normal. Dados los resultados y los antecedentes familiares se decidió alta con control y seguimiento en Consultas de Hematología Infantil. Allí siguió revisiones periódicas, observándose trombocitosis con cifras que oscilaron entre 640.000 y 846.000 plaquetas/mm³, con resto de hemograma normal. Durante el seguimiento el niño permaneció asintomático, con un desarrollo pondoestatural y psicomotor normal. En todo momento presentó una exploración física normal. Dada la persistencia de trombocitosis, 20 meses después del ingreso, se realizó un aspirado de médula ósea que mostró una médula con hematopoyesis conservada y cambios reactivos sin evidencia morfológica de síndrome proliferativo. En la biopsia medular se encontró una médula ósea subcortical, con presencia de las tres series. Existía hiperplasia de las series megacariocíticas y granulocítica, sin stop madurativo granulocítico y con serie roja hipoplásica.

TABLA 1. Criterios diagnósticos de la trombocitosis esencial

Criterios positivos:

1. Trombocitosis persistente , > 600.000/mm³
2. Proliferación de médula ósea, predominantemente de células megacariocíticas, con un número aumentado de megacariocitos maduros

Criterios negativos:

1. Policitemia vera
2. Leucemia mielode crónica
3. Mielofibrosis idiopática
4. Síndrome mielodisplásico
5. Trombocitosis reactiva

Asimismo, se realizó estudio citogenético e inmunofenotípico de poblaciones hematopoyéticas medulares, siendo ambos normales.

Actualmente, tras 4 años del diagnóstico, el niño se encuentra asintomático, en tratamiento con ácido acetilsalicílico, 75 mg en días alternos, y una cifra de 806.000 plaquetas/mm³ con resto de hemograma normal en el último control.

DISCUSIÓN

La TE es un trastorno mieloproliferativo crónico que afecta de forma primaria a la línea megacariocítica. En esta enfermedad, por lo tanto, el aumento de plaquetas deriva de una producción aumentada de megacariocitos, sin tener relación con una sobreestimulación por trombopoyetina, ni alteraciones en su receptor⁽⁴⁾.

Los criterios diagnósticos admitidos por la OMS nos obligan a descartar otras causas más frecuentes de trombocitosis, como la trombocitosis reactiva (Tabla 1).

El tratamiento es ampliamente aceptado en pacientes con antecedentes trombóticos. Sin embargo, el tratamiento de sujetos asintomáticos permanece controvertido. En adultos asintomáticos, se calcula que el riesgo de fenómenos graves hemorrágicos o trombóticos es de un 20%. En menores de 18 años, la incidencia de complicaciones y la indicación de tratamiento no resulta tan clara.

Respecto al tratamiento, la observación y seguimiento puede ser la elección en pacientes asintomáticos, pudiéndose añadir antiagregantes a dosis bajas como prevención de alteraciones trombóticas. Los tratamientos antiagregantes con ácido acetilsalicílico o dipiridamol, han probado su eficacia en prevenir recurrencia de trombosis y se han recomendado, como terapia inicial en pacientes asintomáticos o con sintomatología menor. No obstante, el ácido acetilsalicílico prolonga el tiempo de sangrado y puede conllevar complicaciones hemorrágicas en estos pacientes⁽⁵⁾.

La hidroxiurea ha sido el principal agente mielosupresor empleado en el tratamiento de la TE en niños y adultos sintomáticos. Sin embargo, algunos estudios han sugerido que el uso de esta terapia aumenta (en aproximadamente un 3,5%) el riesgo de transformación leucémica innato a la TE⁽⁶⁾.

Actualmente, se preconiza el uso de anagrelide, como un tratamiento de primera línea para el futuro de esta enfermedad, en vista a su eficacia y escasos efectos adversos. El anagrelide es una imidazoquinazolina que tiene un efecto de inhibición en la maduración medular de los megacariocitos y un efecto antiagregante plaquetario. Dada su alta especificidad hacia los megacariocitos, se ha mostrado efectiva en el control de trombocitosis en estudios, tanto en adultos, como en niños⁽⁷⁾. Es de fácil administración (vía oral), y sus efectos secundarios, como aumento de la actividad inotrópica positiva, son infrecuentes. Su eficacia y seguridad a largo plazo en niños aun deberán ser confirmadas en estudios posteriores.

En nuestro caso, la TE fue diagnosticada en un niño de forma casual. El paciente ha persistido asintomático durante el curso de la enfermedad, estando en seguimiento con tratamiento con ácido acetilsalicílico a dosis antiagregantes, sin complicaciones posteriores a pesar de mantener de forma continua una cifra alta de plaquetas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Monteagudo E, Fernández-Delgado R. Trombosis en la infancia. En: Muñoz A, Madero L. Hematología y Oncología Pediátricas. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2005.
2. Dror Y, Zipursky A, Blanchette VS. Essential thrombocythemia in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 356-63.
3. Hasle H. Incidence of essential thrombocythemia in children. *Br J Haematol* 2000; 110: 751.
4. Yigal MD, Blanchette B. Essential thrombocythemia in children. *Br J Haematol* 1999; 107: 691-8.
5. Randi, ML. Essential thrombocythemia in children: is a treatment needed? *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1009-14.
6. Sterkeers Y, Predhomme C, Lai JL et al. Acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood* 1998; 91: 616-22.
7. Lackner H, Urban C, Becham-Schimid C et al. Treatment of children with anagrelide for thrombocythemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 469-73.



VII CONGRESO de la Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría (SEINAP)

28 y 29 de septiembre de 2007

Colegio de Médicos de Madrid

Programa científico

VIERNES 28 SEPTIEMBRE

SESIÓN PLENARIA: Nutrición en la adolescencia

Chairmen: *R. Tojo* (Santiago), *I. Villa* (Madrid)

09:30-10:00 Requerimientos energéticos. *R. Lama* (Madrid)

10:00-10:30 Conducta alimentaria. *J. Casas* (Madrid)

10:30-11:00 Importancia de la mineralización.
A. Carrascosa (Barcelona)

11:00-11:30 Break

INVESTIGACIONES CURSO 1

Chairmen: *A. Ferrández* (Barcelona), *J. González Hachero* (Sevilla)

11:30-11:50 Programación del metabolismo en etapas precoces de la vida mediada por la nutrición.
C. Campoy (Granada)

11:50-12:10 Adipocinas y resistencia a la insulina.
D. Yeste (Barcelona)

12:10-12:30 Nutrición artificial domiciliaria.
S. Redecillas (Barcelona)

12:30-12:50 Efecto de los polimorfismos del gen PPAR- γ 2 en la relación entre peso al nacer y composición corporal en adolescentes. Estudio Avena.
G. Bueno (Zaragoza)

12:50-13:10 Diagnóstico molecular de la malabsorción a la lactosa. Implicaciones terapéuticas. *R. Leis* (Santiago)

13:10-13:30 Genes candidatos para la obesidad infantil.
R. Cañete (Córdoba)

13:30-15:30 Almuerzo

SIMPOSIUM: Alimentación

Chairmen: *J. Dalmau* (Valencia), *M. Díaz* (Tenerife)

15:30-15:50 Soft drinks. *I. Vitoria* (Valencia)

15:50-16:10 Comedores escolares, ¿un escenario para la prevención de la obesidad infantil?
J. Quiles (Valencia)

16:10-16:30 Grasa alimentaria y salud infantil. *A. Gil* (Granada)

16:30-16:50 Exposición dietética al metil mercurio en grupos vulnerables de la región de Murcia.
M. Sánchez-Solís (Murcia)

17:00-17:30 Break

INVESTIGACIONES EN CURSO 2

Chairmen: *P. Codoñer* (Valencia),
R. Tormo (Barcelona)

- 17:30-17:50 Nutrición en la EII. *J.C. Vitoria* (Bilbao)
- 17:50-18:10 Hígado graso no alcohólico y obesidad. Lesiones histológicas. *L. Peña* (Las Palmas)
- 18:10-18:30 Nutrición y motilidad intestinal. *G. Cordeiro* (Lisboa)
- 18:30-18:45 Valoración de la calidad de las páginas WEB en nutrición. *B. Martín* (Barcelona)

SABADO 29 SEPTIEMBRE

SIMPOSIUM: Los probióticos y su implicación en la salud infantil

Chairman: *D. Infante* (Barcelona)

- 09:00-09:30 Probióticos: visión "in vitro". *R. Bartolomé* (Barcelona)
- 09:30-10:00 Probióticos: implicación en trastornos gastrointestinales. *C. Sierra* (Málaga)

10:00-10:30 Probióticos y alergia infantil. *J.L. Eseverri* (Barcelona)

10:30-11:00 Break

SIMPOSIUM: Obesidad

Chairmen: *J. Fleta* (Zaragoza), *T. Durá* (Pamplona)

- 11:00-11:20 Epidemiología - tracking. *L. A. Moreno* (Zaragoza)
- 11:20-11:40 Ejercicio físico. *A. Carrascosa* (Barcelona)
- 11:40-12:00 Actividad física. *M. García Fuentes* (Santander)
- 12:00-12:20 Valoración estrategia Naos. *B. Moreno* (Madrid)
- 12:30-13:00 CONFERENCIA CLAUSURA
Chairmen: *R. Jiménez* (Barcelona),
J.A. Molina (Granada)
- Importancia de los n3. *J. Mataix* (Granada)
- 13:00-14:00 ASAMBLEA GENERAL
- 14:00 Comida de Trabajo

REQUERIMIENTO ENERGÉTICO

R.A. Lama More

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Universitario Infantil La Paz. Universidad Autónoma de Madrid

El requerimiento de energía es la cantidad de energía necesaria para que un determinado individuo pueda conseguir un adecuado balance con el gasto energético, con el fin de mantener un adecuado tamaño y composición corporal y realizar una necesaria y deseable actividad física (OMS/FAO). Cuando los requerimientos no son cubiertos, el organismo debe poner en marcha procedimientos de adaptación metabólica, tales como reducción de la velocidad de crecimiento, pérdida de masa corporal magra, aumento de masa corporal grasa, etc. Por este motivo es importante determinar el gasto energético que debemos cubrir con los alimentos.

Gasto energético es el parámetro más representativo del proceso vital, la energía es obtenida de la oxidación de nutrientes, el organismo la convierte en trabajo tisular y orgánico. La energía es convertida en calor y en trabajo: mecánico (muscular), eléctrico (transmisión nerviosa) y bioquímico (metabolismo).

La OMS para determinar los requerimientos energéticos de una población utiliza el método factorial, es decir tener en cuenta cada uno de los factores que constituyen el gasto energético.

El gasto energético total tiene varios componentes: el gasto energético basal (GEB) que incluye el costo energético para mantener la función y la temperatura, y el gasto por actividad física (GAF).

$$GET = GEB + GAF$$

El *gasto energético basal* es definido como el calor gastado por un individuo al menos después de 10 horas de la última comida, en reposo, en decúbito supino, despierto, a una temperatura corporal normal en ambiente eutérmico entre 27-29° sin estrés físico ni psíquico. Generalmente es constante en individuos sanos de similar edad, altura y sexo.

Desde el punto de vista clínico es muy difícil conocer el gasto energético basal en un paciente, por ello medimos el *gasto energético en reposo* (GER) que se mide por calorimetría indirecta, incluye el GEB y la termogénesis inducida por la dieta (TID), al no poder determinar el momento estado postabsortivo.

$$GET = GER + TID + GAF$$

GER incluye el estrés físico y psíquico, es decir incluirá el gasto por enfermedad, y la variación en la temperatura corporal y ambiental, por tanto desde el punto práctico GER es más útil que GEB.

En caso de no poder medirlo la OMS recomienda el uso de fórmulas para el cálculo teórico de GEB.

Factores que regulan el GEB.

- *Edad y composición corporal.*
- *Los diferentes procesos metabólicos.*
- *Sexo y gasto energético.*
- *Temperatura corporal.*
- *Temperatura ambiental.*

Termogénesis inducida por la dieta es el efecto del consumo del alimento en GER, también se conoce como acción dinámica de los alimentos, termogénesis posprandial o efecto térmico del alimento.

El *gasto por actividad física* es el componente más variable del gasto energético total.

Gasto de crecimiento. Hay 2 componentes la energía para la síntesis de los tejidos en crecimiento y la energía para depósito.

Para los componentes que no se pueden medir la OMS recomienda factores a multiplicar por el GEB.

