3

Volumen 65 Mayo-Junio 2009

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Órgano de expresión de la Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría

SEINAP

NÚMERO MONOGRÁFICO
"Homenaje al Profesor Ballabriga"

Sumario

165 EDITORIAL
M. Hernández Rodríguez

166 INTRODUCCIÓN
M. Moya, A. Carrascosa

ORIGINALES

167 **Talla baja idiopática (TBI): estado actual**
J. Argente

180 **Obesidad infantil y síndrome metabólico**
M. Bueno, G. Bueno-Lozano, O. Bueno, LA. Moreno

184 **Aceleración secular de peso, talla e IMC. Estudios españoles transversales y longitudinales de crecimiento 2008**
A. Carrascosa, J.M. Fernández, C. Fernández, A. Ferrández, J.P. López-Siguero, E. Sánchez, B. Sobradillo, D. Yeste

190 **Alimentación del prematuro: requerimientos nutricionales**
E. Doménech Martínez

202 **Función de los nucleótidos de la dieta en la infancia**
Á. Gil Hernández

206 **Hábitos de bebida en la edad pediátrica: repercusión nutricional**
D. Infante Pina

211 **Síndrome alcohólico fetal**
R. Jiménez González

213 **Fórmulas de soja**
M. Juste Ruiz

216 **Determinación y especiación de selenio en leche humana y en fórmulas comerciales: importancia en la nutrición del lactante**
J. López Sastre, B. Fernández Colomer, D. Pérez Solís, M.L. Fernández Sánchez, R.R. de la Flor St. Remy, A. Sanz-Medel

225 **Receptores de la 1,25 dihidroxi Vitamina D3**
M. Moya Benavent

231 **Hígado graso no alcohólico y obesidad infanto-juvenil**
L. Peña Quintana

235 **Situación actual del cuidado neonatal. Estrategias de mejora en nuestro medio**
J. Quero Jiménez

240 **Consideraciones actuales sobre la prevención de la transmisión vertical del estreptococo beta hemolítico del grupo B**
S. Salcedo Abizanda, M. de la Rosa Fraile, F. Omeñaca Terés, L. Cabero Roura

248 **Estrategias nutricionales para prevenir la displasia broncopulmonar (DBP)**
M. Sánchez Luna

256 **Prebióticos en nutrición infantil**
C. Sierra Salinas

260 **Tratamiento de la afectación hepática en la fibrosis quística**
R. Tormo Carnicé

267 **Medio ambiente materno-infantil y salud**
O. Vall Combelles, O. García-Algar

272 **Los anticuerpos antitransglutaminasa. Una herramienta en el seguimiento de los pacientes celiacos**
J.C. Vitoria, J.R. Bilbao, L. Castaño, I. Irastorza

277 NOTICIAS

ergon

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Mayo - Junio 2009

Volumen 65 - Número 3

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 EDITORIAL
Presidente
José Peña Guitián

Vocales
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

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 Mª 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 Mª Martinón Sánchez
Luis A Moreno Aznar
Manuel Moro Serrano
Manuel Nieto Barrera
Ángel Nogales Espert
José Luis Olivares López
Alfonso Olivé Pérez
José Mª 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 Tarrio
Valentín Salazar Villalobos
Pablo Sanjurjo Crespo
Antonio Sarría Chueca
Juan Antonio Tovar Larrucea
Adolfo Valls i Soler
José Antonio Velasco Collazo
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

© 2009 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 68,97 €; Instituciones: 114,58 €; Extranjero 125,19 €; MIR y estudiantes 58,35 €; Canarias profesionales: 66,32 €.

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)
carmen.rodriguez@ergon.es

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Mayo - Junio 2009

Volumen 65 - Número 3

NÚMERO MONOGRÁFICO

"Homenaje al Profesor Ballabriga"

Sumario

165 EDITORIAL
M. Hernández Rodríguez

166 INTRODUCCIÓN
M. Moya, A. Carrascosa

ORIGINALES

167 **Talla baja idiopática (TBI): estado actual**
J. Argente

180 **Obesidad infantil y síndrome metabólico**
M. Bueno, G. Bueno-Lozano, O. Bueno, LA. Moreno

184 **Aceleración secular de peso, talla e IMC. Estudios españoles transversales y longitudinales de crecimiento 2008**
A. Carrascosa, J.M. Fernández, C. Fernández, A. Ferrández, J.P. López-Siguero, E. Sánchez, B. Sobradillo, D. Yeste

190 **Alimentación del prematuro: requerimientos nutricionales**
E. Doménech Martínez

202 **Función de los nucleótidos de la dieta en la infancia**
A. Gil Hernández

206 **Hábitos de bebida en la edad pediátrica: repercusión nutricional**
D. Infante Pina

211 **Síndrome alcohólico fetal**
R. Jiménez González

213 **Fórmulas de soja**
M. Juste Ruiz

216 **Determinación y especiación de selenio en leche humana y en fórmulas comerciales: importancia en la nutrición del lactante**
J. López Sastre, B. Fernández Colomer, D. Pérez Solís, M.L. Fernández Sánchez, R.R. de la Flor St. Remy, A. Sanz-Medel

225 **Receptores de la 1,25 dihidroxi Vitamina D3**
M. Moya Benavent

231 **Hígado graso no alcohólico y obesidad infanto-juvenil**
L. Peña Quintana

235 **Situación actual del cuidado neonatal. Estrategias de mejora en nuestro medio**
J. Quero Jiménez

240 **Consideraciones actuales sobre la prevención de la transmisión vertical del estreptococo beta hemolítico del grupo B**
S. Salcedo Abizanda, M. de la Rosa Fraile, F. Omeñaca Terés, L. Cabero Roura

248 **Estrategias nutricionales para prevenir la displasia broncopulmonar (DBP)**
M. Sánchez Luna

256 **Prebióticos en nutrición infantil**
C. Sierra Salinas

260 **Tratamiento de la afectación hepática en la fibrosis quística**
R. Tormo Carnicé

267 **Medio ambiente materno-infantil y salud**
O. Vall Combelles, O. García-Algar

272 **Los anticuerpos antitransglutaminasa. Una herramienta en el seguimiento de los pacientes celiacos**
J.C. Vitoria, J.R. Bilbao, L. Castaño, I. Irastorza

277 NOTICIAS

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

May - June 2009

Volume 65 - Number 3

MONOGRAPHIC ISSUE

"In honor of Professor Ballabriga"

Contents

165 EDITORIAL
M. Hernández Rodríguez

166 INTRODUCTION
M. Moya, A. Carrascosa

ORIGINAL

167 **Idiopathic short stature (ISS): current status**
J. Argente

180 **Childhood obesity and metabolitic syndrome**
M. Bueno, G. Bueno-Lozano, O. Bueno, LA. Moreno

184 **Secular acceleration of weight, height and BMI. Cross-sectional and longitudinal Spanish studies on growth 2008**
A. Carrascosa, J.M. Fernández, C. Fernández, A. Ferrández, J.P. López-Siguero, E. Sánchez, B. Sobradillo, D. Yeste

190 **Feeding the premature baby: nutritional requirements**
E. Doménech Martínez

202 **Function of nucleotides in the infant's diet**
A. Gil Hernández

206 **Drinking habits in the pediatric age: nutritional repercussion**
D. Infante Pina

211 **Fetal alcohol syndrome**
R. Jiménez González

213 **Soy formulae**
M. Juste Ruiz

216 **Selenium measurement and speciation in human milk and commercial formulae: importance in the nutrition of the infant**
J. López Sastre, B. Fernández Colomer, D. Pérez Solís, M.L. Fernández Sánchez, R.R. de la Flor St. Remy, A. Sanz-Medel

225 **1.25 dihydroxy Vitamin D3 receptors**
M. Moya Benavent

231 **Nonalcoholic fatty liver and infant-child obesity**
L. Peña Quintana

235 **Current situation of neonatal care. Strategies for improvement in our setting**
J. Quero Jiménez

240 **Current considerations on the prevention of vertical transmission of group B beta-hemolytic streptococcus**
S. Salcedo Abizanda, M. de la Rosa Fraile, F. Omeñaca Terés, L. Cabero Roura

248 **Nutritional strategies to prevent bronchopulmonary dysplasia (DBP)**
M. Sánchez Luna

256 **Prebiotics in infant nutritionl**
C. Sierra Salinas

260 **Treatment of hepatic disease in cystic fibrosis**
R. Tormo Carnicé

267 **Maternal infant environment and health**
O. Vall Combelles, O. García-Algar

272 **Anti-transglutaminase antibodies. A tool for the follow-up of celiac patients**
J.C. Vitoria, J.R. Bilbao, L. Castaño, I. Irastorza

277 NEWS

Revista Española de Pediatría se honra publicando este número especial dedicado a la Memoria del Profesor Ángel Ballabriga, uno de los pediatras españoles y europeos más brillantes del pasado siglo.

Esto que puede interpretarse como una expresión amable e incluso tópica no lo es en absoluto y para demostrarlo no hay más que leer la necrológica que en su día hizo el Profesor Cruz y la presentación de este número que hacen los Profesores Moya y Carrascosa. En ambas se revisan los aspectos más destacados de su biografía, especialmente sus méritos científicos, y no es necesario insistir más en ellos; únicamente me voy a permitir resaltar su independencia, que si en un determinado momento le creó dificultades por no aceptar las reglas artificiosas y rígidas de una liturgia trasnochada, no fue obstáculo para que, finalmente, fuera reconocida su valía y constituyera un estímulo para que, posteriormente, otros intentaran, intentáramos, seguir su ejemplo.

Como Director de una Revista, con la que tuvo una especial vinculación, como consecuencia de sus especiales relaciones con su fundador, el Profesor Suárez Perdiguero, solamente me corresponde expresar la satisfacción que me ha producido la acogida entusiasta que la idea de elaborar un número extraordinario en su memoria tuvo desde el primer momento por parte de los coordinadores: Profesores Moya, Carrascosa y Argente y que ha fructificado en esta publicación en la que han colaborado miembros de la Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación Pediátrica (SEINAP), de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (SEGHN), de la Sociedad Española de Neonatología (SEN) y del Departamento de Pediatría del Hospital Valle de Hebrón y la Cátedra de Pediatría de la Universidad Autónoma de Barcelona, instituciones a cuya creación y desarrollo él contribuyó de una manera decisiva, y a las que dedicó una atención especial a lo largo de toda su trayectoria científica.

A los coordinadores, a los autores y a todos los que han colaborado mi felicitación y mi sincero agradecimiento por su esfuerzo.

Prof. M. Hernández Rodríguez
Director

El profesor A. Ballabriga siempre fue una figura cuya trayectoria científica y humana suscitó interés y consecuentemente respuestas muy positivas, tanto de tipo general como de tipo individual. Es llamativo como un año después de su muerte esta luz suya que siempre proyectó sobre el campo de la pediatría permanece brillante.

El presente número homenaje es una buena prueba de ello, cuando nuestra idea se lanzó la respuesta para participar fue unánime, tan unánime y tan completa que por límites físicos editoriales los trabajos recibidos no han cabido en el presente número y deberán aguardar a los siguientes. La temática de este número es variopinta, como variopintas somos las personas que personalmente o institucionalmente hemos tratado con él. Pero tiene un valor humano desde la deliberada libertad editorial de este proyecto. Cada uno ha escrito sobre aquello que mejor podría hacerlo. Desde aquí queremos daros las gracias más sentidas por vuestro valioso, afectivo y efectivo esfuerzo.

En pasadas y emotivas honras fúnebres se ha glosado la personalidad del Profesor Ballabriga en diversos aspectos que han cubierto su llegada a la pediatría, a sus no fáciles comienzos, tanto en la faceta académica como asistencial, a su vocación por la investigación seria y cómo ello le lleva fuera de nuestras fronteras, a su etapa de triunfo indiscutible como Catedrático de pediatría, Jefe de Departamento y líder de una línea de investigación reconocida internacionalmente, y todo ello desde su Barcelona querida. Hemos relatado, a veces casi ahogados por la emoción sus valores humanos. Por ello no pensamos que sea el momento de repetir más detalles de lo expresado anteriormente por valioso o singular que sea. Él con su forma de ser tan crítica probablemente no lo hubiese aceptado bien.

Volviendo a este número-homenaje hemos deseado expresar el sentir de dos personas que desde dos ángulos distintos hemos tenido muy de cerca de don Ángel. Pensamos que se sentiría orgulloso de los artículos que representan lo mejor de cada uno de los autores y que también se sentiría orgulloso, aunque no lo dejase traslucir, de las palabras de cada autor que jalonan en el comienzo de su artículo.

Madrid abril de 2009

M. Moya
A. Carrascosa

Talla baja idiopática (TBI): estado actual

J. Argente

Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid.
Servicios de Pediatría y Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Tuve ocasión de conocer la personalidad del Prof. D. Ángel Ballabriga como patrono de la Fundación Endocrinología y Nutrición en la que trabajamos y colaboramos en torno a doce años. Mi respeto por su labor humana y profesional han sido y serán extraordinarios. Siempre recordaré con placer nuestras conversaciones y el sentido del humor de quién, tras haber vivido muchos años, puede contar y expresar con absoluta libertad cuantos pensamientos alcanzan a su mente, sin necesidad de dar explicación alguna. De nuestras discrepancias aprendí respeto y tolerancia; de sus enseñanzas, ilusión y ganas de proseguir en un mundo profesional no siempre mediatizado por el respeto ni por la tolerancia. Hicimos una apuesta, seguramente la perderé. Que el mar alimente su pasión por el aprendizaje insaciable y sea testigo de un hombre bueno, brillante, luchador, con gran tesón y carácter y pletórico de ironía.

RESUMEN

El diagnóstico de talla baja idiopática (TBI) se fundamenta en el desconocimiento de la causa que origina el que un niño o adolescente presente talla baja inferior a -2 DE para su edad y sexo, referido a su población. Se trata de una entidad nosológica heterogénea, cuyo diagnóstico se debe a la exclusión de las causas conocidas que determinan una afectación del crecimiento físico.

Es un término descriptivo, y arbitrario que únicamente puede emplearse cuando un niño presenta talla baja para la población y sexo del que procede y, la historia clínica, el examen físico y los estudios complementarios no demuestran ninguna causa responsable. Más específicamente, podría afirmarse que en un paciente catalogado de talla baja idiopática, la secreción de GH es normal, no existen antecedentes de haber sido pequeño para la edad gestacional, las proporciones corporales son normales, no existe patología orgánica, se han descartado entidades sindrómicas que cursan con talla baja y no se detecta ninguna patología psiquiátrica de base. Por consiguiente, el término TBI no se basa en ningún hallazgo positivo, sino en la exclusión de la patología orgánica, sindrómica, mental y molecular conocidas.

Asistimos, por tanto, a un complejo diagnóstico que requiere investigar múltiples causas, un auténtico tratado de medicina interna de la infancia, para poder afirmar que la etiología de la talla baja es realmente idiopática para nuestros conocimientos actuales.

Los progresos efectuados en el diagnóstico molecular de nuevas enfermedades monogénicas, tanto en pacientes con talla baja armónica como disarmónica, están siendo extraordinarios en los últimos años y su contribución al esclarecimiento de las bases moleculares de la talla baja idiopática, está siendo ciertamente relevante.

Los progresos en los consensos internacionales están siendo fructíferos, analizando las bases diagnósticas y terapéuticas. El tratamiento con hormona de crecimiento biosintética de los pacientes con talla baja idiopática, aunque aprobado por la FDA, resta por dilucidarse; muy en particular, los casos que pudieran requerir tratamiento con hormona de crecimiento o con factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I, o simplemente observación de su evolución auxológica sin terapia. El empleo de inhibidores de aromatasa, puede ser de utilidad para algunos niños. El tratamiento con análogos de GnRH en combinación con GH al inicio de la pubertad puede, asimismo, ser beneficioso para el paciente.

Palabras clave: Talla baja idiopática; TBI; Receptor de GH; STAT5b; ALS; IGF-I; GH recombinante; IGF-I recombinante; Inhibidores de aromata; Análogos de GnRH.

Correspondencia: Jesús Argente. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid
E-mail: jesus.argente@uam.es
Recibido: Abril 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(3):167-179

ABSTRACT

The diagnosis of idiopathic short stature (ISS) indicates that the cause of the child or adolescent's short stature is unknown. This is a nosologically heterogeneous condition that is fundamentally diagnosed by excluding all known circumstances that affect lineal growth.

It is an arbitrary and descriptive term that can only be employed when the child presents with short stature for age and sex for their population of origin and the cal history, physical exam and complementary studies do not demonstrate any plausible cause. More specifically, in a patient cataloged as having ISS, GH secretion is normal, there is no indication of having been small for gestational age, the body proportions are normal, there is not organic pathology present, all syndromes that are associated with short stature have been discarded, and there is no underlying psychiatric pathology. Hence, the term idiopathic short stature is not based on any positive finding, only the exclusion of known organic, syndromic, mental and molecular pathologies.

Therefore, we are confronted with a complex diagnosis that requires the study of multiple organic, syndromic and molecular causes, an authentic textbook of internal medicine, in order to confirm that the etiology of the short stature is really idiopathic based on our current knowledge.

The progress made in the molecular diagnosis of new monogenic diseases, in patients with harmonic short stature as well as dysharmonic, has been extraordinary in recent years. This has made a very important contribution to the understanding of the molecular basis of idiopathic short stature.

The progress in international consensus has also been very fruitful, including the analysis of the requirements for diagnosis and therapy. Treatment with biosynthetic growth hormone of patients with idiopathic short stature, although approved by the FDA, remains to be clarified, especially in cases requiring treatment with recombinant growth hormone or insulin-like growth factor I, or will require auxological observation without therapy. Aromatase inhibitors could be of interest for some boys. Treatment with GnRH analogues in combination with GH at the start of puberty could benefit some patients.

Key words: Idiopathic Short Stature; ISS; GH receptor; STAT5b; ALS; IGF-I; biosynthetic GH; Recombinant IGF-I; Aromatase inhibitors; GnRH analogues.

INTRODUCCIÓN

La talla baja idiopática (TBI) indica el desconocimiento de la causa que origina el que un niño, adolescente o adulto presenten una estatura por debajo de lo que les correspondería en una distribución normal para su edad, sexo y estadio de desarrollo puberal.

Varias razones justifican el gran interés mostrado por la comunidad científica internacional en torno a esta entidad nosológica. En primer lugar, ¿de qué datos negativos debemos disponer para poder afirmar que desconocemos la etiología de la talla baja del paciente?. En segundo lugar, ¿podemos ofrecer algún recurso terapéutico? Finalmente, ¿se ha llegado a algún consenso internacional en el proceder de estudio, evaluación, valoración y actuación ante pacientes catalogados de TBI?

Desafortunadamente, las respuestas a estas preguntas no tienen uniformidad ni internacional, ni nacional, ni individual entre profesionales sanitarios especializados en patología del crecimiento humano.

En efecto, definir de qué datos clínicos, auxológicos, bioquímicos, de imagen y moleculares debemos disponer, sin haber encontrado nada anormal, para emitir tal diagnóstico, es aún tarea compleja y no consensuada. Por otra parte, la posibilidad de ofrecer algún tipo de recurso terapéutico con el ánimo de mejorar la talla adulta de estos pacientes, sigue siendo un interrogante, aún no suficientemente justificado en todos sus términos, ni por las sociedades científicas, ni por las agencias internacionales del medicamento, ni por las opiniones personales de profesionales especializados. Finalmente, la creación de consensos científicos internacionales destinados a unificar criterios está en marcha y, muy específicamente, la *Growth Hormone Research Society* (GHRS), en conjunción con la *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society* (LWPES) y la *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE), han desarrollado una Guía Consenso para el diagnóstico y tratamiento del niño con talla baja idiopática[1].

La TBI constituye, por tanto, una entidad nosológica heterogénea cuyo diagnóstico se fundamenta en la exclusión de todas aquellas circunstancias demostrables que determinan una afectación del crecimiento lineal. El avance continuado en el conocimiento de los fundamentos moleculares del crecimiento humano y sus alteraciones, proporciona nuevas posibilidades diagnósticas, identificando la causa del hipocrecimiento de algunos de los pacientes incluidos en este "grupo" y sometiendo, por tanto, este concepto a constantes modificaciones.

Si aceptamos que la talla tiene una distribución gaussiana (Fig. 1A), algo que nunca ha sido demostrado de forma irrefutable, deberíamos convenir que todos los niños son normales, puesto que todos ellos se situarían dentro del rango de distribución normal. Parece, por tanto, más adecuado considerar que la talla no queda enmarcada en una distribución perfectamente gaussiana, y que una amplia variedad de categorías patológicas contribuyen a dar más fuerza a los casos situados en los extremos (Fig. 1B). En efecto, de este modo entendemos que los casos clínicos de deficiencia de GH, hipotiroidismo, enfermedades crónicas o situaciones de malnutrición, contribuyen ampliamente a esta distribución no gaussiana[2].

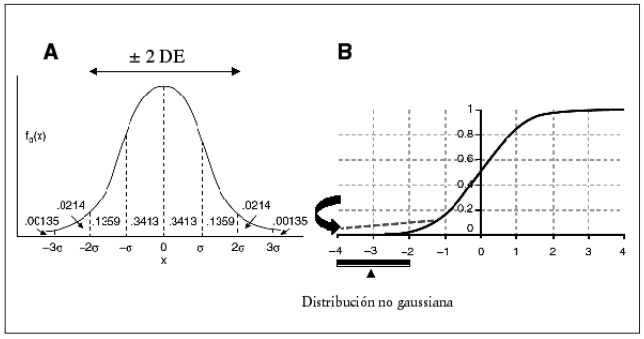


FIGURA 1. A. Representación esquemática de la curva gaussiana o de distribución normal. Los números reflejan la fracción de la población fuera de las SDS indicadas. **B.** Función de la distribución acumulativa de la distribución normal. La flecha señala la línea discontinua que representa el impacto de la distribución no gaussiana de la talla, donde se sitúa un número mayor de pacientes del que se considera (modificado de cita 2).

TABLA 1. Anomalías moleculares demostradas en pacientes con deficiencia aislada y deficiencia combinada de hormona de crecimiento

- Mutaciones en el gen GH1 (deficiencia aislada de GH)
- Mutaciones en el gen GHRHR (deficiencia aislada de GH)
- Mutaciones en el gen GHSR (deficiencia aislada de GH)
- Mutaciones en el gen POU1F1 (deficiencia combinada de GH, TSH y PRL)
- Mutaciones en el gen PROP1 (deficiencia combinada de GH, TSH, PRL, LH y FSH)
- Mutaciones en el gen LHX3 (deficiencia combinada de GH, TSH, PRL, FSH y LH)
- Mutaciones en el gen LHX3 (deficiencia combinada de GH, TSH, PRL, FSH, LH y ACTH)
- Mutaciones en el gen HESX1 (deficiencia combinada de hormonas hipofisarias)

TABLA 2. Anomalías moleculares demostradas en los pacientes con deficiencia primaria de IGF

- Mutaciones en el gen GHR generando disminución de unión a GH
- Mutaciones en el gen GHR generando dimerización anómala
- Mutaciones en el gen GHR generando un anclaje deficiente en la membrana celular
- Mutaciones en el gen GHR generando una anomalía en la señalización
- Mutaciones en el gen STAT5b
- Mutaciones en el gen IGFALS generando aclaramiento rápido de IGF
- Deleciones en el gen IGFI
- Mutaciones en el gen IGFI generando IGF-I bioinactivo

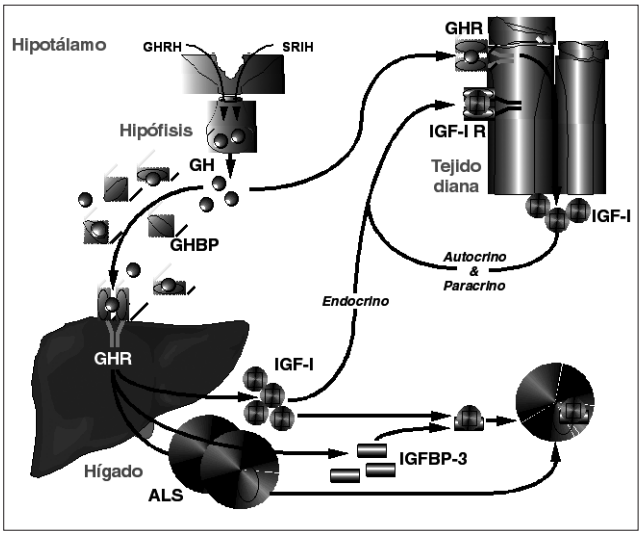


FIGURA 2. Representación esquemática del eje hormona de crecimiento (GH)-factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I). Se muestran los mecanismos de regulación autocrinos, paracrinos y endocrinos.

Aunque en los últimos veinte años la investigación nos ha conducido al descubrimiento de diferentes causas genéticas productoras de deficiencia aislada de GH o de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias[3] debidas a mutaciones en genes concretos (Tablas 1 y 2), nuestra comprensión de la talla baja en situaciones de secreción normal de GH, es aún limitada[4-6]. Este hecho es debido, al menos en parte, a procesos poligénicos que dan lugar a un amplio rango de patrones de crecimiento observados en múltiples especies. No obstante, a pesar de estas dificultades, la investigación del eje GH-IGF ha dado lugar al conocimiento de enfermedades monogénicas por anomalías en genes específicos en el ser humano[7-21], que han demostrado de forma convincente la función capital del sistema GH-IGF en el crecimiento postnatal de los mamíferos (Fig. 2).

Las principales causas orgánicas que pueden cursar con talla baja quedan reflejadas en la tabla 3.

Junto a ello, se han ido conociendo las bases moleculares de determinadas entidades sindrómicas: acondroplasia[22-24], pseudoacondroplasia[25], discondrosteosis de Léri-Weill, displasia de Langer y síndrome de Turner[26-33], síndrome de Cornelia de Lange[34-36], síndrome de Noonan y síndrome de Leopard[37-39], síndrome de Aarskog[40], síndrome de Smith-Lemli-Opitz[41], síndrome de Silver-Russell[42,45] y, más recientemente, el síndrome de Seckel[46,47] (Tabla 4).

Asistimos, por consiguiente, a un complejo diagnóstico que requiere investigar múltiples causas orgánicas, sindrómicas y moleculares[48], para poder afirmar que la etiología de la talla baja es realmente idiopática para nuestros conocimientos actuales.

TABLA 3. Principales enfermedades crónicas que pueden ocasionar hipocrecimiento

- Patología gastrointestinal:
  - Enfermedad celíaca
  - Enfermedad inflamatoria intestinal
  - Insuficiencia hepática
  - Intestino corto
  - Insuficiencia pancreática exocrina
  - Cualquier cuadro malabsortivo
- Patología respiratoria crónica:
  - Asma crónica grave
  - Fibrosis quística
  - Apnea obstructiva
- Patología cardíaca:
  - Cardiopatías congénitas
  - Insuficiencia cardíaca crónica
- Patología hematológica:
  - Leucemias
  - Linfomas
  - Anemia crónica grave
  - Hemocromatosis
- Patología nefrológica:
  - Insuficiencia renal crónica
  - Síndrome nefrótico
  - Pielonefritis crónica
  - Tubulopatías congénitas
  - Tubulopatías adquiridas
  - Trasplante renal
- Patología endocrinológica:
  - Hipotiroidismo
  - Deficiencia de GH (aislada/combinada)
  - Resistencia a la acción de GH
  - Deficiencia primaria/secundaria de IGF
  - Síndrome de Cushing
  - Trasplante renal
- Infecciones crónicas e inmunodeficiencias:
  - Infección urinaria recurrente
  - Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
  - Inmunodeficiencias congénitas
- Enfermedades inflamatorias crónicas:
  - Artritis crónica juvenil
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Dermatomiositis
- Enfermedades del sistema nervioso central
- Metabolopatías
  - Errores innatos del metabolismo
- Deprivación emocional

TABLA 4. Principales entidades sindrómicas que pueden ocasionar hipocrecimiento

- Síndrome de Turner
- Síndrome de Noonan
- Síndrome de Leopard
- Síndrome de Cornelia de Lange
- Síndrome de Prader-Willi
- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
- Síndrome de Aarskog
- Síndrome de Down
- Síndrome de Silver-Russell
- Síndrome de Seckel
- Síndrome de Bloom
- Discondrosteosis de Léri-Weill
- Displasia de Langer
- Acondroplasia
- Pseudoacondroplasia

CONCEPTO

Se trata de un término descriptivo, heterogéneo, arbitrario que únicamente puede emplearse cuando un niño presenta talla baja para la edad, sexo y población de la que procede y, la historia clínica, el examen físico y los estudios complementarios no demuestran ninguna causa responsable.

Más específicamente, podría afirmarse que en un paciente catalogado de talla baja idiopática, la secreción de GH es normal, no existen antecedentes de haber sido pequeño para la edad gestacional, las proporciones corporales son normales, no existe patología orgánica, se han descartado entidades sindrómicas que cursan con talla baja y no existe ninguna patología psiquiátrica de base. Por consiguiente, el término TBI no se basa en ningún hallazgo positivo, sino en la exclusión de la patología orgánica, sindrómica, mental y molecular conocidas[2].

El límite del término de separación de una "talla baja" y de una "talla no baja" suele situarse en -2 DE. Por tanto, el término "talla baja" es puramente estadístico, lo que no necesariamente implica que se sea "anormal" en el sentido de padecer una causa orgánica. Nótese que, curiosamente, la selección de pacientes para iniciar tratamiento con hormona de crecimiento biosintética, se sitúa en -2,25 DE para la TBI e incluso más, en -2,5 DE, para los pacientes pequeños para la edad gestacional.

Una pregunta de difícil respuesta es la siguiente: ¿qué población debe utilizarse para efectuar la comparación con nuestros pacientes? En este sentido, tenemos, al menos, cuatro reflexiones que formularnos: 1) ¿qué población de referencia debe emplearse si no disponemos de un estudio poblacional amplio y reciente en nuestro país?; 2) ¿cómo puede corregirse la tendencia secular?; 3) ¿qué referencias deben emplearse para niños procedentes de poblaciones minoritarias?; y 4) ¿las referencias poblacionales deben basarse en muestras de la población general o únicamente de niños sanos?

En los últimos 150 años se ha apreciado un incremento de la talla, estimado en los países industrializados en torno a 1,5 cm/década. Este aumento de la talla es fundamentalmen-

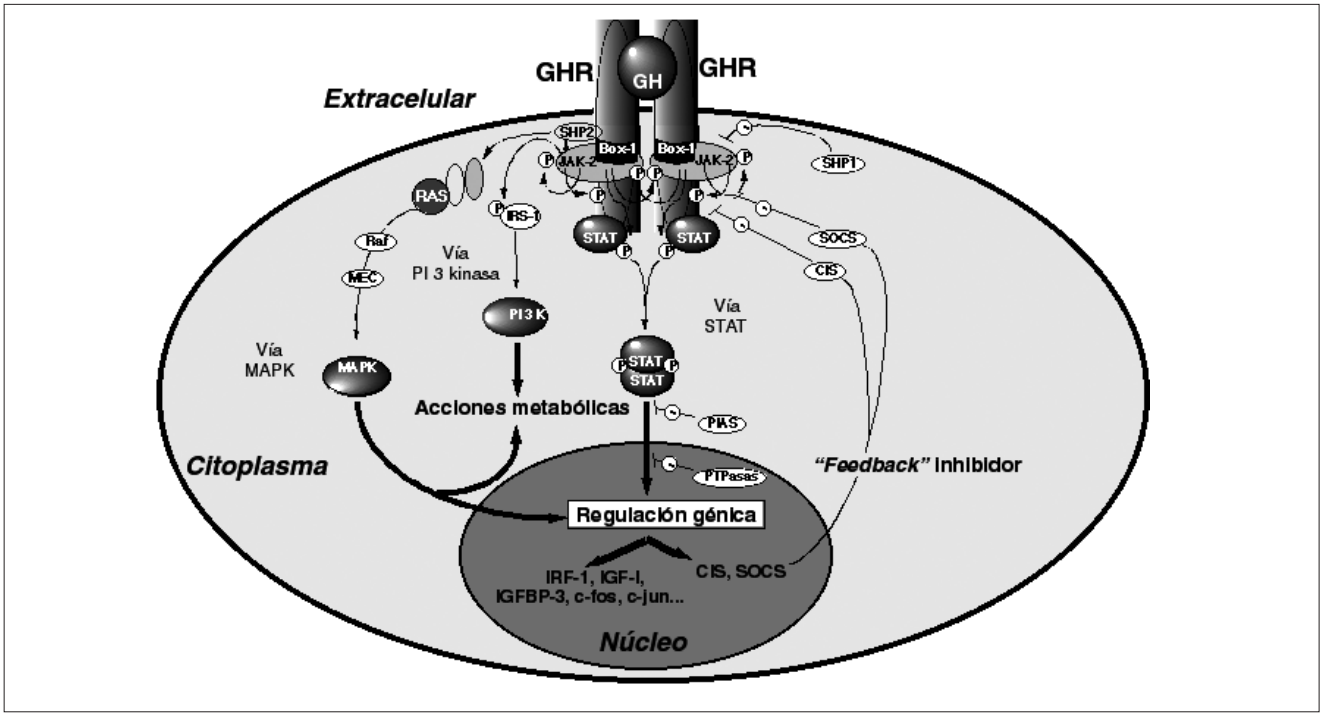


FIGURA 3. Representación esquemática de las vías de señalización intracelular del receptor de la hormona de crecimiento (GH). La dimerización del receptor secundaria a la unión de GH incrementa la afinidad de cada uno de estos receptores por Janus 2 cinasa (JAK2). JAK2 fosforila a los factores de transcripción STAT (transductor de señal y activador de la transcripción) y a las proteínas IRS (sustrato del receptor de la insulina), que conducen a la activación de PI 3-cinasa (fosfatidilinositol cinasa). MAPK (proteincinasa activada por mitógeno) y STAT son necesarios para la regulación de la transcripción génica que ejerce la GH. CIS: cytokine inducible SH2-containing protein; GHR: receptor de GH; GRB2: receptor del factor de crecimiento unido a la proteína 2; MEK: proteína activada por mitógeno; PIAS: *protein inhibitor of activated STAT*; RAF: proteincinasa activada por mitógeno; RAS: proteína de unión a GTP (guanidina trifosfato); SHC: *SH2-containing collagen-related protein*; SHP: *src homology phosphatase*; SOCS: supresor de la señalización de citocinas.

te el resultado de mejorar las condiciones ambientales (más y mejor calidad de alimentos, particularmente proteínas y menor índice de procesos infecciosos). No obstante, parte de esta tendencia secular puede venir de la mano de diferencias en el índice de procreación de sujetos altos y bajos[49].