Gasto energético en la situación de enfermedad. En caso de enfermedad, aunque en general los pacientes presentan una respuesta hipermetabólica, el aumento del gasto energético no tiene una correlación directa con la severidad de la agresión. No está completamente aclarado el porqué de ello, pero se piensa que existen diferentes factores implicados entre los que destacan: la disminución de la actividad física mientras dura la agresión, la frecuente situación de ayuno-semiayuno que presentan estos pacientes y la participación en algunos de ellos de alteraciones en el aparato digestivo inherentes a su propia enfermedad.

Bibliografía

1. Schofield C. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39 (Suppl 1): 5-42.
2. Kaplan AS, Zemel BS, Neiswender KM. Resting energy expenditure in clinical pediatrics: measured versus prediction equations. *J Pediatr* 1995; 127 (2): 200-5.
3. Thompson J, Manore MM. Predicted and measured resting metabolic rate of males and females endurance athletes. *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 30-4.
4. Human energy requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Rome, 17-24 October 2001. Food and Nutrition Technical reports FAO 2004.

EVALUACIÓN DE GUÍAS DE ALIMENTACIÓN INFANTIL Y RECOMENDACIONES EN 5 PAÍSES EUROPEOS SOBRE EL CONCEPTO DE LA “PROGRAMACIÓN DEL METABOLISMO EN ETAPAS PRECOSES DE LA VIDA MEDIADA POR LA NUTRICIÓN”

C. Campoy¹, E. Martín-Bautista¹, T. Decsi², J.A. Molina Font¹, J. Von Rosen-Von Howel³, M. Schmid⁴, M. Raats⁴, B. Koletzko³, K. Laitinen⁵

¹Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada. España. ²Departamento de Pediatría. Universidad de Pecs. Budapest. Hungría. ³Dr. von Hauner Children's Hospital, Universidad Ludwig-Maximilians. Munich. Alemania. ⁴Food, Consumer Behaviour and Health Research Centre, Universidad de Surrey. Guildford. Reino Unido. ⁵Departamento de Bioquímica y Química de los Alimentos. Universidad de Turku. Turku. Finlandia

Objetivo. Análisis de recomendaciones y guías para profesionales relacionadas con la nutrición infantil de asociaciones y organismos gubernamentales en 5 países europeos (Alemania, Finlandia, España, Reino Unido y Hungría). Evaluación del concepto de la programación del metabolismo mediada por la nutrición en las primeras etapas de la vida (preconcepción, embarazo, lactancia e infancia), internacionalmente conocido con el término *early nutrition programming*.

Métodos. Recopilación, análisis y evaluación de la información dada en los documentos seleccionados por cada país y relacionados con la nutrición infantil que aparecían en las páginas webs de organizaciones relevantes usando las siguientes palabras clave: nutrición, dieta, lactancia materna, biberones, alimentación infantil, destete, bebé y alimentación complementaria. El período de búsqueda fue de julio a octubre 2005. Se clasificaron los documentos según qué, quién, cómo y con qué frecuencia se reflejaban los beneficios de la salud de una adecuada nutrición en etapas precoces de la vida en dichas recomendaciones y guías. **Estadística.** Análisis de frecuencias, estadística descriptiva y correlaciones de Pearson y Spearman (SPSS 13.0).

Resultados. El número de documentos analizados fueron: 38 (Reino Unido: 10, Finlandia: 2, Alemania: 11, Hungría: 8, España: 7) con un total de 455 referencias identificadas y clasificadas en 53 beneficios diferentes sobre la salud caracterizados por la duración del efecto beneficioso indicado (corto, medio y largo plazo). Aproximadamente, la mitad de las referencias (n = 227, 49,9%) no mencionaban la duración del efecto beneficioso de una adecuada nutrición. Cuando se mencionaba, 118 (25,9%) se referían a efectos a corto plazo, 40 (8,8%) a efectos a medio plazo y 70 (15,4%) a efectos a largo plazo. Hubo diferencias significativas entre países. El 40,4% (n = 184) del total de las referencias estaban relacionadas con los beneficios de la lactancia materna en general, el 10,3% (n = 47) se referían a la exclusividad de la lactancia materna durante los primeros 6 meses y el 7,5% (n = 34) estaban relacionadas con la correcta introducción de alimentos sólidos.

Conclusiones. Aunque en los documentos para profesionales relacionados con la nutrición infantil de estos países de la UE aparecían ciertas referencias a la importancia de una adecuada nutrición en etapas precoces de la vida para evitar enfermedades en el futuro, no todas estaban basadas en la evidencia y sólo se centran en los beneficios a corto plazo y no a largo plazo. En la mayoría de los documentos no se especificaba la relevancia de la exclusividad de la lactancia materna en los primeros 6 meses de vida, como recomienda la Organización Mundial de la Salud.

Este estudio forma parte del proyecto Europeo Early Nutrition Programming-EARNEST del 6º Programa Marzo. Nº FOOD-CT-2005-007036.

CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS (INTERLEUQUINA-6 Y FRACCIONES SOLUBLES DE LOS RECEPTORES 1 Y 2 DEL TNF α) EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS AFECTOS DE SÍNDROME METABÓLICO

D. Yeste¹, A. Carrascosa¹, J. Vendrel²

¹Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno infantil Vall d'Hebron. Universidad Autónoma. Barcelona. ²Servicio de Endocrinología y Unidad de Investigación. Hospital Joan XXIII. Instituto Pere Virgili. Tarragona

Introducción. La resistencia a la insulina y la inflamación crónica subclínica desempeñan un papel crucial en el desarrollo del síndrome metabólico en los pacientes obesos. El tejido adiposo es una fuente de producción de citoquinas que parecen actuar como mediadores de estos procesos.

Objetivos. 1. Determinar si las concentraciones plasmáticas de interleuquina 6 (IL-6) y las fracciones solubles 1 y 2 de los receptores de TNF-alfa (sTNFR1 y sTNFR2) en niños y adolescentes obesos

afectos de síndrome metabólico (SM) difieren con relación a la presencia o no de criterios de SM.

Pacientes y método. Estudio prospectivo de 77 pacientes (36 varones) de edades comprendidas entre los 6 y 20 años ($11,9 \pm 3,2$) con un IMC > +2 DE (53% IMC > +3 DE). La población control está integrada por 21 sujetos (10 varones) de edad media: $12,6 \pm 1,9$. Se han utilizado los criterios de ATP-III modificados para población pediátrica para determinar la presencia de síndrome metabólico. Los niveles en plasma de IL-6 y de sTNFR 1 y 2 se determinaron mediante ensayo de fase sólida en placa de microtitulación y tipo sándwich.

Resultados. El 29,8% de los pacientes obesos cumplen criterios de SM. En la tabla 1 se muestran los valores del IMC z-score, índice HOMA, perímetro de la cintura y concentraciones plasmáticas de las citoquinas de la población control y de los obesos sin y con criterios de SM.

Conclusiones. Las concentraciones plasmáticas de IL-6 están significativamente más elevadas en los pacientes obesos que cumplen criterios de SM. Esta citoquina puede ser un parámetro de utilidad para identificar los niños y adolescentes obesos con riesgo de padecer SM.

NUTRICIÓN ARTIFICIAL DOMICILIARIA PEDIÁTRICA

S. Redecillas

Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción. La mayoría de enfermedades severas y crónicas en niños pueden ir acompañadas de desnutrición. La nutrición artificial domiciliaria (NAD), considerada como la suma de la nutrición enteral domiciliaria (NED) y nutrición parenteral domiciliaria (NPD), supone una buena modalidad terapéutica por todas las ventajas que ofrece para el niño, su familia y el sistema sanitario.

Objetivo. El objetivo es mostrar nuestra experiencia durante tres años en el período incluido entre enero de 2003 y diciembre de 2006, en niños y adolescentes, que han requerido un soporte artificial domiciliar.

Material y método. Realizamos un estudio retrospectivo de 53 pacientes menores de 18 años con NAD, 48 con NED y 5 con NPD, registrados en nuestro Hospital durante el período incluido entre enero del 2003 y diciembre del 2006.

Las variables que recogimos en los dos grupos de pacientes, los de NED y NPD, fueron: edad de inicio del tratamiento, duración del tratamiento, motivo del final del tratamiento, diagnóstico de la patología de base, vía de acceso, sistema de infusión, pauta de infusión, tipo de fórmula, porcentaje calórico respecto a las necesidades diarias. Además en los pacientes de NPD incluimos las complicaciones.

TABLA 1.

Citoquinas	Controles	Obesos sin SM	Obesos con SM	p
Edad (años)	12,6 \pm 1,9	12,0 \pm 3,4	11,8 \pm 2,5	ns
IMC-z score	1,1 \pm 0,5	3,3 \pm 1,1	3,6 \pm 1,0	< 0,0001
HOMA	3,1 \pm 1,8	3,4 \pm 2,1	5,2 \pm 3,5	0,03
Perímetro cintura (cm)	81,0 \pm 6,5	86,2 \pm 12,4	93,1 \pm 11,9	0,005
IL-6 (pg/ml)	1,56 \pm 0,7	1,86 \pm 0,9	2,51 \pm 1,0	0,007
sTNFR1 (pg/ml)	2,25 \pm 0,4	2,11 \pm 0,5	2,36 \pm 0,4	ns
sTNFR2 (ng/ml)	5,12 \pm 1,4	5,47 \pm 2,3	5,65 \pm 2,4	ns

Resultados. Se incluyeron 48 pacientes con un total de 26.302 días de NED. La edad de inicio del tratamiento fueron $3,8 \pm 4,6$ años [0,1-16,3]. La duración del tratamiento fue de $548,2 \pm 469,1$ días.

La patología de base fue: enfermedad neurológica, 29%, alteraciones metabólicas, 20%, enfermedad digestiva, 18%, patología oncológica, 8%, enfermedades respiratorias, 8%, cardiopatías congénitas, 2%, malnutrición primaria, 6%, SIDA, 4%, otras, 2%.

La vía de acceso fue 50% sonda nasogástrica (SNG) y 50% gastrostomía.

El 52% recibieron nutrición enteral nocturna y el 48%, enteral intermitente.

En cuanto al tipo de fórmula: 14,5% correspondieron a fórmulas infantiles (de inicio, de continuación o especiales), 19% fórmulas infantiles suplementadas (con módulos de hidratos de carbono y/o lípidos), fórmulas poliméricas pediátricas, 52% y otras (dietas modulares, fórmulas de adulto...), 14,5%.

El 79% utilizaron bomba de alimentación, 18% recibieron la nutrición enteral en forma de bolus y sólo un paciente la recibió por gravedad.

El 48% de los pacientes recibieron más de la mitad de sus necesidades energéticas a través de la nutrición enteral.

En el grupo de NPD incluimos a 5 pacientes, con un total de 1.807 días de tratamiento, 2 eran menores de un año, otro tenía 1,5 años y otros 2 eran > 10 años. La media de duración del tratamiento fue 361 ± 74 días [248-430]. Al final del estudio 4 pacientes siguen con NPD y otro había pasado a una alimentación oral. Cuatro de los pacientes tenían una enfermedad digestiva como diagnóstico y otro se trataba de un paciente con SIDA.

En cuanto a la vía de acceso todos eran portadores de un catéter tunelizado tipo Broviac, menos uno de ellos, que llevaba un reservorio subcutáneo.

A todos se les administró la perenteral de forma cíclica, durante la noche. Las complicaciones mecánicas y las infecciosas fueron las más frecuentes.

Conclusiones. La instauración de un soporte nutricional es indispensable como parte del tratamiento en niños con enfermedades graves y crónicas. La NAD ofrece al niño una continuidad de este tratamiento en el domicilio, proporcionándoles un entorno familiar más confortable y menor probabilidad de presentar complicaciones relacionadas con la estancia hospitalaria.

EFEECTO DE LOS POLIMORFISMOS DEL GEN PPAR- γ 2 EN LA RELACIÓN ENTRE PESO AL NACER Y COMPOSICIÓN CORPORAL EN ADOLESCENTES. ESTUDIO AVENA

G. Bueno, I. Labayen, L.A. Moreno, A. Martí, D. González-Lamuño, S. Gómez, J. Ruiz, J.M. Garagorri, A. Martínez, M. García Fuentes, M. Bueno y Grupo Estudio AVENA

Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. Departamento de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad del País Vasco, E.U. Ciencias de la Salud, Universidad de Zaragoza. Departamento de Fisiología y Nutrición, Universidad de Navarra. Departamento de Pediatría, Universidad de Cantabria. Grupo Inmunonutrición, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid. Grupo EFFECTS-262, Departamento de Fisiología, Universidad de Granada

Objetivo. Evaluar la influencia de los polimorfismos Pro12Pro, Pro12Ala y Ala12Ala en la relación entre el tamaño corporal del recién nacido y la composición corporal de adolescentes.

Material y métodos. El gen PPAR- γ 2 se genotipó en 273 adolescentes nacidos a término y con edades comprendidas entre los 13 y los 18 años. El papel del polimorfismo Pro12Pro se evaluó en 229 sujetos (111 chicos y 118 chicas) y el de los polimorfismos Pro12Ala y Ala12Ala en 44 (22 chicos y 22 chicas). La composición corporal se obtuvo a partir de los pliegues tricípital, bicípital, subescapular y suprailíaco, mediante las fórmulas de Slaughter y cols. Se midieron el peso y la altura y se obtuvo el índice de masa corporal.

Resultados. El IMC en el grupo Pro12Pro fue $21,9 \pm 0,3$ kg/m² y en el Pro12Ala y Ala12Ala, $22,1 \pm 0,5$ kg/m². En el grupo Pro12Pro el peso al nacer mostró correlaciones significativas tanto con la masa grasa ($P < 0,05$), como con la masa magra ($P < 0,05$); una vez ajustado el Z score con la edad gestacional, el sexo, la actividad física, el nivel socioeconómico y la edad, la correlación se mantuvo con la masa grasa ($P < 0,05$) y el peso ($P < 0,01$). En el grupo Pro12Ala, el peso al nacer correlacionó con la masa magra ($P < 0,01$) y la asociación persistía una vez realizado el ajuste con las variables de confusión ($P < 0,05$).

Conclusión. El bajo peso al nacer podría programar menor cantidad de masa magra en los adolescentes con genotipo Pro12Ala y Ala12Ala y menor cantidad de masa grasa y peso en los sujetos con el genotipo Pro12Pro.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LA MALABSORCIÓN A LA LACTOSA. IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

R. Leis¹, A. Tocoian¹, L. Loidi², A. Novo¹, R. Vázquez¹, R. Tojo¹

¹Unidad de Investigación en Nutrición y Desarrollo Humano de Galicia.

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago. USC.

Santiago de Compostela. ²Laboratorio de la Fundación de Medicina Xenómica de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela

Objetivo. La hipolactasia tipo adulto afecta a la mayoría de la población mundial y la intolerancia a la lactosa limita el consumo de leche y de productos lácteos. Dados los métodos diagnósticos utilizados hasta el momento, el diagnóstico de la hipolactasia tipo adulto ha sido difícil de establecer. Estudios recientes han puesto en evidencia la posible utilización del estudio genético molecular del SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) C/T-13910 como test de screening primario de la hipolactasia tipo adulto en la práctica clínica. Por ello, hemos estudiado la posibilidad de utilizar la detección de este SNP como *screening* diagnóstico de la hipolactasia de tipo adulto en los niños y adolescentes de Galicia, población en la que la prevalencia de esta patología es de alrededor del 38,4%. Para ello se ha determinado la presencia del SNP C/T-13910 y se ha estudiado la correlación entre el genotipo y el fenotipo, mediante el diagnóstico con el test de hidrógeno espirado (BHT) en nuestra población.

Material y método. Se han estudiado 135 niños y adolescentes, con un rango de edad entre los 2 y los 18 años.

En todos ellos se estableció el fenotipo mediante el BHT con un cromatógrafo de gases (Quintrom CM2 Microlyzer) después de una sobrecarga de lactosa (2 g de lactosa/kg peso, ≤ 50 g) en disolución acuosa al 20%. Además se realizó la extracción de sangre periférica para el estudio genético y la determinación del SNP C/T-13910. El ADN genómico se amplificó con PCR, se secuenció y se genotipó mediante una plataforma Sequenom en el NODO de Santiago de Compostela del Centro Nacional de Genotipado.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité bioético local y los tutores legales de los niños y los adolescentes mayores de 14 años firmaron el consentimiento informado previamente a su participación en el estudio.

Resultados. En los niños y adolescentes de Galicia estudiados se encontró la variante polimórfica C/T-13910 (72,4% CC, 21,6% CT y 6% TT) relacionada con la persistencia y no persistencia de lactasa. Considerando el genotipo CC como positivo y los genotipos CT y TT como negativos, se han obtenido los siguientes valores para los parámetros de validez de la prueba genética que diagnostica la hipolactasia de tipo adulto: sensibilidad 100%, especificidad 75,5%, valor predictivo positivo (VPP) 87,6%, valor predictivo negativo (VPN) 100% y valor global de la prueba 91%. Mientras que los valores de los parámetros de validez de la prueba genética que diagnostica la intolerancia a la lactosa son: sensibilidad 85,9%, especificidad 42,9%, VPP 62,9% y VPN 73%. La sensibilidad de la prueba genética, utilizando la variante polimórfica C/T-13910 para el diagnóstico de la malabsorción a la lactosa, es de 100% en los niños gallegos mayores de 6 años, la edad de inicio de la expresión de la hipolactasia tipo adulto en Galicia.

Conclusión. El SNP C/T-13910 se puede utilizar para el diagnóstico de la hipolactasia de tipo adulto en los niños y adolescentes de Galicia. El análisis del ADN es una contribución importante en la investigación sobre la intolerancia a la lactosa, siendo necesaria una redefinición de la misma, con el fin de consensuar en qué medida y en qué momento el test genético es de utilidad para el establecimiento de las recomendaciones nutricionales.

GENES CANDIDATOS PARA LA OBESIDAD INFANTIL

R. Cañete¹, C. Aguilera², I. Tofé¹, M. Gil-Campos¹, A. Suárez², A. Gil²

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Reina Sofía.

²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Granada

El tejido adiposo es una glándula de secreción endocrinológica y su funcionalidad está regulada por los receptores β 3-adrenérgicos, que influyen en la función de la lipoproteína lipasa (LPL) y la hormona lipasa sensible (HLS). Otras proteínas, como las UCP2, los receptores de la activación de los peroxisomas (PPAR), el transportador de la glucosa 4 (GLUT-4), leptina, adiponectina y sus receptores, el factor de necrosis tumoral α (TNF α), inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI), entre otros, intervienen en la regulación de su fisiología.

La grasa intraabdominal es metabólicamente más que la subcutánea.

Objetivos. Cuantificar el grado de expresión génica en tejido adiposo visceral (TAV) en niños prepuberales, relacionados con el síndrome metabólico y cuantificarlos por RT-PCR.

Material y métodos. Se ha estudiado la grasa visceral de 5 niños obesos y 6 controles prepuberales obtenida tras cirugía abdominal por diversos procesos. El análisis de expresión génica se realizó a partir del RNA total obtenido del cDNA por microarrays. Se hizo un *cluster* jerárquico bidimensional utilizando la correlación de Spearman y el listado de genes significativos se obtuvo aplicando el test paramétrico de ANOVA con diferentes potencias ($p < 0,05$, $p < 0,01$ y $p < 0,001$). Posteriormente se validaron mediante RT-PCR.

Resultados. Con el test de ANOVA $p < 0,001$ se encontraron 58 genes con diferente expresión. Con RT-PCR se agruparon en genes: implicados en cascadas de señalización celular (10), en el metabolismo (7), en la inflamación y sistema inmune (3), en factor de transcripción (2) y en la adhesión celular (1).

Conclusiones. El análisis de la expresión génica diferencial del TAV indica que existen más de 1.500 genes con expresión alterada.

La mayor parte de los genes con expresión diferencial alterada corresponden a genes metabólicos y de cascadas de señales.

Tras validación por RT-PCR de la diacilglicerol aciltransferasa contribuye a explicar la mayor síntesis y acúmulo de triglicéridos en niños obesos.

No hay expresión diferencial de la HLS, de LPS, y del receptor β 3 adrenérgico, lo que puede ser debido a que en la edad prepuberal aún no se han alterado suficientemente estos mecanismos.

La mayor expresividad del gen de la proteína quinasa A explicaría una actividad menor de la HLS.

El aumento descrito de niveles plasmáticos de leptina se acompaña de una mayor expresividad génica en el tejido adiposo.

Los niveles bajos de adiponectina existentes en niños obesos contrastan con un aumento de expresión de los genes de la adiponectina y de sus receptores 1 y 2.

La represión del gen del GLUT4 convierte a éste en una posible diana terapéutica

La sobreexpresión observada del gen de la UCP-1 indica la existencia de un mecanismo homeostático que se pone en marcha para estimular la transformación de energía en forma de calor.

La mayor expresión del gen PPAR α explica el aumento de expresión de la UCP-1 y el incremento del gasto energético en los niños obesos.

El gen del TNF α está sobreexpresado, indicando que la obesidad es una patología de carácter inflamatorio.

No hemos observado expresión diferencial del gen del PAI-I.

BEBIDAS DE REFRESCO

I. Vitoria

Valencia

Las bebidas de refresco se definen como bebidas preparadas con agua potable y cuyos ingredientes son productos autorizados por la legislación, con adición o no de anhídrido carbónico. Las bebidas refrescantes más importantes son las elaboradas a partir de extractos (cola, lima, limón, fresa...), las gaseosas y las bebidas refrescantes aromatizadas.

En la composición de las bebidas de refresco hay que valorar los hidratos de carbono (fructosa y glucosa, sobre todo), sodio (de 5 a 20 mEq/l), potasio (5 mEq/l), fósforo (15 a 20 mg/l en las colas) y flúor según el agua empleada.

Desde el punto de vista nutricional, las bebidas de refresco se han relacionado con un riesgo aumentado de sobrepeso y obesidad en la infancia (debido al aumento de ingesta de energía y al menor índice glucémico de sus carbohidratos), con un riesgo mayor de caries dental (por erosión del esmalte secundaria a la acidez y a los azúcares fermentables) y con un riesgo de menor mineralización ósea (por exceso de ingesta de fosfatos en relación con una menor ingesta de calcio).

Finalmente, hay que recordar que el agua y la leche deben seguir siendo las bebidas fundamentales del niño y el adolescente, siendo las bebidas de refresco una opción de consumo ocasional por su baja calidad nutricional.

COMEDORES ESCOLARES Y PREVENCIÓN DE OBESIDAD

J. Quiles Izquierdo

Servicio de Salud Infantil y de la Mujer. Dirección General de Salud Pública.
Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana

El comedor escolar es un servicio educativo complementario cuya utilización se estima diaria para un 30% de los escolares. La aparición de nuevos conocimientos nutricionales y de problemas de salud emergentes hace que este espacio deba ser dotado de un contenido alimentario, social y de salud para convertirse en parte de una estrategia eficiente que contribuya a aumentar el grado de salud de los escolares.

El interés institucional sobre ello se plasma en el acuerdo 549 del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, sobre el servicio de comidas en centros docentes, que recoge una serie de recomendaciones para que en los comedores escolares se fomenten y promuevan hábitos saludables en la alimentación del alumnado, en relación con su nutrición, como parte integral de una buena higiene de vida. Además de otras intervenciones, como la Estrategia NAOS, la cual recoge acciones recomendables sobre el comedor escolar como incidentes en la obesidad infantil.

Algunos estudios sobre los comedores escolares han reflejado que no siempre la oferta dietética realizada se adecua a una alimentación saludable y equilibrada, siendo precaria la presencia de verdura, pescado y legumbres, siendo ocupado su hueco por precocinados y frituras.

Es interesante realizar recomendaciones de frecuencia alimentaria que puedan ser prácticas y asumibles por todos los sectores implicados en la alimentación escolar. Entendiendo siempre que, para conseguir una dieta saludable a lo largo del día y de la semana, deben complementarse las propuestas del comedor escolar y de hogar.

Los principios para los menús del comedor escolar se resumen en: servir agua bebida acompañante a la comida; mantener una presencia importante de alimentos de origen vegetal; utilizar aceite de oliva, girasol o maíz como grasa para la preparación de alimentos; utilizar sal yodada pero controlando la ingesta de sodio; proponer la fruta del tiempo como pos-

tre habitual, dejando el zumo de fruta natural como alternativa ocasional; complementar el menú con lácteos pero nunca como sustitutivos frecuentes de las frutas; dar prioridad al pescado en alternancia con diferentes tipos de carne y huevos; preparar los alimentos diversificando las técnicas culinarias; incluir en la minuta del comedor escolar variedad de alimentos; controlar la cantidad y tamaño de las raciones.