CLASIFICACIÓN

Existen argumentos a favor y en contra de subdividir en diferentes categorías los pacientes con TBI. Los argumentos a favor indicarían la necesidad de subdividir la TBI en pacientes con *talla baja familiar* y *retraso constitucional del crecimiento y desarrollo*, pues se sospecha que sus causas e historia natural son diferentes. El segundo argumento, si bien menos claro, indicaría la necesidad de distinguir en las categorías antes reseñadas, sus extremos (según la proximidad a la talla media parental y el grado de retraso madurativo).

De acuerdo con el *KIGS Expert Meeting*[50], la TBI podría subdividirse en "talla baja familiar" (talla baja en relación a la población, aunque permanece en el rango esperable para la talla familiar) y "no talla baja familiar" (el niño es bajo para la población y para la talla familiar).

Si se efectúa esta clasificación, deberán valorarse tres parámetros fundamentales: auxológicos, bioquímicos y radiológicos.

- Auxológicos: existen dos parámetros para valorar el retraso del desarrollo: en fase prepuberal, únicamente la edad ósea y, tras el comienzo de la pubertad, la edad de comienzo de la misma y la edad ósea. Dados los problemas inherentes a la interpretación de la edad ósea, en la reunión del *KIGS Expert Meeting*[50], se decidió el empleo de la edad de comienzo de la pubertad. No obstante, debe advertirse que antes de la edad de 13 años en niñas y de 14 años en niños, la certeza sobre el *timing* del comienzo de la pubertad (normal o retrasada), no puede obtenerse. Naturalmente, antes de esa edad, un retraso en la edad ósea habla a favor de un retraso constitucional del crecimiento y desarrollo.
- Bioquímicos: están basados en el análisis del eje GH-IGF. Si se determinan los niveles séricos de IGF-I, podemos distinguir cuatro categorías bien diferenciadas: 1) deficiencia secundaria de IGF-I (por anomalías en la secreción de GH); 2) deficiencia primaria de IGF-I (niveles séricos disminuidos de IGF-I con secreción normal

de GH; 3) resistencia a IGF-I; y 4) otras causas[51]. No obstante, hay que tener en consideración que la existencia de niveles séricos bajos de IGF-I no indica necesariamente un diagnóstico de TBI.

- Radiológicos: los pacientes sin retraso de la madurez ósea podrían solaparse con los pacientes con talla baja familiar. Aquellos que muestran un marcado retraso de la madurez ósea, podrían solaparse con los pacientes con retraso del crecimiento y la pubertad, si bien no en todos los casos se encuentra la pubertad retrasada. De acuerdo con Ranke[50], los hallazgos radiológicos no son relevantes en el momento de definir subgrupos de pacientes con TBI. Este hecho se fundamenta en que la madurez ósea no es equivalente al desarrollo madurativo, los rangos de edad ósea varían considerablemente, no se dispone de valores normales recientes de madurez ósea y no existe una correlación estrecha entre talla y maduración ósea.

Es importante reflexionar sobre la importancia de medir la talla sentado, indicando que si el ratio talla sentado/talla en bipedestación es elevado, deberá tenerse en consideración los diagnósticos de hipoacondroplasia y haploinsuficiencia/insuficiencia del gen *SHOX*.

ANOMALÍAS A DESCARTAR EN EL DIAGNÓSTICO DE TBI

Nuestros conocimientos actuales, exigen descartar los siguientes grupos de patología, antes de emitir el diagnóstico de TBI:

Síndromes dismórficos

Es difícil indicar qué estudios genéticos deben efectuarse antes de hablar de TBI[52], pero algunas normas deben cumplirse:

- El síndrome de Turner debe descartarse en toda niña con talla baja.
- La existencia de deformidad de Madelung, asociada o no a otros rasgos displásicos, requiere, una vez efectuado un cariotipo convencional para descartar un síndrome de Turner en las niñas, el estudio del gen *SHOX* y de la región pseudoautosómica (PAR1), cuyas anomalías pueden estar involucradas en casos clínicos de discondrosteosis de Léri-Weill, displasia de Langer o simplemente talla baja idiopática[30,53]. Se estima que, en torno al 2,5% de los niños catalogados de TBI podrían tener una mutación en el gen *SHOX* o en la región PAR1.
- Aunque sin ningún consenso internacional, es cada vez más plausible la idea de efectuar un cariotipo en todos los niños bajos para descartar anomalías cromosómicas, como mosaicismos XY/X[52], en particular si existe algún grado de anomalía genital.
- La sospecha de síndrome de Prader-Willi (SPW) requiere su confirmación molecular. La mayoría de los pacientes con SPW acontecen esporádicamente. La mayor parte de las deleciones intersticiales en el cromosoma 15, son translocaciones disbalanceadas *de novo*, con disomía uniparental materna y cariotipo normal[53].
- La sospecha de un síndrome de Noonan, también requiere su correspondiente estudio molecular[37-39], igual que en el caso de sospecha de un síndrome de Leopard. Las anomalías en los genes *PTPN11*, *SOS1* y *KRAS* explican aproximadamente el 60% de los casos de síndrome de Noonan. La reciente descripción de mutaciones en *RAF1*, tanto en pacientes con síndrome de Noonan como de Leopard, plantean que hasta un 65% de pacientes con síndrome de Noonan y más de un 90% de pacientes con síndrome de Leopard tengan una evidencia molecular[37,39].
- La sospecha de síndrome de Cornelia de Lange, también requiere su estudio molecular[34-36], así como la sospecha de síndrome de Aarskog[40] y de síndrome de Smith-Lemli-Opitz[41].
- La sospecha de síndrome de Silver-Russell requiere, asimismo, el planteamiento de la realización de análisis molecular[42-45].
- Las publicaciones recientes establecen una base molecular para el síndrome de Seckel, que aún deberá ser corroborada por otros grupos de investigadores en más pacientes[46,47].

Displasias esqueléticas

- La impresión clínica del diagnóstico de acondroplasia, hipoacondroplasia, discondroesteosis de Léri-Weill y displasia de Langer, requieren su confirmación molecular.
- Cualquier talla baja disarmónica no incluida en las entidades reseñadas en el punto anterior, deben ser catalogadas de osteocondrodisplasias más que de TBI.

Niños con antecedentes de pequeños para su edad gestacional

- Debe descartarse este diagnóstico antes de establecerse el de TBI[56]; sin embargo, es necesario recordar que el diagnóstico diferencial no siempre es fácil, ya que el peso y la longitud al nacimiento por debajo de -2 DE, pueden ser considerados en la cola izquierda de la distribución para niños con TBI.

Enfermedades sistémicas

- No existe ningún consenso internacional sobre la patología orgánica que debe excluirse antes de emitir un diagnóstico de TBI y dependerá, en gran medida, de la capacidad del clínico que asista al paciente.
- En general, la mayoría de los investigadores admitirían lo siguiente: descartar enfermedad celíaca (anticuerpos antiendomisio y antitransglutaminasa), síndrome de Tur-

ner (cariotipo), hipotiroidismo (T4 libre y TSH), anemia, enfermedad inflamatoria crónica y acidosis renal en lactantes, fundamentalmente.

Enfermedades endocrinológicas
- Hipotiroidismo.
- Síndrome de Cushing.
- Deficiencia de hormona de crecimiento.
- Hormona de crecimiento biológicamente inactiva.
- Resistencia a la acción de hormona de crecimiento.
- Deficiencia de IGF-I por anomalías del gen de *IGF-I*.
- Deficiencia de IGF-I por anomalías del gen de *IGFALS*.
- Resistencia a la acción de IGF-I.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Historia clínica

Es imprescindible recoger los siguientes datos e información:
- Peso, longitud al nacimiento, perímetro cefálico y edad gestacional al nacimiento.
- Parto de nalgas, asfixia perinatal, ictericia.
- Enfermedades previas y tratamientos médicos previos o actuales.
- País de origen y etnia.
- Desarrollo psicomotor.
- Existencia de consanguinidad.
- Talla de padres y fratría.
- Momento de aparición de la pubertad, si procede.
- Progresión de la pubertad, si procede.
- Posibles enfermedades endocrinológicas familiares: enfermedades autoinmunes, displasias esqueléticas, hipocrecimientos armónicos, anomalías tiroideas.
- Ambiente familiar, social y psicosocial.
- Rendimiento escolar.

Examen físico
- Longitud/talla, peso, índice de masa corporal y talla sentado, medición del antebrazo y perímetro cefálico.
- Color de piel y faneras.
- Presencia o ausencia de manchas café con leche o efélides.
- Implantación de cuero cabelludo.
- Visualización de dientes, valorando la presencia de incisivo superior único.
- Presencia de paladar arqueado.
- Frente olímpica.
- Raíz nasal aplanada.
- Cara de muñeca, de luna llena, pletórica.
- Hipoplasia de macizo facial.
- Inspección y palpación de la glándula tiroidea.
- Hipertensión arterial.
- Signos displásicos: acortamiento de cuarto metacarpiano, *cubitus valgus*, distancia intermamilar, *genu valgus*.
- Presencia de hepatoesplenomegalia.
- Distensión abdominal.
- Obesidad de predominio troncular.
- Estadio puberal de Tanner.
- Micropene.
- Criptorquidia.
- Anomalías del campo visual.
- Signos de abuso o deprivación emocional.

Exámenes complementarios
- Estudio hemático y bioquímico completos.
- Equilibrio ácido-base.
- T4 libre y TSH.
- Anticuerpos antiendomisio y antitransglutaminasa.
- IGF-I.
- IGFBP-3.
- ALS.
- Si sospecha de deficiencia de GH: pruebas de estimulación de GH.
- Insulina y glucemia.
- Cariotipo en todas las niñas bajas.
- Cariotipo en todos los niños bajos con/sin anomalías genitales.
- Radiografía simple de mano y muñeca izquierdas. Ante la más mínima duda: radiografía simple que incluya no solo la mano y muñeca izquierdas, sino también el antebrazo.
- Resonancia magnética craneal si existe evidencia de deficiencia de GH o deficiencia combinada de hormonas hipofisarias. La resonancia craneal debe ser, preferiblemente, con contraste, visualizando en particular: el hipotálamo, la hipófisis, los nervios ópticos, el cuerpo calloso y el *septum pellucidum*.
- Evaluación de la sensibilidad a la hormona de crecimiento: si los niveles séricos de IGF-I son normales, no es necesario evaluar la sensibilidad de GH. Si los niveles séricos de IGF-I son bajos (<-2 DE) o muy bajos (<-3 DE) y el pico de GH tras una-dos pruebas de estimulación es alto o muy alto, debe plantearse la sospecha de insensibilidad a la acción de GH. Las concentraciones de la proteína de transporte de alta afinidad y baja capacidad (GHBP) se encuentran disminuidas o son indetectables en pacientes con mutaciones en homocigosis del dominio externo del receptor de GH, acompañándose de niveles séricos muy disminuidos de IGFBP-3 y de ALS; sin embargo, en niños con mutaciones en homocigosis en el dominio transmembrana o en el dominio interno del receptor de GH o mutaciones en heterocigosis, los niveles de GHBP se sitúan dentro de la normalidad, siendo bajos los niveles de IGFBP-3 y ALS.
- El test de generación de IGF-I es un método más directo para evaluar la sensibilidad a la GH, mediante la medición antes y tras 4-8 días de inyectar GH recombinante (33 µg/kg/día vía subcutánea) de IGF-I e IGFBP-3.

Indicación de estudios moleculares

Cuando exista sospecha de los siguientes síndromes: acondroplasia, hipoacondroplasia, Aarskog, Prader-Willi, Smith-Lemli-Opitz, Cornelia de Lange, Noonan, Silver-Russell, discondrosteosis de Léri-Weill, displasia de Langer. Lo más común será descartar mediante cariotipo el síndrome de Turner en niñas y el síndrome X/XY en varones. Junto a ello, la existencia de mutaciones en el gen *SHOX* o en la región PAR1, así como anomalías en los genes involucrados en el síndrome de Noonan.

Cuando existan evidencias de deficiencia aislada de GH, estará indicado estudiar el gen *GH1* y el gen *GHRHR*.

Cuando haya evidencias de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, podrá estar indicado el estudio de los genes: *PROP1*, *POU1F1*, *LHX3*, *LHX4* o *HESX1*.

Recientes avances moleculares, en particular, en el síndrome de Seckel, requerirán estudios del gen que codifica la pericentrina (*PCNT*).

TRATAMIENTO

Principios éticos

El tratamiento médico de la talla baja idiopática plantea dudas éticas, en la medida en que hemos fracasado en el intento de efectuar un diagnóstico preciso; pues, de efectuarlo, dejaría de integrarse en este concepto, para pasar a ser una entidad nosológica precisa en la que se puede razonar fisiopatológicamente si un tratamiento médico puede ser de utilidad para el paciente.

Los argumentos éticos en contra del empleo de tratamientos médicos, muy específicamente de hormona de crecimiento, en pacientes con TBI pueden incluir: el tratamiento genera beneficios modestos, plantea expectativas en el niño y sus padres que, generalmente, no se cumplen, existe escasa evidencia sobre el beneficio psicológico, su aplicación diaria es incómoda y su coste económico elevado.

Por el contrario, los argumentos a favor del empleo de tratamientos médicos, muy específicamente de hormona de crecimiento, en casos adecuadamente seleccionados de pacientes con TBI, incluirían: 1) ser injusto no poder tratarlos si la mayoría de las indicaciones del empleo de la GH en el momento actual se destinan a pacientes sin deficiencia de GH (síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi, insuficiencia renal crónica, niños pequeños para la edad gestacional); 2) la decisión de tratar o no depende de un planteamiento médico individualizado, que únicamente al profesional y al paciente compete. En países, como Australia, cualquier talla baja severa, con independencia de su causa, supone una indicación terapéutica. En el fondo, parecería más razonable intentar beneficiar al paciente, que alargar estudios profusos que pudieran conducir o no a un diagnóstico preciso.

En estos elementos se sitúa el debate. La competencia médica, la formación continuada y el consentimiento informado del paciente, padres o tutores, debe decidir que del acto médico se derive o no acción terapéutica, siempre presididos por el principio de *primum non nocere*.

Los tratamientos médicos potenciales en pacientes con TBI, pueden incluir los que siguen:

- Hormona de crecimiento biosintética (GHb).
- Factor de crecimiento recombinante IGF-I (IGF-Ir).
- Inhibidores de aromatasa.
- Análogos de GnRH.

Hormona de crecimiento recombinante

El 10 de junio de 2003, *The Food and Drug Administration* (FDA) aprobaba la indicación en Estados Unidos de tratar niños con talla baja idiopática o talla baja sin deficiencia de GH (Humatrope®, Eli Lilly & Co), por ocho votos contra dos, a la dosis máxima de 0,37 mg/kg/semana o en un rango entre 0,035-0,050 mg/kg/día. En el informe se especifica que esta indicación debe aplicarse exclusivamente a niños con talla baja de más de -2,25 DE por debajo de la media para la edad y el sexo o el 1,2% de niños más bajos. Su aprobación se basó en dos estudios randomizados, realizados en aproximadamente 300 niños con talla baja idiopática[57,58].

Las revisiones más recientes[59-62] sobre resultados de tratamiento con GH en pacientes con TBI, son optimistas en cuanto a su potencial empleo, si bien la interpretación del rigor en la selección de pacientes es compleja y escasamente precisa.

Si algo puede afirmarse es que el empleo de GHr en pacientes que presentan talla baja sin conocer su diagnóstico preciso, requiere, al menos, haber descartado la patología orgánica, sindrómica y molecular arriba mencionada. De otro modo, sin criterios específicos, se corre el riesgo de denominar a un paciente de encontrarse afecto de "talla baja idiopática", sin haber explorado suficientemente las posibilidades diagnósticas.

La Agencia Europea del Medicamento (*The European Medicines Agency* –EMEA-) no ha adoptado hasta la fecha la aprobación del empleo de este fármaco en estos pacientes y, por consiguiente, no es aún una indicación aprobada en nuestro país.

Este autor no pone en duda que haya pacientes en esta categoría diagnóstica que puedan beneficiarse del tratamiento con GHr, pero entiende, no obstante, que deben establecerse unos criterios específicos sobre qué pruebas efectuar y hasta dónde llegar en nuestros estudios complementarios para definir un paciente afecto de talla baja idiopática. En caso contrario, se corre el riesgo de utilización indiscriminada, sin haber analizado suficientemente al paciente. Por consiguiente, formalizar un consenso nacional que defina nuestro desconocimiento, es imprescindible.

De la experiencia recogida en nuestro trabajo desde 1985, el tratamiento con GHr parece, en efecto, seguro, tenien-

do incluso en cuenta que la mayoría de las indicaciones aceptadas en el mundo corresponden a pacientes no deficientes en hormona de crecimiento; sin embargo, este hecho no justifica su empleo "idiopático" generalizado; antes al contrario, es más adecuado, en la opinión de este autor, tratar a un niño con talla baja y mal pronóstico de talla adulta con GHr en centros de referencia nacional, y suspender dicho tratamiento si el efecto no es favorable, que transmitir la idea poco rigurosa, inadecuada e inexacta de que "cualquier talla baja en la que no se encuentre causa aparente, debe tratarse con GHr".

El conocimiento, el sentido común y la formación clínica cotidiana, deben predominar ante cualquier acto médico en el que nuestro diagnóstico sea nuestro propio desconocimiento. Los ensayos clínicos rigurosos y homogéneos, son necesarios para poder seguir avanzando en nuestro conocimiento.

Por otra parte, este autor considera que estos pacientes en los que no llegamos a ningún diagnóstico preciso, son, sin duda, los más interesantes desde el punto de vista intelectual, pues permiten plantear preguntas, dirigir estudios de investigación y, en consecuencia, continuar haciendo aportaciones científicas a la comunidad internacional, demostrando la existencia de nuevas enfermedades monogénicas, causantes de hipocrecimiento armónico y disarmónico, que han permitido, permiten y permitirán progresar en nuestros conocimientos, beneficiando directamente a nuestros pacientes de un modo riguroso y científico.

Una publicación reciente en nuestro medio[63] señala, con acierto, que un paciente con talla baja idiopática y crecimiento anómalo podría beneficiarse de tratamiento con GHr. Ninguna objeción a tal planteamiento condicional; sin embargo, es menester indicar hasta dónde deben llegar nuestras investigaciones. Así, en los criterios planteados por los autores, señalan en su punto número 4 "fenotipo armónico". Este concepto debe sin duda revisarse, pues, tanto la FDA como la EMEA han aprobado recientemente el tratamiento con GHr en pacientes con anomalías en el gen *SHOX* y estos pacientes son de fenotipo disarmónico más o menos visible. Lo mismo podríamos decir de las pacientes con síndrome de Turner, que muestran rasgos displásicos presumiblemente derivados de su haploinsuficiencia del gen *SHOX*, y en las que apreciamos sustanciales variaciones fenotípicas y respuestas terapéuticas desiguales.

IGF-I recombinante

En agosto de 2007, *The Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el empleo de IGF-I recombinante (Increlex®-mecasermina- de los laboratorios Tercica), como terapia sustitutiva para pacientes con deficiencia severa de IGF-I, tras un ensayo efectuado en 71 pacientes. En diciembre de 2005, la propia FDA aprobó el empleo de un complejo de IGF-I/IGFBP-3 (Inplex®, Insmed), medicamento este que se inyecta en una única dosis diaria, frente a las dos necesarias para Increlex®.

Por razones ajenas a nuestro quehacer cotidiano con el paciente, Increlex® es actualmente el único fármaco derivado de IGF-I existente en el mercado. El Comité de Productos Médicos para empleo en seres humanos (*The Committee for Medical Products for Human Use* –CHMP-) de la EMEA, inició la revisión de Increlex® (mecasermina) el 28 de diciembre de 2005, adoptando una actitud favorable en agosto de 2007 para su comercialización como medicamento huérfano en la Unión Europea, por la compañía Ipsen.

El empleo de Increlex®, se dirigiría a los pacientes con deficiencia severa de IGF-I, con talla ″-3 DE y niveles basales de IGF-I <-3 DE para edad y sexo, con secreción suficiente de GH y exclusión de formas secundarias de deficiencia de IGF-I (malnutrición, hipotiroidismo o tratamiento crónico con dosis farmacológicos de esteroides). La deficiencia severa de IGF-I incluiría pacientes con mutaciones en los genes del receptor de GH (*GHR*), genes que intervienen en la señalización intracelular e IGF-I, recomendándose confirmar el diagnóstico mediante un test de generación de IGF-I.

La dosis recomendada oscila entre 0,04 y 0,12 mg/kg (40-120 µg/kg) administrada de forma subcutánea dos veces al día.

Los relevancia clínica de IGF-I[64] y su función en terapia[65-68], deben analizarse en detalle, cuando su empleo pueda ser de utilidad. La importancia de los estudios genéticos en la elección del tratamiento con GH o con IGF-I recombinantes en pacientes con talla baja idiopática, es esencial[69].

Inhibidores de aromatasa

La inhibición de la enzima aromatasa[70-72] puede proporcionar un alargamiento del crecimiento físico en niños, estimulado por la presencia continua de andrógenos y avance lento de la madurez ósea, como consecuencia de la ausencia de estrógenos, como se comprobó con el empleo de *letrozol* en niños con talla baja y retraso puberal, quienes, además, recibieron testosterona[70,71]. Asimismo, Hero et al demostraron el efecto beneficioso de letrozol en el tratamiento durante dos años de niños con talla baja idiopática[73], demostrando un incremento de 5,9 cm en la predicción de talla adulta.

Un estudio recientemente publicado con otro inhibidor de aromatasa, *anastrozol*[74], en adolescentes varones con deficiencia de GH, tratados conjuntamente con GH, demuestra que se disminuye significativamente el *tempo* de fusión epifisaria determinado por la edad ósea, incrementado la predicción de talla adulta a los dos años en 4,5 cm y, a los 3 años, en 6,7 cm.

La eficacia y seguridad a largo plazo de los inhibidores de aromatasa en niños con TBI, aún no se ha demostrado.

Finalmente, la alteración de la actividad de aromatasa en niñas no ha sido suficientemente estudiada.

Análogos de GnRH

Los análogos de GnRH provocan una disminución en la velocidad de crecimiento. En niños con talla baja idiopática sin pubertad precoz, el efecto es modesto[75]. El empleo combinado de análogos de GnRH y hormona de crecimiento puede provocar un discreto incremento de talla[76,77]; sin embargo, los datos publicados del estudio KIGS[78] y del estudio NCGS[79], no han demostrado un efecto favorable al añadir al tratamiento con GH análogos de GnRH en pacientes con deficiencia de GH y talla baja idiopática.

En el momento actual, puede afirmarse que el coste de la terapia adicional y el impacto potencialmente negativo de la interrupción de la progresión puberal, ha disminuido el interés por el tratamiento con análogos de GnRH[80,81]. No obstante, el empleo del tratamiento combinado con ambos medicamentos en pacientes con retraso de crecimiento al inicio de la pubertad, podría aún ser una opción a considerar, si el análogo de GnRH se emplea, al menos, durante tres años.

Otros tratamientos

La oxandrolona se ha empleado para incrementar la velocidad de crecimiento a corto plazo en diferentes estudios; sin embargo, hoy sabemos que no incrementa la predicción de talla adulta.

La testosterona, administrada a dosis bajas, produce aceleración a corto plazo del crecimiento lineal con escaso avance de la edad ósea o ningún avance.

Tanto la oxandrolona como la testosterona son de utilidad en los varones con retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad con talla baja moderada[82]. De las dos, la testosterona es el tratamiento de elección en estos pacientes.

CONSIDERACIONES FINALES

- La talla baja idiopática es un concepto heterogéneo y arbitrario, basado en la exclusión de patología orgánica, sindrómica, molecular y psiquiátrica. Cualquier clasificación es, asimismo, arbitraria. Los consensos internacionales y los progresos moleculares están ayudando a identificar nuevos cuadros clínicos, fundamentalmente enfermedades monogénicas.
- Las bases moleculares de la TBI, muy en especial las que hacen referencia a los pacientes que de forma tan poco crítica se han denominado "variantes de la normalidad", constituye, probablemente, el campo de trabajo más interesante sobre la investigación del crecimiento humano.
- La valoración adecuada de la historia clínica, el examen físico y la realización de exámenes complementarios destinados a descartar la patología más frecuente, es imprescindible. El estudio apropiado del eje GH-IGF, es necesario. El planteamiento de los estudios moleculares pertinentes basados en el razonamiento fisiopatológico del paciente individualizado es, en el momento actual, indispensable.
- Las consecuencias psicológicas de la talla baja y los principios éticos siempre guiados por el *primum non nocere*, junto a los progresos efectuados en nuestros conocimientos, deben plantear la opción de los diferentes tratamientos médicos existentes (GH, IGF-I, inhibidores de aromatasa, inhibidores de aromatasa más GH, análogos de GnRH más GH, oxandrolona o testosterona) o la simple observación y seguimiento clínico y auxológico sin intervención.
- El seguimiento auxológico y puberal de cada paciente deberá regir el momento de suspensión del tratamiento en función de la respuesta al mismo y el desarrollo alcanzado.
- El progreso dianóstico-terapéutico procede y procederá de la investigación basada en el diseño científico y el razonamiento fisiopatológico. De ella se derivará el incremento de nuestros conocimientos y el mejor beneficio al paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen P, Rogol A, Deal C, Saenger P, Reiter E, Ross J, et al. on behalf of the 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 4210-7.
2. Rosenfeld RG. The molecular basis of idiopathic short stature. Growth Horm IGF Res 2005; 15:S3-S5. doi: 10.1016/j.ghir.2005.06.014.
3. Campos-Barros Á, Heath KE, Argente J. Genetic basis of proportional short stature. Adv Exp Med Biol 2005; 567: 341-83.
4. Argente J, Pozo J. Metodología diagnóstica del déficit de hormona de crecimiento (GH) en la infancia. Hormona y Factores de crecimiento 2007; X(2): 65-75.
5. Pozo J, Argente J. La hormona de crecimiento en Pediatría. Hormona y Factores de crecimiento 2007; X(2): 106-30.
6. Martos-Moreno GA, Soriano-Guillén L, Argente J. Talla baja idiopática. An Ped Contin 2005; 3: 214-20.
7. Mehta A, Datan MT. Developmental disorders of the hypothalamus and pituitary gland associated with congenital hypopituitarism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008; 22: 191-206.
8. Espigares R, Martín de Lara I, Ruiz-Cabello F, Ortega L, Fernández-Longás Á, Argente J, et al. Phenotypic analysis and growth response to different growth hormone treatment schedules in two siblings with an inactivating mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene. J Pediatr Endocrinol Metab 2004; 17: 793-800.

9. Millar DS, Lewis MD, Horan M, Newsway V, Easter TE, Gregory JW, et al. Novel mutations of the growth hormone 1 (GH1) gene disclosed by modulation of the clinical selection criteria for individuals with short stature. Hum Mutat 2003; 21: 424-40.
10. Horan M, Millar DS, Hedderich J, Lewis G, Newsway V, Mo N, et al. Human growth hormone 1 (GH1) gene expression: complex haplotype-dependent influence of polymorphic variation in the proximal promoter and locus control region. Hum Mutat 2003; 21: 408-23.
11. Pantel J, Legendre M, Cabrol S, Hilal L, Hajaji Y, Morisset S, et al. Loss of constitutive activity of the growth hormone secretagogue receptor in familial short stature. J Clin Invest 2006; 116: 760-8.
12. Holst B, Schwartz TW. Ghrelin receptor mutations-too little and too much hunger. J Clin Invest 2006; 116: 637-41.
13. Berg MA, Argente J, Chernausek S, Gracia R, Guevara-Aguirre J, Hopp M, et al. Diverse growth hormone receptor gene mutations in Laron dwarfism. Am J Hum Genet 1993; 52: 998-1005.
14. Rosenfeld RG, Belgorosky A, Camacho-Hubner C, Savage MO, Wit JM, Hwa V. Defects in growth hormone receptor signaling. TRENDS Endocrinol Metab 2007; 18: 134-41.
15. Goddard A, Covello R, Luoh SM, Clackson T, Attie KM, Gesundheit N, et al. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. The Growth Hormone Insensitivity Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1093-8.
16. Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. N Engl J Med 1996; 335: 1363-7.
17. Kofoed EM, Hwa V, Little B, Woods KA, Buckway CK, Tsubaki J, et al. Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation. N Engl J Med 2003; 349: 1139-47.
18. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. N Engl J Med 2003; 349: 2211-22.
19. Lewis MD, Horan M, Millar DS, Newsway V, Easter TE, Fryklund L, et al. A novel dysfunctional growth hormone variant (Ile179Met) exhibits a decreased ability to activate the extracellular signal-regulated kinase pathway. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 1068-75.
20. Domené HM, Bengolea SV, Martínez AS, Ropelato MG, Pennisi P, Scaglia P, et al. Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene. N Engl J Med 2004; 350(6): 570-7.
21. Heath KE, Argente J, Barrios V, Pozo J, Díaz-González F, Martos-Moreno GÁ, et al. Primary acid-labile (ALS) deficiency due to recessive IGFALS mutations results in postnatal growth déficit associated with low circulating IGF-I and IGFBP-3 levels, and hyperinsulinemia. J Clín Endocrinol Metab 2008. doi:10.1210/jc. 2007-678.
22. Velinov M, Slaugenhaupt SA, Stoilov I, Scott CI, Jr, Gusella JF, Tsipouras, P. The gene for achondroplasia maps to the telomeric region of chromosome 4p. Nature Genet 1994; 6: 318-21.
23. Francomano CA, Ortiz de Luna RI, Hefferon TW, Bellus GA, Turner CE, Taylor E, et al. Localization of the achondroplasia gene to the distal 2.5 Mb of human chromosome 4p. Hum Molec Genet 1994; 3: 787-92.
24. Le Merrer M, Rousseau F, Legeai-Mallet L, Landais JC, Pelet A, Bonaventure J, et al. A gene for achondroplasia-hypochondroplasia maps to chromosome 4p. Nature Genet 1994: 6: 314-7.
25. Briggs MD, Hoffman SMG, King LM, Olsen AS, Mohrenweiser H, Leroy JG, et al. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia due to mutations in the cartilage oligomeric matrix protein gene. Nature Genet 1995; 10: 330-6.
26. Belin V, Cusin V, Viot G, Girlich D, Toutain A, Moncla A, et al. SHOX mutations in dyschondrosteosis (Léri-Weill síndrome). Nat Genet 1998; 19: 67-9.
27. Flanagan SF, Muñiz CFJ, Hayes M, Williams B, Berry M, Vickers D, et al. Prevalence of mutations in the short stature homeobox containing gene (SHOX) in Madelung deformity. J Med Genet 2002; 39: 758-63.
28. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner síndrome. Nat Genet 1997; 16: 54-63.
29. Blaschke RJ, Topfer C, Marchini A, Steinbeisser H, Cansen JWG, Rappold GA. Transcriptional and translational regulation of the Léri-Weill and Turner síndrome homeobox gene SHOX. J Biol Chem 2003; 278: 47820-6.
30. Benito-Sanz B, Thomas S, Huber C, Gorbenko del Blanco D, Aza-Carmona M, Crolla J, et al. PAR1 deletions excluding the SHOX gene are found in Léri-Weill dyschondrosteosis (LWD) and idiopathic short stature (ISS). Am J Hum Genet 2005; 77: 533-44.
31. Benito-Sanz S, Gorbenko del Blanco D, Aza-Carmona M, Lapunzina P, Argente J, Campos-Barros Á, et al. Characterization of SHOX deletions in Léri-Weill dyschondrosteosis (LWD) reveals genetic heterogeneity and no recombination hotspots. Am J Hum Genet 2006; 79: 409-14.
32. Benito-Sanz S, Gorbenko del Blanco D, Aza-Carmona M, Lapunzina P, Argente J, Campos-Barros Á, et al. PAR1 deletions downstream of SHOX are the most frequent defect in a Spanish cohort of Léri-Weill dyschondrosteosis (LWD) probands. Hum Mut 2006; 10:1062-1062 - Mutation in Brief #927; doi:10.1002/humu.9456.
33. Campos-Barros Á, Benito-Sanz S, Ross JL, Zinn AR, Heath KE. Compound heterozygosity of SHOX-encompassing and downstream PAR1 deletions results in Langer mesomelic dysplasia (LMD). Am J Med Genet A 2007; 143(9): 933-8.
34. Krantz ID, McCallum J, DeScipio C, Kaur M, Gillis LA, Yaeger D, et al. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homologo f Drosophila melanogaster Nipped-B. Nat Genet 2004; 36: 631-5.
35. Musio A, Musio A, Selicorni A, Focarelli ML, Gervasini C, Milani D, et al. X-linked Cornelia de Lange síndrome swing to SMC1L1 mutations. Nat Genet 2006; 38: 528-30.
36. Barisic I, Tokic V, Loane M, Bianchi F, Calzolari E, Garne E, et al. EUROCAT Working Group. Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe. Am J Med Genet 2008; 146(1): 1-59.
37. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, et al. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noo-

nan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. Nat Genet 2007; 39: 1007-12.

38. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, Song X, Musat DL, van der Burgt I, et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. Am J Hum Genet 2002; 70: 1555-63.
39. Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, Yagi H, Furutani M, Amo R, et al. Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome. Nat Genet 2007; 39: 1013-17.
40. Pasteris NG, Nagata K, Hall A, Gorski JL. Isolation, characterization, and mapping of the mouse Fgd3 gene, a new Faciogenital Dysplasia (FGD1; Aarskog Syndrome) gene homologue. Gene 2000; 242(1-2): 237-47.
41. Wassif CA, Maslen C, Kachilele-Linjewile S, Lin D, Linck LM, Connor WE, et al. Mutations in the human sterol delta-7-reductase gene at 11q12-13 cause Smith-Lemli-Opitz syndrome. Am J Hum Genet 1998; 63: 55-62.
42. Monk D, Wakeling EL, Proud V, Hitchins M, Abu-Amero SN, Stanier P; et al. Duplication of 7p11.2-p13, including GRB10, in Silver-Russell syndrome. Am J Hum Genet 2000; 66: 36-46.
43. Gicquel C, Rossignol S, Cabrol S, Houang M, Steunou V, Barbu V, et al. Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. Nature Genet 2005; 37: 1003-7.
44. Binder G, Seidel AK, Martin DD, Schweizer R, Schwarze CP, Wollmann HA, et al. The endocrine phenotype in Silver-Russell syndrome is defined by the underlying epigenetic alteration.J Clin Endocrinol Metab. 2008. PMID: 18230663.
45. Eggermann T, Schönherr N, Eggermann K, Buiting K, Ranke MB, Wollmann HA, et al. Use of multiplex ligation-dependent probe amplification increases the detection rate for 11p15 epigenetic alterations in Silver-Russell syndrome. Clin Genet. 2008; 73(1): 79-84. PMID: 18070127
46. Griffith E, Walker S, Martin CA, Vagnarelli P, Stiff T, Vernay B, et al. Mutations in pericentrin cause Seckel syndrome with defective ATR-dependent DNA damage signaling. Nat Genet 2008; 40: 232-6.
47. Rauch A, Thiel CT, Schindler D, Wick U, Crow YJ, Ekici AB, et al. Mutations in the pericentrin (PCNT) gene cause primordial dwarfism. Science 2008; 319(5864): 816-9.
48. Rosenfeld RG, Hwa V. Towards a molecular basis for idiopathic short satature. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 1066-7.
49. Wit JM, Clayton PE, Mogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. Growth Horm IGF Res 2008, 18: 89-110.
50. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. Summary. Horm Res 1996; 45 (Suppl 2): 64-6.
51. Cohen P. Controversy in clinical endocrinology: problems with reclassification of insulin-like growth factor I production and action disorders. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4235-6.
52. Kant SG, Wit JM, Breuning MH. Genetic análisis of short stature. Horm Res 2003; 60: 157-65.
53. Rappold G, Blue WF, Shavrikova EP, Crowne BJ, Roeth R, Quigley CA, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. J Med Genet 2007; 44: 306-13.
54. Richter-Unruch A, Knauer-Fischer S, Kaspers S, Albrecht B, Gillessen-Kaesbach G, Hauffa BP. Short stature in children with an apparently normal male phenotype can be caused by 45,X/46,XT mosaicism and is susceptible to growth hormone treatment. Eur J Ped 2004; 163: 251-6.
55. Robinson WP, Bottani A, Yagang X, Balakrishman J, Binkert F, Machler M, Prader A, et al. Molecular, cytogenetic, and clinical investigations of Prader-Willi syndrome patients. Am J Hum Genet 1991:49: 1219-34.
56. Argente J, Gracia R, Ibáñez L, Oliver A, Borrajo E, Vela A, et al. Improvement in growth after two years of growth hormone therapy in very young children born small for gestational age and without spontaneous catch-up growth: Results of a multi-center, controlled, randomized, open clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3095-101.
57. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, et al. for the NICHD-Eli Lilly and Co. Growth Hormone Collaborative Group. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal childreen with idiopathic short stature. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3140-8.
58. Wit JM, Rekers-Mombarg LTM, Cutler Jr GB, Crowe BJ, Beck TJ, Gill AM, et al. On behalf of the European Idiopathic Short Stature Group. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. J Pediatr 2005; 146: 45-53.
59. Quigley CA, Gill AM, Crowe BJ, Robling K, Chipman JC, Rose SR, et al. Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5188-96.
60. Quigley CA. growth hormone treatment of non-growth hormone-deficient growth disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 2007; 36: 131-86.
61. Wit JM, Reiter EO, Ross JL, Saenger PH, Savage MO, Rogol AD, et al. Idiopathic short stature: Management and growth hormone treatment. Growth Horm IGF Res 2008, 18: 111-35.
62. Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents (Review). Cochrane Database Syst Rev 2008, doi: 10.1002/14651858. CD004440.pub2.
63. Diago Cabezudo JI, Carrascosa Lezcano A, del Valle Núñez CJ, Ferrández Longás Á, Gracia Bouthelier R, Pombo Arias M. Talla baja idiopática: definición y tratamiento. An Pediatr 2006; 64(4): 360-4.
64. Yakar S, Pennisi Y, Wu Y, Zhao Y, Leroith D. Clinical relevance of systemic and local IGF-1. Endocr Dev 2005; 9: 11-6.
65. Levitsky LL. Editorial: Defining the role of IGF-I therapy for short children. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 813-4.
66. Rosenbloom A. Recombinant human insulin-like growth factor 1 (rhIGF-1) and rhIGF-1/rhIGF-1-binding-protein-3: new growth treatment options? J Pedidtr 2007; 150: 7-11.

67. Chernausek SD, Backeljauw PF, Frane J, Kuntze J, Underwood LE, for the GH Insensitivity Syndrome Collaborative Study. Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I in children with severe IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 902-10.
68. Rosenfeld RG. IGF-I therapy in growth disorders. Eur J Endocrinol 2007; 157: S57-S60.
69. Savage MO, Camacho-Hübner C, David A, Metherel LA, Hwa V, Rosenfeld RG, et al. Idiopathic short stature: will genetics influence the choice between GH and IGF-I therapy? Eur J Endocrinol 2007; 157: S33-S37.
70. Wickman S, Sipila I, Ankarberg-Lingren E, Norjavaara E, Dunkel L. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial. Lancet 2001; 357: 1743-8.
71. Dunkel L, Wickman S. Novel treatment of short stature with aromatase inhibitors. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 86: 345-56.
72. Mauras N, Welch S, Rini A, Klein KO. An open label 12-month pilot trial on the effects of the aromatase inhibitor anastrozole in growth hormone (GH)-treated GH deficient adolescent boys. J Pediatr Endocrinol Metab 2004: 12: 1597-606.
73. Hero M, Norjavaara E, Dunkel L. Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 6396-402.
74. Mauras N, Gonzalez de Pijem L, Hsiang HY, Desrosiers P, Rapaport R, Schwartz ID, et al. Anastrozole Increases Predicted Adult Height of short adolescent males treated with growth hormone: A Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial for One to Three Years. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 823-31.
75. Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, Pescovitz OH, Hill SC, Cassorla FG, et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. N Engl J Med 2003; 348: 908-17.
76. Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, Segni M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 619-22.
77. Mericq MV, Eggers M, Avila A, Cutler GB Jr, Cassorla F. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 569-73.
78. Reiter EO, Lindberg A, Ranke MB, Price DA, Albertsson-Wikland K, Cowell CT, Bakker B. The KIGS experience with the addition of gonadotropin-releasing hormone agonists to growth hormone (GH) treatment of children with idiopathic GH deficiency. Horm Res 2003; 60(Suppl 1): 68-73.
79. Kohn B, Julius JR, Blethen SL. Combined use of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues: the national cooperative growth study experience. Pediatrics 1999; 104: 1014-18.
80. Reiter EO. A brief review of the addition of gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-Ag) to growth hormone (GH) treatment of children with idiopathic growth hormone deficiency: Previously published studies from America. Mol Cell Endocrinol 2006; 254-5: 221-5.
81. Wit JM, Kamp GA, Oostdijk W. Benefit of postponing normal puberty for improving final height. Eur J Endocrinol 2004; 151(Suppl 1): S41-S45.
82. De Luca F, Argente J, Cavallo L, Crowne E, Delemarre-Van de Waal HA, De Sanctis C, et al. Management of puberty in constitutional delay of growth and puberty. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14 (Suppl 2): 953-7.

Obesidad infantil y síndrome metabólico

M. Bueno[1], G. Bueno-Lozano[2], O. Bueno[2], LA. Moreno[3]

[1]Catedra de Pediatría. Universidad de Zaragoza. [2]Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Universidad de Zaragoza. [3]Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza

Es una obligación moral para nuestro grupo honrar al Profesor Dr. D. Ángel Ballabriga en este número de Revista Española de Pediatría.

El Prof. Ballabriga ha sido una fuente de inspiración para todos nosotros por su rigor científico y su brillante capacidad dialéctica, que se han mantenido a lo largo de los años, como son evidentes ejemplos la tercera edición de su libro "Nutrición en la infancia y adolescencia" que presentó hace apenas dos años y su activa y singular participación en los distintos Congresos Anuales de la SEINAP de la que fue fundador y motor ininterrumpido.

Hemos elegido el trabajo que le dedicamos: obesidad infantil y síndrome metabólico, por varias razones, pero quizás la más importante en agradecimiento al estímulo que supuso para el primer firmante, su generoso reconocimiento al estudio Paidos'84 y su permanente consejo de que lo repitiéramos 20 años después para comparar resultados.

No hemos podido seguir su orientación en este sentido, pero sí mantener nuestra principal línea de investigación sobre la obesidad infantil.

RESUMEN

Los autores actualizan el concepto de síndrome metabólico en niños y adolescentes, discutiendo los criterios de su definición a propósito de sus datos. A continuación enfatizan sobre la importancia de los nuevos biomarcadores del síndrome y sobre las intervenciones a seguir para mejorar los factores de riesgo cardiovascular en niños obesos.

Correspondencia: M. Bueno. Catedra de Pediatría. Universidad de Zaragoza
E-mail: manbueno@terra.es
Recibido: Abril 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(3):180-183

Palabras clave: Obesidad; Síndrome metabólico; Riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

The authors up-date the concept of metabolic syndrome in children and adolescents, discussing the criteria of their definition based on their data. Following that, they stress the importance of the new biomarkers of the syndrome and the interventions to follow to improve the cardiovascular risk factors in obese children.

Key words: Obesity; Metabolic syndrome; Cardiovascular risk.

OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

La obesidad infantil es en la actualidad un importante problema mundial de salud. Su prevalencia sigue en aumento, tanto en países industrializados como en los no desarrollados. También están en aumento sus complicaciones o comorbilidades, dentro de las que destacan los factores de riesgo que constituyen el denominado síndrome metabólico, síndrome X o síndrome cardiometabólico[(1)].

El síndrome metabólico (SM) se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública en el siglo XXI. Este término es utilizado para indicar aquella situación clínica que incluye diferentes grados de hipertensión, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica, obesidad central y estados proinflamatorios y protrombóticos. La identificación de esta asociación aumenta en 5 veces el riesgo de padecer diabetes tipo 2 y en 2-3 veces el de enfermedad cardiovascular[(2)].

La obesidad, la diabetes tipo 2 y las complicaciones asociadas, son en la actualidad uno de los mayores problemas de salud; se estima que el 65% de los adultos de EE.UU. tienen sobrepeso o son obesos, con cifras de mortalidad atri-

TABLA 1.

Cook et al. 2003	De Ferranti et al. 2003	Viner et al. 2003	Weiss et al. 2004	IDF, 2007 (> 10 años)
P. cintura ≥ P 90	P. cintura > P 75	I.M.C. ≥ P 95	I.M.C. ≥ P 97	P. cintura ≥ P 90 o ≥ P 94/80 cm (≥ 16 años)
Triglicéridos ≥ 110 mg/dl	Triglicéridos ≥ 100 mg/dl	Triglicéridos ≥ 150 mg/dl	Triglicéridos ≥ 110 mg/dl	Triglicéridos ≥ 100 mg/dl
HDL-colesterol ≤ 40 mg/dl	HDL-colesterol < 50 mg/dl	HDL-colesterol < 35 mg/dl	HDL-colesterol < 40 mg/dl	HDL-colesterol < 40 mg/dl o < 50 mg/dl (≥ 16 años y mujeres)
Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl	Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl	Glucosa en ayunas y/o ≥ 100 mg/dl y/o a las 2 horas ≥ 140 mg/dl y/o insulinemia ≥ 20 mU/ml	Glucosa en ayunas y/o ≥ 100 mg/dl y/o a las 2 horas ≥ 140 mg/dl	Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl
Tensión arterial ≥ P 90	Tensión arterial ≥ P 90	Tensión arterial ≥ P 95	Tensión arterial ≥ P 95	Tensión arterial ≥ P 95

buibles a la obesidad que oscilan entre 112.000 a 280.000 cada año. Si esta tendencia continua, probablemente en un futuro, se reducirían las expectativas de vida media.

El número de publicaciones sobre el SM es de varios miles en el momento actual. Existen numerosas, entre ellas, para establecer una definición del síndrome. El aspecto central de la definición del SM es la descripción biológica y fisiológica de la resistencia a la insulina. Diferentes criterios se han discutido para el diagnóstico del síndrome en el adulto y está abierto el debate sobre qué criterios adoptar en edad pediátrica (Tabla 1)[3].

La *International Diabetes Federation* (IDF) ha establecido una nueva definición mundial del SM siguiendo las indicaciones de un grupo de expertos, admitiendo que la adiposidad abdominal es el principal requisito para iniciar la práctica de pruebas de laboratorio[4].

Los principales componentes del SM son: obesidad central (abdominal), alteración hidrocarbonada (insulinemia > 20 mU/ml, test patológico de tolerancia oral a la glucosa e índice HOMA-IR), hipertensión arterial y dislipidemia (especialmente hipertrigliceridemia).

La Asociación Americana de Cardiología siguiendo los criterios de diagnóstico del SM de la ATP III, propone que el síndrome es una situación progresiva que se inicia con una obesidad abdominal o de tipo central y que culmina con el diagnóstico de diabetes tipo 2 (Fig. 1).

Nuestro grupo en un trabajo previo con 164 niños y adolescentes obesos intentó establecer la prevalencia del SM según el criterio seguido para su definición, demostrando que, con independencia del criterio seguido, el 17,3% de niños obesos de edad superior a los 10 años presentaban datos compatibles con el diagnóstico de SM; estas cifras eran de 13,2% en niños menores de 10 años[5,6].

En los últimos dos años hemos participado en un estudio observacional con una muestra de 152 niños obesos de ambos sexos, comprendidos en un rango de edad entre 6 y 14 años y procedentes de dos hospitales universitarios. En este ámbito la prevalencia de SM es alta, alcanzando el 38%, cuando se consideran los criterios de IDF; el dato clínico más frecuente ha sido la presencia de obesidad abdominal.

BIOMARCADORES DEL SÍNDROME METABÓLICO

Los pacientes obesos que presentan comúnmente datos compatibles con el diagnóstico de SM, exhiben un conjunto de fenotipos asociados con un incremento del riesgo de obesidad. La resistencia a la insulina parece ser el núcleo central de su patogénesis y explica la asociación entre obesidad y disfunción endotelial. Recientes adiciones a este conjunto de fenotipos, sin embargo, no explican que se llegue a todos ellos mediante mecanismos mediados por la insulina[7]; estos son los casos de la elevación de los niveles del inhibidor del plasminógeno activado, microalbuminuria, disfunción endotelial y, especialmente, los indicadores de inflamación crónica de bajo grado y reactantes de fase aguda, que constituyen un importante componente de la ateroesclerosis.

La demostración de la conexión entre obesidad y estado proinflamatorio se conoce a partir del hallazgo en el tejido adiposo de ratones ob/ob de la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), que es un marcador típico de inflamación. Consecuencia de este estado proinflamatorio es la resistencia a la insulina, especialmente en órganos "diana": hígado, músculo esquelético y endotelio vascular[8].

Nuestro grupo comunicó ya en los años 1995-1996 en niños con niveles elevados de LDL-colesterol datos compatibles con el diagnóstico de un estado inflamatorio crónico de bajo grado. Los biomarcadores que analizamos fueron α-1-antitripsina, α-1-glicoproteína ácida, haptoglobina,

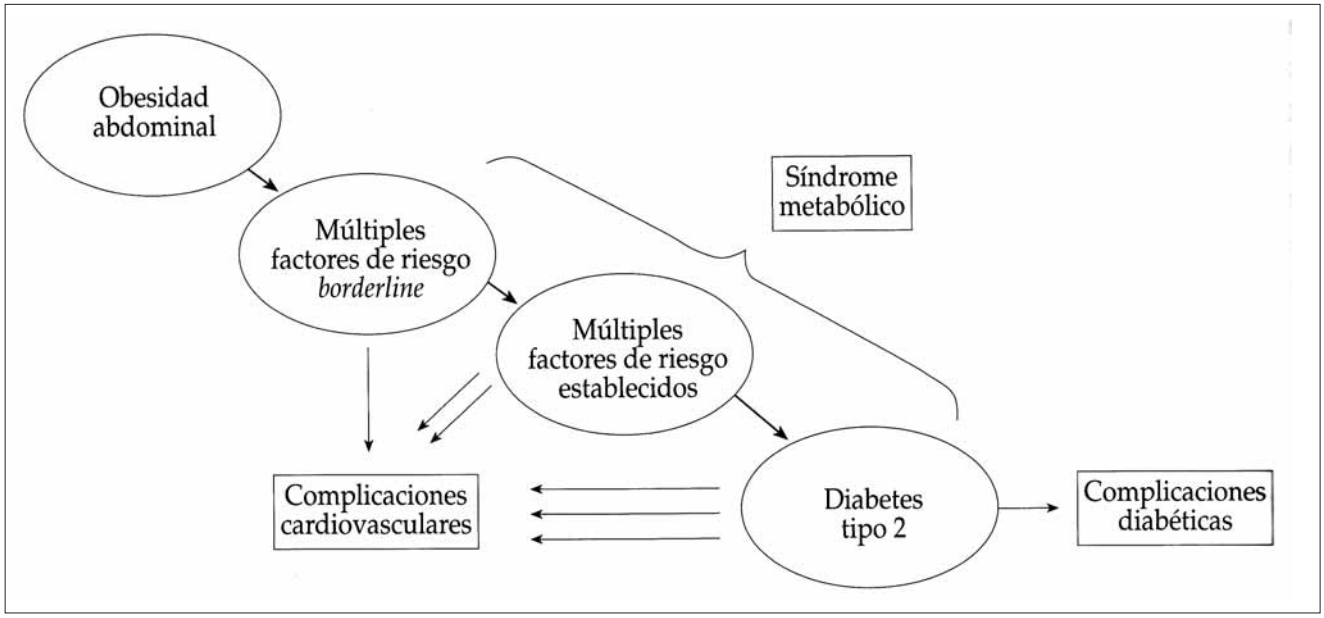


FIGURA 1. Progresión del síndrome metabólico[2].

TABLA 2. Biomarcadores metabólicos

Clase	Miembros	Efecto
Lípidos y lipoproteínas	Baja densidad LDL	Lesión vascular
	Leptina	
	Adipocinas	Modulación de la sensibilidad a la insulina
		Acción antiinflamatoria
	Resistina	Tolerancia alterada a la glucosa
Marcadores inflamatorios	Proteína-C reactiva	Activación célula endotelial
	C3/ASP (proteína estimulante de acilación)	Induce daño tisular
Citocinas	Receptor 2-factor de necrosis tumoral α	Resistencia a la insulina
	IL-6	Aterotrombosis
	IL-8	Atracción neutrófilos al endotelio
Quimiocinas	Proteína-1 quimiotaxis monocitos (MCP-1)	
	Eotaxina	Induce la expresión de moléculas de adhesión celular
Marcadores hemostáticos	Inhibidor del activador del plasminógeno 1(PAI-1)	Resistencia insulina

α-2-macroglobulina, transferrina, IgA, IgG, IgM, componente C3 del complemento y ceruloplasmina, así como las subclases de T-linfocitos CD3, CD4 y CD8. Nuestros hallazgos estaban asociados al proceso de ateroesclerosis[9,10].

Las adipocitoquinas han sido objeto de especial atención como biomarcadores del SM. La leptina como hormona antiobesidad fue estudiada en este sentido; actualmente parece que ella y su receptor soluble son más importantes en los estados de deficiencia energética. La adiponectina está relacionada con la obesidad y resistencia a la insulina, pero, además, parece ser un excelente predictor del SM.

En la tabla 2 se resumen estos biomarcadores y su papel en el SM.

INTERVENCIONES PARA MEJORAR LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS OBESOS

Los programas de prevención de la obesidad y factores de riesgo del SM no han demostrado hasta ahora ninguna evidencia científica sobre su eficacia. Se han utilizado diferentes programas ambulatorios y tratamientos estacionales en campamentos para obesos o centros rehabilitadores.

Reinehr et al.[3] comparan el efecto de un año de intervención ambulatoria basado en "cambios del estilo de vida", con otro programa basado en el internamiento de los niños obesos durante seis semanas con restricción dietética y ejercicio físico controlados. Destacan entre sus resultados el mayor descenso de los niveles de insulina y triglicéridos en el grupo tratado ambulatoriamente durante un año; en este grupo las tasas de HDL-colesterol se elevaron significativamente, en tanto que las de LDL-colesterol dismi-

nuyeron significativamente en el grupo de niños obesos internados. Las cifras de la presión arterial descendieron de forma significativa en ambos grupos.

En otros estudios con pacientes debidamente randomizados los resultados han sido dispares. En un futuro sería deseable utilizar técnicas y grupos de pacientes más homogéneos.

En la población infantil lo ideal es prevenir la aparición de los distintos componentes del SM, evitando, sobretodo, la obesidad. La promoción de hábitos saludables en grupos de riesgo, el consejo nutricional (dieta normocalórica) y la actividad física son, por el momento, la mejor estrategia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bueno G, Moreno LA. Diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico. En: Nutrición en Pediatría. Bueno M, Sarría A, Pérez-González JM, eds. 3ª ed. 2007; 45: 439-48.
2. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1093-100.
3. Reinehr T, de Sousa G, Toschke AM, Andler W. Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach. Arch Dis Child 2007; 92: 1067-72.
4. The IDF consensus definition of the Metabolic Syndrome in children and Adolescents. International Diabetes Federation, Brussels,2007; pp. 1-24.
5. Bueno G, Bueno O, Moreno LA, García R, Tresaco B, Garagorri JM et al. Diversity of metabolic síndrome risk factors in obese children and adolescents. Biochem Biophys 2006; 62: 123-32.
6. Tresaco B, Moreno LA, Ruiz JR, Ortega FB, Bueno G, González-Gross M et al. Truncal and Abdominal Fat as Determinants of High Triglycerides and Low HDL-cholesterol in Adolescents. Obesity 2009 doi: 10.1038/oby.2008. 626.
7. Aggun Y. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. Pediatr Res 2007; 39: 381-92.
8. Serrano-Ríos M. La pandemia de obesidad y sus consecuencias metabólicas. Los vínculos fisiopatológicos: disfunción endocrina de la célula adiposa, inflamación y resistencia a la insulina. Discurso de recepción en la Real Academia Nacional de Medicina, Madrid, febrero, 2009.
9. Sarría A, Moreno LA, Mur M, Lázaro A, Lasierra MP, Roda L et al. Lymphocyte T subset counts in children with elevated low-density lipoproteins cholesterol levels. Atherosclerosis 1995; 117: 119-23.
10. Sarría A, Moreno LA, Mur M, Lasierra MP, Lázaro A, Roda L et al. Relationship between immunoinflamatory proteins containing sialic acid and low-density lipoprotein serum concentrations. Clin Chim Acta 1996; 252: 21-31.

Aceleración secular de peso, talla e IMC. Estudios españoles transversales y longitudinales de crecimiento 2008

A. Carrascosa[1], J.M. Fernández[2], C. Fernández[3], A. Ferrández[4], J.P. López-Siguero[5], E. Sánchez[3], B. Sobradillo[3], D. Yeste[1]

[1]Servicio de Pediatría y Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d´ Hebron. Barcelona. Universidad Autónoma Barcelona [2]Servicio de Pediatría y Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Granada. Universidad de Granada [3]Servicio de Pediatría y Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Basurto. Universidad del País Vasco. Fundación Faustino Orbegozo. Bilbao [4]Servicio de Pediatría y Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Universidad de Zaragoza. Fundación Andrea Prader. Zaragoza. [5]Servicio de Pediatría y Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. Universidad de Málaga

RESUMEN

En España recientemente han finalizado estudios de crecimiento transversales que permiten evaluar la antropometría neonatal de recién nacidos prematuros y a término, y el crecimiento postnatal de niños y adolescentes. Además, disponemos de estudios longitudinales que permiten evaluar el crecimiento puberal diferenciado para cada grupo madurador.

El peso y longitud al nacer fueron evaluados (1999-2002) en 9.362 recién nacidos, 26-42 semanas de edad gestacional, observándose dimorfismo sexual y un incremento en ambos parámetros respecto a estudios previos (1987-1992) particularmente en el grupo de recién nacidos pretérmino.

El peso, talla e IMC fueron evaluados (2000-2004) en 32.064 niños y adolescentes (16.607 varones y 15.457 mujeres) de 0-24 años de edad, observándose aceleración secular en los tres parámetros respecto a estudios realizados hace 20 años. El incremento ponderal fue excesivo respecto al de talla, para los valores del IMC superiores al percentil 50. El estudio longitudinal (458 sujetos: 223 varones, 235 mujeres, nacidos entre 1978 y 1982) permitió obtener patrones de crecimiento y de maduración puberal diferenciados para cada uno de los cinco grupos maduradores.

La talla adulta en ambos estudios, es similar a la reportada en estudios europeos y americanos, aunque inferior a la alemana, sueca y holandesa. En varones el IMC fue superior al observado en países europeos y próximo al reportado en EE.UU. En mujeres el IMC fue similar al de países europeos e inferior al reportado en EE.UU.

Palabras clave: Estudios españoles de crecimiento 2008; Estudios transversales; Estudios longitudinales; Recién nacidos; Talla adulta; Maduración puberal; Crecimiento puberal; Aceleración secular del crecimiento.

ABSTRACT

Cross-sectional and longitudinal growth studies have recently been conducted in Spain. Between 1999 and 2002, weight and vertex-heel length were evaluated in 9,362 newborns (4,884 males, 4,478 females), 26-42 weeks of gestational age. An increase in these values compared with previous Spanish studies (1987-1992) and sexual dimorphism were observed.

Between 2000 and 2004, height, weight and body mass index were evaluated in 32,064 subjects (16,607 males, 15,457 females) from birth to adulthood. A secular trend of growth was observed compared to data obtained 20 years ago, with a higher increase in BMI values above the 50th percentile. A longitudinal growth study of 458 healthy subjects (223 boys, 235 girls) born between 1978 and 1982 yielded pubertal growth and maturity standards for each of the five pubertal maturity groups.

Adult height was similar to that reported by European and American studies, but lower than that reported for German, Swedish and Netherlands populations. In males, BMI was higher than in other European populations and near to the USA population. In females, BMI was similar to European populations and lower than in the USA population.

Correspondencia: A. Carrascosa. Servicio de Pediatría y Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d´ Hebron. Barcelona
E-mail: ancarras@vhebron.net
Recibido: Abril 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(3):184-189

Key words: Spanish growth studies 2008; Cross-sectional studies; Longitudinal studies; Newborns; Adult height; Pubertal growth; BMI; Secular trend in growth.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento humano es la expresión fenotípica de una potencialidad genética modulada por factores externos y por factores propios de cada individuo. Su valoración constituye un indicador sensible, aunque no específico, del estado de salud y bienestar de cada sujeto y de la comunidad a la que pertenece. En nuestro país, desde la década de los años setenta en el siglo pasado, existe una amplia tradición para realizar estudios de crecimiento, valorando, tanto el crecimiento fetal como el postnatal[1,2]

Los estudios transversales informan sobre la situación presente de la población evaluada y sus datos son útiles para valorar el crecimiento fetal, el crecimiento prepuberal y la talla adulta actualizados. Sin embargo, no permiten evaluar el crecimiento puberal diferenciado por grupos maduradores, siendo necesario para tal efecto disponer de estudios longitudinales. En este momento han finalizado en nuestro país estudios transversales y longitudinales en la población caucásica; su validez para otras etnias y razas que conviven en el momento actual en nuestro país necesita ser evaluado.

CRECIMIENTO EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS Y A TÉRMINO[3]

Este estudio valoró el peso y la longitud de 9.362 (4.884 niños, 4.478 niñas) recién nacidos caucásicos de gestaciones únicas de 26 a 42 semanas de edad gestacional, nacidos en los Hospitales Materno-infantiles Miguel Servet (Zaragoza) y Vall d' Hebron (Barcelona) durante el período 1999-2002. El tamaño de la muestra permitió incluir un número considerable de sujetos para cada sexo y edad gestacional, exceptuando el grupo de grandes prematuros. Sus datos muestran un dimorfismo sexual en el crecimiento fetal y una aceleración secular respecto a estudios anteriores, particularmente en el grupo de recién nacidos prematuros[4-6]. A título de ejemplo a las 30, 34, y 40 semanas de edad gestacional los valores de la media correspondiente a los varones de este estudio son respectivamente 244 g, 166 g, 123 g y 1,48 cm, 1,03 cm y 0,70 cm superiores a los del estudio de Alonso recogidos entre 1987 y 2001 en el Hospital San Carlos de Madrid. Estas mismas diferencias son para las niñas 211 g, 241 g, 134 g y 1,9 cm, 0,8 cm y 1,1 cm, respectivamente[6].

En el grupo de recién nacidos a término se procedido a una rigurosa selección con objeto de obtener una muestra en la que se incluyesen embarazos de evolución estrictamente normal en gestantes normales y las mediciones antropométricas fueron efectuadas por el mismo personal, previamente instruido, en cada hospital y con similares instrumentos de medida, lo que otorga sin lugar a dudas una gran homogeneidad a los resultados obtenidos. Una cuestión muy debatida es hasta qué punto los datos obtenidos en una población de recién nacidos prematuros pueden ser representativos del crecimiento fetal normal, particularmente en aquellas situaciones clínicas en las que una patología materna crónica durante el embarazo pueda ser la causa de su interrupción prematura. En este estudio un 85% de los embarazos fueron interrumpidos por causas agudas y presumiblemente habrán tenido poca repercusión sobre el crecimiento fetal; sin embargo, este hecho no puede ser totalmente excluido.

CRECIMIENTO DESDE EL NACIMIENTO HASTA ALCANZAR LA TALLA ADULTA. ESTUDIO TRANSVERSAL[7]

Este estudio comprende el crecimiento postnatal desde el nacimiento a la talla adulta e incluye 32.064 sujetos (16.607 varones y 15.457 mujeres) sanos de raza caucásica y padres de origen español, cuyas valoraciones antropométricas fueron realizadas entre los años 2000 y 2004 en la población española de Andalucía, Aragón, Cataluña y País Vasco[8-11]. Sus datos muestran una aceleración secular de los valores de la talla, peso e IMC respecto a los obtenidos en otros estudios españoles realizados hace unos 20 años en las poblaciones de Bilbao, Canarias, Cataluña, Galicia, Madrid y Murcia, así como en relación al clásico estudio de Tanner[7,12,13].

La aceleración secular del crecimiento observada se traduce en ambos sexos en unos valores superiores para la talla en todos los percentiles. Respecto al estudio Bilbao 1988[13], los valores de los percentiles de talla adulta se han incrementado entre 1,4 cm y 3,4 cm en los varones y entre 2,6 cm y 4,2 cm en las mujeres. Respecto al estudio de Cataluña 1987[12], estos mismos datos varían entre 2,5 cm y 3,8 cm en los varones y entre 3,1 y 3,9 cm en las mujeres. Esta aceleración secular es inferior a la observada previamente en la población de Cataluña entre los años 1969 y 1987, estimada en 5,4 cm (media) en los varones y 7,2 cm (media) en las mujeres y estos datos concuerdan con el proceso de desaceleración en la ganancia de talla observada en las sociedades desarrolladas a medida que aumenta su grado de bienestar[7]. En España se estima que la aceleración secular de crecimiento ha sido de unos 14 cm durante el último siglo, de ellos 3 cm fueron ganados en la primera mitad de siglo XX y 11 cm en los últimos 50 años[7,14].

El incremento en talla se ha acompañado de un incremento paralelo en los valores de peso, de forma proporcionada para los valores correspondientes a los percentiles inferiores o iguales al percentil 50 (aumento del IMC desde -0,1 a 1,4) y de forma desproporcionada para los

TABLA 1. Comparación (M; DE) de las tallas (cm), peso (kg) e IMC al alcanzar la talla adulta, del presente estudio con otros estudios recientes de las poblaciones española, europeas, americanas y árabes

	Varones				Mujeres			
Estudio	**Nº de sujetos**	**Talla (cm)**	**Peso (kg)**	**IMC**	**Nº de sujetos**	**Talla (cm)**	**Peso (kg)**	**IMC**
Bilbao 2004*[13]	88	174,4 ± 7,4	68,1 ± 11,7	21,5 ± 3,7	89	160,7 ± 7,8	58,5 ± 10,2	20,9 ± 3,0
Reino Unido 1995[7]	409	176,4 a	66,2 a	21,3 b	284	163,6 a	57,2 a	21,5 b
NHANES, USA 2002[7]	275	176,7 ± 0,6 es	78,2 ± 1,2 es	24,9 ± 0,36 es	262	162,9 ± 0,64 es	67,9 ± 1,21 es	25,5 ± 0,43 es
Sao Paulo 2001, Brasil[7]	83	176,7 ± 6,2	70,8 ± 9,68	22,7 b	44	164,9 ± 5,0	55,9 ± 7,8	20,0 b
Zaragoza 2005*[11,16]	112	176,8 ± 7,0	68,7 ± 9,7	22,3 ± 3,0	114	162,5 ± 5,3	56,8 ± 8,9	21,5 ± 3,1
Reus 2004*[18,19]	135	176,9 ± 6,2	-	-	116	162,3 ± 5,6	-	-
EnKid 2001[7]	-	177,1 a	73,8 a	23,3 a	-	163,9 a	57,8 a	21,4 a
Barcelona 2007*[8]	115	177,2 ± 5,9	73,1 ± 4,4	23,3 ± 2,9	115	163,7 ± 5,6	56,1 ± 6,1	21,1 ± 2,2
Español 2008[7]	1.275	177,3 ± 6,4	74,2 ± 11,2	23,6 ± 3,2	1.292	163,9 ± 5,9	57,6 ± 8,4	21,4 ± 2,9
París 2004[7]	42	178,9 ± 5,3	68,5 ± 12,2	21,3 ± 3,6	33	163,7 ± 8,2	54,9 ± 10,4	20,5 ± 2,6
Alemán 1992[7]	73	179,9 ± 6,4	65,2 ± 15,0	20,0 b	70	167,0 ± 5,1	58,0 ± 14,0	20,8 b
Sueco 2002[7]	1.849	180,4 ± 6,5	72,2 ± 10	22,3 b	1.801	167,5 ± 6,0	61,2 ± 8,6	21,8 b
Holandés 2000(7)	226	184,0 ± 7,1	75,3 ± 8,2	22,1 b	226	170,6 ± 6,5	63,9 ± 6,5	21,9 b

** Estudio longitudinal; es: error estándar; b: estimado a partir los valores de la media de talla y peso; a: percentil 50*

valores correspondientes a los percentiles superiores (aumento del IMC 1,5-5,3), particularmente para los del percentil 97 (aumento del IMC 3,7 a 5,3). En todas las edades desde los 4 a los18 años y en ambos sexos, los valores del percentil 85 del IMC son similares a los del percentil 95 de los estudios españoles previos de Bilbao 1988 y Cataluña 1987[7,12,13].