Recientemente en la Comunidad Valenciana se ha editado una Guía de menús en los comedores escolares para dar orientaciones para ofertar una alimentación saludable en los comedores escolares (Tabla 1).

GRASA ALIMENTARIA Y SALUD INFANTIL

A. Gil Hernández

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Facultad de Farmacia
e Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Granada

Las grasas representan la principal contribución del aporte total de energía en los primeros meses de vida pero a partir de los seis meses decrece su contribución a favor de los hidratos de carbono. Durante los primeros 4-6 meses de vida la grasa total de la dieta debería contribuir al 40-60% de la energía necesaria para el crecimiento y la deposición de grasa tisular. Desde los 6 meses hasta los tres años de edad la ingesta de grasa debe reducirse gradualmente, dependiendo de la actividad física del niño, hasta 35% de la energía a los 2-3 años, y no reducir hasta el 30% hasta finalizar el crecimiento. En la Conferencia de Consenso sobre Lípidos en Pediatría se ha señalado que para cubrir el 30-35% de la energía total en forma de grasa, la distribución de los ácidos grasos debe ser la siguiente: 10% del total como aporte de ácidos grasos saturados, 10-20% como ácidos grasos monoinsaturados y 7-10% como ácidos grasos poliinsaturados, con una relación n-6/n-3 comprendida entre 5 y 15. Asimismo se ha señalado que es preferible utilizar el aceite de oliva en todas las preparaciones culinarias. En todo caso, la grasa total de la dieta debería de suministrar a los niños al menos 3-4,5% de la energía como ácido linoleico (18:2 n-6) y 0,5% como ácido alfa-linolénico (18:3 n-3) para satisfacer los requerimientos de ácidos grasos esenciales (AGE). La deficiencia de estos provoca alteraciones graves en los seres humanos, tales como alta mortalidad perinatal, alteraciones del crecimiento, cambios en el comportamiento y en el aprendizaje, y disminución de la agudeza visual. Este hecho se debe fundamentalmente al déficit subsiguiente de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) araquidónico (20:4 n-6) y áci-

TABLA 1.

Alimento-grupo	Raciones semana escolar	Total mes escolar	Observaciones
Arroz	1-2	4-6	
Pastas alimenticias	1-2	4-6	Incluidas las masas y pizzas
Patatas	1-2	4-6	Incluida una vez como guarnición
Legumbres	1-2	6-8	
Verduras y hortalizas	3-5	18-20	Presencia diaria de ensalada
Carnes	2-3	8-10	Limitar los derivados cárnicos a 1 vez a la semana
Pescado	2-3	8-10	Incluir el pescado azul, en equilibrio
Huevos	1-2	4-8	
Lácteos	2-3	8-10	
Fruta fresca	4-5	16-20	
Pan	5	20	Puede ser integral
Precocinados	0-2	0-6	
Salsas	0-1	0-4	
Fritos	0-2	0-6	
Aceite			Utilización preferente de aceite de oliva o de semillas
Sal			Se moderará su consumo. Se utilizará sal yodada

do docosahexaenoico (22:6 n-3) (DHA), compuestos formados por elongaciones y desaturaciones sucesivas de los AGE. Los niños adquieren el AA y el DHA inicialmente por vía uterina durante el embarazo y a través de la leche materna una vez han nacido. Por tanto, es de suma importancia que la madre tenga unos niveles adecuados de DHA para transferir al feto inicialmente y al niño posteriormente.

Para el lactante la grasa de la leche materna es fundamental como fuente de energía pero también como aporte de ácidos grasos estructurales. La presencia de ácido docosahexaenoico (22:6 n-3) (DHA) y araquidónico (20:4 n-6) (ARA) en la leche humana, conjuntamente con el menor contenido de DHA en el plasma, los eritrocitos y el cerebro de los lactantes alimentados con fórmulas convencionales, así como el mayor cociente intelectual de los niños amamantados al pecho, sugiere que el DHA, y también el ARA, pueden ser esenciales para el desarrollo neurológico óptimo del niño. Así, desde 1990 diversos estudios han examinado la influencia de la suplementación de las fórmulas lácteas para la infancia con DHA, o DHA más AA, sobre el neurodesarrollo y la función visual. Algunos de estos estudios, especialmente los realizados en recién nacidos prematuros han mostrado beneficios sobre el desarrollo cognitivo, el desarrollo neurológico y la agudeza visual, mientras que otros no, lo que deja sin contestar la hipótesis de la esencialidad de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en la infancia. No obstante, a pesar de la evidencia limitada sobre la eficacia de estos ácidos grasos, las fórmulas suplementadas son seguras y su uso se ha generalizado en todo el mundo. Aún está por aclarar los efectos a largo plazo de la ingesta de DHA y AA en la infancia temprana.

Los AGE y sus derivados poliinsaturados no sólo son importantes para el desarrollo de los tejidos neurales sino que también para el resto de los órganos y de forma muy importante para el mantenimiento de la integridad y funcionalidad del intestino delgado. En sistemas experimentales de malnutrición el aporte de AGPI tanto de la serie n-6 como n-3 influyen positivamente la reparación intestinal.

Los esfuerzos en promoción de la salud para la población general enfatizan la importancia de limitar las ingesta de grasas totales y saturadas para prevenir las enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición (enfermedad cardiovascular, obesidad, diabetes tipo 2 y algunos tipos de cáncer). Esto ha llevado a la reducción de la ingesta de grasa en algunas poblaciones de niños hasta el 28-30% de la energía entre 6 y 12 meses. Sin embargo, es necesario señalar que están bien documentados los efectos adversos de dietas con contenido bajo en grasa (25% de la energía) en los niños de corta edad. Únicamente puede ser recomendable la disminución de la grasa saturada, pero no de la grasa total, en los niños de familias con evidencias de dislipidemia debida a elevados niveles de LDL-colesterol o triglicéridos y siempre bajo control médico.

HERMES: EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN DIETÉTICA A MERCURIO EN POBLACIONES VULNERABLES DE LA REGIÓN DE MURCIA

M. Sánchez-Solís de Querol¹, MC. Sánchez Alarcón², J.M. Gil Vázquez², J.A. Ortega García²

¹Jefe Servicio de Pediatría. ²Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Resumen. El mercurio, especialmente su forma orgánica metilmercurio, es un tóxico con elevada bioacumulación a lo largo de la cadena trófica y potente neurotóxico en los periodos fetal e infantojuvenil. La principal fuente de exposición a Hg son la ingesta de pescado y maris-

cos contaminados. Hermes es una red de investigación para cuantificar las exposiciones a Hg y concentraciones de MeHg en la ingestión diaria de nuestros niños y embarazadas, y que se valoren de forma conjunta los beneficios nutricionales con los riesgos potenciales, en espera de la instauración de políticas que eliminen el Hg ambiental.

Objetivos. 1) Revisar las evaluaciones de riesgo y recomendaciones sobre MeHg e ingesta de pescado. 2) Mostrar resultados preliminares de ingesta de pescado en niños menores de 10 años, mujeres en edad fértil y embarazadas de la Región de Murcia. 3) Comparar los resultados de contenido de mercurio total obtenido en las primeras catas de pescado.

Métodos. Revisión bibliográfica de los fondos documentales de las Agencias Sanitarias Europeas y Norteamericanas de las recomendaciones, advertencias y notas informativas sobre MeHg; Hg total y consumo de pescado y marisco. Cuestionario general y de frecuencia alimentaria sobre consumo de pescado, marisco y productos derivados a 320 niños de 1-10 años de vida, 537 madres embarazadas y 301 mujeres en edad fértil.

Resultados. La dosis de referencia de la US Environmental Protection Agency (USEPA) para el MeHg es de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. La FAO/OMS recomienda una ingesta semanal tolerable provisional (ISTP) para Hg total de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal/semana, de la cual no más de 1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal/semana deben ser de MeHg. La Comisión Europea recomienda de forma cautelar que las mujeres en edad fértil, embarazadas o las que son lactantes y los niños pequeños, no comer más de 100 g/semana de peces depredadores (tiburón, pez espada, marlin y lucio), y no más de 2 raciones de atún/semana. También insta a las autoridades nacionales a dar recomendaciones específicas en función de las características locales obtenidas a través de estudios como HERMES.

1) El consumo medio semanal de pescado fresco en niños, madres embarazadas y mujeres en edad fértil es de 562,57 g, 678,67 g y 718,03 g, respectivamente. 2) Merluza, lenguado, dorada, calamares y gambas son consumidos por el 66,56, 49,69, 32,50, 31,25 y 28,44% de los niños. 3) Dorada, merluza, calamares, sardina y mejillón son consumidos por el 46,93, 43,76, 37,24, 35,57 y 33,52%, respectivamente, de las madres gestantes. 4) Sardina, dorada, mejillón, merluza y calamar son consumidos por el 64,78, 55,81, 46,51, 38,87 y 38,21%, respectivamente, de las mujeres en edad fértil. 5) Los pescados con mayor contenido de Hg consumidos en Murcia son ($\mu\text{g}/\text{g}$): cazón 2,165 \pm 0,217; atún rojo 0,450 \pm 0,001; emperador 0,390 \pm 0,003; calamar 0,221 \pm 0,017; dorada 0,136 \pm 0,001. 6) El consumo medio semanal de peces depredadores (emperador y lucio) en niños de 1 a 5 años, niños de 6 a 10 años, madres embarazadas y mujeres en edad fértil es de un 44 g, 55 g, 24 g y 51 g, por debajo de los 100 gramos semanales que recomienda no sobrepasar la Comisión Europea. 7) Un 2,5-5% de los niños de 6 a 10 años y mujeres embarazadas ingieren semanalmente más atún del recomendado por la Comisión Europea (no más de dos raciones). 7) Los niños pequeños y las madres en edad fértil (grupos extremadamente vulnerables) cumplen con las recomendaciones de ingesta de atún. 8) Durante el periodo crítico de ingesta periconcepcional y transplacentaria no se superan las recomendaciones de ISTP de Hg total; sin embargo, el 5-8% de los niños de 1 a 10 años superan esta ISTP de Hg total (FAO-OMS).

Conclusiones. 1) El pescado continúa siendo un alimento muy saludable y recomendable. El consumo en la Región de Murcia es muy

variado en especies. 2) Aunque cumplimos algunas de las recomendaciones de la Comisión Europea, en espera de analizar los resultados de ingesta media de metilHg deberíamos ser cautos en las conclusiones.

Estudio realizado con fondos de la 1ª Beca de Investigación en Nutrición Pediátrica (2006) de la Sociedad de Pediatría del Sureste de España, financiada por Hero España, S.A.

NUTRICIÓN EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

J.C. Vitoria

Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco/EHU

La nutrición tiene un papel muy importante en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la cual está formada por dos fenotipos mayores, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Estas, como otras enfermedades autoinmunes, son el resultado de la interacción de factores ambientales y genéticos, que dan lugar a una respuesta inmune y, por último, a un cuadro inflamatorio. En este contexto, no es de extrañar que se hayan propuesto numerosos elementos de la dieta, como posibles factores ambientales que pueden contribuir a la patogénesis de la enfermedad. Las dietas bajas en fibra o con alto contenido en azúcares, o con gran cantidad de grasas animales o ricas en ácidos grasos de la serie n-6, se han propuesto como factores de riesgo para el desarrollo de estas enfermedades, es decir, dietas occidentalizadas. Por ejemplo, el incremento de la EC en Japón se ha relacionado con cambios en los hábitos dietéticos tradicionales. No obstante, la interpretación del papel que juega la dieta en la etiología de las EII es complicada dadas las limitaciones metodológicas de los estudios existentes. El consumo de estas dietas puede no ser más que un marcador de un estilo de vida occidental y, en ese caso, otros factores ambientales, como la hipótesis higienista, podrían estar imputados.

El tratamiento nutricional de las EII tiene especial relevancia en la infancia y la adolescencia. El uso de la alimentación enteral exclusiva para el tratamiento de la EC aparece en las recientes recomendaciones de la Asociación Americana de Nutrición.