En ambos sexos, la talla adulta alcanzada[7] es similar a la comunicada en estudios longitudinales y transversales de la población española publicados recientemente, así como a la alcanzada en estudios europeos (Francia, Reino Unido) y americanos (EE.UU.), pero es inferior a la alcanzada en las poblaciones germánica, sueca y holandesa (Tabla 1)[7]. Sin embargo, mientras en las mujeres los valores del IMC correspondientes a la edad adulta son similares a los reportados en estudios europeos e inferiores a los de las poblaciones de EE.UU. y México, en los varones, son superiores a los reportados en estudios europeos y únicamente inferiores a los del estudio EE.UU. 2002. Estos datos indican un comportamiento diferencial en ambos sexos respecto a lo que está ocurriendo en nuestro entorno europeo y una aproximación de nuestros varones a las tendencias observadas en la población americana. Estos datos concuerdan con los que previamente habíamos reportado en la población de Barcelona[8], y sugieren que, si no para la tendencia al sobrepeso y a la obesidad podría darse la paradoja de que por primera vez en la historia de la humanidad, en la sociedad de la abundancia y bienestar, nuestros niños y adolescentes podrían tener unas expectativas de vida inferiores a la de sus progenitores[15].

CRECIMIENTO DESDE EL NACIMIENTO HASTA ALCANZAR LA TALLA ADULTA. ESTUDIO LONGITUDINAL[16,17]

Este estudio incluyó 458 sujetos (223 varones y 235 mujeres) nacidos entre 1978 y 1982 y seguidos longitudinalmente desde el nacimiento hasta la talla adulta en Barcelona[17] y Zaragoza[16] y ha permitido evaluar el crecimiento puberal diferenciado por grupos maduradores.

El crecimiento puberal consiste en una fase de aceleración seguida por otra de desaceleración hasta la finalización del crecimiento. Solo los estudios longitudinales permiten evaluar la edad cronológica en la que cada sujeto inicia el brote del crecimiento puberal y en este sentido han mostrado que esta edad varía entre los diversos sujetos y es dependiente del sexo. Consecuentemente, según la edad en la que se inicia el brote de crecimiento puberal, tanto los varones como las mujeres pueden ser agrupados por intervalos de un año de duración y clasificarse como maduradores muy tempranos, tempranos, intermedios, tardíos y muy tardíos.

En este estudio el brote de crecimiento puberal se inicia entre las edades de 10 y 15 años en los varones y de 8 y 13 años en las mujeres, por lo que al agruparlos por intervalos de un año de duración se obtuvo un número relevante de sujetos en cada grupo madurador (Figs. 1 y 2). En ambos sexos, el pico máximo de crecimiento puberal, la duración de la pubertad y la ganancia total de talla durante la pubertad fue superior en los maduradores tempranos que en los tardíos, y los datos de los maduradores intermedios fueron similares a los de los cinco grupos tomados de forma conjunta y a los que se obtienen en el estudios transver-

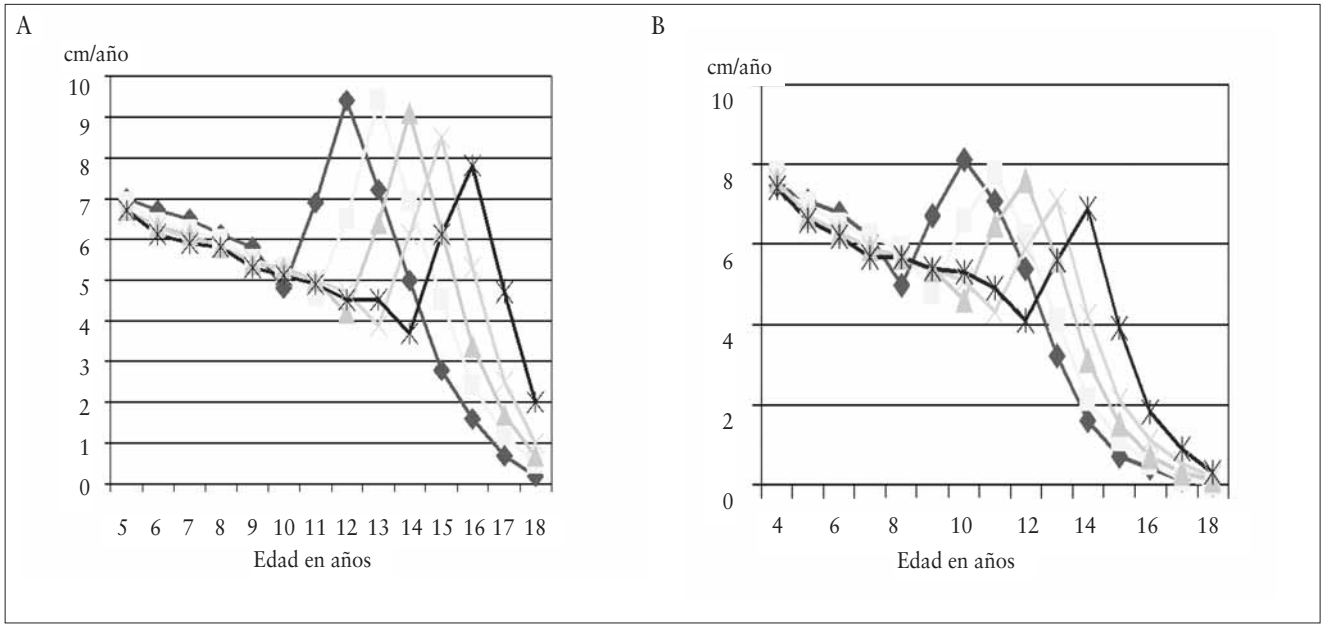


FIGURA 1. Estudio longitudinal. Velocidad de crecimiento (media en cm/año) de cada grupo madurador puberal: muy temprano (MMT), temprano (MT), intermedio (MI), tardío (MMT) y muy tardío (MMT). A) Varones; B) Mujeres.

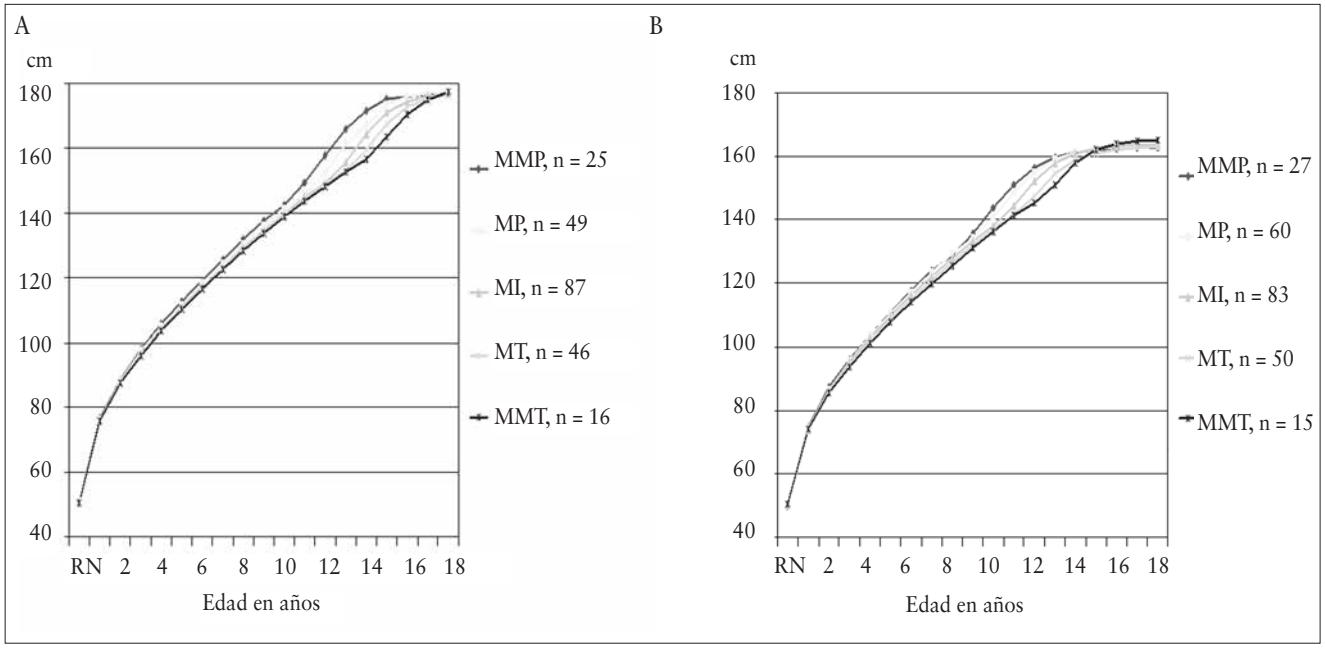


FIGURA 2. Estudio longitudinal. Talla (media en cm) desde el nacimiento a talla adulta de cada grupo madurador puberal: muy temprano (MMT), temprano (MT), intermedio (MI), tardío (MMT) y muy tardío (MMT). A) Varones; B) Mujeres.

sal[7]. Sin embargo, a pesar de estas diferencias en el patrón de crecimiento puberal, la talla adulta fue similar y adecuada a su talla genética en los cinco grupos maduradores (Tablas 2A y 2B). Estos datos concuerdan con los comunicados anteriormente en otros estudios longitudinales[16-19], y con los previamente reportados por nosotros en estudios transversales (Tabla 1)[7].

Asimismo, muestran que cada grupo madurador tiene su propio patrón de crecimiento puberal, patrón que difiere del que presentan los otros grupos (Figs. 1 y 2), y sugie-

TABLA 2A. Varones. Número de sujetos, edad al iniciar el brote de crecimiento puberal, altura al iniciar el brote de crecimiento puberal, pico de crecimiento puberal, crecimiento puberal total, talla adulta y edad al alcanzar la talla adulta para cada grupo madurador. Valores expresados como media ± DE

Grupo madurador	Número de sujetos	Edad al inicio del brote de crecimiento puberal (años)	Altura al inicio del brote de crecimiento puberal (cm)[a]	Crecimiento puberal total (cm)[c]	Talla adulta (cm)[d]	Edad al alcanzar la talla adulta (años)[e]
1. Muy precoz	25	10 a 11	142,5 ± 5,2	34,4 ± 2,8	176,9 ± 5,1	16,2 ± 0,6
2. Precoz	49	11 a 12	145,8 ± 5,0	31,8 ± 3,3	177,6 ± 5,9	16,7 ± 0,5
3. Intermedio	87	12 a 13	149,1 ± 6,5	27,7 ± 2,8	176,8 ± 6,9	17,1 ± 0,4
4. Tardío	46	13 a 14	152,9 ± 4,9	23,5 ± 3,5	176,4 ± 5,9	17,9 ± 0,4
5. Muy tardío	16	14 a 15	156,5 ± 6,9	20,9 ± 3,4	177,4 ± 7,3	18,6 ± 0,5
6. Todos grupos	223	10 a 15	149,8 ± 6,8	27,2 ± 5,0	177,0 ± 6,3	17,2 ± 0,7

a: p < 0,01 todos grupos entre ellos, excepto 4 contra 5 y 3 contra 6: NS. b: NS. c: p < 0,0001 todos grupos entre ellos, excepto 4 contra 5 y 3 contra 6: NS. d: NS. e: p < 0,01: 1 contra 3; 1 contra 4; 1 contra 5; 1 contra 6; 2 contra 3; 2 contra 4; 2 contra 5; 2 contra 6; 3 contra 5. e: p=0,02: 3 contra 4 y 4 contra 5.

TABLA 2B. Mujeres. Número de sujetos, edad al iniciar el brote de crecimiento puberal, altura al iniciar el brote de crecimiento puberal, pico de crecimiento puberal, crecimiento puberal total, talla adulta y edad al alcanzar la talla adulta para cada grupo madurador. Valores expresados como media ± DE

Grupo madurador	Número de sujetos	Edad al inicio del brote de crecimiento puberal (años)	Altura al inicio del brote de crecimiento puberal (cm)[a]	Crecimiento puberal total (cm)[c]	Talla adulta (cm)[d]	Edad al alcanzar la talla adulta (años)[e]
1. Muy temprano	27	8 a 9	128,8 ± 3,5	33,8 ± 3,7	162,6 ± 3,8	14,9 ± 0,7
2. Temprano	60	9 a 10	134,0 ± 4,7	28,9 ± 2,9	162,9 ± 5,3	15,6 ± 0,7
3. Intermedio	83	10 a 11	137,9 ± 6,0	25,7 ± 3,6	163,6 ± 6,1	15,9 ± 0,7
4. Tardío	50	11 a 12	141,5 ± 4,1	21,3 ± 2,9	162,8 ± 4,8	16,8 ± 0,6
5. Muy tardío	15	12 a 13	145,3 ± 5,7	19,7 ± 4,1	165,0 ± 6,1	17,2 ± 0,4
6. Todos los grupos	235	8 a 13	138,0 ± 6,6	25,2 ± 5,2	163,2 ± 5,4	16,0 ± 0,9

a: p < 0,01 todos los grupos entre ellos, excepto 4 contra 5 y 3 contra 6: NS. b: NS. c: p < 0,0001 todos los grupos entre ellos, excepto 4 contra 5 y 3 contra 6: NS. d: NS. e: p < 0,01 1 contra 2; 1 contra 3; 1 contra 4; 1 contra 5; 2 contra 4; 2 contra 5; 3 contra 5.

ren que, en los estudios clínicos, la evaluación del crecimiento puberal debe realizarse utilizando los patrones propios de cada grupo madurador, en lugar de utilizar uno único basado en los datos de los cinco grupos tomados de forma conjunta, tal como ocurre corrientemente.

El brote de crecimiento puberal se inicia en los varones con un volumen testicular de 4-6 cc y en la niñas unos seis meses antes de la aparición del estadio II de Tanner de desarrollo mamario. El pico máximo de crecimiento puberal ocurre entre los estadios II y III de Tanner en las mujeres y entre los estadios III y IV en los varones. De la ganancia total de talla aproximadamente el 50% se obtiene durante el primer año y medio del desarrollo puberal y el resto durante los años siguientes. La aparición de la menarquia ocurre tardíamente para un estadio III- IV de Tanner a una edad de 12,6 +/- 0,95 años. Desde la aparición de la menarquia hasta la talla adulta la ganancia de talla puede variar entre 3 y 9 cm.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hernández M. El patrón de crecimiento humano: factores que regulan el crecimiento. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez-Hierro F, editores. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Barcelona: Doyma 2000; p. 63-81.
2. Ballabriga A, Carrascosa A. Crecimiento y nutrición. Retraso de crecimiento de origen nutricional. En: Ballabriga A, Carrascosa A, editores. Nutrición en la infancia y adolescencia (2ª edición). Madrid: Ergón 2006; p. 891-918.
3. Carrascosa A, Ferrández A, Yeste D, García-Dihinx J, Romo A, Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimien-

to 2008: I.- Valores de peso y longitud en 9.362 (4.884 varones, 4.478 niñas) recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. An Pediatr (Barc), 2008; 68: 544-51.

4. Delgado P, Melchor JC, Rodríguez-Alarcón J, Linares A, Fernández-Llebrez L, Barbazán MJ, et al. Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya). I. Peso. An Esp Ped 1996; 44: 50-4.
5. Delgado P, Melchor JC, Rodríguez-Alarcón J, Linares A, Fernández-Llebrez L, Barbazán MJ, et al. Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya). II. Longitud, perímetro e índice ponderal. An Esp Ped 1996; 44: 55-9.
6. Alonso T. Valoración neonatal del crecimiento fetal. Madrid: Artegraf; 2002; 1-176.
7. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Rueda C, et al. y Grupo Colaborador Española. Estudio transversal español de crecimiento 2008: II.- Valores de talla, peso e índice de masa corporal (IMC) en 32.064 sujetos (16.607 varones y 15.457 mujeres) desde el nacimiento a talla adulta. An Pediatr (Barc), 2008; 68: 552-69.
8. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Gussinyé M. Aceleración secular del crecimiento. Valores de peso, talla e índice de masa corporal en niños, adolescentes y adultos jóvenes de la población de Barcelona. Med Clin (Barc) 2004; 123: 445-51.
9. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, et al. Curvas y Tablas de Crecimiento. Estudios longitudinal y transversal. Fundación Faustino Orbegozo. Bilbao 2004. ISBN: 84-607-9967-0.
10. López-Siguero JP, Fernández García JM, de Luna Castillo JD. Estudio transversal de talla y peso de la población de Andalucía desde los 3 años a la edad adulta. BMC ENDROC DISOR 2008. 8:suppl 1: S1.
11. Ferrández A, Baguer L, Labarta Jl, Labena C, Mayayo E, Puga B, et al. Estudio longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento hasta la edad adulta. Datos antropométricos, puberales, radiológicos e intelectuales. Fundación Andrea Prader, ISBN 609-3217-6, Zaragoza 2005.
12. De la Puente M, Canela J, Álvarez J, Salleras L, Vicens-Calvet E. Cross-sectional growth study of the child and adolescent population of Catalonia (Spain). An Human Biology 1997; 24: 435-52.
13. Hernández M, Sánchez E, Sobradillo B. Curvas y tablas de crecimiento. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F editores. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia 2º edición. Barcelona: Ediciones Doyma 2000; p 1441-99.
14. Casado de Frías E. Tendencia secular del crecimiento. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 1999;CXVI: 83-96.
15. Carrascosa A. Obesidad durante la infancia y adolescencia. Una pandemia que reclama nuestra atención (Editorial). Med Clin (Bar) 2006;126: 693-4.
16. Ferrández A, Baguer L, Labarta Jl, Labena C, Mayayo E, Puga B, et al. Longitudinal study of normal Spanish children from birth to adulthood (anthoprometric, pubertal, radiological and intellectual data. Pediatr Endocr Rev 2005; 2: 423-642.
17. Carrascosa A, Audí L, Bosch-Castañé J, Gussinyé M, Yeste D, Albisu M, et al. La talla adulta en ambos sexos no está influenciada por la edad de inicio del brote de crecimiento puberal. Datos de un estudio longitudinal de crecimiento en la población de Barcelona. Med Clin (Barc) 2008; 130: 645-9.
18. Vizmanos B, Martí-Henneberg C, Clivillé R, Moreno A, Fernández-Ballart J. Age of pubertal onset affects the intensity and duration of pubertal growth peak but not final height. A, J Hum Biol 2001; 13: 409-16.
19. Martí-Henneberg C, Vizmanos B 1997 The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. J Pediatr 131: 618-21.

Alimentación del prematuro: requerimientos nutricionales

E. Doménech Martínez

Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Canarias. Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna. Tenerife

Mi relación con el Prof. Ballabriga fue cambiante con el paso del tiempo, si bien siempre hubo un hilo conductor que fue mi admiración por un pediatra que era un referente para toda la pediatría española y el que sin lugar a dudas ha sido el pediatra español con mas reconocimiento internacional.

Mis primeros contactos fueron durante la celebración de la II Reunión de Trabajo de la Sección de Medicina Perinatal en 1975, dónde presentaba como residente de Pediatría una de mis primeras comunicaciones a reuniones nacionales y "sufrí" sus acertadas críticas. Poco después con motivo de poner en marcha una técnica para la cuantificación de los mucopolisacáridos me desplacé al Hospital Vall d´Hebrón, donde se interesó por mis investigaciones y me animó a proseguir por el camino de la pediatría científica.

Dado el interés común por la neonatología coincidimos en muchas ocasiones y ello llevó a estrechar lazos, siendo dos de los hechos más relevantes para mí el formar parte del Comité de Nutrición Infantil de la AEP mientras fue su presidente y, finalmente, mi designación como moderador de los XXVI y XXVII Nestlé Infant Nutrition Workshop, que fueron los dos últimas ediciones dirigidas por el Prof. Ballabriga, lo que para mi fue una gran satisfacción por la confianza mostrada hacia mí y porque tuve la posibilidad de profundizar en el conocimiento de su vertiente mas humana.

Todo ello hace que en mi memoria permanezca viva la figura de Ángel Ballabriga y siga siendo un ejemplo a seguir.

RESUMEN

Los aportes nutricionales para corregir la restricción del crecimiento de los RNPT y alcanzar la apropiada ganancia del peso, serían casi dos veces las de los RN a término. Sin embargo, las estrategias nutricionales deben estar equilibradas con las preocupaciones sobre el que la nutrición agresiva puede ocasionar intolerancia digestiva o enterocolitis necrotizante, y que ese exceso de algunos nutrientes puede tener efectos tóxicos. La nutrición parenteral va a ser necesaria para el gran prematuro, cuya inmadurez o condición médica desaconseja la alimentación enteral completa.

Palabras clave: Prematuridad; Alimentación; Requerimientos nutricionales.

ABSTRACT

The nutritional contributions to correct growth restriction in post-term newborn (PTNB) and to reach the appropriate weight gain would be twice that of the full-term NB. However, the nutritional strategies should be balanced with the concerns that aggressive nutrition could lead to digestive intolerance or necrotizing enterocolitis and that this excess of some nutrient may have toxic effects. Parenteral nutrition will be necessary for the large premature, whose immaturity or medical condition recommends against complete enteral feeding.

Key words: Prematurity; Feeding; Nutritional requirements.

INTRODUCCIÓN

La historia de las prácticas de alimentación neonatal está llena de errores por basarse a veces en opiniones sin fundamento, como la bondad del ayuno total y la sed para los recién nacidos pretérmino (RNPT), el escaso valor de la leche materna y que el retraso en la alimentación enteral reducía la incidencia de enterocolitis necrotizante (ENN)[1]. Otros errores consistieron en la adición de una cantidad excesiva de ácidos grasos poliinsaturados a la fórmula infantil (lo que provocó hemolisis por deficiencia en vitamina E), dietas excesivamente hiperproteicas (que causaban acidosis

Correspondencia: E. Doménech Martínez. Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Canarias. Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna. Tenerife
Recibido: Abril 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(3):190-201

y disminuyeron el cociente intelectual) e ingestión excesiva de líquidos (incrementa la incidencia de displasia broncopulmonar y ENN).

Los RNPT nacidos al comienzo del tercer trimestre del embarazo, a menudo presentan una restricción del crecimiento, debido a la disminución de la acrección intrauterina de nutrientes. La condiciones médicas de los prematuros, tales como hipotensión, hipoxia, displasia broncopulmonar (DBP), infección y cirugía, incrementan sus requerimientos energéticos metabólicos y, por tanto, sus necesidades de nutrientes. Además, dificultan su adecuado crecimiento la inmadurez fisiológica del tracto gastrointestinal (disminución de la motilidad intestinal y de la actividad enzimática), y tratamientos como los corticoides[2].

Por otra parte, se ha observado que, siguiendo las recomendaciones nutricionales existentes se produce un escaso crecimiento inicial de los RNPT, expresión de la pérdida de peso esperada tras el nacimiento y de una desnutrición debida a un insuficiente aporte energético y de nutrientes, en un paciente frecuentemente enfermo y con ventilación mecánica, ocasionando, en muchas ocasiones, una malnutrición postnatal[3,4,5]. De forma que el 90% de los RNPT no alcanzan a las 36 semanas de edad posmenstrual (EPM) el crecimiento que hubieran tenido intrauterinamente[6] y el 40% no han alcanzado el percentil 50 a los 18-22 meses de edad[7].

Los aportes nutricionales para corregir la restricción del crecimiento de los RNPT y alcanzar la apropiada ganancia del peso, serían casi dos veces las de los RN a término. Sin embargo, las estrategias nutricionales deben estar equilibradas con las preocupaciones sobre el que la nutrición agresiva puede ocasionar intolerancia digestiva o enterocolitis necrotizante, y que ese exceso de algunos nutrientes puede tener efectos tóxicos[2,8]. La nutrición parenteral va a ser necesaria para el gran prematuro, cuya inmadurez o condición médica desaconseja la alimentación enteral completa (Tabla 1).

Aproximadamente el 5-12% de los RNPT de muy bajo peso desarrollarán ENN durante su hospitalización, mientras que el 15-38% desarrollarán sepsis nosocomial[9]. En el grupo de RNPT menores de 1.000 g, hasta el 65% tendrán, al menos, un episodio de de sepsis durante su hospitalización, mientras que la ENN tiene una incidencia del 14%[9]. Aunque el riesgo de ENN y de sepsis no son directamente comparables, ambos se asocian con resultados adversos del desarrollo neurológico, defectos visuales, menor crecimiento del perímetro craneal y menores puntuaciones en la escala Bayley[10-12].

Según la Academia Americana de Pediatría (AAP) la alimentación enteral de los prematuros puede realizarse con leche materna o con fórmulas para pretérminos (FPT), aunque pasados 14 días o cuando el volumen de leche maternos ingerido es de 100 ml/kg/día deben utilizarse fortificantes de la leche materna para cubrir los requerimientos nutricionales de los prematuros[13,14].

Una revisión sistemática de los estudios concluye que, la introducción temprana (primeros cuatro días de vida) de la alimentación enteral acorta el tiempo para llegar a la alimentación enteral completa, así como el de la hospitalización, sin incrementar la tasa de ENN[15,16]. Tampoco parece influir sobre la incidencia de la ENN el que los avances en las cantidades de leche sean de 20, 30 o incluso 35 ml/kg/d[17], aunque algún trabajo ha referido una menor incidencia de ENN cuando se mantiene la alimentación enteral mínima hasta los 10 días de vida[18]. Respecto a la tasa de avance con la alimentación enteral se ha señalado que con la estandarización de un protocolo para la alimentación se pueden disminuir los riesgos de la ENN[19]. En otros trabajos[20,21] el comienzo de la alimentación enteral en los recién nacidos de muy bajo peso a la edad de 1-2 días en lugar de a los 5-8 días, estuvo asociada con una reducción de la incidencia de sepsis en un 50%, sin un cambio en la incidencia de la enterocolitis necrotizante (ENN), reduciéndose también los días de hospitalización (52 *versus* 80 días) y el número de días con alimentación parenteral (8 *versus* 21 días).

Los RNPT tienen incrementada la permeabilidad intestinal, lo cual puede conducir a translocación bacteriana a órganos sistémicos y tejidos, lo que, en combinación con la inmadurez de la inmunidad, incrementa el riesgo de sepsis. La microflora intestinal de los recién nacidos alimentados con leche materna está dominada por las bifidobacterias y lactobacilos, pero su colonización está retrasada en los RNPT y el número de bacterias potencialmente patógenas está elevado. Muchos RNPT reciben profilácticamente antibióticos al nacer, lo que puede retrasar la colonización intestinal por las bacterias benéficas[8,22].

Conviene también perfilar la definición de intolerancia digestiva, diferenciando los signos de inmadurez intestinal de los RNPT (disminución de la motilidad intestinal y de la secreción enzimática) de los propios de la ENN. Por otra parte, para la prevención de la intolerancia digestiva y de la ENN del RNPT se han demostrado útiles algunas estrategias, como la administración antenatal de corticoides, la alimentación con leche materna, la alimentación enteral mínima precoz, la utilización de leche templada, menor contenido en lactosa de las fórmulas y proteínas parcialmente hidrolizadas, nutrición nasogástrica continua, decúbito lateral derecho, procinéticos (cisapride, eritromicina), evitar ciertas medicaciones y aditivos (teofilina, colirios midriáticos, analgésicos opiodes, indometacina, espesantes lácteos) y evitar el padecimiento de persistencia del *ductus arterioso* (PDA) y/o sepsis. La utilización de fototerapia se acompaña frecuentemente de íleo (por fotorrelajación de la musculatura intestinal) en el RNPT y puede interpretarse como ENN[23].

TABLA 1. Esquema para la alimentación parenteral y enteral del recién nacido de muy bajo peso

Día	1	2	3	4^	5^	6^	7^	8-10^	Máximo
Aminoácidos g/kg/d	1,5	1,8	2	2,5-2,3	2,75-2,3	3-2	1,8-1,5	1.5- 1	4
Glucosa g/kg/d	7,5	8,8	10	12,5-11,3	13,75-11,3	15 -10	8,8-7,5	7,5- 5	20
Lípidos (20%) g/kg/d***	1	1,8	2	2,5- 2,3	2,75-2,3	3-2	1,8-1,5	1,5-1	3,6
Kcal/kg/d	49	60	68	85-77	94,3-77	102-68	60-49	49-34	120
Liquídos	60	70	80	100- 90	110-90	120-80	70-60	60-40	150
Ca (mg/kg/d)	40	40	60	75-70	80-70	80-60	40	20-40	120
P (mg/kg/d)****	-	30,2	46,5	53-50	60-50	60-46,5	30,2	-	90
Mg (mg/kg/d)	4,5?	4,5	5	5	6-5	9-5	4,5	-	10
Vitaminas*									
Oligoelementos Pediatrique® (ml/kg)	-	1	1	1	1	1	1	-	1
Oligo Zn ml/kg/d**	-	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	-	0,2

Infusión parenteral preparada con: 3 g, proteínas; 3 g, grasas; 15 g, glucosa; 102 kcal en 120 ml/kg/d (12,5% glucosa)

: vitaminas según preparación utilizada (Infuvite 2 ml/kg/d de una mezcla de 1,5 ml del vial 1 y 0,5 ml del vial 2).: Se inicia 2º día de NP. ***: si se administran lípidos se debe suplementar con carnitina 1,2 mg/100 kcal. ****: fosfato monopotásico: 1 ml = 46,5 mg de fósforo y 1 mEq de potasio. ? Se añade Mg si existe hipocalcemia. Na: se añade 2-mEq/kg después de que se inicie la diuresis o cuando la pérdida de peso es del 6%, hasta alcanzar 3-4 mEq/kg. K: se añade a partir del 2ª día, una vez la diuresis se inicia, 2-3 mEq/kg/d. Infundir en Y, con el conector cercano a la cánula i.v., dos mezclas: una con aminoácidos, glucosa, electrolitos, minerales y oligoelementos, la otra con los lípidos y las soluciones de vitaminas lípido e hidrosolubles. ^: dependiendo de la alimentación enteral*

Alimentación oral

Día	1	2	3	4	5	6	7	8-10
Leche ml/kg/d	4	8	16	24-32	24-40	16-64	80-96	96-120•
(ml/kg/h)	(1//6)	(1//3)	(2//3)	(3-4//3)	(3-5//3)	(2-8//3)	(10-12//3)	(12-15//3)
Proteínas enterales g/kg/d	-	-	0,25	0,375-0,5	0,375-0,625	0,25-1	1,25-1,5	1,5-1,875
kcal enterales/kg/d	3	5	11	16,5-22	16,5-27,5	11-44	55-66	66-82,5

•*LM iniciar suplemento con Enfamil®, 4 sobres (1 sobre=0,71 g) en 100 ml, a partir del 8º día (Ca 180 mg)*

Alimentación combinada (enteral y parenteral)

Día	1	2	3	4	5	6	7	8-10
Líquidos totales	68	82	106	116-124	136-132	138-146	152-158	158-162
Total calorías	54	65	78	101,5-99	110,8-104,5	113,5-112	115	115-116,5

La supervivencia de los recién nacidos (RN) prematuros ha mejorado notablemente durante las últimas décadas como consecuencia de los avances experimentados en la asistencia perinatal. Estos cambios han promovido el interés respecto a los efectos a corto y largo plazo de los cuidados nutricionales.

Existen numerosas publicaciones que demuestran que las alteraciones del medio hormonal y metabólico durante la vida fetal y en el período postnatal precoz, como la desnutrición intrauterina, pueden dar lugar a adaptaciones que, si bien beneficiosas a corto plazo, pueden aumentar el riesgo de morbilidad y mortalidad posteriores por enfermedades cardiovasculares, resistencia a la insulina o diabetes mellitus[24,25], por afectarse la "programación" al existir un insulto en un período crítico del desarrollo[26].

En la actualidad se desconoce si la recuperación rápida del crecimiento de los RNPT es buena o mala a largo plazo, pero existen indicios de que la recuperación del ritmo de crecimiento puede hacer que mejore el desarrollo del gran prematuro.

Algunos estudios han señalado que, una mas rápida ganancia ponderal inicial puede estar relacionada con un mayor riesgo de presentar resistencia a la insulina en la adolescencia y edad adulta[25,27]. Curiosamente el incremento de la

adiposidad tiene que ver con ambos extremos de los pesos al nacer. Mayor obesidad periférica en los niños que fueron grandes para la edad gestacional que en los que fueron adecuados y mayor obesidad central en niños que fueron pequeños para la edad gestacional que en los de peso normal.

Otros estudios proponen que se debe evitar el retraso de crecimiento postnatal, el cual influencia el crecimiento y el neurodesarrollo a los 2 años de edad[28-31], y para ello se ha propuesto la nutrición "agresiva" de los RNPT[28], de la que puede ser una muestra la tabla 1.

En la mayor parte de Europa, los RN prematuros tienden a ser dados de alta mas precozmente, por razones económicas y de otro tipo, con pesos al alta muy por debajo de los pesos medios de los RN a término sanos. La pregunta que ha surgido es si dichos prematuros deberían recibir regímenes nutricionales especiales o nuevas fórmulas especiales[13].

Se debe ser cauto a la hora de hacer recomendaciones nutricionales para los prematuros, y estas deberían estar basadas en estudios aleatorizados y con seguimiento a largo plazo de las modificaciones nutritivas que se introduzcan, pero desgraciadamente estas condiciones se dan en muy pocos estudios.

REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

En general, la nutrición óptima para el neonato se ha definido como la que da lugar a un normal crecimiento y desarrollo sin exceder las capacidades metabólicas y excretoras del RN[32].

Decidir ¿qué es lo mejor para el prematuro? es difícil y la cuestión principal es ¿debe el RN de bajo peso imitar el crecimiento del feto en el útero, así como el desarrollo químico del feto (en términos de composición del cuerpo y de las concentraciones en plasma de algunos nutrientes) –feto de referencia–, o debe ser más parecido al niño normal amamantado durante los primeros meses de vida postnatal?. La curva de crecimiento intrauterino se ha aceptado como un objetivo nutricional razonable y como un estándar del crecimiento postnatal en el RN de muy bajo peso al nacer[2,13] y los aportes nutricionales deben permitir una acrección de nutrientes similar a la intrauterina[33-35], pero no todos están de acuerdo sobre este objetivo[36,37].

Los requerimientos nutricionales por vía enteral y parenteral son distintos, y para determinar la apropiada ingesta enteral para cada nutriente se debe hacer una aproximación multifactorial que tome en consideración la acrección intrauterina, la estimación diaria de pérdidas (heces, orina, piel etc.), su biodisponibilidad (retención neta), interacción con otros nutrientes[38], así como las condiciones clínicas que pueden afectar su absorción.

En la tabla 2 se recogen *recomendaciones nutricionales para el RNPT,* existiendo diversas propuestas al respecto[32,37-41].

TABLA 2. Requerimientos nutritivos del prematuro[2,32,37-39]

Componente (unidad)	Vía parenteral, unidad/kg	Ingesta enteral, unidad/kg
Agua (ml)	135-150	150-195
Energía (kcal)	80-100	110-130
Proteínas (g)	3,0-3,5	3,5-4,4
Grasas (g)	1-4	5-7
Carbohidratos (g)	16	12-14
Electrolitos, minerales y elementos traza		
Sodio (mEq)	2-4	2-8
Potasio (mEq)	2-3	2-3
Cloruro (mEq)	2-3	2-3
Calcio (mg)	80-120	200-220
Fósforo (mg)	60-90	100-110
Magnesio (mg)	9-10	7-10
Zinc (µg)	350-450	1.000-2.000
Cobre (µg)	65	65-300
Cromo (µg)	0,4	0,1-0,4
Manganeso (µg)	10	7,5
Vitaminas		
Vitamina A (IU)	500	700-1.500
Vitamina D (IU)	160	400*
Vitamina E (IU)	2,8	6-12
Vitamina K• (µg)	80	8-10
Acido fólico (µg)	56	25-50
Niacina (mg)	16,8	3,6-4,8
Piridoxina (µg)	180	150-210
Riboflavina (µg)	150	250-360
Tiamina (µg)	350	180-240
Vitamina B_{12} (µg)	0,3	0,1-0,5
Vitamina C (mg)	15-25	18-24

**Ingesta no ajustada por peso. •No incluye el 0,5-1,0 mg de vitamina K administrada al nac*er.

REQUERIMIENTOS HÍDRICOS

En los RNs < 1.000 g las pérdidas de agua por la piel son extremadamente altas a causa de que todavía no está completamente desarrollada la barrera dérmica que bloquea la evaporación transcutánea. La administración de líquidos durante los primeros días debe permitir la transición de los líquidos corporales desde el estado fetal al neonatal, con una tendencia a la reducción del agua corporal total, disminuyendo el espacio extracelular e incrementando el intracelular.

Una revisión Cochrane de cuatro estudios clínicos randomizados[41], con diferentes niveles de ingesta de líquidos durante la primera semana de vida concluyó que la prescripción mas prudente de ingesta de agua para los prematuros debería ser una cuidadosa restricción de agua cubriendo las necesidades fisiológicas sin permitir una significativa deshidratación. Podría esperarse que con esta práctica disminuya el riesgo de *ductus arterioso* persistente y de ente-

rocolitis necrotizante, y quizás el riesgo global de muerte, sin incrementar significativamente el riesgo de consecuencias adversas.

Recientemente otros autores[42] también encontraron una disminución significativa de la displasia broncopulmonar en prematuros con menor ingesta de líquidos (primeros 10 días) y mayor pérdida de peso (días 6-9).

Las necesidades basales de líquidos para el primer día son de ~ 80 ml/kg/d (60 ml/kg si esta en incubadora con aire humidificado), lo que es calculado de la siguiente forma: 60 ml/kg de pérdidas insensibles de agua (40 ml/kg en aire humidificado), mas 40 ml/kg/día de pérdidas renales, menos 20 ml/kg para el deseado balance negativo de líquidos.

Incluso cuando se recomienda utilizar una nutrición agresiva en RNs < 1.000 g, se recomienda un aporte de líquidos inicial de 60-70 ml/kg/día, incrementándose paulatinamente hasta alcanzar los 160-180 ml/kg/día.

Las recomendaciones hídricas enterales para RN a término son de 150 ml/100 kcal de energía consumida, basándose en la ratio agua: energía de la leche humana. Los requerimientos de líquidos para los pretérminos es más variable: 104-173 ml/100 kcal o 135-220 ml/kg/d.

REQUERIMIENTOS ENERGÉTICOS

Los requerimientos energéticos del prematuro dependen de la edad gestacional y peso, ambiente térmico, tipo de alimentación y su composición[2]. El requerimiento calórico adecuado para alcanzar un óptimo crecimiento esta basado en su gasto energético basal y los requerimientos para actividad, pérdidas, condiciones médicas crónicas y velocidad de crecimiento[44,45]. Entre los 8 y los 63 días de edad postnatal, el gasto energético basal varía de 49 a 60 kcal/kg/día[44].

Para promover una eficiente utilización de las proteínas se precisa un aporte de energía no proteica de 24-32 kcal/g de proteína o 150-200 kcal/g nitrógeno.

Aportes energéticos parenterales de 80 kcal/kg/día permiten una retención nitrogenada eficiente, a niveles aproximados a los de la retención nitrogenada intrauterina, cuando se suministran con una ingesta adecuada de proteínas (2,7-3,5 g/kg/d), pero teniendo en cuenta la existencia de un coeficiente de variación del 15%, la recomendación como aporte energético promedio es de 90-110 kcal/kg/día para los RN prematuros con nutrición parenteral total.

Con la alimentación enteral se cree que las necesidades son mayores (110-130 kcal/kg/día) al tener un índice de crecimiento más rápido y mayores pérdidas de energía, sin exceder las 150 kcal/kg/d, que pueden llegar a precisar los neonatos con displasia broncopulmonar[45]. La densidad calórica de las fórmulas debe ser de 65 a 85 kcal/100 ml.

REQUERIMIENTOS PROTEÍNICOS

La cantidad y la calidad de la ingesta de proteínas, influye en el metabolismo y en el ritmo de crecimiento de los neonatos. La proporción seroproteínas/caseína es mayor en la leche humana (70/30) y fórmulas para pretérminos (60/40) con respecto a la leche bovina (18/82). La mayor proporción en seroproteínas facilita el vaciamiento gástrico[46] haciéndola más digerible [47], y hace innecesario el uso de fórmulas elementales. Otras proteínas específicas de las seroproteínas humanas son lactoferrina, lisozima e IgA secretoria, que son resistentes a la hidrolisis en el tracto gastrointestinal y pueden jugar un papel en la defensa inmunitaria[48,49].

Los RNPT alimentados con leche materna tenían concentraciones más bajas de metionina, fenilalanina y tirosina[2,50], en comparación con los alimentados con fórmulas; los niveles altos de estos aminoácidos pueden interferir con el desarrollo cerebral. Además, la leche materna y las fórmulas para pretérminos contienen cisteína y taurina, dos aminoácidos que son deficientes en los RNPT[51,52]. La cisteína se necesita para la síntesis de la glutationina antioxidante y la taurina se precisa para la conjugación biliar y el desarrollo cerebral (5-12 mg/100 kcal), pero existen controversias respecto a la cisteína[53].

También parece tener ventajas la adición de arginina y del aminoácido *glutamina* que tiene importantes influencias sobre el metabolismo y función de los enterocitos y las células del sistema linfático, siendo probable que contribuya a las defensas immunológicas del huésped y a la función de la barrera mucosa durante las infecciones gastrointestinales, si bien no existe evidencia suficiente, por ahora, que aconsejen su uso rutinario[54,55].

Aunque el contenido proteico de la leche materna de RNs prematuros es inicialmente de 3,24 g/dl, esta cifra declina sobre las 2 a 4 semanas hasta un nivel de 1,8 g/dl[56-58]. La fortificación de la leche hasta alcanzar una ingesta proteica de 3 a 3,5 g/kg/d, mejora la tasa de ganancia de peso y los indicadores nutricionales de proteínas, tales como el nitrógeno ureico, la prealbúmina y la proteína transportadora del retinol[59-62]. Los fortificantes de la leche materna que se usan para suplementar la leche materna contienen proteínas liofilizadas que pueden proceder de leche humana o bovina.

Ambas fuentes tienen similares efectos sobre el crecimiento; sin embargo, la fuente proteica puede afectar los niveles plasmáticos de los aminoácidos, de forma que las concentraciones de cisteína, taurina y prolina, son mayores cuando se utilizan proteínas liofilizadas de origen humano[63]. Por el contrario, la mezcla de leche humana con fórmula para RN a término no cubre las necesidades de los prematuros[64].

La administración precoz de proteínas por vía parenteral (sobre todo aminoácidos como la arginina y la leucina)

disminuye la frecuencia y la gravedad de la hiperglucemia neonatal, al estimular la secreción endógena de insulina y favorecer el crecimiento al estimular los *Insulin-Growth Factors*.

Un metaanálisis en RN < 2.500 g, comparando una ingesta de proteínas ≥ 3 g/kg/d (pero < 4 g/kg/d) con una menor ingesta proteica < 3 g/kg/d, en cinco estudios randomizados[65], demostró que los niños con mayor ingesta proteica tenían una mejor ganancia de peso y retención de nitrógeno sugiriendo que, el incremento de peso fue debido a una ganancia en masa magra corporal, sin existir diferencias en los niveles plasmáticos de fenilalanina.

Basándose en estudios de acrección fetal y de balances nitrogenados se recomiendan 3-3,5 g de proteínas/100 kcal, si bien los partidarios de una nutrición agresiva recomiendan llegar a 3,8-4 g/100 kcal/día para los RNs < 1.000 g, vigilando, sobre todo, que no aparezca acidosis, pero con las evidencias existentes en la literatura parece que no es recomendable aportar > 4 g/kg/d[65,66]. Los requerimientos mínimos de proteínas deben ser de 2,6-2,8 g/kg/día para los alimentados con leche materna y de 3 g/kg/día con fórmula. La proporción de seroproteínas/caseína en la fórmula debe ser de, al menos, 60/40.

Aunque existen controversias respecto al límite superior de la ingesta proteica, hay suficientes evidencias para considerar como beneficioso y seguro un aporte de proteínas/energía de 3,2 a 3,3 g/100 kcal[67].

REQUERIMIENTOS DE GRASAS

Las proteínas se han asociado al crecimiento físico. Sin embargo, la especie humana destaca por el grado de desarrollo cerebral. El cerebro se desarrolla precozmente y su desarrollo y función dependen en gran parte de los lípidos y energía.

Los lípidos de la leche humana están particularmente adaptados para el prematuro, debido a la compleja organización de los glóbulos grasos, el modelo de ácidos grasos y la presencia de sales biliares estimuladoras de la lipasa[68-69]. Estos factores promueven la digestión y absorción de los lípidos. Se ha observado que la excreción fecal de lípidos fue menor en prematuros alimentados con una mezcla de leche materna fresca y fórmula en comparación con los alimentados exclusivamente con una fórmula (5 *versus* 12%)[70].

Los ácidos grasos de cadena muy larga (LC-PUFA, de 20 a 22 carbonos de longitud), ácidos araquidónico (AA C20:4, n6) y docosahexanoico (DHA C22:6, n3), se derivan de los ácidos linoleico (LA C18:2, n6) y alfa-linolénico (ALNA C18:3, n3). Estos LC-PUFA son componentes de los fosfolípidos que se encuentran en el cerebro, retina y membranas de los eritrocitos[71,72], y están presentes en la leche humana, pero no en la leche bovina.

Se precisa que se suministre una cantidad adecuada de ácidos grasos esenciales (sin superar el 20% del aporte graso). El origen de los ácidos grasos de la leche materna (LM) es un 30% de la dieta, un 60% del tejido adiposo y 10-15% procede de la síntesis endógena en la glándula mamaria. El contenido en ácidos grasos esenciales de la leche humana respecto al total de ácidos grasos corresponde a los ácidos linoleico (15%), linolénico (4,5%) y docosahexanoico (0,36%).

Sigue habiendo controversias sobre si las fórmulas para RN a término deben contener LC-PUFA, pero existen datos que sugieren el beneficio de los LC-PUFA para suplementar las FPT[73-76], al proporcionar a los RNPT una mayor agudeza visual, desarrollo motor y comprensión del vocabulario. Todavía no está claro si existirán beneficios clínicos a largo plazo con dicha suplementación.

El contenido lipídico de la leche humana difiere en diferentes mujeres, y varía con la dieta materna y la duración de la lactancia (se eleva ligeramente cuando la lactancia continúa), hora del día y la fase de la expresión láctea (se incrementa al final de la tetada)[77-79]. Estas variaciones dan lugar a diferencias en el contenido lipídico de 2,2 a 4,7 g/dl, y contribuyen a diferencias en el aporte energético[80]. Si existe disponible leche en exceso, se recomienda usar leche materna del final de la tetada para fortificar la leche humana cuando la ganancia de peso de los prematuros es < 15 g/kg/d.

Debido a que la leche materna no está homogenizada[2,81], los lípidos se pueden separar y adherirse a los tubos de alimentación[82]. La liberación de los lípidos es más eficiente cuando se administra con bolos que cuando se administra continuamente. Por ello se aconseja usar tubos cortos y una jeringa vertical[2].

Las necesidades mínimas de grasas por vía parenteral para prevenir el déficit de ácidos grasos esenciales son de 0,5-1 g/kg/día, recomendándose iniciar su administración al 1º-2º día de vida y elevarlas progresivamente hasta alcanzar 2-2,5 g/kg/d (máximo 3,6 g/kg/d). Se deben administrar a lo largo de 24 horas, para evitar los picos plasmáticos de lípidos que condicionarían depósitos de los mismos en el sistema reticuloendotelial, a un ritmo nunca superior a 0,2 g/kg/hora, y en caso de hipertensión pulmonar de 0,08 g/kg/hora y adicionando heparina a una dosis de 0,5 UI/kg/h que mejora la aclaración y previene la aparición de trombosis y oclusión del catéter venoso central percutáneo en neonatos[83]. Se recomienda utilizar soluciones lipídicas intravenosas al 20%, y parece ser que proporcionan mejores resultados las nuevas formulaciones a expensas de mezclas de aceites de soja y aceite de oliva (Clinoleic 20%, con 80% de aceite de oliva y 20% de soja), que parece previene la peroxidación lipídica por la disminución de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) y ello facilita la conversión de ácido linoleico, al tiempo que proporciona una ingesta mas alta de antioxidantes, mejorando el estatus de la vitamina E, y tiene también ventajas

inmunológicas respecto a las emulsiones grasas basadas en aceite de soja que originan la producción de niveles más altos de IL-6[84]. Se debe evitar que los triglicéridos sanguíneos superen los 200 mg/dl.

Los RNs de bajo peso tienen una pobre capacidad relativa para absorber la grasa, sobre todo la saturada. Esta limitación se encuentra asociada a la inmadurez hepática y a la disminución en la síntesis de ácidos biliares durante las primeras semanas de vida, aún así, se recomienda que supongan alrededor del 50% de las calorías. Las *recomendaciones de grasas* para el RN están entre 4,6 y 6 g/kg/día o el 40-55% del aporte calórico. Un nivel máximo de 5,7-6,0 g grasas/100 kcal ha sido recomendado para no exceder su límite de absorción y digestión[41].

Se ha demostrado que, la inclusión de MCT (triglicéridos de 6 a 12 carbonos), como parte del contenido en grasa de las leches artificiales mejora la absorción de las grasas, por lo que se recomienda que dichas fórmulas contengan hasta un 40% de MCT como contenido graso, ya que si se sobrepasa el 50% se puede exceder la capacidad de la β-oxidación mitocondrial, y ello podría interferir con la síntesis peroximal de los LC-PUFA[69], pero se requiere carnitina para metabolizar los MCT[85,86]. Sin embargo, este incremento en el contenido de MCT en las fórmulas para pretérminos no han podido demostrar una mejor ganancia de peso o de la absorción de lípidos o minerales[87].

El contenido en LA debe ser del 4,5 al 10,5% del aporte energético y la relación LA/ALNA debe estar entre 6-15. No existen, por ahora, recomendaciones de mínimas cantidades de LC-PUFA y las concentraciones máximas recomendadas son para el AA del 0,6% de los ácidos grasos totales y para el DHA del 0,35% de los ácidos grasos totales de la fórmula y para el EPA sería el 30% de la concentración de DHA. También se recomienda que la ratio final de AA/DHA en cualquier fórmula para pretérminos suplementada con LC-PUFA sea de 1,5-2,0. Tomando como referencia las ingestas proporcionadas por la leche materna en países desarrollados[75] se recomienda una ratio de AA / DHA de 1,5 y un contenido máximo de DHA del 0,4%. Si no se adicionan balanceadamente DHA y AA/DHA, se puede afectar el crecimiento de los niños[72-74].

HIDRATOS DE CARBONO

Por vía parenteral administraremos glucosa, siendo las necesidades mínimas 6 mg/kg/min, debiendo añadir 2-3 mg/kg/min por cada gramo de proteínas que aportemos. Las necesidades máximas son 12-13 mg/kg/min (18 g/kg/d). Si el aporte es superior se transforman en lípidos y aumentará la pCO_2. Si hay hiperglucemia (con aportes de 4 mg/kg/min) deberemos dar insulina a 0,5-1 mU/kg/min, y mantener la glucemia entre 80-120 mg/dl.

La lactosa, por ser el azúcar natural de la leche humana, ha sido, generalmente, escogida para aumentar el contenido en hidratos de carbono de las leches artificiales a base de leche de vaca, hasta alcanzar la proporción existente en la leche humana (cercana a los 7 g/100 ml) ya que, además, favorece la absorción del calcio y el desarrollo de una flora bacteriana intestinal fermentativa, con lo que disminuye la incidencia de estreñimiento[87,88].

Los requerimientos específicos no están bien definidos. Deben proporcionar el 40-50% de la energía y bajar hasta el 35% en la enfermedad pulmonar crónica[2].

Aunque la lactasa intestinal no alcanza valores normales hasta llegar al término de la gestación, predomina la idea de que no debe utilizarse la sacarosa, sino que el *carbohidrato* fundamental sigue siendo la *lactosa* (70%), pudiendo complementarse con polímeros de glucosa o dextrinomaltosa (30%), que ayudan a mantener baja la osmolaridad[89]. En la leche humana existen también monosacáridos (< 1% de los hidratos de carbono) y oligosacáridos (1,2- 1,4 g/dl). Los *monosacáridos* se utilizan como fuente energética y para la síntesis de moléculas complejas (ácido siálico, etc.). Los *oligosacáridos* interfieren en la adhesividad de los gérmenes en el tracto gastrointestinal, uroepitelio y tracto respiratorio superior.

Los *nucleótidos* pueden influenciar la maduración del tracto gastrointestinal y de la respuesta inmune en los prematuros, pero la adición de nucleótidos a las fórmulas debe ser opcional hasta que se dispongan de más datos.

La suplementación de las fórmulas para pretérminos con una mezcla de galacto y fructo-oligosacáridos tiene un efecto estimulante sobre el crecimiento de las bifidobacterias en el intestino, y ocasiona una mayor frecuencia de deposiciones y estas son de consistencia más blanda, lo que puede ayudar a mejorar la tolerancia intestinal a la alimentación enteral en los prematuros[90].

VITAMINAS, MINERALES Y OTROS COMPONENTES

Sus requerimientos están recogidos en la tabla 2.

La concentración de **hierro** (Fe) declina en la leche humana, desde 0,6 mg/l a las 2 semanas a 0,3 mg/l después de los 5 meses[91] y puede ocasionarse anemia ferropénica. La biodisponibilidad es de un 50% en la leche humana. La biodisponibilidad está incrementada si existe anemia y se reduce con la transfusión sanguínea[92]. La AAP recomienda proporcionar Fe elemental (2-4 mg/kg/d) como sulfato ferroso (25 mg/ml) a los RNPT alimentados con leche humana cuando se alcanza la alimentación enteral completa[93]. En los países europeos se administra rutinariamente, con las FPT, una alta suplementación con Fe (hasta 15-18 mg/día) sin ajustarse para el peso (15-18 mg/dl de FPT), pero no se incrementan los marcadores de estrés oxidativo y se elevan las concentraciones séricas de Fe

y la saturación de la transferrina[94]. El inicio precoz de la suplementación con Fe (cuando se alcanza la alimentación enteral completa, a una edad promedio de 14 días de vida) parece ser beneficioso y sin efectos adversos[95]. En un estudio de seguimiento con evaluación neurocognitiva a una edad media corregida para la EPM de 5,3 años sugiere que, la discapacidad neurológica era más probable en el grupo con suplementación tardía que con la precoz (46 *versus* 34), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa[96].

Las recomendaciones para la ingesta de **cinc** (Zn) son de 1 mg/kg/día[2]. Pero diversos estudios han señalado un mejor crecimiento y desarrollo a los 12 meses cuando la ingesta de zinc es mayor[97]. La absorción de Zn es mayor con la leche materna que con fórmulas[98]. Sin embargo, los RNPT alimentados con leche materna pueden desarrollar deficiencia de Zn, porque su concentración en la leche disminuye cuando la lactancia continúa, por lo que se recomienda su adición con los fortificantes[99]. Las FPT deben contener 1.250 microg/dl de Zn, lo que proporciona una adecuada ingesta de Zn para los RNPT para alcanzar una retención neta igual a la tasa de acrección intrauterina[100]. Los fortificantes de la leche humana y las FPT proporcionan una ingesta de **cobre** (Cu) que sobrepasan la tasa de acrección intrauterina[100], pero hay que tener en cuenta que la suplementación con Zn puede interferir la absorción del Cu[97].

Los prematuros necesitan mayores cantidades de algunas **vitaminas** que los RN a término, debido al incremento de los requerimientos para el crecimiento y/o las mayores pérdidas. La leche humana no proporciona suficientes cantidades de algunas de ellas, como la vitamina C[101]. La exposición a la luz y el paso de la leche a través de las sondas de alimentación, reduce las concentraciones de vitaminas, como la A y la riboflavina en la leche humana[102].

Los fortificantes de la leche materna y las FPT proporcionan vitaminas adicionales, aunque las concentraciones pueden ser más bajas que las recomendadas. Pero si los prematuros reciben suficiente cantidad de leche materna fortificada o de FPT, no se necesita adicionar multivitamínicos. Debería añadirse un multivitamínico cuando el prematuro comienza la alimentación con leche no fortificada o cuando recibe con la alimentación enteral < 300 kcal/d, o 450 ml/día de leche o mientras su peso sea menor 2,5 kg[103].

La deficiencia en vitamina A en los niños < 1.500 g se asocia con una incidencia mayor de DBP severa, cuando se retrasa la alimentación enteral o esta contiene bajo contenido en vitamina A. Solo las altas dosis de **vitamina A** por vía i.m., han mostrado evidencia de que puede reducir la incidencia de DBP, al facilitar la reparación del epitelio pulmonar[104]. La suplementación con selenio parece disminuir los episodios de sepsis[105]. Las recomendaciones para la **vitamina E** son de 5-15 UI/día (3,36-6,7 mg α-tocoferol/100 kcal), no debiendo exceder 25 UI/día (16,7 mg de α-tocoferol/día). La ESPGHAN recomienda 0,9 mg de vitamina E/g de ácidos grasos poliinsaturados[106].

Respecto a la utilización de **probióticos** en las fórmulas para prematuro parece que son bien tolerados presentando una microflora intestinal semejante a la de los niños con lactancia materna, sin mejorar la absorción de otros nutrientes, pero la "normalización de la flora intestinal de los RNPT podría ofrecer beneficios potenciales, como la disminución de la NEC[107], pero están todavía por definir las cepas de probiótiocs que deben ser usados en los prematuros, y se precisan más ensayos clínicos con suficiente número de casos.

En la leche humana existen otros componentes, como el inositol, los factores de crecimiento, etc., que pueden tener efectos beneficiosos, pero sobre los que todavía no existe suficiente información para recomendar su suplementación.

ALIMENTACIÓN AL ALTA

Según la ESPGHAN[5], los niños con un peso adecuado a su edad postmenstrual (EPM), deben ser dados de alta con leche materna si ello es posible. Cuando tienen un peso por debajo de la normalidad para su EPM deben recibir o bien leche materna fortificada o una fórmula especial con mayores aportes de proteínas, minerales y elementos traza, así como con LC-PUFA, al menos hasta las 40 semanas de edad postmenstrual, pero todavía mejor si es hasta las 52 semanas EPM[5].

La Academia Americana de Pediatría (AAP) ha reconocido la importancia de las fórmulas postalta en los primeros 9 meses de edad[13]. El mantenerla sólo hasta los 3 meses de edad corregida, aunque haya alcanzado un percentil normal y pasar luego a una fórmula normal, corremos el riesgo de que no se alcance una nutrición óptima[5,13,108].

La alimentación complementaria se debe introducir siguiendo las pautas habituales (4-7 meses de edad), cuando el niño sea capaz de sentarse y coordinar la masticación y la deglución de alimentos no líquidos. Se debe continuar con las fórmulas especiales para preparar las papillas de cereales si el estado nutricional es subóptimo[5,13].

VALORACIÓN DE LA NUTRICIÓN

Se realizará valorando *parámetros antropométricos y bioquímicos*. Debemos sospechar una deficiente nutrición si la ganancia de peso es < 16 g/kg/d, de longitud < 1 cm/semana y de perímetro cefálico < 0,8-1 cm/semana[8]. El crecimiento se valora sobre curvas específicas para los niños prematuros[7]. En las gráficas el crecimiento debe ser comparado por edad cronológica y corregida para la edad postmenstrual[109,110].

Respecto a los *parámetros bioquímicos*, deberíamos sospechar que la alimentación es insuficiente cuando: los niveles sanguíneos de BUN son menores de 10 mg/dl, la preal-

búmina es < 10 mg/dl, el fósforo es < 4,5 mEq/l, las fosfatasas alcalinas > 400 UI/dl y la hemoglobina < 10 g/dl[8,108].

BIBLIOGRAFÍA

1. Greer FR. Feeding the Premature Infant in the 20th Century. J Nutr 2001; 131: 426S-430S.
2. Schanler RJ. Nutritional composition of human milk and preterm formula for the premature infant. UpToDate online 16.3, September, 2008.
3. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants?. Pediatrics 2001; 107: 270-3.
4. Ehrenkranz RA. Growth outcomes of very-low-birth-weight infants in the newborn intensive care unit. Clin Perinatol. 2000; 27: 325-45.
5. ESPGHAN Committee on Nutrition: Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, et al. Feeding Preterm Infants After Hospital Discharge: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 42: 596-603.
6. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, et al. A United States national reference for fetal growth. Obstet Gynecol 1996; 87: 163-8.
7. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. Pediatrics1999; 104: 280-9.
8. Schanler RJ. Approach to enteral nutrition in the premature infant. UpToDate online 16.3: September 2008.
9. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. Pediatrics 2001; 107:/E1.
10. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan FF, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth infants after necrotizing enterocolitis. Pediatrics 2005; 115: 696-703.
11. Stoll JB, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low birth weight infants with neonatal infection. JAMA 2004; 292: 2357-65.
12. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants?. Pediatrics 2001; 107: 270-3.
13. Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. Nutritional needs of the preterm infant. In Kleinman RE, ed. Pediatric nutritional handbook. 5th edition. Elk Grove, IL.; American Academy of Pediatrics; 2004.
14. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ, Eidelman AI; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding.. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 2005; 115: 496-506.
15. Tyson JE, Kennedy K. Minimal enteral nutrition in parenterally fed neonates. Cochrane Database of Systemic Reviews 2005;/3:/CD000504.
16. Tyson JE, Kennedy K. Early versus delayed initiation of progressive enteral feedings for parentally fed low birth weight preterm infants. Cochrane Database of Systemic Reviews 2000;/1:/CD001970.
17. Kennedy K, Tyson JE, Chmnanvanakij S. Rapid versus slow rate of advancement of feedings for promoting growth and preventing necrotizing enterocolitis in parenterally fed low birth weight infants. Cochrane Database of Systemic Reviews 2000;/2:/CD001241.
18. Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants Pediatrics 2003; 111: 529-34.
19. Patole SK, de Klerk N. Impact of standardized feeding regimens on incidence of neonatal necrotizing enterocolitis: a systemic review and meta-analysis of observational studies. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005;/90:/F147-F151.
20. Flidel-Rimon O, Friedman Even-Tov S, Juster-Reicher A, Amitay M, Shinwell ES. Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birth weight infant. Arch Dis Child Fetal Neo Ed 2004; 89: 289-92.
21. Flidel-Rimon O, Branski D, Shinwell ES. The fear of necrotizing enterocolitis versus achieving optimal growth in preterm infants-an opinion. Acta Paediatr. 2006; 95:1341-4.
22. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. Clin Nutr. 2006; 25: 361-8.
23. Patole S. Strategies for prevention of feed intolerance in preterm neonates: a systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2005; 18: 67-76.
24. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. Am J Clin Nutr. 2000; 71(5 Suppl): 1344S-1352S.
25. Singhal A, Fewtrell M, Cole ATJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. Lancet. 2003; 361: 1089-97.
26. Lucas A. Programming by early nutrition in man. In Bock GR, Whelan J, editors. The childhood enviroment and adult disease. CIBA Foundation Symposium 156.Chichester: Wiley, 1991, p 38-55.
27. Fwetrell MS, Doherty C, Cole TJ, Stafford M, Hales CN, Lucas A. Effects of size at birth, gestational age and early growth in preterm infants on glucose and insulin concentrations at 9-12 years. Diabetologia 2000; 43: 714-7.
28. Hay WW Jr. Strategies for feeding the preterm infant. Neonatology. 2008; 94: 245-54. Epub 2008 Oct 2.
29. Latal-Hajnal B, von Sebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postantal growth in VLBW infants: Significant association with neurodevelpomental outcome. J Pediatr. 2003; 143: 163-70.
30. Tan M, Abernethy L, Cooke R. Improving head growth in preterm infants—a randomised controlled trial II: MRI and developmental outcomes in the first year. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008; 93: F342-F346. Epub 2008 Feb 19.
31. Isaacs EB, Gadian DG, Sabatini S, Chong WK, Quinn BT, Fischl BR, Lucas A. The effect of early human diet on caudate volumes and IQ. Pediatr Res. 2008; 63: 308-14.
32. Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. Nutritional needs of low-birth-weight infants. Pediatrics 1985; 75: 976-86.

33. Widdowson EM. Importance of nutrition in development, with special reference to feeding low-birth-weight infants. In: Meeting Nutritional Goals for Low-Birth-Weight Infants, Sauls, HS, Bachhuber, WL, Lewis, LA, (Eds), Ross Laboratories, Columbus 1982. p.4.
34. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. Growth 1976; 40: 329-41.
35. Ellis KJ, Shypailo RJ, Schanler RJ. Body composition of the preterm. Ann Hum Biol. 1994; 21: 533-45.
36. Sauer PJ. Can extrauterine growth approximate intrauterine growth? Should it?. Am J Clin Nutr. 2007; 85: 608S-613S.
37. Wharton BA. Nutrition and feeding of preterm infants. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1987.
38. Greene HL, Hambidge M, Schanler R, Tsang RC. Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition. Am J Clin Nutr 1988; 48: 1324-42.
39. Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S. Nutritional needs of the preterm infant. Williams & Wilkins, Baltimore, 1993. p. 288.
40. Tsang R, Uauy R., Koletzko B, Zlotkin S. Nutrition of the preterm infant: Scientific basis and practical guidelines. 2nd Ed, Digital Educational Publishing Inc. 2005.
41. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. J Nutr. 2002; 132 (Suppl 1): 1395S-1577S
42. Bell E, Acarregui M. (2001) Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants.[update of Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2): CD000503; PMID: 10796373]. Cochrane Database of Systematic Reviews, CD000503.
43. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Poole K, Wright LL; Neonatal Research Network. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. J Pediatr. 2005; 147: 786-90.
44. Sinclair JC. Energy balance of the newborn. In: Temperature Regulation and Energy Metabolism in the Newborn, Sinclair JC (Ed), Grune & Stratton, New York 1978. p.187.
45. Yunis KA, Oh W. Effects of intravenous glucose loading on oxygen consumption, carbon dioxide production, and resting energy expenditure in infants with bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1989; 115: 127-32.
46. Billeaud C, Guillet J, Sandler B. Gastric emptying in infants with or without gastro-oesophageal reflux according to the type of milk. Eur J Clin Nutr 1990; 44: 577-83.
47. Berger HM, Scott PH, Kenward C, et al. Curd and whey proteins in the nutrition of low birth weight babies. Arch Dis Child 1979; 54: 98-104.
48. Schanler RJ, Goldblum RM, Garza C, Goldman AS. Enhanced fecal excretion of selected immune factors in very low birth weight infants fed fortified human milk. Pediatr Res 1986; 20: 711-5.
49. Goldblum RM, Schanler RJ, Garza C, Goldman AS. Human milk feeding enhances the urinary excretion of immunologic factors in low birth weight infants. Pediatr Res 1989; 25: 184-188.
50. Rassin DK, Gaull GE, Raiha NC, Heinonen K. Milk protein quantity and quality in low-birth-weight infants. IV. Effects on tyrosine and phenylalanine in plasma and urine. J Pediatr 1977; 90: 356-60.
51. Viña J, Vento M, García-Sala F, et al. L-Cysteine and glutathione metabolism are impaired in premature infants due to cystathionase deficiency. Am J Clin Nutr 1995; 61: 1067-9.
52. Verner A, Craig S, McGuire W. Effect of taurine supplementation on growth and development in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4): CD006072.
53. Thomas B, Gruca LL, Bennett C, Parimi PS, Hanson RW, Kalhan SC. Metabolism of Methionine in the Newborn Infant: Response to the Parenteral and Enteral Administration of Nutrients. Pediatr Res. 2008. 381-86.
54. Tubman TR, Thompson SW, McGuire W. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1): CD001457. Update of: Cochrane Database Syst Rev. 2005;(1): CD001457.
55. Shah P, Shah V. Arginine supplementation for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD004339. Update of: Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD004339.
56. Atkinson SA, Bryan MH, Anderson GH. Human milk: Difference in nitrogen concentration in milk from mothers of term and premature infants. J Pediatr 1978; 93: 7-69.
57. Butte NF, Garza C, Johnson CA, et al. Longitudinal changes in milk composition of mothers delivering preterm and term infants. Early Hum Dev 1984; 9: 153-62.
58. Gross SJ, David RJ, Bauman L, Tomarelli RM. Nutritional composition of milk produced by mothers delivering preterm. J Pediatr 1980; 96: 641-4.
59. Moro GE, Fulconis F, Minoli I, et al. Growth and plasma amino acid concentrations in very low birthweight infants fed either human milk protein fortified human milk or whey-predominant formula. Acta Paediatr Scand 1989; 78: 18-22.
60. Polberger SK, Axelsson IA, Raiha NCR. Growth of very low birth weight infants on varying amounts of human milk protein. Pediatr Res 1989; 25: 414-9.
61. Ronnholm KAR, Perheentupa J, Siimes MA. Supplementation with human milk protein improves growth of small premature infants fed human milk. Pediatrics 1986; 77: 649-53.
62. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference?. J Perinatol 2006; 26: 614-21.
63. Moro GE, Minoli I, Fulconis F. Growth and metabolic responses in low-birth-weight infants fed human milk fortified with human milk protein or with a bovine milk protein preparation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991; 13: 150-4.
64. Schanler RJ, Abrams SA, Garza C. Bioavailability of calcium and phosphorus in human milk fortifiers and formula for very low birth weight infants. J Pediatr 1988; 113: 95-100.
65. Premji, S, Fenton, T, Sauve, R. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2006 Jan 5; (1): CD003959.