Inicialmente se utilizaron dietas elementales en la EC, como un medio para proporcionar un soporte nutricional previo a la cirugía. Pronto se comprobó que los pacientes que esperaban la cirugía con estos soportes nutricionales experimentaban una mejoría en la actividad de su EII así como en su estado nutricional. Posteriormente, numerosos trabajos han puesto de manifiesto la importancia de la nutrición enteral en el tratamiento de estas enfermedades. Como terapéutica primaria puede inducir la remisión de los síntomas en los brotes de la enfermedad. Es de especial importancia en el tratamiento de complicaciones extraintestinales, tales como el retraso del crecimiento y de la maduración sexual. Reduce la morbilidad postoperatoria, disminuyendo las infecciones. Las medidas de soporte nutricional no son tan efectivas en la CU como en la EC.

Además, la nutrición es fundamental en la prevención y el tratamiento de la malnutrición, así como en la promoción del crecimiento y desarrollo del niño. La repercusión de estas enfermedades sobre el estado nutricional es notable, de tal forma que se ha descrito que el 40% de los pacientes que comienzan con una EII y que ingresan en el hospital presentan malnutrición. La malnutrición crónica provoca un empeoramiento del crecimiento lineal. Más del 36% de niños y adolescentes con EC tienen un retraso del crecimiento y de la maduración sexual. Ade-

más, el fallo del crecimiento puede ser la única manifestación de la enfermedad en aproximadamente el 5% de los pacientes. También juega un importante papel en la optimización de la salud ósea y prevención de la osteoporosis que pueden presentar los pacientes con EII.

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y OBESIDAD: LESIONES HISTOLÓGICAS

L. Peña Quintana¹, E. Colino Gil¹, N. Montesdeoca Araujo¹, D. González Santana¹, P. Saavedra¹, J.C. Ramos Varela¹, O. Afonso Rodríguez¹, M.D. Arias²

¹Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria

Introducción. El hígado graso no alcohólico (NAFLD) es un hallazgo frecuente en niños y adolescentes con obesidad, existiendo pocos estudios histológicos.

Objetivos. Describir las características clínicas, factores de riesgo e histología en un grupo de niños y adolescentes obesos con NAFLD.

Pacientes y métodos. Muestra de 20 niños obesos (IMC > P95 y pliegues cutáneos > P95) (15 hombres, 5 mujeres) entre 5-14 años de edad (media, 11,5 ± 2,50) en estudio por NAFLD a los que se practicó biopsia hepática percutánea. Se realizó una anamnesis detallada, cuestionario de hábitos de vida, estado emocional, ejercicio, nivel socioeconómico, así como una exploración clínica cuidadosa y una encuesta dietética. Se determinaron, entre otros parámetros, hematimetría, bioquímica, leptina, lípidos, función hepatocelular, microalbuminuria, insulinoresistencia (HOMA) e insulinosensibilidad (insulina basal e índice glucemia/insulina), test de sobrecarga oral a la glucosa, ecografía abdominal y se observó la presencia de acantosis nigricans. Se descartaron las causas conocidas de hepatopatía crónica (cuantificación de $\alpha 1$ antitripsina, cobre y ceruloplasmina, autoinmunidad, ferritina, serología de virus hepatotropos y consumo de medicamentos hepatotóxicos o alcohol). En todos los pacientes se obtuvo consentimiento informado, siendo aprobado por el Comité de Ética de nuestro Centro.

Resultados. Todos los pacientes se encontraban clínicamente asintomáticos y sólo en 2 se constató hepatomegalia. Las cifras de transaminasas oscilaban entre AST (40-93) y ALT (51-151), con elevación más constante de la ALT. La GGT sólo se encontraba elevada en 1 paciente. El NAFLD se relacionaba claramente con la hiperinsulinemia, la hipertrigliceridemia (> 150) y la acantosis nigricans, no encontrándose relación con el colesterol total, C-LDL, C-HDL, glucemia, leptina, inmunoglobulinas, ni estadio puberal. La ecografía abdominal demostró en todos los pacientes esteatosis hepática. La histología se basó en el *score* modificado de Schwimmer y cols. (Hepatology, 2005), siendo sus resultados (Tabla 1):

Esteatosis simple, 7 pacientes (35%); esteatohepatitis (NASH), (65%); esteatosis preferentemente de carácter macrovesicular y sin ningún paciente con fibrosis avanzada o cirrosis.

Conclusiones. El NAFLD en pacientes obesos se relaciona con la hipertrigliceridemia y la hiperinsulinemia, con una proporción elevada en la infancia de esteatohepatitis (65%) de carácter leve y, en menor proporción, moderada.

TABLA 1.

Estadio	Fibrosis (n)	Actividad portal/periportal (n)	Actividad lobulillar (n)	Macro-esteatosis (n)	Micro-esteatosis (n)
0	7 (35%)	8 (40%)	7 (35%)	0	0
1	11 (55%)	9 (45%)	9 (45%)	18 (90%)	20 (100%)
2	2 (10%)	3 (15%)	4 (20%)	2 (10%)	0
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	-	-

VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LAS PÁGINAS WEB EN NUTRICIÓN INFANTIL

B. Martín
Barcelona

Internet es un fenómeno social de crecimiento exponencial que ha ocasionado cambios importantes en la adquisición de conocimientos en el mundo científico-médico.

La información de contenido sanitario que hay en Internet ha cambiado la relación médico-paciente.

Internet es un medio incuestionable en la recopilación y distribución de la información de contenido sanitario aunque hay dudas en cuanto a su autenticidad y control de calidad. Por ello aparecieron los sellos de calidad.

Se diseñó y valida un cuestionario de evaluación de páginas web de contenido sanitario sobre nutrición infantil que hay en Internet con el buscador Google para usuarios no profesionales.

Hipótesis. Demostrar que la información que se encuentra en Internet y que podemos encontrar a través de Google es de poca calidad.

Objetivos del estudio. 1) Diseño y validación de un cuestionario de valoración de páginas web de contenido sanitario. 2) Identificar y valorar la calidad de los recursos de información sanitaria disponibles en Internet de las páginas web en español sobre nutrición infantil para usuarios no profesionales. 3) Conocer los parámetros o ítems que aportan mayor información para valorar la calidad de las páginas web.

Conclusiones. 1) La poca calidad de la información sanitaria en Internet hallada a través de un buscador como Google (hipótesis inicial). 2) Los criterios de valoración que garantizan la calidad son la autoría, las credenciales y la fecha de actualización. 3) El cuestionario confeccionado y validado nos ayuda a evaluar la calidad de las páginas web de contenido sanitario de manera fiable convirtiendo una información cualitativa en cuantitativa. 4) La presencia de un sello de calidad en una página web de contenido sanitario no garantiza ningún control de calidad.

PROBIÓTICOS: ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS Y TECNOLÓGICOS

R. Bartolomé

Médico Adjunto. Servicio Microbiología. Hospital Vall d’Hebron. Barcelona

Se definen a los probióticos como microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, benefician la salud del huésped.

Un probiótico debe cumplir varios criterios como que no debe ser patógeno, debe ser capaz de sobrevivir al tránsito gástrico, debe tener capacidad para adherirse a las superficies epiteliales y debe permanecer vivo y estable durante su empleo. Las cepas más corrientemente utilizadas como probióticos incluyen lactobacilos como *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, LGG y *Bifidobacterium* como *B. bifidum*, *B. longum*, *B. brevis*, *B. infantis* y *B. animalis*. Lactobacilos y bifidobacterias se hallan en la flora intestinal normal de los seres humanos sanos, aunque en relativos bajos niveles en los adultos.

La colonización del tracto gastrointestinal por la flora normal durante la infancia es un proceso gradual y lento que conlleva varios años. Al sexto día de vida, *Bifidobacterium* es el microorganismo más prevalente de la microflora hasta los tres meses de edad. *Lactobacillus* no se detecta en los primeros días de vida, pero pasados algunos días alcanza niveles detectables en menos de la mitad de los niños estudiados. A los 10-18 meses de edad, la flora intestinal se caracteriza por la presencia de más *Bifidobacterium* que *Bacteroides*, altos niveles de enterobacterias y *Enterococcus* y bajo porcentaje de niños con *Lactobacillus*. Entre la edad de uno y cuatro años, la flora intestinal del niño es casi definitiva e igual a la del adulto.

La investigación y desarrollo que hay que llevar a cabo para poder formular el alimento adicionado con el probiótico incluyen la búsqueda del microorganismo y su validación científica, la optimización de su producción industrial, la formulación del alimento y su validación clínica. En cuanto a la búsqueda del probiótico, se recomienda partir de muestras biológicas humanas, como las heces de individuos sanos. Es importante la correcta identificación de la cepa que se utilice, fundamentalmente mediante la utilización de métodos basados en el estudio del genotipo. Para optimizar la producción industrial de un probiótico hay que definir los parámetros de crecimiento y conservación para cada nuevo probiótico. En este aspecto, la liofilización y una temperatura adecuada suelen ser los métodos más convenientes de almacenamiento. Hay que escoger la matriz alimentaria a la que añadir el probiótico y asegurar una dispersión homogénea del mismo en el alimento. Se debe definir la concentración del probiótico en el alimento, que debe depender de la dosis efectiva diaria de probiótico y la ingesta usual diaria del alimento. Se recomiendan 10⁷ ufc/ml en alimentos líquidos y 10⁹ ufc/ml en alimentos sólidos. Las distintas matrices alimentarias pueden afectar de forma diferente a la viabilidad de un mismo probiótico. Para conocer este efecto se analiza la supervivencia del probiótico almacenando el alimento en las condiciones de venta. Hay que considerar, entre otros, la influencia del pH, el oxígeno o el tipo de envase. Finalmente, en relación a la evaluación clínica y los requisitos legales, el nuevo Reglamento Europeo sobre alegaciones funcionales obligará a demostrar el efecto del alimento final, adicionado con el probiótico, en al menos dos ensayos clínicos en hospitales diferentes.

PROBIÓTICOS EN ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES PEDIÁTRICAS

C. Sierra

Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Materno-Infantil. Málaga

Por la gran aceptación y la seguridad de los probióticos existe actualmente una fácil prescripción de estos productos en el campo pediátrico y especialmente en trastornos digestivos. A pesar del empleo masivo de probióticos sorprende realmente la escasez de estudios bien diseñados metodológicamente que avalen su eficacia y resuelvan las dudas sobre el tipo de agente probiótico o combinación de varios, dosis y tiempo de administración. Son pocas las entidades gastrointestinales en las que la administración de probióticos se ha evaluado por medio de ensayos adecuados, reduciéndose a la diarrea aguda infecciosa y a la diarrea asociada a antibióticos. Se describen estudios preliminares en la prevención de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos y en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Diarrea aguda infecciosa

Diversos agentes probióticos han demostrado utilidad en el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa como se ha comprobado en revisiones de los ensayos controlados randomizados (TCR): [Szajewska (2001), Van Niel (2002), Huang (2002), Allen (2003)].

Lactobacillus: *L. acidophilus*/*L. bulgaricus*, *L. GG*, *L. reuteri* y *L. rhamnosus*. Dosis: 10^{10} diariamente como mínimo 2 días o hasta que se de alta en caso de hospitalización.

Saccharomyces: *S. boulardii*. Dosis: 250 mg/día durante 5 días.

El más efectivo parece ser que es el *L. GG*. La combinación de *L. acidophilus* y *L. bifidus* aumenta la eficacia. La investigación con *Lactobacillus rhamnosus* (Szymanski 2006) comparada con placebo disminuye significativamente la duración de la diarrea por rotavirus (76 h vs. 115 h) y el tiempo de rehidratación intravenosa (15 h vs. 38 h).

No se ha objetivado efecto beneficioso del *L. rhamnosus* en diarrea diferentes a rotavirus. El efecto beneficioso de lactobacilos liofilizados muertos por acción térmica ha sido descrito (Salazar-Lindo y Lacteol Study Group, 2007) con *L. LB* quizás por el efecto positivo a partir del ADN bacteriano pero no hay datos suficientes para una recomendación.

Algunos ensayos recientes no muestran resultados favorables con empleo de *L. GG* en niños que viven países en desarrollo (Costa-Ribeiro 2003) (Salazar-Lindo 2004) ni en diarrea por rotavirus con *L. paracasei* ST11 (Sarker 2005) pero sí en las de otras causas. Tampoco se refiere mejoría en otro TCR realizado en Polonia (Kowalska-Duplaga 2004) con la mezcla de *L. acidophilus*, *B. bifidum* y *L. bulgaricus*.