66. Cooke R, Embleton N, Rigo J, et al. High protein pre-term infant formula: effect on nutrient balance, metabolic status and growth. Pediatr Res 2006; 59: 265-70.
67. Kashyap S. Enteral intake for very low birth weight infants: what should the composition be?. Semin Perinatol. 2007; 31: 74-82.
68. ESPGAN, Committee on Nutrition: "Comment on the content and composition of lipids in infants formulas". Acta Paediatr Scand. 1991; 80: 887-96.
69. Innis SM. Human milk and formula fatty acids. J Pediatr 1992; 120: S56-S61.
70. Alemi B, Hamosh M, Scanlon JW, et al. Fat digestion in very low-birthweight infants: Effect of addition of human milk to low birthweight formula. Pediatrics 1981; 68: 484-489.
71. Carlson SE, Cooke RJ, Rhodes PG, et al. Long-term feeding of formulas high in linolenic acid and marine oil to very low birth weight infants: phospholipid fatty acids. Pediatr Res 1991; 30: 404-12.
72. Uauy-Dagach R, Mena P, Hoffman D: Nutrition, diet and infant development: Long-Chain polyunsaturated fatty acids in infant neurodevelopment. En Perman JA, Rey J (eds). Clinical trials in infant nutrition. Nestlé Nutrition Workshop Series, vol. 49.Nestlé Ltd. Vevey. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1998; pp 153-180.
73. Simmer K, Patole S. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007 Issue 1;Uupdate of Cochrane Database Syst Rev. October 2003.
74. O'Connor DL, Hall R, Adamkin D, et al. Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized controlled trial. Pediatrics 2001; 108: 359-71. 7
75. Clandinin MT, Van Aerde JE, Merkel KL, et al. Growth and development of preterm infants fed infant formulas containing docosahexaenoic acid and arachidonic acid. J Pediatr 2005; 146: 461-8.
76. Henriksen C, Haugholt K, Lindgren M, Aurvåg AK, Rønnestad A, Grønn M, et al. Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. Pediatrics. 2008; 121: 1137-45.
77. Butte NF, Garza C, Smith EO. Variability of macronutrient concentrations in human milk. Eur J Clin Nutr 1988; 42: 345-9.
78. King C. Human milk for preterm infants - when and how to fortify? Infant 2005; 1: 14-7.
79. Atkinson SA, Bryan MH, Anderson GH. Human milk feeding in premature infants: Protein, fat and carbohydrate balances in the first two weeks of life. J Pediatr 1981; 99: 617-24.
80. Polberger, S. Quality of growth in preterm neonates fed individually fortified human milk. In: Maternal and Extrauterine Nutritional Factors. Their Influence on Fetal and Infant Growth, Battaglia, FC, Pedraz, C, Sawatzki, G, et al (Eds), Ediciones Ergon, SA, Madrid 1996. p.395.
81. Greer FR, McCormick A, Loker J. Changes in fat concentration of human milk during delivery by intermittent bolus and continuous mechanical pump infusion. J Pediatr 1984; 105: 745-9.
82. Mehta NR, Hamosh M, Bitman J, Wood DL. Adherence of medium-chain fatty acids to feeding tubes during gavage feeding of human milk fortified with medium-chain triglycerides. J Pediatr 1988; 112: 474-6.
83. Shah P, Shah V. Infusión continua de heparina para prevenir la trombosis y la oclusión del catéter en neonatos con catéteres venosos centrales percutáneos colocados periféricamente (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com.
84. Gawecka A, Michalkiewicz J, Kornacka MK, Luckiewicz B, Kubiszewska I. Immunologic properties differ in preterm infants fed olive oil vs soy-based lipid emulsions during parenteral nutrition J Parenter Enteral Nutr. 2008; 32: 448-53.
85. Rebouche CJ, Panagides DD, Nelson SE. Role of carnitine in utilization of dietary medium-chain triglycerides by term infants. Am J Clin Nutr 1990; 52: 820-4.
86. Sulkers EJ, Lafeber HN, van Goudoever JB, et al. Decreased glucose oxidation in preterm infants fed a formula containing medium-chain triglycerides. Pediatr Res 1993; 33: 101-5.
87. Huston RK, Reynolds JW, Jensen C, Buist NR. Nutrient and mineral retention and vitamin D absorption in low-birthweight infants: Effect of medium-chain triglycerides. Pediatrics 1983; 72: 44-8.
88. Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, Heitkemper M, Ou CN, Smith EO. Early feeding, feeding tolerance, and lactase activity in preterm infants. J Pediatr 1998; 133: 645-9.
89. Wirth FH, Numerof B, Pleban P, Neylan MJ. Effect of lactose on mineral absorption in preterm infants. J Pediatr 1990; 117: 283-287.
90. Boehm G, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, Marini A. Prebiotic concept for infant nutrition. Acta Paediatr Suppl. 2003; 91: 4-67.
91. Siimes MA, Vuor, E, Kuitunen P. Breast milk iron a declining concentration during the course of lactation. Acta Paediatr Scand 1979; 68: 29-31.
92. Dauncey MJ, Davies CG, Shaw JCL, Urman J. The effect of iron supplements and blood transfusion on iron absorption by low birth weight infants fed pasteurized human breast milk. Pediatr Res 1978; 12: 899-904.
93. American Academy of Pediatrics. Iron deficiency. In: Pediatric Nutrition Handbook, 5th ed, American Academy of Pediatrics (Ed), American Academy of Pediatrics, Chicago 2004. p. 299.
94. Braekke K, Bechensteen AG, Halvorsen BL, Blomhoff R, Haaland K, Staff AC. Oxidative stress markers and antioxidant status after oral iron supplementation to very low birth weight infants. J Pediatr 2007; 151: 23-8.
95. Franz AR, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Pohlandt F. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams. Pediatrics 2000; 106: 700-6.
96. Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H, Sander S, Kron M, Franz AR. Randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams: neurocognitive development at 5.3 years' corrected age. Pediatrics 2007; 120: 538-46.

97. Díaz-Gómez NM, Doménech E, Barroso F, Cortabarría, Jiménez A. The effect of Zinc supplementation on linear growth, body composition, and growth factors in preterm infants. Pediatrics 2003; 111: 1002-9.

98. Ehrenkranz RA, Gettner PA, Nelli CM, Sherwonit EA, Williams JE, Ting BT, Janghorbani M. Zinc and copper nutritional studies in very low birth weight infants: comparison of stable isotope extrinsic tag and chemical balance methods. Pediatr Res 1989; 26: 298-307.

99. Tyrala EE. Zinc and copper balances in preterm infants. Pediatrics 1986; 77: 513-7.

100. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: Beneficial outcomes of feeding fortified human milk vs preterm formula. Pediatrics 1999; 103:1150-7.

101. Heinonen K, Mononen I, Mononen T, Parviainen M, Penttilä I, Launiala K. Plasma vitamin C levels are low in premature infants fed human milk. Am J Clin Nutr 1986; 43: 923-4.

102. Bates CJ, Liu DS, Fuller NJ, Lucas A. Susceptibility of riboflavin and vitamin A in breast milk to photodegradation and its implications for the use of banked breast milk in infant feeding. Acta Paediatr Scand 1985; 74: 40-4.

103. Vitamin and mineral supplement needs in normal children in the United States. Pediatrics 1980; 66: 101.

104. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD000501. Update of: Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD000501.

105. Darlow BA, Austin NC. Selenium supplementation to prevent short-term morbidity in preterm neonates. CDSR 2003; (4): CD 003312.

106. ESPGHAN Comité on Nutrittion. Agget P, Bresson J et al. Comment on the vitamin E content in infant formulas for low-birthweight infant. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1998; 26: 351-2.

107. Alfaleh K, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD005496.

108. Doménech E, Díaz-Gómez NM, Barroso F, Cortabarría C, Castro R. Alimentación del exprematuro. An Esp Pediatr. 2002; 56 (supl 6): 95-101.

109. National Center for Health Statistics. CDC Growth Charts: United States. 2000. www.cdc.gov/growthcharts/ (Accessed on February 23, 2009).

110. Niklasson A, Albertsson-Wikland K. Continuous growth reference from 24th week of gestation to 24 months by gender. BMC Pediatr. 2008; 8: 8.

Función de los nucleótidos de la dieta en la infancia

Á. Gil Hernández

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada

RESUMEN

Los nucleótidos (NT)libres se aislaron de la leche humana hace más de 30 años. Desde entonces se han identificado cerca de 20 NT diferentes, entre los que predominan los derivados de la citosina y de la uridina; la leche de vaca y de otros rumiantes contiene cantidades elevadas de orotato, un precursor de nucleótidos pririmidínicos, pero carece prácticamente de los nucleótidos presentes en leche de vaca. En la leche humana los NT representan hasta un total del 20% del nitrógeno no proteico y el contenido de NT potencialmente disponibles para el lactante (TPAN) es de 72 mg/ l aproximadamente. La Unión Europea reguló en 1996 el uso de nucleótidos en fórmulas infantiles, basándose exclusivamente en los datos disponibles sobre el contenido de nucleótidos libre de la leche humana. Sin embargo, no se han tenido en cuenta los nucleótidos derivados de ARN y ADN. Ésta es la razón por la que las fórmulas norteamericanas y las de numerosos países asiáticos contienen más cantidad de nucleótidos que las fórmulas europeas.

Palabras clave: Nucleótidos; Leche humana; Leche de rumiantes.

ABSTRACT

Free nucleotides (NT) were isolated in human milk over 30 years ago. Since then, approximately 20 different NTs have been identified. The derivatives of cytosine and uridine predominate among them. Cow's milk and that of other ruminants contain elevated amounts of orotate, a precursor of pyrmidinic nucleotides, but there is practically no nucleotides in cow's milk. The NTs in human milk account for up to 20% of the non-protein nitrogen and the potentially available (TPAN) content for the infant is approximately 72 mg/l. The European Union regulated the use of nucleotides in infant formulae in 1996, exclusively based on the data available on the content of free nucleotides of human milk. However, it did not take RNA and DNA derived nucleotides into account. That is why the North American formulae and those of many Asiatic countries have a larger amount of nucleotides than the European formulae.

Key words: Nucleotides; Human milk; Ruminant milk.

INTRODUCCIÓN

En 1983 conocí al Prof. Ángel Ballabriga de forma circunstancial. Por invitación del Prof. Gerald Gaull presenté en el Congreso Mundial de Pediatría celebrado en Manila, mis primeros estudios sobre la composición de nucleótidos de la leche materna y de sus efectos biológicos sobre el metabolismo lipídico y la microbiota intestinal. Al terminar mi exposición un señor de pelo blanco y con acento latino en el inglés comenzó a hacerme numerosas preguntas; supe que era el Prof. Ballabriga porque el Dr Gaull sugirió que la discusión podría continuar en los pasillos del Congreso. Alguien me dijo que cómo se me ocurría contestar de manera tan contundente al afamado profesor. Sin embargo, él estaba esperándome en la puerta para felicitarme y animarme a que siguiera con los estudios que había comenzado. A partir de ese momento nuestra amistad fue creciendo de forma intensa. Durante mi etapa como director de I+D de Puleva, su continuo asesoramiento hizo posible la celebración y publicación de las monografías "Avances de Nutrición en la Infancia". Más tarde, en reuniones que tenían lugar en un pequeño restaurante cercano a su casa, me animó a que preparase las oposiciones a Profesor Titu-

Correspondencia: Ángel Gil Hernández. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Universidad de Granada, Campus de la Salud, 18071 Granada
E-mail: agil@ugr.es
Recibido: Abril 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(3):202-205

lar de Bioquímica y, posteriormente, a que me presentara a una plaza de Catedrático de la misma área de conocimiento.

Es de justicia y supone un gran honor para mí enfatizar que, gran parte de mis logros académicos e investigadores no hubieran sido posibles sin el constante apoyo, consejo y enseñanzas que recibí del Prof. Ángel Ballabriga. Su orientación constante hizo que compartiese muchas de sus inquietudes por la investigación pediátrica y en particular por el deseo de un mejor conocimiento de la bioquímica de la leche materna.

FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LOS NUCLEÓTIDOS DE LA DIETA EN NUTRICIÓN INFANTIL

Actualmente es bien conocido que la composición nucleotídica de la leche es específica para cada especie y que varía con el estadio de la lactación[1,2]. Los nucleótidos (NT) libres se aislaron de la leche humana hace más de 30 años. Desde entonces se han identificado cerca de 20 NT diferentes, entre los que predominan los derivados de la citosina y de la uridina; la leche de vaca y de otros rumiantes contiene cantidades elevadas de orotato, un precursor de nucleótidos pririmidínicos, pero carece prácticamente de los nucleótidos presentes en leche de vaca[3]. En la leche humana los NT representan hasta un total del 20% del nitrógeno no proteico y el contenido de NT potencialmente disponibles para el lactante (TPAN) es de 72 mg/ l aproximadamente[2]. La Unión Europea reguló en 1996 el uso de nucleótidos en fórmulas infantiles, basándose exclusivamente en los datos disponibles sobre el contenido de nucleótidos libre de la leche humana[4]. Sin embargo, no se han tenido en cuenta los nucleótidos derivados de ARN y ADN. Ésta es la razón por la que las fórmulas norteamericanas y las de numerosos países asiáticos contienen más cantidad de nucleótidos que las fórmulas europeas[5].

Durante muchos años se ha considerado que los NT de la dieta no son nutrientes esenciales para los mamíferos, tanto en cuanto los tejidos pueden sintetizarlos a partir de aminoácidos y de otros compuestos sencillos[2,6]. Por otra parte, aunque la deficiencia de NT en la dieta no se ha relacionado con ninguna enfermedad, en las dos últimas décadas se han obtenido evidencias de que estos compuestos son beneficiosos para el ser humano, especialmente durante la infancia, ya que modulan la microbiota intestinal, aumentando el número de bifidobacterias y limitando el de enterobacteria[7], regulan algunos procesos del metabolismo lipídico[8] y de lipoproteínas[9], intervienen en el desarrollo del sistema inmunológico[10-16], disminuyen la incidencia y duración de la diarrea aguda en la infancia[14,17-19], y desempeñan funciones fundamentales en el crecimiento y desarrollo de algunos tejidos con una tasa elevada de recambio, tales como el intestino[2,19,20] y el propio sistema inmunológico[21,22].

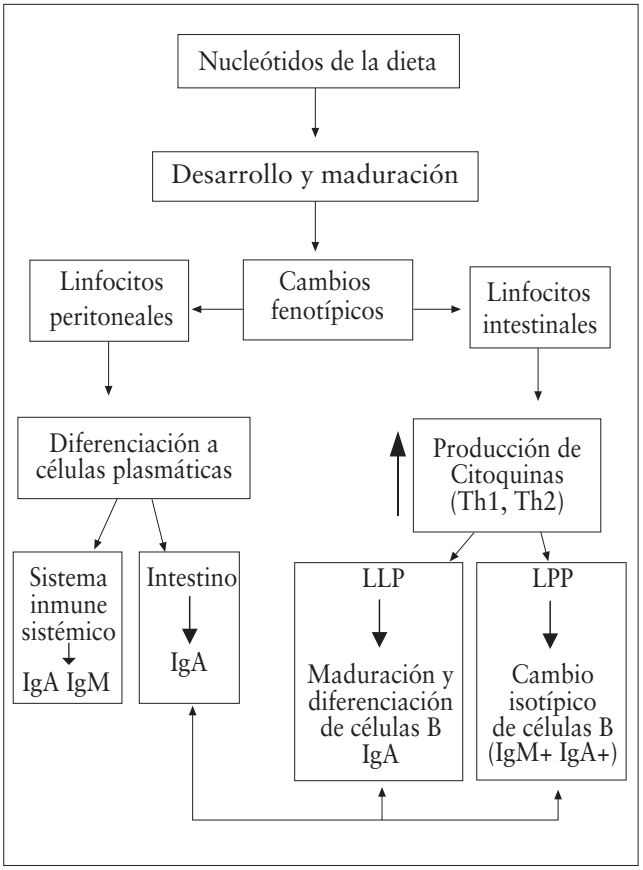


FIGURA 1. Funciones de los nucleótidos de la dieta sobre la maduración del sistema inmunológico en la infancia.

PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN CELULAR

Varias evidencias indican que los NT exógenos modulan la proliferación celular y la diferenciación[20-23]. Estos efectos son más evidentes en situaciones de proliferación celular rápida, tanto en la renovación celular de tejidos normales, como el intestino y el sistema linfoide, o en la reparación de tejidos dañados por procesos patológicos. Así, los NT de la dieta afectan positivamente el crecimiento, desarrollo y reparación del intestino delgado de animales durante el destete[19]. Además, los NT influencian la maduración, activación y proliferación de los linfocitos, estimulan la función fagocítica de los macrófagos, modulan la respuesta de hipersensibilidad retardada, las respuestas a injertos y tumores, la producción de inmunoglobulinas y la respuesta a la infección[10,13].

Los NT exógenos se necesitan para mantener la actividad de los linfocitos T cooperadores (T4) y estimulan la proliferación de células T, pero no B, en respuesta a aloantígenos y mitógenos. El mecanismo propuesto es el efecto predominante de los NT sobre la fase inicial del procesamiento de antígenos y la proliferación de linfocitos, suprimiendo las respuestas de los linfocitos T no comprometi-

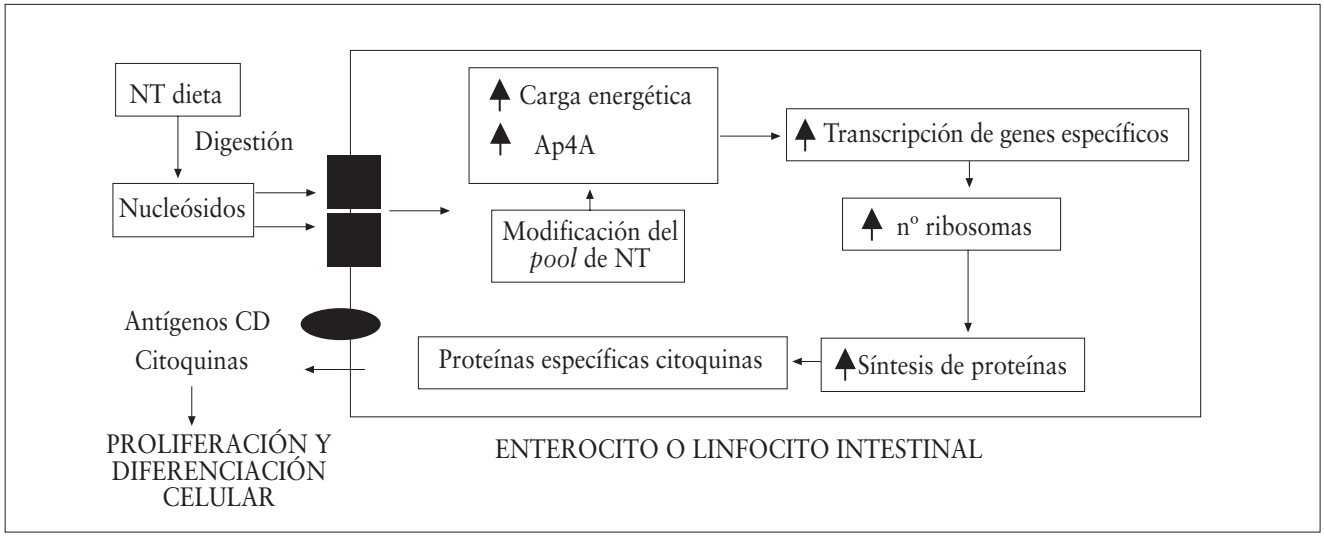


FIGURA 2. Mecanismo de actuación de los nucleótidos de la dieta en la proliferación y diferenciación celular.

dos[10]. Además, se ha propuesto un papel regulador de los NT en la hematopoyesis. Por otra parte, los NT de la dieta aumentan la maduración de los enterocitos, tanto al destete como en la vida adulta en ratas y en lactantes humanos[2,5,21].

Existen numerosas evidencias que demuestran que, los NT de la dieta aumentan la respuesta proliferativa de las células T frente a mitógenos (PHA, ConA, PWM), mientras que no se han descrito efectos sobre las células B[10,13]. En modelos animales estimulados con células esplénicas alogénicas, los NT de la dieta aumentan la respuesta linfoproliferativa, especialmente durante la recuperación de la malnutrición proteico-energética. También se ha demostrado que los ratones Balb/c y DBA/2 presentan un aumento en la respuesta blastogénica de los nódulos linfáticos poplíteos en respuesta a antígenos, alógenos y mitógenos cuando son alimentados con una dieta suplementada con una mezcla de NT[2,10].

Se ha observado un aumento en la población de células CD4 a los 10 días de vida en recién nacidos pretérmino[11]. Asimismo, en recién nacidos a término se ha observado que la suplementación de NT a una fórmula infantil determina porcentajes más elevados de células M/E citotóxicas/supresoras, Th2, y células *natural killer* (NK) CD56(+)CD16(-) pero no diferentes de los correspondientes a lactantes alimentados al pecho[12]. Además, los NT tienen un efecto modulador de la expresión de marcadores linfocitarios y de citoquinas en las placas de Peyer, linfocitos intraepiteliales y linfocitos de lámina propia en ratones al destete[22]. No obstante, los efectos de los NT de la dieta sobre el sistema inmune intestinal en los humanos es totalmente desconocido.

NUCLEÓTIDOS E INMUNIDAD HUMORAL

Existe poca información sobre la influencia de los NT en la función de las células B *in vivo*. No obstante, en los últimos años varios estudios han demostrado que, tanto NT individuales como mezclas provocan un aumento en la producción de inmunoglobulinas en recién nacidos y en animales de experimentación (Fig. 1). Nuestro grupo ha demostrado que, el número de células formadoras de placas contra hematíes de carnero en ratones aumenta cuando estos son alimentados con una dieta rica en NT UMP y AMP[10]. Asimismo, los NT incrementan la producción de Ig G específica frente a α-caseína y β-lactoglobulina en recién nacidos pretérmino, y dan lugar a un incremento en los niveles totales de Ig M e Ig A durante los tres primeros meses de vida[11]. Asimismo, la incorporación de NT a fórmulas infantiles en niveles similares a los de los TPAN de la leche humana, da lugar a un aumento de las IgG específicas frente a *Haemophillus influenzae* tipo b en recién nacidos normales, aunque no se han observado efectos en los niveles de IgG frente a las vacunas de la polio y del tétanos[14].

Es difícil establecer si un aumento de los niveles de inmunoglobulinas en los lactantes se traduce en una mayor protección antigénica. No obstante, se ha demostrado una menor incidencia de diarrea aguda en lactantes alimentados con fórmulas lácteas suplementadas con NT, tanto en países subdesarrollados como en desarrollados[14,17]. Asimismo, se ha descrito una menor incidencia de enfermedad respiratoria de vías altas en niños con malnutrición proteico-energética[13].

MECANISMOS DE ACTUACIÓN DE LOS NUCLÉOTIDOS DE LA DIETA

Los NT de la dieta aumentan la expresión del gen *HGPRT* en el intestino delgado, cuya proteína cataliza la recuperación de bases púricas[2,6]. Por otra parte, en culti-

vos de intestino fetal humano, la adición de AMP al medio de cultivo suprime la proliferación de las células de las criptas, aumenta la diferenciación y hay una inducción de la apoptosis paralela a una mayor expresión del gen *Bax* y una menor expresión del gen *bcl*-2. Estudios recientes de nuestro grupo han puesto de manifiesto que, la presencia de nucleósidos en el medio de cultivo de células embrionarias de intestino de rata IEC-6 disminuye la expresión del gen *RHOE*; este gen codifica una GTP-asa, cuya expresión es elevada en células intestinales poco diferenciadas[23]. Estos hallazgos indican que los NT de la dieta pueden contribuir al control del recambio celular intestinal dirigiendo la diferenciación de los enterocitos. La privación de NT en la dieta conduce a una menor síntesis proteica a través del descenso del ARN y en el número de ribosomas[6]. Asimismo, se ha observado que los NT de la dieta modulan en ratones la expresión genética de varias citoquinas, tanto en explantes intestinales[21] como *in vivo*[22]. Los NT de la dieta modulan la biosíntesis proteica y pueden ejercer su acción a través de la transducción de señales de membrana por interacción con receptores y la consiguiente modificación en la expresión de genes, especialmente de citoquinas intestinales (Fig. 2). Además, los NT de la dieta aumentan la proporción de células B-1 peritoneales, especialmente de B-1a. Este parece un mecanismo plausible por el que los NT de la dieta modulan la producción de inmunoglobulina a nivel sistémico e intestinal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gil A, Sánchez-Medina F. Acid-soluble nucleotides of human milk at different stages of lactation. J Dairy Res 1982; 49: 301-7.
2. Gil A, Uauy R. (eds). Nutritional and Biological Significance of Dietary Nucleotides and Nucleic Acids. Mosby-Doyma, Barcelona, 1996.
3. Gil A, Sánchez-Medina F. Acid-soluble nucleotides of cow's, goat's and sheep's milks, at different stages of lactation. J Dairy Res 1981; 48: 35-44.
4. European Union Directive 96/4 relative to infant and follow-on formulas. 28.2.96, 1996: No. L 49/12- L49/13.
5. Gil A. New additions to infant formulas. En: Liftschitz (ed). Pediatric Gastroenterology and Nutrition in Clinical Practice. New York: Marcel Dekker, 2002: 113-5.
6. Gil A, Sánchez Pozo A. Metabolismo de nucleótidos. En: Gil A (Ed). Tratado de Nutrición. Madrid: Acción Médica, 2005: Vol I, 523-60.
7. Gil A, Corral E, Martínez A, Molina JA. Effects of the addition of nucleotides to an adapted milk formula on the microbial pattern of faeces in at term newborn infants. J Clin Nutr Gastroenterol 1986; 1: 127-132.
8. Gil A, Pita ML, Martínez A, Molina JA, Sánchez-Medina F. Effect of dietary nucleotides on the plasma fatty acids in at-term neonates. Eur J Clin Nutr 1986; 40C, 185-195.
9. Sánchez-Pozo A, Pita ML, Martínez A, Molina JA, Sánchez-Medina F, Gil A. Effects of dietary nucleotides upon lipoprotein pattern of newborn infants. Nutr Res 1986; 6: 763-71.
10. Gil A.Modulation of the immune response mediated by dietary nucleotides. Eur J Clin Nutr 2002; 56: (Suppl 3) S1-S4.
11. Martínez-Augustín O, Boza JJ, Del Pino JI, Lucena J, Martínez-Valverde A, Gil A. Dietary nucleotides might influence the humoral immune response against cow's milk proteins in preterm neonates. Biol Neon 1997; 71: 215-23.
12. Navarro J, Maldonado J, Ruiz-Bravo A, García-Salmerón JL, Molina JA, Gil A. Influence of dietary nucleotides on plasma immunoglobulin levels and lymphocyte subsets of preterm infants. Biofactors 1999; 10: 67-76.
13. Gil A, Rueda R. Interaction of early diet and the development of the immune system. Nutr Res Rev 2002; 15: 263-92.
14. Pickering LK, Granoff DM, Erickson JR, Masor ML, Cordle CT, Schaller JP, Winship TR, Paule CL, Hilty MD. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. Pediatrics 1998; 101: 242-249.
15. Buck RH, Thomas DL, Winship TR, Cordle CT, Kuchan MJ, Baggs GE, Schaller JP, Wheeler JG. Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 2: Immune cell development. Pediatr Res 2004; 56: 891-900.
16. Schaller JP, Kuchan MJ, Thomas DL, Cordle CT, Winship TR, Buck RH, et al. Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 1: Humoral responses. Pediatr Res 2004;56: 883-90.
17. Brunser O, Espinoza J, Araya M, Cruchet S, Gil A. Effect of dietary nucleotide supplementation on diarrhoeal disease in infant. Acta Paediatr 1994; 83, 188-191.
18. Yau KI, Huang CB, Chen W, Chen SJ, Chou YH, Huang FY, et al. Effect of nucleotides on diarrhea and immune responses in healthy term infants in Taiwan. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 36: 37-43.
19. Bueno JD, Torres M, Almendros A, Carmona R, Núñez MC, Ríos A, Gil A. Effect of dietary nucleotides on small intestinal repair after diarrhea. Histological and ultrastructural changes. Gut 1994; 35: 926-933.
20. Arnaud, A, López-Pedrosa JM, Torres MI, Gil A. Dietary nucleotides modulate mitochondrial function of intestinal mucosa in weanling rats with chronic diarrhea. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 37: 124-131.
21. Gil A, Gómez de León C, Rueda R. Exogenous nucleic acids and nucleotides are efficiently hydrolysed and taken up as nucleosides by intestinal explants from suckling piglets. Br J Nutr 2007; 98: 285-291.
22. Manzano M, Abadía-Molina AC, García-Olivares E, Gil A, Rueda R. Dietary nucleotides accelerate changes in intestinal lymphocyte maturation in weanling mice. J Ped Gastroenterol Nutr 2003; 37: 453-461.
23. Vieites JM, Torre R L, Ramírez MC, Torres MI, Sánchez-Pozo A, Gil A, Suárez A. Exogenous nucleosides accelerate differentiation of rat intestinal epithelial cells. Br J Nutr 2008; 99: 732-8.

Hábitos de bebida en la edad pediátrica: repercusión nutricional

D. Infante Pina

Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Soporte Nutricional. Hospital Universitario Materno Infantil "Vall d´Hebron" Barcelona

Conocí al Prof. Ballabriga a los 23 años de edad en una entrevista para decidir el centro en cual efectuaría mi residencia de pediatría. Quedé cautivado de su personalidad y poder de convicción. Mi decisión fue inmediata. A él debo mi formación como pediatra y especialista en gastroenterología, gracias a todo el excelente grupo de profesionales que había congregado a su alrededor y del magnifico hospital que había creado. Nos animó constantemente a una labor docente e investigadora, y nos inculcó que nuestro trabajo científico fuera hecho con rigor y originalidad. El presente artículo corresponde a un trabajo que el Prof. Ballabriga me animó a efectuar y que ahora publico en homenaje a su memoria.

RESUMEN

Nuestros niños y adolescentes están dejando de consumir agua corriente como bebida habitual para saciar sus necesidades vitales, debido a la gran oferta y disponibilidad de "refrescos" y zumos de frutas. Ello puede suponer cambios en la ingesta de nutrientes, por exceso o por defecto y conllevar efectos adversos, como desviaciones nutricionales, riesgo de caries, osteopenia y diarrea o dolor abdominal, por malabsorción de algunos de los componentes. El objetivo del trabajo ha sido conocer los hábitos de ingesta de bebidas refrescantes y zumos en edades comprendidas entre 2 y 18 años en nuestro medio, valorar su repercusión nutricional y posibles consecuencias patológicas.

Palabras clave: Hábitos de bebida; Desviaciones nutricionales; Zumos de frutas; Refrescos.

ABSTRACT

Our children and adolescents are no longer consuming drinking water as the usual drink to satisfy their life needs, due to the large offer and availability of "refreshments" and fruit juices. This means changes in the intake of nutrient, either by excess or by lack of them and entails adverse effects, such as nutritional deviations, risk of cavities, osteopenia and diarrhea or stomach pain, due to malabsorption of some of the components. The purpose of this work has been to reveal the intake habits of refreshments and juices in age groups from 2 to 18 years in our setting, to evaluate their nutritional repercussion and possible pathological consequences.

Key words: Drinking habits; Nutritional deviations; Fruits juices; Refreshments.

Correspondencia: D. Infante Pina. Ronda General Martinez 93 3º 2ª 08022 Barcelona
E-mail: dinfante@teleline.es
Recibido: Abril 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(3):206-210

INTRODUCCIÓN

Es un hecho indudable; nuestros niños y adolescentes están dejando de consumir agua corriente como bebida habitual para saciar sus necesidades vitales, debido a la gran oferta y disponibilidad de "refrescos" y zumos de frutas. Ello puede suponer cambios en la ingesta de nutrientes, por exceso o por defecto y conllevar efectos adversos, como desviaciones nutricionales, riesgo de caries, osteopenia y diarrea o dolor abdominal, por malabsorción de algunos de los componentes. El objetivo del trabajo ha sido conocer los hábitos de ingesta de bebidas refrescantes y zumos en edades comprendidas entre 2 y 18 años en nuestro medio, valorar su repercusión nutricional y posibles consecuencias patológicas.

POBLACIÓN ESTUDIADA

La muestra estudiada corresponde a 200 niños de ambos sexos 55% varones y 45% mujeres que completaron los datos de la encuesta. Se solicitó el consentimiento informado para las exploraciones y se excluyó del estudio cualquier sujeto con patología. Fueron distribuidos en cuatro grupos.

- Grupo I: 37 niños considerados preescolares de 2-4 años.
- Grupo II: 37 niños considerados escolares de 5-7 años.
- Grupo III: 68 niños preadolescentes entre 8-14 años.
- Grupo IV: 58 adolescentes de 15-18 años.

MÉTODODOLOGÍA

Excesivo consumo de zumos fue definido como más de 340 g/día acorde con la definición de Dennison[1]. Los valores de índice de masa corporal (IMC) fueron expresados como *Z-Score*. Para mesurar estadísticamente la caries se utilizó el índice CAO en la dentadura permanente y CO-DF, para los menores de 12 años. La densidad mineral ósea (DMO) se estudio mediante absorciometría radiológica de doble energía (DEXA) y fue determinada en 20 de los encuestados, media 9 años (intervalo 7-14 años). En este subgrupo se registraron las cantidades habituales de consumo de leche y derivados, así como los refrescos con base de colas. La posible malabsorción de fructosa fue estudiada en 20 niños de edades entre 5-14 años (media 9 años), mediante test de hidrógeno en aire espirado (Quintron Instrument Co.) tras la administración de 250 g de zumo de melocotón (azúcares totales: 14,4 g, fructosa 5 g, glucosa 5 g, sacarosa 4 g). Fue considerado valor positivo concentraciones de H_2 > 20 ppm. Después de la prueba los padres registraron durante un periodo de 48 horas la aparición de síntomas digestivos, como diarrea flatulencia, gases o dolor abdominal. Para el análisis estadístico de los datos fue empleado el software SSPS con análisis de varianza para datos múltiples (ANOVA.)

RESULTADOS

Hábitos de bebidas refrescantes en los niños encuestados

El consumo de bebidas para el conjunto de la muestra fue de 253 ± 234 ml / día (intervalo 1.250-0), siendo lo correspondiente a zumos de 126 ± 209 ml/día (intervalo 1.250-0). Especificado por grupos el consumo medio por día fue de 279 ml total bebidas (274 ml zumos y 5 ml refrescos) en el grupo I; de 278 ml total bebidas (158 ml zumos y 120 ml refrescos) en el grupo II; de 229 ml total bebidas (106 ml zumos y 113 ml refrescos) en el grupo III y de 254 total bebidas (32 ml zumos y 222 ml refrescos) en el grupo IV (Fig. 1).

Repercusión nutricional

El estudio de la correlación lineal de Pearson entre el consumo de bebidas en su totalidad, *versus* IMC y el consumo de zumos, *versus* IMC solo mostró correlación estadística en el grupo I en el apartado zumos (R= 0,4476; p < 0,006) y muy cercano a la correlación, aunque sin serlo en grupo II. En la tabla 1 podemos observar la presencia de niños delgados y obesos con respecto a la cantidad de zumo consumido, nivel social y apetito. El porcentaje de niños delgados es mayor cuando consumen menos de 350 g/día, 26%, *versus* 14% de alto consumo (p < 0,05) en el grupo I, y de 36% *versus* 13% (p < 0,05) en el grupo II. Con respecto al sobrepeso se encontró una mayor proporción de niños con sobrepeso en el grupo I, 57% en los de alto consumo, *versus* 16% de bajo consumo, con diferencias significativas (p < 0,05). En el grupo II las diferencias no fueron significativas, 36%, *versus* 53%.

Efectos adversos no nutricionales

De los 200 encuestados solamente dos comunicaron relación entre el consumo de zumos y diarrea. En ambos casos se sobrepasaron los 350 cc/toma. En 26 casos, de edades entre 4-18 años, la familia comunicó problemas para conciliar el sueño y nerviosismo asociado a bebidas de cola. El hallazgo de caries, con un índice CAO (CAO + CO-DF), se encontraba dentro de lo habitual en nuestro medio que es de CAO= 1,3, sin diferencias con respecto a la cantidad de consumo de zumos. No se comunicó ningún caso de alergias, hiperactividad u otros efectos adversos.

Estudio contenido mineral óseo

El estudio de la DMO de los 20 niños, mostró una media del *Z-score* de – 0,9 g de hidroxiapatita/cm^2. No existía correlación entre el contenido mineral óseo y la cantidad de bebidas de cola ingeridas. El consumo diario de leche fue de 265 ± 143 cc/día y de derivados lácticos 85 ± 75 g/día. El cálculo del aporte medio de calcio a partir de dichos lácteos fue de 500 mg/día.

Sobrecarga fisiológica de zumo de fruta (fructosa)

La sobrecarga de 250 cc de zumo de fruta (250 ml de zumo de melocotón) con un contenido en fructosa de 6 g%, que representa la ingesta de 15 g de fructosa, y dada la edad de los pacientes conllevaría una dosis media de 0,5 g/kg se efectuó en 20 niños y 10 niños (50%) presentaron en aire espirado cifras de H_2 > 20 ppm. La respuesta media máxima de H_2 fue de 27 ppm y el tiempo para la respuesta máxima de 4 horas tras la ingesta. Solamente en dos casos se comunicaron síntomas clínicos de intolerancia: dolor abdominal, borborigmos y gas intestinal.

Discusión

El consumo de refrescos y zumos de frutas en sus diferentes presentaciones por parte de los niños preescolares y escolares ha aumentado a lo largo de los últimos 30-40 años debido a su disponibilidad y diversificación comercial. No disponemos de datos previos del consumo a nivel nacional con relación a niños y adolescentes, de este tipo de bebidas. Los datos obtenidos en nuestro estudio para el conjunto de la muestra han sido de 253 ± 234 ml /día de total bebidas refrescantes y zumos (intervalo 1.250 ml-0 ml), siendo lo correspondiente a zumos de 126 ± 209 g /día (intervalo 1.250 g-0 g). Dichas cifras extrapoladas al cálculo de un consumo anual significarían un consumo anual de bebidas refrescantes y zumos de unos 90 litros/niño-joven. Dicho consumo desde un punto de vista cuantitativo y cualitativo se acerca a los datos aportados por los diferentes estudios europeos. La reacción por parte de la familia ante el consumo fue favorable en el 100% de los casos en cuanto a los zumos, por su aporte nutricional y del 70% con respecto a los refrescos, haciendo hincapié algunas familias en su desagra-

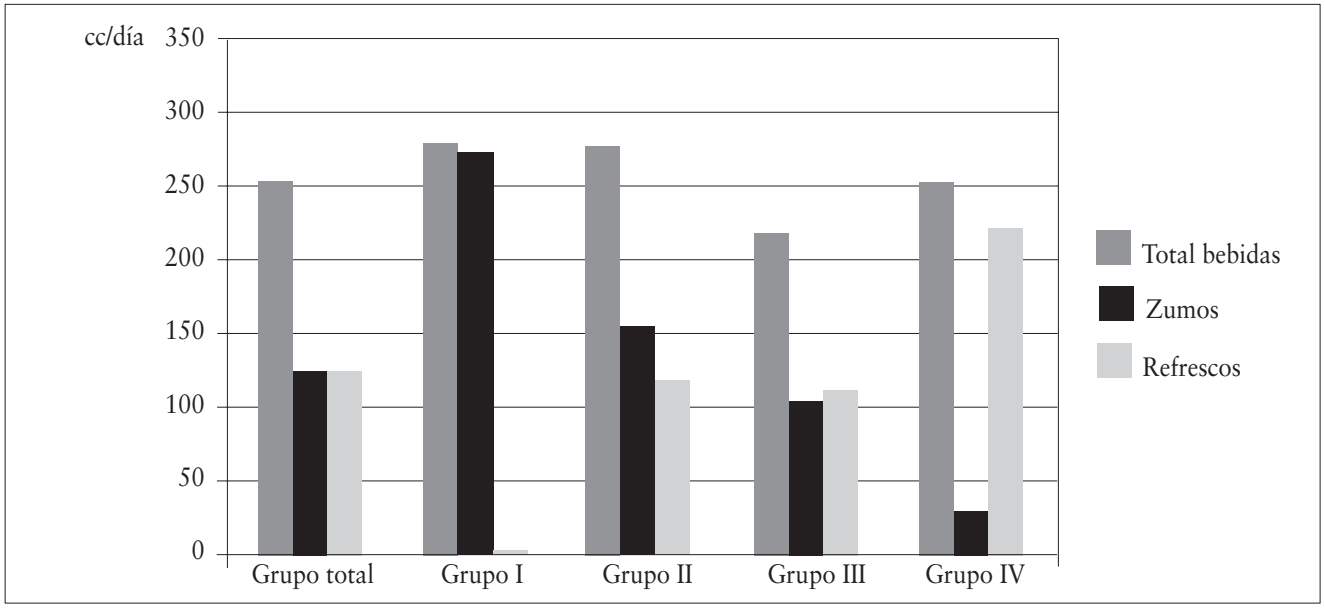


FIGURA 1. Media del consumo diario de total de bebidas, zumos y refrescos (cc/día) en los diferentes grupos.

TABLA 1. Distribución de los valores de IMC con respecto al consumo de zumos de fruta. Influencia del nivel social y repercusión sobre el apetito

	Grupo I (n = 37)			Grupo II (n= 37)		
	< 350 cc	> 350 cc	p	< 350 cc	> 350 cc	p
Nº niños (%)	30 (81%)	7 (19%)	-	22 (59,45%)	15 (40,24%)	-
IMC						
> 75	5 (16,66%)	4 (54,14%)	< 0,05	8 (36,36%)	8 (53,33%)	NS
25-75	17 (56,66%)	2 (28,57%)	NS	6 (27,27%)	5 (33,33%)	NS
< 25	8 (26,66%)	1 (14,28%)	< 0,005	8 (36,36%)	20 (13,33%)	< 0,05
Nivel social						
Alto	31 (70%)	3 (42,85%)	-	8 (36,36%)	4 (26,66%)	-
Bajo-medio	9 (30%)	4 (57,14%)	-	14 (63,63%)	11 (73,33%)	-
Apetito						
Bueno	15 (50%)	4 (57,14%)	-	14 (63,63%)	10 (66,66%)	-
Regular	10 (33,33%)	3 (48,85%)	-	8 (36,36%)	3 (20%)	-
Malo	5 (16,66%)	0	-	0	2 (13,33%)	-

do ante el consumo de exceso de colas por los preadolescentes y adolescentes, pero la aceptaban como una costumbre de los tiempos actuales. A la pregunta de por qué creían que se estaba consumiendo dichas bebidas, un 20% de los encuestados lo valoró positivamente por su aporte nutricional, un 70% lo asoció a la sociedad de consumo actual y un 10% adujo que los niños-adolescentes no quieren ya otros sabores. Los productos eran aportados en un 80% por las familias y un 20%, correspondiente prácticamente en su totalidad al grupo IV, era adquirido por ellos mismos.

Con respecto a las repercusiones nutricionales del exceso de consumo de zumos, ha sido descrito retraso en el desarrollo en niños de edades entre 1-2 años de vida cuando el consumo era de 350 cc-850 cc/día[2]. Dos razones fueron aducidas para justificar el fallo de crecimiento; el desplazamiento de ingesta de alimentos de alta energía calórica, y la posible malabsorción causada por la fructosa y sorbitol de los zumos. La reducción de la ingesta de zumos en estos trabajos conllevó un mejor balance nutricional, con una mayor ingesta de calorías de otro origen, y una resolución del fallo nutricional. En otro reciente trabajo[1] se ha descrito

una mayor incidencia de niños entre 2-5 años con estatura pequeña y con obesidad cuando el consumo era superior a 350 cc de zumos al día. Sin embargo, estos hallazgos han sido muy controvertidos por otros autores y estudios[3]. El análisis de nuestros datos demuestra que, el grupo que recibe mayor aporte de calorías por medio de las bebidas es el de edades comprendidas entre los 2 a 4 años, ya que son los que consumen más zumos, que son dentro de las bebidas refrescantes los de más densidad energética. La media de 140 kcal/día, aportada por los zumos representa en este grupo un porcentaje de 11% de las calorías totales y un 22% de lo que debe ser aportado por los HC. Si tenemos en cuenta la desviación estándar de la ingesta (250 ± 234 ml/día), veremos como en algunos casos el aporte de energía puede llegar a ser del 50% de las necesidades y representar el 100% de la que sería aportado por los hidratos de carbono (Fig. 2). Esto tiene dos consecuencias; en los niños poco comedores, en los que el apetito queda saciado fácilmente por los zumos una deficiente ingesta de otros nutrientes, como la grasa de alta densidad energética, y manifestar una falta de medro, y otra que si el apetito se conserva y el consumo de los otros nutrientes habituales ofrecidos es adecuado, los zumos representaran una oferta extra de energía. Nuestros datos demuestran esta segunda valoración. Hemos encontrado una correlación significativa (r= 0,4476; p < 0,006) entre la cantidad de energía ingerida y el IMC, es decir, a más consumo de zumos mayor IMC, pero no hemos visto que su alto consumo conlleve un fallo de desarrollo, como en otros estudios[1,2]. En nuestro grupo podemos ver como la baja cantidad de consumo conlleva más niños delgados con p < 0,05 cuando comparamos altos consumidores *versus* poco consumidores, y por el contrario una proporción mayor de sobrepeso en los consumidores con p < 0,05 *versus* menos consumidor. Es indudable que los niños no son delgados por ingerir muchas calorías en forma de zumos, sino porque al ser poco comedores y tampoco ingieren gran cantidad de zumos. En los grupos II, II y IV las calorías aportadas por las bebidas disminuyen, al descender el consumo de zumos y aumentar el de los refrescos que son menos energéticos, reflejándose en una falta de significación estadística entre la ingesta y el IMC.

En el curso de las últimas décadas algunos artículos[4,5] han comunicado que, el consumo excesivo de zumos de fruta se veía asociado a diarrea, flatulencia, dolores abdominales y otras molestias abdominales. La malabsorción de fructosa y sorbitol se ha descrito en niños que consumen zumos de fruta, y se ha asociado al concepto de diarrea crónica inespecífica, afectando preferentemente a las edades entre 1-4 años. La sobrecarga fisiológica de 250 ml de zumo (cantidad normal de ml ingesta en una toma) demostró cifras altas en 10 sujetos, pero solo 2 de ellos manifestaron síntomas de diarrea y flatulencia. Al igual ocurre que en la intolerancia a la lactosa tendremos que diferenciar entre el concepto de malabsorción y el de intolerancia (malabsorción + sintomatología clínica). Los 72 niños de los grupos I y II, eran los más consumidores de zumos de todos los encuestados, pero los padres no refirieron síntomas de diarrea, flatulencia u otras molestias abdominales. Lo que es indudable es que aunque entre nuestros niños solo se refirieron 2 niños con sintomatología, existirían pacientes con malabsorción, sin repercusiones clínicas.

Recientemente se ha llamado la atención sobre el posible riesgo que podría conllevar la ingesta excesiva de bebidas refrescantes tipo cola, por su alto contenido en ácido fosfórico[6-7]. La administración excesiva de fosfatos puede condicionar, hiperfosfatemia e hipocalcemia y a la larga desmineralización ósea y la ingestión continuada de una sobrecarga ácida, podría condicionar una disolución lenta de los minerales óseos de modo que a largo plazo podría alterarse al acumulo de calcio en la matriz ósea.

Dentro de los nuevos productos que el ser humano consume, muchas bebidas de cola son acidificadas hasta un pH de 2,4 con la adición de ácido fosfórico, alcanzando entonces el fósforo unos niveles de hasta 300 mg/l y la carga ácida total llega a ser de 20 mmol/l. Las recomendaciones de fósforo en la infancia y en la adolescencia son de 800-1.200 mg/día, pero debido al gran consumo de alimentos ricos en fósforo, la ingesta se ha comprobado que llega a ser de 1.000 a 1.600 mg/día. La adición de 200 mg/día en forma de bebidas, representa una carga adicional del 15 al 20%. El posible efecto nocivo que ello representa, se ve agravado por el bajo consumo en esta época de la vida y más aún en algunos jóvenes que sustituyen la ingesta de lácteos por las colas. Los veinte niños estudiados no presentaron diferencias en cifras de DMO, cuando comparábamos valores entre los que ingerían más de 1,5 litros/semana y los que tomaban menos.

La ingesta de leche de dichos sujetos era de 297 ± 147 ml/día en las edades de 6-10 años y de 235 ± 143 en edades de 11-17 años. La ingesta de derivados lácteos era muy similar en ambos grupos siendo de 85 ± 75 g/día. Las recomendaciones actuales para el calcio de la Academia Norteamericana de Pediatría para los niños de 9-18 años son de 1.300 mg/kg. De esta cantidad se aconseja que el 60% sea aportado por leche y derivados debido a la mejor disponibilidad de calcio unido a la caseína y debido también a que son los productos que en mayor cantidad lo contienen. Cuando dichas cantidades no se aportan con los lácteos se corre el riesgo de presentar una osteopenia, que es lo que ha sucedido en los pacientes estudiados. La tendencia a la osteopenia que presentan estos pacientes –0,9 *Z-score* es debida a que la ingesta de calcio de fuente láctea, era de unos 500 mg al día, lo cual representa aproximadamente solo un 60% de lo que deben de ingerir (720 mg) con dichos productos[8]. Nuestra visión sobre el particular es que los niños tienen el riesgo de os-

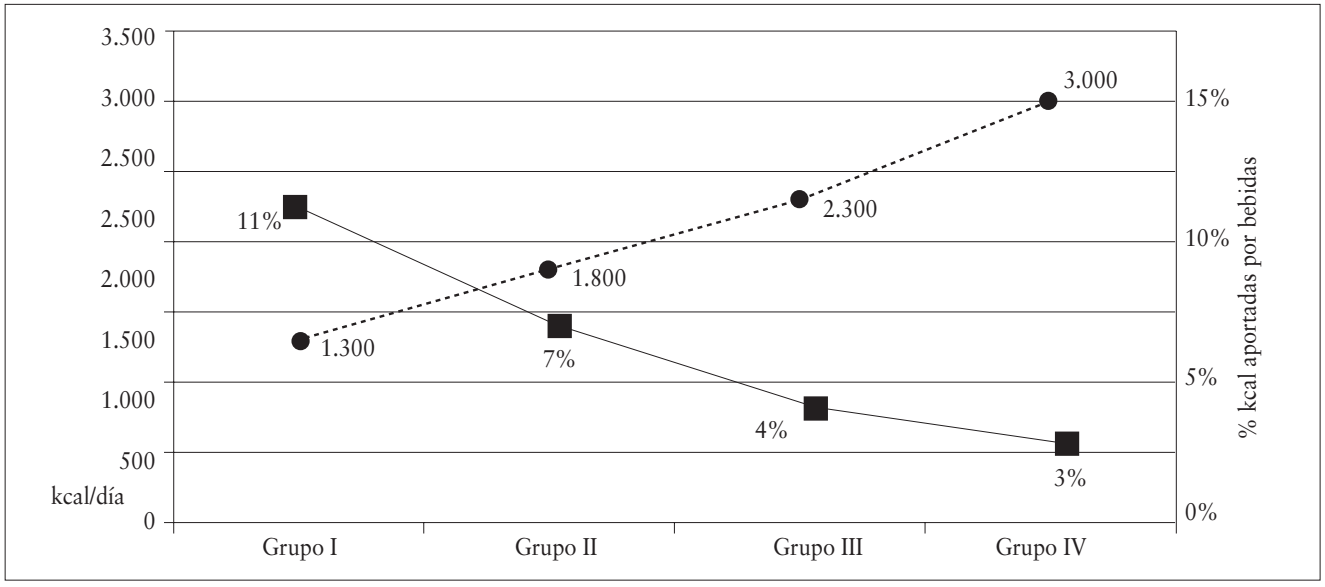


FIGURA 2. Necesidades calorías (kcal/día) según edades (--------- ordenada izquierda) y porcentajes de las kcal aportadas por bebidas (——— ordenad derecha) en casa grupo).

teopenia más que por la ingesta excesiva de cola y la correspondiente sobrecarga de ácido fosfórico a una disminución de la ingesta de leche.

La exploración dental de nuestra serie mostró un índice CAO + CO-DF encuadrado dentro de la prevalencia del entorno (CAO=1,3). No se apreció diferencias en el índice CO-DF en los grupos I y II, entre los altos y bajos consumidores. Creemos que tendrían que ser cantidades muy importantes las consumidas y permanecer largo tiempo en contacto con la cavidad bucal, lo cual está descrito y como tal contraindicado, cuando se administra a niños lactantes con biberón.

Numerosos aditivos alimentarios y colorantes pueden ser alérgicos y su adición a los zumos y bebidas, supondrían un riesgo en los pacientes predispuestos. Según algunos autores el 50% de los niños con dermatitis atópica son sensibles a la vanillina y vanilla, sustancias que son saborizantes habituales de las bebidas refrescantes[9]. Ninguno de nuestros encuestados refirió reacciones adversas de tipo alérgico. La cafeína es también el aditivo de algunas bebidas refrescantes, particularmente las colas, que lo suelen contener a razón de 125 mg/l. El efecto de la cafeína en niños preescolares es muy variable, así se ha descrito un discreto efecto sobre la actividad motora, con cierto grado de irritabilidad[10]. Veintisiete de los grandes consumidores de colas, refirieron distintos grados de excitación e insomnio, por lo cual ellos mismos o las familias retiraron su consumo.

Nuestra conclusión sería que a la luz de nuestros resultados y de los datos actuales publicados que sería aconsejable no sobrepasar el consumo diario de 350 ml de zumo, sobre todo en niños con sobrepeso y en niños de poco apetito y falta de engorde. Los refrescos y zumos no parecen tener efectos adversos graves en la cantidad en que se consumen en nuestro medio, pero debe vigilarse que su consumo no vaya en detrimento del consumo de leche y derivados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dennison BA, Rockwell HL, Baker SL. Excess fruit juice consumption by preschool-aged children associated with short stature and obesity. Pediatrics 1997; 99: 15-22.
2. Smith MM, Lifshitz F. Excess fruit juice consumption as a contributing factor in nonorganic failure to thrive. Pediatrics 1994; 93: 438-43.
3. Alexy U, Sichert-Hellert W, Kersting M, Manz F, Schöch G. Fruit juice consumption and the prevalence of Obesity and Short Stature in German Preschool Children: Results of the DONALD Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1999; 29: 343-9.
4. Hyams JS, Leichtner AM: Apple juice: an unappreciated cause of chronic diarrhea. AJDC 1985; 139: 503-5.
5. Hyams JS, Etienne NL, Leichtner AM, y cols. Carbohydrate malabsorption following fruit juice ingestion in young children. Pediatrics 1988; 82: 64-8.
6. Mazariegos-Ramos E, Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán y cols. Consumption of soft drinks with phosphoric acid as a risk factor for the developement of hypocalcemia in children. A case control study. J. Pediatr 1995; 126: 940-2.
7. Massey LK, Strang MM: Soft drinks consumption phosphorus intake and osteoporosis. J Am Diet Assoc 1982; 80: 581-3.
8. Infante D, Tormo R, Risk of Inadecuate Bone Mineralizatión in Diseases Involving Long Term Suprpresión of Dairy Products. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 3: 10-13.
9. Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Intolerance et inmunotoxicité des additifs alimentaires. Med Hyg 1993; 51: 881-8.
10. Baer RA: Effects of caffeine on classroom behaviour, sustained attention and memory task in preschool children. J Appl Behav Anal 1987; 20: 225-34.

Síndrome alcohólico fetal

R. Jiménez González

Catedrático de Pediatría, Universidad de Barcelona. Hospital Sant Joan de Deu.

Esta revisión para su publicación, lo cual quiero agradecer, en recuerdo al Profesor Ballabriga es muy emotiva para mí, ya que aparte de seguidor suyo fue un verdadero amigo, sobre todo después de la organización en 1980 del Congreso Internacional de Pediatría que tuve el honor de organizarlo con él y el Profesor Gallart mano a mano y del SEINAP en el parador de Benicarló.

Desde aquel momento, igual que ocurre con muchas personas, comprobé que junto a su fama de moderador rígido e intransigente había otra personalidad muy diferente con carácter dialogante y sentimental y amigo de sus amigos.

Quiero dejar constancia que en mi vida personal y profesional ha habido tres personas que jamás podré olvidar mi padre, el Profesor Manuel Cruz y el Profesor Ángel Ballabriga. Don Ángel descansa en paz en el recuerdo de todos.

RESUMEN

Sustancias, tanto farmacológicas como medioambientales pueden originar malformaciones o síndromes fetales. En la presente revisión nos interesan los efectos del alcohol sobre el feto. El alcohol es una bebida cada vez de mayor consumo y con inicio precoz, como se puede comprobar en las estadísticas actuales que señalan este inicio entre los 13 y 14 años, siendo su distribución equitativa entre hombres y mujeres. Esta peculiaridad unida al aumento de embarazos entre los adolescentes motiva que actualmente se aprecie un aumento de frecuencia del síndrome alcohólico fetal, tanto a esta edad como en madres de edad avanzada.

Correspondencia: Hospital San Joan de Deu. Barcelona
Recibido: Abril 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(3):211-212

Palabras clave: Alcoholismo fetal; Malformaciones; Síndromes fetales.

ABSTRACT

Both pharmacological as well as environmental substances may cause malformations or fetal syndromes. We have studied the effects of alcohol on the fetus in the present review. Alcohol is an increasingly consumed drink whose consumption is also beginning an at increasingly earlier age, as can be verified in the current statistics that show this initiation between 13 and 14 years, its distribution being the same between men and women. This characteristic, together with the increase of pregnancies among adolescents, is why an increase in the frequency of fetal alcohol syndrome is currently seen both at this age and in elderly mothers.

Key words: Fetal alcoholism; Malformations; Fetal syndromes.

Muchas son las sustancias, tanto farmacológicas como medioambientales que pueden originar malformaciones o síndromes fetales. Como factores medioambientales se conocen bien los efectos teratógenos motivados por el alcohol, los herbicidas, el tabaco, el mercurio y los *bifeniles* policlorados, aparte de otros que se han descrito no totalmente comprobados.

En la presente revisión nos interesan los efectos del alcohol sobre el feto. El alcohol es una bebida cada vez de mayor consumo y con inicio precoz, como se puede comprobar en las estadísticas actuales que señalan este inicio entre los 13 y 14 años, siendo su distribución equitativa entre hombres y mujeres. Esta peculiaridad unida al aumento de embarazos entre los adolescentes motiva que actualmente se aprecie un aumento de frecuencia del síndrome alcohólico fetal, tanto a esta edad como en madres de edad avanzada.

Las primeras descripciones son el año 1973 por Jones y Smith[1], los cuales afirmaron la relación del síndrome con el consumo de alcohol durante el embarazo, siendo las primeras descripciones en hijos de madres alcohólicas si bien actualmente la presencia de síndromes incompletos se describen con menores ingestiones alcohólicas, pero continuadas durante la duración completa del embarazo.

Las características del neonato se definieron como retraso de crecimiento pre y postnatal, con microcefalia en general moderada, facies característica con hipoplasia mandibular, hendiduras palpebrales pequeñas y boca de pescado, anomalías articulares y macrodactilia del primer dedo del pie, aparte de la posibilidad de anomalías cardíacas que siempre se deben investigar[4]. Quizás uno de los aspectos más importantes es el retraso mental que va manifestándose progresivamente, es de intensidad variable, aparece hasta en el 50% de los hijos de madres alcohólicas, con un cociente intelectual medio de 65 con rango entre 20 y 120, aparte de otra serie de problemas neurológicos madurativos, como temblores más llamativos en épocas precoces, escasa fuerza en manos y como más frecuente en edades posteriores, irritabilidad e hiperactividad que les impide una escolarización normal, esta forma final se presenta, sobre todo, en hijos de madres con ingestión alcohólica no excesiva[5], por lo que muchos no van a manifestar en el período neonatal ninguna o escasas características propias del síndrome.

Como ya se ha dicho la presencia del síndrome en sus diferentes formas depende de la ingestión de alcohol. El responsable de ello parece ser el etanol que a nivel placentario interfiere el paso de aminoácidos esenciales y cinc, necesarios para la síntesis proteica y, por tanto, para un crecimiento y maduración normales. Tan es así que por resonancia se ha podido comprobar atrofia de cuerpo calloso y ganglios basales, así como una disminución del volumen cerebral que afecta, sobre todo, a la sustancia blanca[2,3].

Son muchas las incógnitas que todavía existen sobre el síndrome alcohólico fetal ya, que incluso se han descrito como hay una afectación diferente en gemelos lógicamente dizigóticos[6].

En una reciente revisión Australiana se ha recogido en embarazos de menores de 15 años hasta un 10% de madres con hijos de síndrome alcohólico fetal, sugiriéndose la necesidad de un diagnóstico precoz de la adolescente alcohólica, terminando el editor con una frase muy significativa *"Como siempre, mujer con edad biológica fértil: no al alcohol, al tabaco y a las drogas"*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancia. Lancet 1973; 2: 999.
2. Matsson SN et al. A decrease in the size of the basal ganglia in children with fetal alcohol syndrome. Alcoholism: Research 1996; 22: 279.
3. Archibald SL et al. Brain dysmorphology in individuals with severe prenatal alcohol exposure. Develop Med and Child Neuro 2001; 43: 148.
4. Jones KL. From recognition to responsability. Josep Narkany, David Smith and the fetal alcohol syndrome en 21st Century Birth Defects Res (Par A) 2003; 67: 13.
5. Olson HC et al. Neurophsychological déficits in adolescents with fetal alcohol syndrome. Alcoh 2008; 22: 2008.
6. Narberhaus A et alk. Differential cerebral and neurophysiological consequences in Dizygotic twin with prenagtal alcohol syndrome. Alcohol 2204; 39: 321.
7. Elliot ES et al. Australian Paediatric Suvillance Unit. Fetal Alcohol syndrome. Arch Dis Child 2008; 93: 732.

Fórmulas de soja

M. Juste Ruiz

Profesor Titular de Pediatría. Hospital Clínico Universitario San Juan. Alicante

El Profesor D. Ángel Ballabriga fue siempre un referente en la nutrición pediátrica, situado a un elevado nivel internacional. Posteriormente, desde el nacimiento de SEINAP y a lo largo de los años posteriores, comprendí que, al margen de sus conocimientos y de su posición científica era, además, una persona cariñosa y entrañable. Descanse en paz.

RESUMEN

Hoy en día se podrían considerar únicamente tres indicaciones claras de las fórmulas de soja: las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, como la galactosemia y el déficit de lactasa congénita, ambas con una incidencia mínima; los hijos de padres que por motivos religiosos o de otra índole prefieren evitar el aporte de proteínas animales y aquellos lactantes con alergia probada a las proteínas vacunas que rechazan las fórmulas hidrolizadas o las fórmulas a base de aminoácidos. Igualmente hay que puntualizar que todos los comités y grupos relacionados exhortan a la industria a disminuir en su proceso de fabricación las cantidades de fitatos, aluminio, fitoestrógenos y otros componentes de seguridad a corto y largo plazo no comprobada.

Palabras clave: Formulas de soja; Alteraciones del metabolismo hidrocarbonato; Alergía a las proteínas de vacuno.

ABSTRACT

Currently, only three clear indications of the soy formulae could be considered: hydrocarbon metabolism alterations, such as galactosemia, and congenital lactase deficit, both having a minimum incidence. Children of parents who, for any religious or other type of reason prefer to avoid animal protein intake and those infants with proven allergy to cow protein who reject the hydrolyzed formulae or amino acid based formulae. In addition, it should be stressed that all of the related committees and groups urge the industries to decrease the amounts of phytates, aluminum, phytoestrogens and other unproven short and long term safety components in their manufacturing process.

Key words: Soy formulae; Hydrocarbon metabolism alterations; Allergy to cow protein.

Correspondencia: Departmento de Pedriatría. Hospital Clínico Universitario San Juan. Alicante
E-mail: juste_mer@qua.es
Recibido: Abril 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(3):213-215

FÓRMULAS DE SOJA

Las fórmulas de soja (FS) se introdujeron en el mercado hacia 1900, y era la única opción disponible para aquellos lactantes que no toleraban las normales, elaboradas con proteína derivada de leche de vaca. Desde los primeros preparados, que se elaboraban con harina de soja, se fueron realizando numerosas investigaciones acerca de su composición y de los posibles efectos nutricionales no deseables. Sus resultados fueron condicionando sucesivas recomendaciones de los distintos comités de nutrición, que generaron modificaciones en su composición hasta llegar a la actual. De forma general, se puede afirmar que las FS actualmente disponibles son nutricionalmente aceptables y no se describen carencias importantes[1], pero, posiblemente, no están exentas de riesgos potenciales, sobre todo si se utilizan a largo plazo.

Sus supuestas indicaciones y su consumo tuvieron un gran aumento motivado, en parte, por su precio y por su buena aceptación por el lactante, de forma que ya en 1885 Forsyth llamó la atención acerca del incremento en su utilización. Actualmente se estima, que el 25% de niños menores un año reciben en EE.UU. fórmulas de soja, el 13% en Australia y algo menos en Europa, llegando en Israel hasta un 31%[2]. Esto ha hecho pensar que se estaban utilizando para situaciones clínicas no contempladas entre las indicaciones aceptadas y razonables. Este incremento, junto con un mejor conocimiento de los posibles problemas derivados de su uso ha hecho que las indicaciones hayan sido revisadas recientemente[3].

COMPOSICIÓN

Actualmente todas las FS del mercado se elaboran a partir de aislado de proteína de soja, obtenido tras la deslipidación y eliminación de carbohidratos y minerales de la harina de soja. Su aporte calórico (67 kcal /100 ml) es muy

similar al de las fórmulas de inicio y a la lactancia materna, como lo es el porcentaje de calorías proporcionado por cada principio inmediato.

Proteínas: considerando el menor valor biológico de la proteína de soja y su potencial menor digestibilidad y biodisponibilidad, el contenido recomendado es superior al de la lactancia materna (LM) y a las fórmulas de inicio (FI), y se ha establecido en 2,5-3 g/100 kcal. El aminograma es bien distinto al de la LM con una menor concentración de metionina, lisina y prolina y superior en aspartato, glicina, arginina y cistina, por lo que es necesario realizar modificaciones en sus proporciones. La metionina, aminoácido limitante, ha sido bien estudiado y los oportunos suplementos ya fueron establecidos en 2005[4] y se han cifrado en 29 mg/100 kcal, no estando definido su límite superior. A efectos de cálculo se pueden sumar las cantidades de metioinina y cistina aportados siempre que la proporción entre ellas no sea superior a 2 en las FI y a 3 en la FC. Igual se puede proceder con la tirosina y fenilalanina si su relación no es superior a 2[5]. El aislado de proteína de soja es también deficitario en L carnitina por lo que se recomienda que las FS se suplementen hasta alcanzar unos niveles de 7,5 mg /100 kcal.

Lípidos: no hay recomendaciones que difieran de las fórmulas de inicio. Su aporte es de origen vegetal y están todas ellas suplementadas con ácido araquidónico y docosahexaenoico[6].

Carbohidratos: se aconseja que estén exentas de lactosa y, por lo tanto, los carbohidratos que la componen son dextrinomaltosa, sacarosa y otros. Hay dos componentes que merecen una consideración especial:

- **Fitatos.** El aislado de proteína de soja contiene entre un 1 y un 2% de fitatos y ha sido ampliamente aceptado que esto podría obstaculizar la absorción de minerales y oligoelementos. Recientemente y utilizando isótopos estables y fórmulas de soja con diferentes niveles de fitatos (300 mg/kg *vs* 6 mg/kg) se comprobó que únicamente la absorción de cinc mejora en los casos que recibieron la FS, a la que se redujo el contenido en fitatos. No se observaron variaciones en la absorción de calcio, hierro, cobre ni manganeso[7]. La descripción de varios casos de aparición de bocio en niños alimentados con FS y la relación con su contenido en fitatos, junto con la alteración de los valores de las hormonas tiroideas y la mayor dificultad para controlar el hipotioridismo congénito llevó a la suplementación con yodo, pero parece que este efecto no deseable se mantiene a pesar de dicha modificación[8]. En cualquier caso la normativa actual no contempla el porcentaje de fitatos que deben contener las FS y, por tanto, no es un dato que conste en el etiquetado, pero se debería establecer, dado que es posible conseguir su disminución en el proceso de fabricación de las FS por tratamiento con fitasa o precipitación.
- **Fitoestrógenos.** Son un grupo de compuestos no esteroideos que tienen una amplia distribución en el reino vegetal especialmente en las leguminosas y que es máxima en la semilla de soja. Reciben esta denominación porque parecen tener cierta actividad estrogénica, que se ejercería a través de su unión a receptores. Desde el punto de vista nutricional, los de mayor interés son los lignanos y las isoflavonas, siendo la genisteína y la daidzeína las más abundantes en la soja. Hay que tener presente que se ha comprobado que más del 30% de los fitoestrógenos ingeridos son eliminados tras su hidrolisis en la luz intestinal y su metabolismo hepático posterior.
  Se les han atribuido numerosas acciones fisiológicas, tanto en adultos como en animales de experimentación, pero los datos en niños son escasos, tanto en la edad infantil como a más largo plazo. Se han referido casos de telarquia en niños menores de 2 años[9]; sin embargo, en lactantes alimentados con FS mayores de 6 meses no se han podido demostrar alteraciones de los marcadores plasmáticos de remodelamiento óseo ni efectos derivados de su posible actividad estrogénica[10]. Actualmente no parece haber evidencia clínica suficiente ni en experimentación ni en estudios en humanos que permitan afirmar que las isoflavonas de la soja pueden afectar al desarrollo, la reproducción o la función endocrina de la población infantil.