Recientemente (Kurugol 2005) un TCR con *S. boulardii* controlado con placebo muestra reducción significativa en la duración de la diarrea (4,7 vs. 5,5 días) y en la estancia hospitalaria (2,9 vs. 3,9 días). Resultados similares se ha repetido (Villarruel 2007) con la administración de *S. boulardii* en las primeras 48 h del comienzo de la diarrea.

Conclusiones. 1. Reducen la duración de la diarrea en 17 a 30 horas. 2. Son cepa-dependientes: el *L. GG* es el más eficaz. 3. Son dosis-dependiente: mayor efecto con dosis $> 10^{10}$ ufc. 4. Útiles en diarrea acuosa y en gastroenteritis viral pero no en la enteroinvasiva bacteriana. 5. Mayor eficacia si se administra precozmente. 6. Mayor eficacia en niños de países desarrollados.

Diarrea asociada a tratamiento antibiótico

Prevención. Los metaanálisis de ensayos clínicos publicados se han realizados mayoritariamente en adultos. Los que hacen referencia a niños [Tankanov 1990, Jirapinyo 2002, Correa 2005, Arvola 1999, Vanderhoof 1999, Kotowska 2005] emplean los siguientes probióticos respectivamente:

L. acidophilus y *L. bulgaricus* 4 g/día, 10 días, *L. acidophilus* y *B. infantis*, 7 días, *B. lactis* 10^7 y *S. thermophilus* 10^6 , 15 días, *L. GG* 2×10^{10} , 7-10 días, *L. GG* 10^{10} para < 12 kg, 10 días, y *S. boulardii* 500 mg/día mientras dura el tratamiento antibiótico.

Estos estudios ponen de manifiesto un efecto moderadamente beneficioso de *L. GG*, *B. lactis* y *S. thermophilus* y *S. boulardii* en la prevención de la diarrea asociada al tratamiento antibiótico.

Los beneficios de los probióticos en la prevención de la diarrea asociada al tratamiento con antibióticos son claros en el adulto pero aún no puede establecerse en el niño de modo óptimo el tipo y dosis de estos agentes.

Tratamiento. La mayoría de los niños con diarrea por *C. difficile* asociada o no al tratamiento antibiótico responde adecuadamente al tratamiento antibiótico para la erradicación de la infección. Se ha aconsejado el empleo de *L. GG* y *S. boulardii* para la prevención de las recurrencias. No se dispone de TCR que investiguen el efecto de probióticos para la prevención y/o tratamiento de la infección, por lo que no puede efectuarse recomendación a este respecto.

Enterocolitis necrotizante

Existe una base atractiva para la acción beneficiosa de los probióticos en la prevención de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérminos. Varios TCR (Dani 2002, Lin 2005, Bin-Num 2005) se ha publicado con diferentes resultados. La reducción de enterocolitis necrotizante puede explicarse por la acción conjunta beneficiosa de varios agentes probióticos (*L. acidophilus* + *B. infantis* 125 mg/kg, por dosis, 2 veces al día con leche de fórmula en el trabajo de Lin, y *B. infantis* + *S. thermophilus* + *B. bifidum* 10^9 ufc/día con leche de fórmula y/o leche materna en la publicación de Bin-Num) en lugar de una sola cepa (*L. GG* 6×10^9 ufc una vez al día con fórmula en el trabajo de Dani). Dado el riesgo potencial de efectos adversos en recién nacidos inmaduros, no deben emplearse hasta que un número suficiente de estudios lo avalen.

Bibliografía

- Szajewska H, Setty M, Mrukowicz, Guandalini S. Probiotics in Gastrointestinal Diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 454-75.
- Lemberg DA, Ooily CY, Day AS. Probiotics in paediatric gastrointestinal diseases. *J Paediatr Child Health* 2007; 43 (5): 331-6.
- Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007; 369 (9573): 1614-20.

PROBIÓTICOS EN LA ALERGI A INFANTIL

J.L. Eserverri Asin

Unidad de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

El recién nacido tiene una respuesta inmune Th2 frente a los alérgenos; el periodo prenatal y las primeras etapas del niño están consi-

deradas críticas para el establecimiento y mantenimiento del equilibrio Th1/Th2. Infecciones bacterianas y virales durante el primer periodo de vida tienen un efecto directo sobre la maduración del sistema inmune hacia las células Th1. De la misma manera, ante una disminución de la carga microbiana hay una débil estimulación de las células Th1 y, en contraposición, una respuesta Th2 que daría lugar a un incremento de la alergia.

Una nueva línea CD4, caracterizada por la producción de IL-17, las Th17, de desarrollo y funciones distintas de las clásicas Th1, Th2 han sido recientemente descritas: los tres tipos de células están involucradas en proporcionar inmunidad adaptativa y tolerancia a distintas clases de patógenos, como las bacterias extracelulares. Una respuesta aberrante de la respuesta Th17 se halla relacionada con incremento de las enfermedades autoinmunes. El TGF beta es una citoquina inmunorreguladora que puede estimular la producción de IgA e inducir tolerancia; la acción de TGF- β sobre las células precursoras es neutralizada por interferón gamma e IL-4 y de esta manera se mantendría el mecanismo de diferenciación de las tres líneas celulares Th1, Th2 y Th17.

La alergia a alimentos es la primera manifestación en aquellos niños con tendencia a desarrollar enfermedades alérgicas posteriormente. Estos niños producen anticuerpos IgE frente a alérgenos alimentarios y posteriormente frente a alérgenos inhalantes. La historia natural de progresión de alergia a alimentos y eccema hacia alergia a inhalantes (asma y rinitis alérgica) es definida como “marcha alérgica”

La microflora intestinal contribuye al procesamiento de los antígenos alimentarios en el intestino. La composición de la microflora difiere entre los niños sanos y los alérgicos así como entre los distintos países con alta o baja prevalencia de alergia, esta diferencia es evidente a partir de la primera semana de vida. El uso de microorganismos vivos ha resultado beneficioso para la salud; estudios prospectivos que modifiquen la flora intestinal al nacimiento ofrecen unos resultados esperanzadores y sugiere para el futuro un nuevo modo de prevención primaria de alergia.

Los probióticos tienen una capacidad para modificar la estructura y el potencial antigénico, reducir su inmunogenicidad y reducir la permeabilidad intestinal así como generar citoquinas proinflamatorias que se hallan elevadas en pacientes con distintos procesos alérgicos (dermatitis atópica, rinitis, alergia alimentaria). La suplementación con LGG a mujeres embarazadas y a su descendencia durante los primeros 6 meses de vida reduce la incidencia de eccema en niños con historia familiar de enfermedades alérgicas. El *Lactobacillus reuteri* posee propiedades antiinflamatorias demostradas en estudios *in vitro* tanto en animales como en humanos; estudios clínicos han confirmado efectos beneficiosos en diarrea aguda, reducción de infecciones en la guardería y en combinación con LGG mejorar el eccema en niños.

Estudios previos sugieren que la adición de probióticos a cultivos de células mononucleares de sangre periférica aumenta la producción de interferón γ , IL-10 y TNF- α . La administración de probióticos por vía oral disminuye ligeramente la producción de IL-10 y TNF- α e IL-6, todo ello indica que los probióticos tienen diferente potencial de modular la respuesta inmune bien sea *in vivo* o *in vitro*.

En resumen, la relativa eficacia de los diferentes probióticos en el control de la enfermedad alérgica no está bien establecido, son necesarios futuros trabajos para establecer cuáles son los mecanismos de acción.

OBESIDAD: EPIDEMIOLOGÍA - TRACKING

L.A. Moreno

E.U. Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza. Zaragoza

La obesidad en niños y adolescentes es un problema muy frecuente en España y en los demás países desarrollados. La obesidad en la infancia afecta a la salud y al bienestar de los niños, persistiendo estos efectos hasta la edad adulta, dando lugar a consecuencias graves para la salud.

El *tracking* o persistencia se define como el mantenimiento de la posición relativa de un determinado factor de riesgo en una población, a lo largo del tiempo. Varios estudios longitudinales se han llevado a cabo para determinar el patrón de *tracking* del índice de masa corporal (IMC) en niños. Estos estudios han puesto de manifiesto que alrededor de la mitad de los niños con sobrepeso en edad escolar siguen siendo obesos en la edad adulta. Además, estudios recientes parecen indicar que el *tracking* está presente incluso en niños en edad pre-escolar.

La obesidad infantil presenta una prevalencia elevada en España y en los demás países desarrollados. Existen datos recientes en toda España y de manera más específica en algunas regiones, como Aragón, y en algunas edades, como la adolescencia (estudio AVENA). En 1995, el porcentaje de niños aragoneses (6-7 años) con sobrepeso era mayor en mujeres que en varones, 34 y 36%, respectivamente; sin embargo, en adolescentes de 13-14 años, la frecuencia era el 21% en ambos sexos. En adolescentes españoles de 13 a 18 años (estudio AVENA), la frecuencia de sobrepeso fue mayor en varones que en mujeres, 25,7 y 19,1%, respectivamente. En niños aragoneses de 6-7 años, la frecuencia de sobrepeso aumentó desde 1985 hasta 1995: de 21 a 34% en varones y de 25 a 36% en mujeres. En adolescentes de 13-14 años se ha producido un incremento en la frecuencia de sobrepeso desde 1985 a 2000-2002, desde 13 a 35% en varones y desde 16 a 32% en mujeres. El cambio anual ha sido tres veces mayor en el periodo 1995 a 2000-2002 que en el previo de 1985 a 1995. El porcentaje de grasa corporal también ha aumentado en los últimos años, en varones desde 20,5 a 25,8% y en mujeres desde 21,5 a 25%. En adolescentes varones, la frecuencia de sobrepeso dependía del nivel de estudios y de la profesión del padre; sin embargo, esto no se observó en las mujeres.

En conclusión, la obesidad es un problema de salud importante que ha aumentado de manera dramática en la población infantil en los últimos años. Alrededor de la mitad de los niños con sobrepeso en edad escolar, siguen siendo obesos en la edad adulta. Para prevenir su aparición o evitar su agravamiento, parece necesario modificar los factores que la determinan, como son los hábitos dietéticos y el sedentarismo.

ACTIVIDAD FÍSICA Y SALUD. ¿QUIMERA U OBJETIVO SANITARIO PARA LA POBLACIÓN INFANTIL DEL SIGLO XXI?

M. García Fuentes, C. Redondo Figuero

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria

En el año 1994 la Organización Mundial de la Salud emitió una declaración institucional dirigida a los gobiernos y sociedades de profesionales de la salud, en la que se destacaba el papel del sedentarismo como factor de riesgo cardiovascular, equiparándolo a la hipertensión,

hipercolesterolemia y tabaquismo, refiriéndose asimismo a las políticas preventivas para la promoción de la actividad física⁽¹⁾. Numerosos trabajos de investigación casi experimentales realizados en los años posteriores pusieron en evidencia los beneficios que el ejercicio físico podía aportar a la población infantil en relación a los factores de riesgo cardiovascular y a otros aspectos de la salud⁽²⁾.

Aunque son escasos los estudios realizados a nivel comunitario sobre los niveles de actividad física en niños y jóvenes la tendencia apreciada en general, a pesar de los antecedentes antes referidos, es que dicha actividad ha decrecido durante los últimos años, particularmente en los adolescentes, a la vez que se ha producido un incremento de la prevalencia de obesidad y de los factores de riesgo cardiovascular⁽³⁾. En Estados Unidos la tendencia general sugiere que se ha producido una progresiva disminución de la capacidad aeróbica de los jóvenes medida por el test de Course Navette⁽⁴⁾. En nuestro país el estudio AVENA ha demostrado unos niveles bajos de condición física en los adolescentes españoles en comparación con los de la mayoría de los países europeos y, según los criterios fijados por el grupo FITNESS-GRAM del Cooper Institute, uno de cada cinco adolescentes se encuentra actualmente en riesgo de presentar algún evento de índole cardiovascular cuando sea adulto⁽⁵⁾. Esta disminución de la actividad y de la condición física en la población infantil y adolescente, junto a los malos hábitos dietéticos, son factores determinantes del considerable incremento que se ha producido en los últimos años de las tasas de obesidad lo que representa un grave problema sanitario que la OMS ha calificado de "Epidemia del siglo XXI".

A finales de los 90 una comisión de expertos convocados por el Centro Nacional para la Prevención de las Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud de EE.UU. elaboraron unas guías que incluían recomendaciones para promover a través de programas escolares y comunitarios un incremento de la actividad física en los jóvenes⁽⁶⁾. El cumplimiento de algunas de estas recomendaciones implica la adopción de medidas de ámbito comunitario y asumir un nivel de gastos que precisa del concurso de la administración. Publicaciones más recientes insisten en esta necesidad de implicar a las correspondientes administraciones sanitarias y educativas para que estos programas de intervención sean realmente efectivos y tengan la debida continuidad⁽⁷⁾.

Hasta el momento la respuesta de las instituciones ha tenido un carácter más bien testimonial y las intervenciones preventivas que se han venido realizando están teniendo un interés limitado desde la perspectiva comunitaria. Sin embargo solo con una implicación adecuada por parte de las administraciones se podrá abordar la solución de los múltiples factores socioculturales y económicos que subyacen en este problema sanitario y que implican aspectos muy diversos (educativos, organización urbanística, desarrollo tecnológico, etc.) De esta forma el binomio actividad física-salud dejará de ser una quimera y se convertirá en un objetivo alcanzable para los niños y jóvenes del siglo XXI.

Bibliografía

1. Bijnen FCH, Carpenser CJ, Mosterd WL. Physical inactivity as a risk factor for coronary heart disease: a WHO and International Society and Federation of Cardiology position statement. Bull WHO 1994; 72: 1-4.
2. Strong WB, Malina RM, Bumkirk CJ, Daniels SR, Disman RK, Gutin B et al. Evidence based physical activity for school-age youth. J Pediatr 2005; 146: 732-7.
3. Salmon J, Timperio A. Prevalence, trends and environmental influences on child and youth physical activity. Med Sport Sci 2007; 50: 183-99.

4. Malina RM. Physical fitness of children and adolescents in the United States; status and secular change. Med Sport Sci 2007; 50: 67-90.
5. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Moreno LA, González-Gross M, Warnberg J, Gutiérrez A y Grupo AVENA. Bajo nivel de forma física en los adolescentes españoles. Importancia para la salud cardiovascular futura (Estudio AVENA). Rev Esp Cardiol 2005; 58: 898-909.
6. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (EEUU). Guidelines for school and community programs to promote lifelong physical activity among young people. J Sch Health 1997; 67 (6): 202-19.
7. Yin Z, Hanes J, Moore JB, Humbles P, Barbeau P, Gutin B. An after-school physical activity program for obesity prevention in Children: The Medical College of Georgia Fitkid Project. Eval Health Prof 2005; 28: 67-89.

ESTRATEGIA NACIONAL DE NUTRICIÓN, ACTIVIDAD FÍSICA Y PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD

B. Moreno Esteban

Madrid

La obesidad es la enfermedad metabólica más frecuente. Tiene una alta incidencia en el mundo desarrollado, su prevalencia se está incrementando con el consiguiente aumento de las comorbilidades asociadas al aumento de peso. Por todo ello es una epidemia mundial, según ha manifestado la OMS y tiene gran impacto asistencial con consecuencias socio-económicas de alto calado, ya que da lugar a un aumento de los costes sanitarios y a un deterioro de la calidad de vida.

En España, según datos del estudio SEEDO 2007 hay un 15% de obesidad y un 39% de sobrepeso en la edad adulta. En niños y adolescentes, se han triplicado las cifras desde 1986, llegando a un 13,9% de obesidad y un 30% de sobrepeso y en la tercera edad, el exceso de peso (sobrepeso + obesidad) afecta un 69% de nuestros mayores.

Todo ello es debido al incremento de la comida basura y a un aumento del sedentarismo. Es por ello por lo que la OMS puso en marcha para 2005 una estrategia mundial sobre dieta, actividad física y obesidad para promover y proteger la salud, mediante el establecimiento de políticas y planes integrales para promover dietas saludables y la práctica de la actividad física con inclusión de la sociedad civil, el sector privado y los medios de comunicación.

Por estas razones, el Ministerio de Sanidad y Consumo se adelantó a estos acontecimientos creando en 2004 la Estrategia Nacional de Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad con diferentes objetivos, como invertir la tendencia de la prevalencia de la obesidad, sobre todo de la obesidad infantil, promover la práctica regular de actividad física y adquirir un patrón de alimentación saludable y equilibrada en función del gasto energético. Este programa ha sido desarrollado y ha concluido con la elaboración de un informe técnico (Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad, 2007) en el que se contempla el trabajo desarrollado por diferentes profesionales españoles coordinados por Basilio Moreno y Aniceto Charro. En la actualidad esta Estrategia NAOS depende de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, dirigida por Félix Lobo.

El primer objetivo de esta estrategia ha sido la sensibilización y concienciación en un tiempo corto de los problemas de la obesidad adulta e infantil. La actuación debe dirigirse al medio familiar, comunitario, escolar, empresarial y sanitario. El segundo objetivo es que la prevención debe ser una autentica preocupación social. Todo ello se ha ido sustentando en el Código PAOS: autorregulación de alimentos y bebidas a menores, acuerdos para reducir las grasas de origen animal

y aumento del consumo de frutas y verduras en las proporciones adecuadas. Asimismo se ha establecido un Plan de Calidad y el desarrollo conjunto por parte de los Ministerios de

Sanidad y Consumo y de Educación y Ciencia del programa Perseo que pretende favorecer la alimentación saludable y la actividad física en la escuela.

Por tanto la Estrategia NAOS es fundamental para la prevención de la obesidad y cuenta con la participación de Sociedades Científicas, Corporaciones profesionales (médicos, farmacéuticos, DUES, dietistas, maestros, psicólogos, periodistas, etc.), Fondo de Investigaciones Sanitarias, Departamento de Educación, Cultura y Deporte, Instituto de la Juventud, y la colaboración de diferentes Ministerios como Fomento, Agricultura, Ciencia y Tecnología, Economía y Administración Pública, Instituto Agroalimentario, OCU, empresas de confección y de gastronomía, así como con el concurso de las diferentes Comunidades Autónomas.

El reto es muy importante ya que es la primera vez que en España se aborda un problema de esta magnitud que tiene como fines evitar la repercusión de la obesidad en nuestra sociedad, fundamentalmente en niños y adolescentes, y la mejora de nuestra alimentación con incremento de nuestra actividad física, ejes vitales en la promoción de la salud. Ilusión no falta y esperamos contar con la ayuda de los diferentes agentes sanitarios para llevar a buen puerto esta empresa.

ÁCIDOS GRASOS ω 3 EN PEDIATRÍA

J. Mataix

Catedrático de Fisiología. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Granada

Los ácidos grasos ω 3 están organizados químicamente en la llamada serie o familia ω 3, destacando entre ellos el α -linolénico, el eicosapentaenoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA). Estos dos últimos derivan del primero a través de diversas etapas enzimáticas que comparten con otras series de ácidos grasos, lo que tendrá evidentes repercusiones funcionales. La fuente alimentaria natural de EPA y DHA es la grasa de pescado.

De una manera genérica, la actuación de los ácidos grasos ω 3 va a proyectarse en la constitución de la membrana biológica y en la expresión génica. Dentro de la primera, a su vez, van a influenciar muchas de las propiedades funcionales de la membrana determinando el grado de fluidez y permeabilidad. Asimismo van a establecer un perfil de eicosanoides característicos y fundamentales como segundos mensajeros de ámbito autocrino y paracrino en todos y cada uno de los tejidos del organismo.

En el sentido expuesto conviene aclarar que los tres ácidos grasos comentados deben contemplarse de manera distinta en cuanto a su repercusión funcional. En principio el valor del ácido α -linolénico es el de asegurar la formación de la serie, proceso que en diversas ocasiones no es posible; el del EPA, el de generar eicosanoides y el de DHA, formar la bicapa fosfolípica de la membrana.

En la actualidad se está prestando especial importancia a la utilización terapéutica de los ácidos grasos ω 3 a través de la alimentación, en diversos procesos patológicos entre los que se podían destacar, la enfermedad cardiovascular a través de varios mecanismos, los procesos inflamatorios en general y, con menor apoyo investigador, el cáncer. La mayoría de los posibles efectos beneficiosos se sustentan por las capacidades funcionales de los citados ácidos grasos, aunque los más fáciles de explicar son los debidos al perfil de eicosanoides que se consigue. No obstante, como siempre ocurre en nutrición, el papel más fundamental debe encontrarse en su capacidad preventiva y de ahí la importancia de los ácidos grasos ω 3 en la pediatría.

El gran crecimiento del ser humano en vida fetal y neonatal especialmente temprana, y más concretamente el desarrollo del sistema nervioso así como el de la retina, exige un relativo importante aporte de determinados ácidos grasos, como oleico (serie ω 9), araquidónico (ω 6) y docosahexaenoico. De ellos merece una especial atención este último, por las escasas fuentes alimentarias que lo proveen y la dificultad de su síntesis endógena, siendo su aporte posible porque el ser humano desarrolló las adecuadas vías biosintéticas y además tuvo a su alcance fuentes alimentarias marinas suficientes para permitir satisfacer las necesidades nerviosas y retinianas.

Durante el periodo gestacional, el aporte de los ácidos grasos ω 3 y, más en concreto, el DHA es posible, debido a la síntesis endógena de los mismos por el hígado materno y a una transferencia selectiva facilitada a través de la placenta. No obstante la citada biosíntesis, por razones de optimización del citado suministro, será aconsejable el consumo dietético de los ácidos grasos ω 3 por parte de la madre gestante.

Durante el periodo neonatal el problema del adecuado aporte se soluciona biológicamente a través de la leche materna, que suministra en cantidades relevantes los ácidos comentados, oleico, araquidónico y DHA. En el caso de alimentación artificial, las fórmulas de inicio llevan en la actualidad y en su gran mayoría, incorporado el DHA, ya que apenas existe en la leche de vaca de la cual se parte para la confección de las citadas fórmulas. Del mismo modo que se decía para la madre gestante, la lactante debía consumir fuentes alimentarias de los correspondientes ácidos grasos ω 3 para asegurar un óptimo aporte.

Independientemente de que no son concluyentes las recomendaciones para los ácidos grasos ω 3 para la edad pediátrica, nos podemos aproximar a las mismas a través de las que se dan para adultos, a pesar de que tampoco estas son cuantitativamente iguales. El problema radica en los momentos actuales en que, no sólo hay que ingerir una cantidad determinada de los citados ácidos grasos, sino que esta tiene que estar en equilibrio con la cantidad aportada de ácidos grasos ω 6 y, desde nuestra propia investigación, de la de los ácidos grasos ω 9, y de modo más concreto con el ácido oleico, cosas que desde hace unas décadas esto no ocurre. Esta necesidad surge por el hecho de que las series citadas interactúan entre sí inhibiéndose mutuamente y, en la actualidad, la elevada ingesta de ácidos grasos ω 6 está afectando de modo muy serio la disponibilidad celular de los ácidos grasos ω 3 y sus específicas funciones.

NUTRICIÓN EN PEDIATRÍA**M. Bueno, A. Sarría, J.M. Pérez-González**

Madrid: Ergon, 2007

Tercera edición

La tercera edición de esta obra consolida el esfuerzo de los directores por hacer accesibles los avances de una de las disciplinas que más cambios han sufrido en los últimos años: la nutrición, a los pediatras no especializados.

Conserva la estructura básica de las dos ediciones anteriores, pero, además de actualizar los contenidos, incorpora nuevos capítulos en los que se recogen los cambios conceptuales más importantes, como son la interacción nutrientes-expresión génica, los nuevos conocimientos sobre las relaciones entre nutrición e inmunidad, una exposición clara sobre los alimentos genéticamente modificados y, junto a esta cuidadosa remodelación del marco conceptual, los autores hacen una puesta al día rigurosa de los problemas clínicos más importantes en la actualidad, como la obesidad, los trastornos de la conducta alimentaria, la nutrición en enfermedades crónicas y el papel preventivo de la nutrición desde la etapa prenatal hasta la adolescencia.

Otra aportación muy seria, desde la perspectiva de su utilidad en la práctica clínica diaria, es la incorporación a los Anexos de las tablas de crecimiento recientemente publicadas por la OMS, las guías alimentarias para las distintas edades de la infancia y durante el embarazo y lactancia y la normativa de la Unión Europea sobre etiquetado, higiene y contaminantes de los alimentos.

Todo esto lo han logrado sin aumentar excesivamente el número de páginas, de forma que se ha mantenido dentro de los límites de un Manual, lo que hace que sea extraordinariamente útil a los médicos y pediatras generales a los

cuales resulta difícil consultar tratados más amplios o publicaciones especializadas.

Como es habitual, Ergon ha cuidado la edición al máximo, lo que contribuye a hacer su lectura muy agradable.

Manuel Hernández**ALIMENTACIÓN SANA Y CRECIMIENTO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. GUÍA PARA PADRES**
G. Cabezuelo, P. Frontera

Madrid: Editorial Síntesis; 2007. 302 páginas

Los autores, pediatras del Hospital Infantil Universitario La FE, de Valencia, han redactado un manual educativo dedicado a los padres sobre alimentación infantil. La bibliografía disponible sobre el tema es amplísima, sin embargo, esta nueva aportación puede considerarse novedosa y de especial interés.

Los Dres. Cabezuelo y Frontera, sin renunciar a un estilo eminentemente didáctico y a un lenguaje claro y accesible, han abordado con profundidad y rigor todos los aspectos relacionados con la alimentación del niño y del adolescente.

Tras un capítulo introductorio, los autores desarrollan el estudio de los diversos componentes de la dieta normal en niños sanos. A continuación ofrecen unas pautas alimentarias y unas dietas adecuadas a cada situación. La obra se completa con dos capítulos en los que se trata con brevedad pero con precisión la obesidad y la anorexia en niños y adolescentes.

Obra muy recomendable en su género.

A. Muñoz Villa

SEPTIEMBRE/OCTUBRE 2007

26-29 de septiembre 2007

The 7th Congress of the European Pediatric Neurology Society
Izmir, Turkey

27-28 de septiembre 2007

Pediatrics for the Practitioner: Update 2007
Baltimore, MD, United States

1 de octubre 2007

Workshop Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
Buenos Aires, Argentina

1-2 de octubre 2007

Asphyxia in the full Term Infant
Modena, Italy

2-6 de octubre 2007

Child Neurology - 2007
Cambridge, MA, United States

3-6 de octubre 2007

IV Congreso Iberoamericano de Neonatología - XXI Congreso Nacional de Medicina Perinatal - II Congreso de la SEMP
Granada, Spain

4-6 de octubre 2007

Practical Pediatrics CME Course
Long Beach, CA, United States

4-5 de octubre 2007

Pediatric and Adolescent Gynecology
Boston, MA, United States

5-7 de octubre 2007

Neonatology - The Sick Newborn
Savannah, GA, United States

5 de octubre 2007

Pediatric Advanced Life Support Renewal Course
Rochester, NY, United States

6-8 de octubre 2007

48th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Research - ESPR
Prague, Czech Republic

6-8 de octubre 2007

2nd Annual Pediatric Telehealth Colloquium
San Francisco, CA, United States

12-13 de octubre 2007

2007 BC Neonatal Conference
Burnaby, BC, Canada

12-13 de octubre 2007

VI Simposio Internacional de Neonatología
Bucaramanga, Colombia

17-20 de octubre 2007

ESH-EHA Conference: Focus on Paediatric Haematology and Oncology
Barcelona, Spain

19 de octubre 2007

New Concepts in Neonatal Intensive Care
New York, NY, United States

19-20 de octubre 2007

4th Annual Paediatric Emergency Medicine Conference
Toronto, ON, Canada

23-24 de octubre 2007

Pediatric Infectious Diseases Seminars
Riyadh, Saudi Arabia

25-28 de octubre 2007

ANZICS ACCCN 32nd Australian and New Zealand Intensive Care Annual Scientific Meeting (ASM), incorporating the 12th Australian and New Zealand Paediatric and Neonatal Intensive Care Conference
Rotorua, New Zealand

25-26 de octubre 2007

Pangea 2007 Conference on Pediatric Wellness
San Francisco, CA, United States

26-30 de octubre 2007

American Academy of Pediatrics National Conference and Exhibition
San Francisco, CA, United States

30 de octubre al 3 de noviembre 2007

SIOP 2007: 39th International Society of Paediatric Oncology Annual Meeting
Mumbai, India

31 de octubre al 2 de noviembre 2007

Pacific ASCLEPIOS Gynaecology Obstetrics Perinatology Paediatrics & Midwives International Congress
Noumea, New Caledonia

NORMAS DE PUBLICACIÓN

REVISTA ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA considerará para su publicación los trabajos científicos relacionados con la Pediatría en sus diversos ámbitos, clínico y de investigación, que se ajusten a las siguientes:

NORMAS DE PUBLICACIÓN

La Revista constará de las siguientes Secciones:

PUESTA AL DÍA

Artículos de carácter monográfico sobre avances recientes en Pediatría. Estos artículos son encargados a sus autores por la Dirección de la Revista y su Consejo Editorial. Su extensión y características se fijarán por la Dirección de acuerdo con los autores.

REVISIÓN

Trabajos que aborden temas de interés general / especial y no encajen bajo el epígrafe de Puesta al Día. Pueden ser objeto de encargo por la Revista o enviados espontáneamente por sus autores. Las normas de publicación serán las mismas que las del apartado anterior.

CARTAS AL DIRECTOR

Discusión de trabajos recientemente publicados en la Revista. La extensión máxima será de 700 palabras, el número de citas bibliográficas no será superior a 10 y se admitirá una figura y / o tabla. El número de firmantes no debe ser superior a cuatro.

ORIGINALES

Los trabajos deberán presentarse escritos a doble espacio, con márgenes suficientes (1,5 cm), en papel tamaño DIN A4. Las hojas irán numeradas consecutivamente. En primera figurarán el título del trabajo (que deberá ser conciso e informativo), el nombre y apellidos del autor o autores, el nombre y dirección del centro a que pertenezcan, teléfono y e-mail de contacto y fecha de envío.

Los originales constarán de los siguientes apartados:

1. *Introducción*, especificando los objetivos del trabajo.
2. *Métodos*, describiendo con claridad los procedimientos y técnicas utilizados.
3. *Resultados*, exponiéndolos concisamente
4. *Discusión y conclusiones*.

Se aportará un resumen, en español y en inglés, suficientemente informativo, de una extensión no superior a 200 palabras. Asimismo, se incluirán al final las palabras clave, también en español e inglés, conforme a la lista del "Index Medicus", que se reproduce todos los años en el número 1 (Enero).

Dibujos o gráficos: se realizarán con ordenador o con cualquier técnica que permita una buena reproducción. Serán comprensibles por sus leyendas, sin necesidad de referirse al texto. Deberán numerarse con cifras arábigas, por su orden de aparición en el texto.

Tablas: se entregarán en hoja aparte, en forma independiente, con numeración correlativa en números arábigos y con sus correspondientes títulos.

Fotografías: serán aportadas sólo aquellas que se consideren estrictamente necesarias. Deberán estar numeradas al dorso, indicando su parte superior con una flecha, entregándose por separado en sobre adjunto. Sus pies figurarán impresos en hoja aparte.

Bibliografía: se limitará a la citada en el texto. Se recogerán en hoja aparte al final del trabajo, por orden de aparición en el texto, con su correspondiente numeración correlativa y con arreglo a las siguientes normas:

Apellido e inicial del nombre de todos los autores, hasta un máximo de 6. Si hay más de 3 se añadirá tras el 3º "et al"; título del trabajo en su lengua original; abreviatura de la revista según patrón internacional, año, número de volumen y páginas inicial y final.

Ejemplo: Heiberg A. A comparative study of different electrophoretic techniques for classification of hereditary hyperlipoproteinaemias. Clin Gent 1973; 3: 450-60. Si la cita procede de un libro se incluirán los apellidos e iniciales de los autores; título del libro en su idioma original; edición; la ciudad o ciudades donde se ha editado; el nombre de la editorial y el año de su publicación. Las indicaciones de paginación deberán colocarse al final, después del año de su publicación.

Ejemplo: Fredrickson DS, Levy RI. Familial hyperlipoproteinaemia. En: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, eds. The metabolic basis of inherited disease. 3ª ed. New York: Mac Graw - Hill Book Inc.; 1972. p. 545 - 616.

Extensión de los trabajos: no será superior a 10 folios. Se admite un máximo de seis ilustraciones incluyendo figuras y tablas.

Al final del trabajo figurarán el nombre y dirección del autor al que debe dirigirse la correspondencia.

Los autores recibirán 25 separatas gratuitas de sus artículos. Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de Revista Española de Pediatría y no podrán ser reproducidos, total o parcialmente, sin permiso de la Editorial de la Revista. El autor cede, una vez aceptado su trabajo, de forma exclusiva a ERGON los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo, en todas aquellas modalidades audiovisuales e informáticas, cualquiera que sea su soporte, hoy existentes y que puedan crearse en el futuro.

NOVEDADES DIAGNÓSTICAS/TERAPÉUTICAS

Breve descripción de nuevos procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

COMUNICACIONES BREVES

Se admitirá la descripción de uno o más casos clínicos relevantes, que supongan una aportación a la patología descrita. La extensión no será superior a tres folios, con un máximo de 10 citas bibliográficas y hasta tres ilustraciones entre tablas y figuras. Deberán aportarse resumen y palabras clave en español y en inglés. Es conveniente que el número de autores no sea superior a seis.

CRÍTICA DE LIBROS

Se publicará la crítica de los libros enviados a la Secretaría de Redacción de la Revista si se consideran relevantes por la Dirección. En caso contrario se reseñarán como “libros recibidos”.

OTRAS SECCIONES

La Revista podrá publicar informes de Sociedades y Grupos de trabajo pediátricos o afines, así como el contenido de sus reuniones.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS Y AUTORÍA

Los autores se responsabilizan del contenido de sus trabajos y de la veracidad de los mismos.

En la lista de autores deberán figurar únicamente aquellas personas que han contribuido directamente al desarrollo y la redacción del trabajo.

La Revista declina cualquier responsabilidad sobre conflicto de autoría que puedan surgir acerca de los trabajos publicados.

En la carta de presentación que debe acompañar a los trabajos, se hará constar que es original y que no ha sido publicado previamente en todo o en parte. Debe mencionarse expresamente en el apartado “métodos” de cada trabajo que los procedimientos utilizados han sido aprobados, mediante consentimiento informado, por los padres o tutores de los pacientes. Es conveniente hacer constar en su caso que el estudio sometido a publicación ha sido aprobado por los comités de Ética e Investigación del centro en el que se ha realizado.

Los manuscritos se remitirán por **correo electrónico** a la Srta. Carmen Rodríguez (carmen.rodriguez@ergon.es), o en **papel**, en este caso, se remitirá un original y dos copias del manuscrito completo, incluyendo tablas y figuras, a la siguiente dirección:

Dr. Arturo Muñoz
Revista Española de Pediatría
Ergon, S.A. Arboleda, 1
28221 Majadahonda, Madrid
e-mail: amvillatv@yahoo.es

Boletín de suscripción

Dirección de envío Nombre y Apellidos

Dirección

Teléfono Población

C.P. Provincia NIF

Suscríbame a:	Profesionales	Instituciones	MIR y estudiantes	Extranjero
Revista Española de Pediatría (6 números/año)	66,95 €	111,24 €	56,65 €	121,54 €

Impuestos y gastos de envío incluidos.



- Mediante talón nº que adjunto
- Transferencia a ERGON CREACION, S.A.
BANCO BILBAO VIZCAYA.
cc. 0182/5437/61/0010072818.
Avda. de España, 22. 28220 Majadahonda
- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)

Orden de pago por domiciliación bancaria

Banco/Caja de Ahorros Entidad Nº Sucursal D.C.

Calle Población

D.P. Provincia C/C o Ahorro nº

Nombre del titular de la cuenta

Ruego a Uds. se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta corriente con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por
Ergon Creación, S.A.

Les saluda atentamente
(Firma)

Remitir a:
ERGON CREACIÓN, S.A.
C/ Arboleda, 1
28221 MAJADAHONDA (Madrid)
Teléfono suscripciones: (91) 636 29 37 de de 2007

Oferta válida hasta el 31 de Diciembre de 2007

Responsable de suscripciones
MADRID, de de 2007