MINERALES

Hay dos minerales que pueden tener mayor interés: el aluminio y el manganeso.

Aluminio: aunque no se le conoce ninguna función biológica específica, su toxicidad se debe a su competición con el calcio en el proceso de absorción y con su depósito en el hueso y sistema nervioso central, probablemente, en relación con la afectación de la función renal de determinados pacientes[11]. Se ha comprobado que el contenido en aluminio en las FS es llamativamente elevado (500-2.400 µg/l) si se compara con la leche de mujer (4-65 µg/l) o con otras fórmulas (15-400 µg/l) y se piensa que se debe, tanto al material utilizado en el proceso de fabricación como a las sales minerales adicionadas. En cualquier caso y considerando que la dosis tóxica esta cifrada en 1 mg /kg/día[12] y que no se alcanza ni el 15% del PTWI (*personal tolerable weekly intake*), las cantidades referidas no parecen suponer un problema, no habiendo en el momento actual recomendaciones precisas. A pesar de esto parece previsible que se tienda a disminuir los aportes a cifras inferiores a 300 microg/l.

El manganeso es un nutriente esencial que es abundante en las plantas como el arroz y la soja. Las FS contienen 50 veces más que la LM (6 microg/litro). Aunque no se han comprobado efectos adversos relacionados claramente con el manganeso, si se han referido trastornos de aprendizaje y teniendo en cuenta su participación en el metabolismo óseo y en el de los aminoácidos, parece razonable que se considere disminuir

sus aportes. Las recomendaciones actuales contemplan hasta un máximo de 0,05 a 0,2 mg/100 kcal.

INDICACIONES DE LAS FÓRMULAS DE SOJA

A lo largo de los últimos años sus indicaciones se han ido delimitando y han disminuido considerablemente de forma paralela al mejor conocimiento de los posibles efectos no deseados de algunos de sus componentes y, sobre todo, al desconocimiento de los posibles problemas a largo plazo. Así en las recomendaciones de la AAP de 1983 se indicaba su uso en diarreas prolongadas en función de su ausencia de lactosa, como profilaxis de enfermedad alérgica y aceptaba su uso en pretérminos, aunque realizaba algunas consideraciones acerca de su idoneidad. En 1994 la misma AAP en una publicación, en relación con la posible influencia en la génesis de la diabetes mellitus, afirma que, las semillas de soja contienen agentes diabetógenos que se pueden disminuir, pero no eliminar a lo largo del proceso de fabricación.

Algunas de las indicaciones iniciales se modificaron de forma que se desaconsejó de forma absoluta en la alimentación del pretérmino, en la enfermedad diarreica, en el cólico del lactante y en la prevención de la enfermedad alérgica. La utilización de FS en lactantes con alergia probada a la proteína de vaca es el aspecto más debatido. Es evidente que no se debe utilizar en menores de 6 meses por la mayor incidencia de problemas nutricionales y por no ser absolutamente hipoalergénica, dado que en los niños alimentados con FS la frecuencia de reacciones alérgicas es similar a las que aparecen en lactantes alimentados con fórmulas normales[13]. Esto llevaría a considerar realizar una provocación antes de realizar la indicación.

En los niños diagnosticados de APLV se ha visto un 10-35% de reacciones adversas[14], sobre todo en niños con alergia alimentaria múltiple y síndrome de enterocolitis eosinofílica. En las recomendaciones actuales llama la atención la permisividad del Consenso Australiano[15], ya que indica su uso en lactantes mayores de 6 meses con reacciones inmediatas a la proteína vacuna, en la dermatitis atópica y en los procesos gastrointestinales de etiología alérgica.

En resumen, hoy en día se podrían considerar únicamente tres indicaciones claras: las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, como la galactosemia y el déficit de lactasa congénita, ambas con una incidencia mínima; los hijos de padres que por motivos religiosos o de otra índole prefieren evitar el aporte de proteínas animales y aquellos lactantes con alergia probada a las proteínas vacunas que rechazan las fórmulas hidrolizadas o las fórmulas a base de aminoácidos. Igualmente hay que puntualizar que todos los comités y grupos relacionados exhortan a la industria a disminuir en su proceso de fabricación las cantidades de fitatos, aluminio, fitoestrógenos y otros componentes de seguridad a corto y largo plazo no comprobada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Méndez M, Anthony M, Arab L. Soy-based formulae and infant growth and development: a review. J. Nutr 2002; 132: 2127-30.
2. Berger-Achituv S, Shohat T, Romano-Zelekha O, Ophir E, Rachmani S, Malovizky D, Garty BZ. Widespread use of soya based formula withouth clinical indications. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41: 660-6.
3. Bhatia J, Greer F and the Committee on Nutrition. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. Pediatrics 2008; 121: 1062-8.
4. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Fagundes Neto U, Gopalan S, Hernell O, et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN Coordinated International Expert Group. J Ped Gastroenterol Nutr 2005; 41: 584-99.
5. Real Decreto 868/2008. BOE 23 Mayo 2008. Reglamentación de los preparados para lactantes de los preparados de continuación.
6. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis J, et al. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 42(4): 352-61.
7. Davidsson L, Ziegler E, Kastenmayer P, van Dael P, Barclay D. Dephytinisation of soya bean isolate with low native phytic acid content has limited impacto on mineral and trace element absortion in healthy infants. B J Nutr 2004; 91: 287-93.
8. Karadag A, Odemis E, Uras N, Gunlemez A. Soy formulas and hypothyroidism. Arch Dis Child 2004: 89(11): 1077.
9. Zung A, Glaser T, Kerem Z, Zadik Z. Breast development in the 2 years of life: An association with soy based infant formulas. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 46: 191-6.
10. Giampietro PG, Bruno G, Furcolo G, Casati A, Brunetti E, Spadoni GL, et al. Soy protein formulas in children: no hormonal effect in long term feeding J Pediatr Endocrinol Metab. 2004; 17(2); 191-6.
11. Howkins MN, Coffey S, Lawson MS, Delves HT. Potential aluminum toxicity in infants fed special formula. J Ped Gastroenterol Nutr. 1999; 19(4) 377-81.
12. World Health Organization. Evaluation of certain food additives and contaminants: sixty-seventh report of the join FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Tech Rep Ser 2007; 947.
13. Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, Terracciano L, Sarratud T, Martelli A, et al. Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. Pediatr Allergy Immunol. 2007; 18(7): 599-606.
14. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensive hydrolized whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. J Pediatr 2002; 140(2): 219-24.
15. Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, Anderson K, Davidson GP, Day AS, et al. Australian consensus panel. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. Med J Aust. 2008 21; 188(2): 109-12.

Determinación y especiación de selenio en leche humana y en fórmulas comerciales: importancia en la nutrición del lactante

J. López Sastre[1], B. Fernández Colomer[1], D. Pérez Solís[1], M.L. Fernández Sánchez[2], R. R. de la Flor St. Remy[2], A. Sanz-Medel[2]

[1]*Departamento de Neonatología del Hospital Central de Asturias*
[2]*Departamento de Química Física y Analítica. Facultad de Química. Universidad de Oviedo.*

RESUMEN

Se determina el contenido de selenio en leche humana y en fórmulas lácteas comerciales utilizando una metodología adecuada (espectrometría de masas con fuente de plasma "ICP-MS" al que se incorpora una celda de colisión para eliminar las interferencias poliatómicas "ICP-(ORC)MS"). Se comprueba que el selenio disminuye con el tiempo transcurrido desde el parto en la leche humana de madres con gestación inferior a 37 semanas y que es insuficiente para cubrir los requerimientos de este oligoelemento.

Como la biodisponibilidad del selenio varía en relación a las moléculas a las que se une (especies), se utiliza una técnica híbrida (acoplamiento de una columna de cromatografía de alta resolución "SEC" al espectrómetro de masas con fuente de plasma y celda de colisión "SEC-ICP-(ORC)MS") para conocer las especies existentes en leche humana y en fórmulas lácteas comerciales. Con esta técnica se comprueba que las distintas especies en la leche humana, no varían de forma significativa ni en relación al tiempo transcurrido desde el parto ni en relación a la duración de la gestación. Sin embargo, se encontraron diferencias significativas entre la especiación de selenio en leche de madres con parto pretérmino (antes de las 37 semanas de gestación) y en fórmulas lácteas comerciales para el recién nacido prematuro. Por último se postula la necesidad de verificar la biodisponibilidad de las diferentes especies de selenio, para, así, proponer la más adecuada en la suplementación de fórmulas lácteas comerciales.

Palabras clave: Selenio; Leche humana; Fórmulas comerciales.

ABSTRACT

The selenium content in human milk and in commercial formulae is measured using an appropriate methodology (mass spectrometry with plasma source, "ICP -MS") to which a collision cell is added in order to eliminate polyatomic interferences "ICP-(ORC)MS"). It was verified that selenium decreases according to the time from delivery in the human milk of the mother with a pregnancy of less than 37 weeks and is insufficient to cover the requirements of this oligoelement.

As the bioavailability of selenium varies in relationship to the molecules to which it is bond (species), a hybrid technique (high resolution chromatography column coupling "SEC" to the mass spectrometer with plasma source and collision cell "SEC-ICP-(ORC)MS") to know the species existing in the human milk and in commercial lactic acid formulae. It ahs been verified with this technique that there is no significant variation regarding the time from delivery or the relationship to the duration of the pregnancy in the different species of human milk. However, significant differences were found between the selenium speciation in the milk of mothers having preterm delivery (before 37 weeks of pregnancy) and in commercial lactic acid formulae for the premature newborn. Finally, the need to verify the bioavailability of the different selenium species has been postulated in order to propose the most adequate in the commercial lactic acid formulae supplementation.

Key words: Selenium; Human milk; Commercial formulae.

Correspondencia: J. López Sastre. Departamento de Neonatología del Hospital Central de Asturias
Recibido: Abril 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(3):216-224

INTRODUCCIÓN

La importancia de la determinación de elementos traza (mg/l) y ultratraza (mg/l) en biología y medicina es hoy in-

discutible desde que ha quedado demostrado, que a pesar de su aparente insignificancia cuantitativa, juegan un papel primordial en los sistemas biológicos. De estos elementos minerales, en los humanos, se consideran esenciales el **Fe, Zn, Cu, Se, I, Cr** y **Co**, pues su deficiencia ocasiona trastornos de algunas funciones determinadas. A estos elementos esenciales, cuya deficiencia en el hombre ha sido ampliamente estudiada, se les denomina también *oligoelementos*[1]. El carácter esencial de un oligoelemento conduce a relacionarlo con el concepto de *requerimiento*. Es decir, se ha de establecer una cantidad mínima del citado oligoelemento para el buen funcionamiento del organismo, existiendo, además, un rango de concentración (ventana biológica) donde la respuesta fisiológica es óptima y fuera del cual se observan efectos carenciales o tóxicos {Mas, 1993 1 /id;Mertz, 1987 2 /id;Ballabriga, 2001 3 /id;Frieden, 1984 4 /id}.

El selenio es un oligoelemento que forma parte de las selenoproteínas, entre ellas las glutatión peroxidasas que interviene en los mecanismos de defensa frente al estrés oxidativo, la iodotironina deionidasa que transforma la tiroxina (T4) en triodotironina (T3), la tioredoxín reductasa que ayuda a controlar el estado de oxidorreducción celular en la síntesis de ADN y la selenoproteína que parece proteger a las células endoteliales[5]; otros efectos del selenio no ligados a sus funciones enzimáticas se relacionan con la respuesta inmune y la prevención del cáncer[5].

Las estimaciones más recientes sobre la ingesta adecuada de selenio la sitúan en 1,5 µg/kg/día en el recién nacido a término y 2 µg/kg/día en el recién nacido antes de la 37 semana de gestación[6], y a partir del mes de vida se estiman unos requerimientos de ± 15 µg/día[7]. Los prematuros están especialmente expuestos al riesgo de un aporte insuficiente, lo que favorecería la aparición de lesiones por estrés oxidativo como, displasia broncopulmonar y retinopatía[8].

La leche humana es el alimento ideal para el lactante, pero su contenido en selenio puede ser insuficiente para cubrir los requerimientos, especialmente en el recién nacido prematuro, de manera que sería necesaria su suplementación con preparados farmacológicos o con leches comerciales[9]. Por este motivo es necesario conocer el contenido real en leche humana, teniendo en cuenta que según algunos autores puede variar en relación al tiempo transcurrido desde el parto (calostro, leche inmadura, intermedia y madura)[10], y en relación al momento de la gestación en el que ocurra el parto (pretérmino o a término)[11].

La metodología más adecuada para llevar a cabo la determinación de trazas metálicas en muestras biológicas es la espectrometría de masas con fuente de plasma (ICP-MS), debido a sus características analíticas de sensibilidad, selectividad y capacidad de análisis multielemental e isotópico, existiendo numerosos estudios utilizando esta técnica[12-16]. El principal inconveniente es la aparición de interferencias poliatómicas[13-16] y por este motivo en este trabajo se incorpora al ICP-MS una celda de colisión (ICP-(ORC)MS) para eliminar las interferencias poliatómicas recién formadas[13].

Con esta tecnología propuesta se analizaron los contenidos de selenio en leche humana y en fórmulas lácteas comerciales para conocer si existía variación en relación al tiempo de lactancia o en relación al momento del parto (pretérmino o a término) y si el contenido en leche humana y en fórmulas lácteas comerciales era suficiente para cubrir las necesidades del lactante.

El selenio en la leche puede estar en forma nativa (ión libre), pero la mayoría se encuentra asociado a biomoléculas de diferente peso molecular constituyendo diferentes **especies**. En la actualidad es un hecho reconocido que la biodisponibilidad, actividad biológica y toxicidad de un oligoelemento dependerá de la forma fisicoquímica (**especie** concreta) en la que se encuentre[17-19]. Por ello el estudio del selenio no solo requiere conocer el contenido total del mismo sino también tener información acerca de las distintas especies físico-químicas en las que se halla; es decir, se requieren también técnicas analíticas de "especiación química"[18,20,21].

Los métodos más adecuados para llevar a cabo estos estudios de especiación son las "técnica híbridas" basadas en el acoplamiento de una columna de cromatografía de alta resolución (SEC) al espectrómetro de masas con fuente de plasma y celda de colisión (SEC-ICP-(ORC)MS)[18,19,22,23].

Utilizando esta tecnología se analiza la especiación de selenio en leche humana y fórmulas lácteas comerciales y la posible existencia de diferencias en relación al tiempo transcurrido tras el parto y la duración de la gestación y también las posibles diferencias de especiación entre la leche humana y las fórmulas lácteas comerciales.

METODOLOGÍA

Instrumentación

El ICP-MS utilizado en este estudio es un Agilent 7.500 c *Octopole Reaction System* (*Agilent Technologies*, Tokyo, Japan) equipado con celda de colisión (ICP-(ORC)MS). El sistema cromatográfico para llevar a cabo la separación de las distintas especies presentes en las muestras consistió en una bomba de HPLC modelo Shimadzu LC-10 A (Kyoto, Japon), una válvula de inyección Rheodyne modelo 7125 (Cotati, CA, EE.UU.) equipada con un *loop* de 100 µl y una columna de exclusión por tamaños (SEC) Superdex 200 HR 10/30 (10 x 310 mm) (Pharmacia, Amersham, Upsala, Suecia). Las proteínas (ferritina [450 kDa], immunoglobulina G [160 kDa], albúmina [67 kDa], ovoalbúmina [43 kDa], β-lactoglobulina [36,6 kDa, forma dimérica] y α-lactalbumina [14,2 kDa]) utilizadas para la calibración de la columna de exclusión por tamaños (SEC fueron obtenidas de Sigma (St. Louis, MO, EE.UU.).

Metodología

La determinación del contenido de Se por ICP-(ORC)MS se realizó con ^{71}Ga como patrón interno. La puesta a punto del método (optimización de las condiciones instrumentales de operación del ICP-MS), así como las características analíticas del método están detalladas en una publicación previa[11].

Para el análisis de especiación se calibró previamente la columna de cromatografía (SEC) con estándares de proteínas de peso molecular conocido: ferritina (450 kDa), inmunoglobulina G (160 kDa), albúmina (67 kDa), ovalbúmina (43 kDa), β-lactoglobulina (36 kDa, forma dimérica) y α-lactalbúmina (14 kDa). En la columna de cromatografía las proteínas van eluyendo en relación al tiempo transcurrido de mayor a menor peso molecular, de manera que entre los 500 y 1.300 segundos eluyen la ferritina y la inmunoglobulina G, a los ± 1.500 s la albúmina, a los ± 2.000 s la β-lactoglobulina, a los ± 2.500 s la α-lactoalbúmina y en último lugar eluyen las moléculas de menos de 10 kDa. De esta manera la columna queda calibrada y las proteínas de las muestras analizadas pueden ser identificadas en relación al tiempo que tardan en eluir. La ecuación para la calibración obtenida fue[13]: t_R (min) = 88,83 - 13,81 log (MW). Donde: t_R es el tiempo de retención y MW el peso molecular de la proteína. Una vez calibrada la columna, se acopló al espectrómetro de masas con fuente plasma y celda de colisión, y los análisis de especiación de las muestras fueron realizados según una metodología cuya optimización y características analíticas están detalladas en una publicación previa[15].

Toma de muestras y almacenamiento

La extracción de la leche humana fue manual y se recogió en recipientes de plástico estériles y tratados previamente para eliminar partículas de selenio. De cada madre se tomaron de 3 a 4 muestras de leches en los días siguientes al parto (Tabla I). Las muestras fueron congeladas a -18º C hasta su posterior análisis. Las madres elegidas cumplían los requisitos de no padecer enfermedades crónicas y no recibir suplemento de selenio durante la gestación. No se realizó encuesta dietética a las madres.

Además de las muestras de leche materna se analizaron seis fórmulas lácteas comerciales destinadas a la alimentación de niños prematuros y cuatro fórmulas lácteas para el recién nacido a término.

Análisis estadístico

Para averiguar si el tiempo de gestación y el tiempo transcurrido desde el parto podía influir en el contenido total de selenio y su distribución elemental, se compararon las muestras de leche procedentes de madres con parto antes de las 37 semanas de gestación y las procedentes de madres con parto a término y dentro de cada grupo las muestras de calostro y las obtenidas a los 7, 14 y 28 días tras el parto.

El contenido y especiación de selenio en leche de madre con parto pretérmino y a término fue comparado con el contenido y especiación en leches comerciales para la nutrición del RN prematuro y a término, para conocer si existían diferencias significativas.

Los datos de cada muestra analizada fueron almacenados en una hoja de cálculo realizada con Excel 9.0 (Microsoft®, 1999, EE.UU.). Para el análisis estadístico se empleó el programa informático SPSS 12.0 para Windows (SPSS Inc, 2003, EE.UU.).

Para valorar el ajuste de las variables estudiadas a la distribución normal se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Dado que ninguna de las variables se ajustó a la distribución normal se emplearon test no paramétricos para las comparaciones, y en la parte descriptiva los datos se expresaron con la mediana y el rango intercuartil. Los picos de especiación se expresan como porcentaje del contenido de selenio de cada especie en relación al contenido total en la muestra. En los análisis estadísticos principales se utilizaron la prueba U de Mann-Whitney para contraste de dos muestras independientes y el test de Kruskal-Wallis para comparación de múltiples muestras independientes.

Para calcular el área bajo la curva se utilizó el programa Origin 7.5 (OriginLab Corporation, 2003, MA, USA).

RESULTADOS

Contenido de Se en leche humana y fórmulas lácteas comerciales

Los contenidos de selenio en muestras de leche humana de madres con parto prematuro y a término se recogen en la figura 1. Se puede apreciar una tendencia a la disminución a medida que aumenta el tiempo transcurrido desde el parto, aunque solo se encontró significación estadística en el caso de la leche de madres con parto prematuro. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las muestras de leche de madres con parto prematuro y las de madres con parto a término a los 2, 7, 14 ó 28 días de vida.

Al comparar el contenido de selenio expresado como mediana (rango intercuartil), en leches de fórmula para prematuros con el de leche materna de madres de prematuros no se encontraron diferencias significativas: 0,79 (0,45-2,55), frente a 1,13 (0,57-2,10), P = 0,623. Tampoco la comparación independiente de las leches de fórmula para prematuros con cada uno de los días de recogida de leche materna mostró diferencias estadísticamente significativas. Solamente dos fórmulas de las seis analizadas contenían más de 2 µg/dl de selenio (Fig. 2A).

En el caso de las leches de fórmula para RN a término y la leche de madres de RN a término tampoco se apreciaron diferencias significativas entre ellas: 1,48 (0,89-1,58) µg/dl frente a 1,09 (0,73-2,02) µg/dl, P = 0,802 (Fig. 2B).

TABLA 1. Distribución de las muestras de leche materna

	Semanas gestación	Calostro (nº muestras)	7º día (nº muestras)	14º día (nº muestras)	28º día (nº muestras)
Madres con parto a término (n=4)	≥ 37	4	4	4	3
Madres con parto pretérmino (n=11)	25-36	4	11	11	11

A

Días de lactancia	LMP	LMT	p[a]
2	4,11 (1,90-8,71) n = 4	2,16 (1,32-3,58) n = 4	0,248
7	1,70 (1,36-3,60) n = 11	1,40 (0,78-3,70) n = 4	0,514
14	0,80 (0,55-1,70) n = 11	1,18 (0,56-1,81) n = 4	0,794
28	0,54 (0,20-1,13) n = 11	0,60 (0,60-0,80) n = 3	0,481
p[b]	0,002	0,087	

B

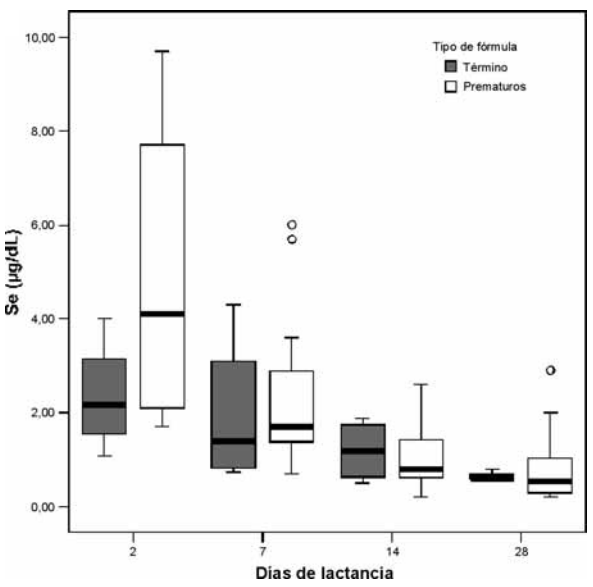
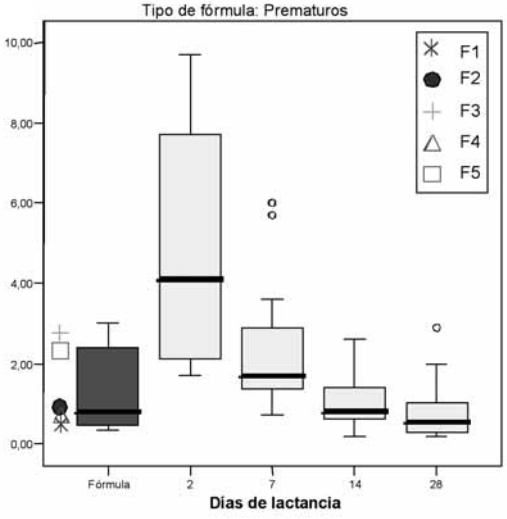


FIGURA 1. A) Contenido total de selenio (µg/dl) en leche humana de madres con parto pretérmino (LMP) y con parto a término (LMT) en relación con el tiempo transcurrido desde el parto, expresada como mediana (rango intercuartil). [a]Comparación con prueba U de Mann-Whitney. [b]Comparación con prueba de Kruskal-Wallis. **B**) Representación gráfica de los resultados.

A



B

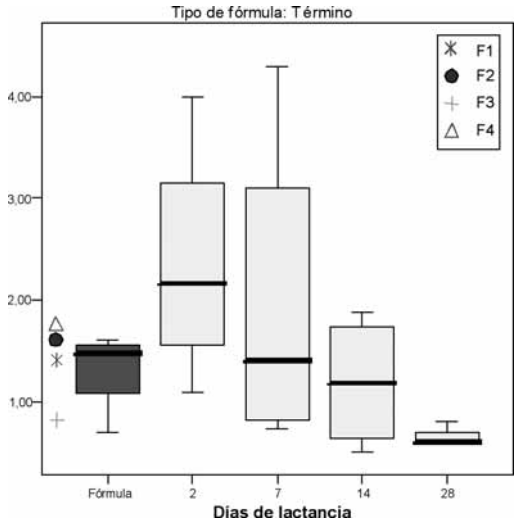


FIGURA 2. Representación gráfica del contenido de selenio en leche humana y fórmulas lácteas comerciales. **A**) Lecha de madres con parto pretérmino. **B**) Leche de madres con parto a término.

En tres fórmulas lácteas el contenido de selenio era superior a 1,5 µg/dl (Fig. 2B).

Resultados de los análisis de especiación

Perfil proteico obtenido por SEC-UV

En primer lugar, en muestras de leche de una misma madre tomadas a los 2, 5, 14 y 28 días después del parto, se separaron las proteínas según peso molecular utilizando la columna de cromatografía (SEC) previamente calibrada y acoplada a un detector UV-visible (λ = 280 nm) (Fig. 3). Como puede verse los cromatogramas en leche humana fueron muy similares cualitativamente, objetivándose 5 picos principales cuya composición puede ser identificada teniendo en cuenta el tiempo que tardan en eluir por la columna. Los dos primeros corresponden a inmunoglobulinas (Ig A 430 kDa e IgG 160 kDa), el tercero corresponde a lactoferrina (78 kKDa), transferrina (76 kDa) o albúmina (66 kDa), el cuarto pico a α-lactoalbúmina (14 kDa) y, finalmente, el quinto corresponde a moléculas de menos de 10 kDa (péptidos, peptonas, aminoácidos, ácido orótico, lactosa, enzimas, vitaminas y sales minerales) (Fig. 3).

Perfil elemental del Se obtenido por SEC-ICP-(ORC)MS

Al acoplar la columna de cromatografía con el ICP-(ORC)MS se obtiene el perfil del contenido de selenio de cada una de las fracciones (picos) que cronológicamente van eluyendo por la columna (Fig. 4A). En cada fracción el contenido, expresado como porcentaje del total, se determinó calculando el área bajo la curva. En leche humana los porcentajes en las distintas fracciones se refieren en la figura 4B, objetivándose que es mayor en el pico de 311 kDa (especies formadas con inmunoglobulinas) y en el pico de 71 kDa (especies formadas con albúmina o lactoferrina), por el contrario, el porcentaje es muy inferior en el pico de menos de 10 kDa.

Se comprobó que no había diferencias significativas en la especiación en relación con el tiempo transcurrido tras el parto, tanto en las muestras de leche de madres con parto pretérmino como en las de madres con parto a término (Fig. 4B). Tampoco se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la especiación relación con el tiempo de gestación (madres con parto pretérmino y a término) (Tabla 2).

Al comparar las muestras de leche de madres con parto pretérmino en relación a las muestras de fórmulas lácteas comerciales para niños prematuros, pudimos comprobar que en la leche humana la mayoría del selenio se localiza en la fracción de las inmunoglobulinas y en menor cuantía en la fracción de lactoferrina o albúmina y unido a las moléculas de < 10 kDa, mientras que en las fórmulas lácteas comerciales casi todo se localiza en la fracción de < 10 kDa, siendo estas diferencias muy significativas (Fig. 5A y 5B).

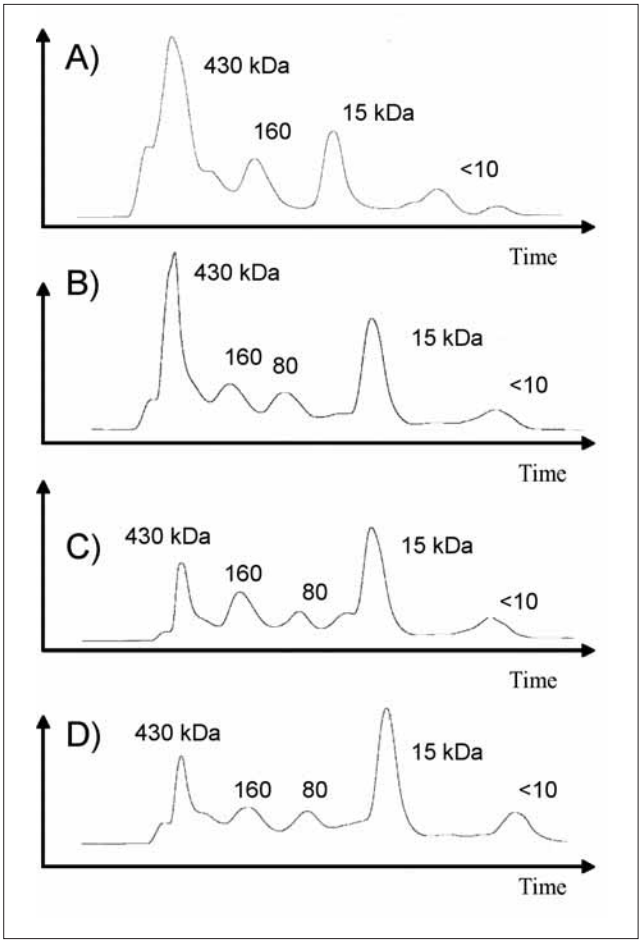
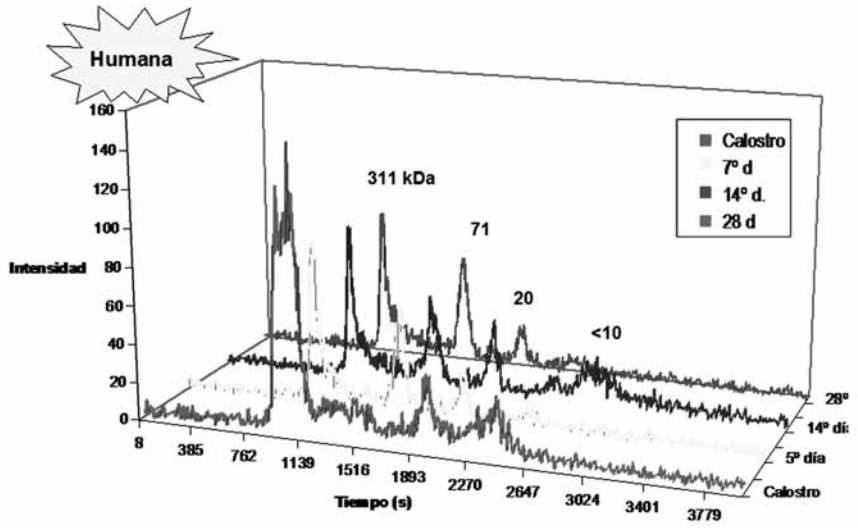


FIGURA 3. Perfil proteico obtenido mediante HPLC acoplado a un detector vis-UV (l = 280 nm). **A**) Calostro; **B**) 5 días después del parto; **C**) 14 días después del parto; **D**) 28 días después del parto.

DISCUSIÓN

El selenio es un mineral esencial que forma parte de las selenoproteínas. En la actualidad se han identificado más de 30 selenoproteínas, algunas de las cuales tienen importantes funciones enzimáticas. Entre ellas se encuentran las glutation peroxidasas, que intervienen en los mecanismos de defensa frente al estrés oxidativo, la iodotironina deionidasa que transforma la tiroxina (T_4) en triodotironina (T_3), la tioredoxin reductasa, que ayuda a controlar el estado de oxidorreducción celular en la síntesis de ADN, y la selenoproteína P, que parece proteger a las células endoteliales[5]. Otros efectos del selenio, no ligados en exclusiva a sus funciones enzimáticas, se relacionan con la respuesta inmune y la prevención del cáncer[5].

Estudios poblacionales muestran que la concentración de selenio en sangre suele disminuir durante los primeros tres meses de vida, aumentando a partir de los 4 meses y estabilizándose a partir de los 5 años de edad[24]. No obstante,



Madres a término

Días	> 600-160 kDa	90-70 kDa	40-30 kDa	20-10 kDa	< 10 kDa
2 (n=3)	62,9 (42,2-71,1)	20.2 (0,00-24,1)	0,0 (0,0-0,0)	11,0 (10,4-24,1)	9,3 (6,3-17,7)
7 (n=3)	44,1 (35,9-54,5)	19,2 (16,7-28,4)	0,0 (0,0-0,0)	19,4 (10,9-20,1)	17,2 (6.0-27,1)
14 (n=3)	36,5 (36,2-57,9)	25,7 (6,8-25,9)	0,0 (0,0-0,0)	14,3 (0,00-26,6)	23,4 (11,0-35,1)
28 (n=3)	47,9 (40,6-100)	31,1 (0,00-33,1)	0,0 (0,0-0,0)	12,4 (0,00-14,0)	6,5 (0,00-14,2)
P	0,442	0,729	1,000	0,785	0,319

Datos en porcentaje expresado como mediana (rango intercuartil). Comparación: Kruskal-Wallis

Madres pretérmino

Días	> 600-160 kDa	90-70 kDa	40-30 kDa	20-10 kDa	< 10 kDa
2 (n=5)	58,3 (44,9-71,4)	21,2 (10,5-24,8)	0,0 (0,0-0,0)	11,9 (11,2-16,5)	6,4 (6,1-15,4)
7 (n=12)	53,5 (39,5-61,6)	2,7 (19,8-25,9)	0,0 (0,0-0,0)	14,5 (10,0-16,2)	8,9 (0,00-20,9)
14 (n=12)	43,8 (29,6-51,5)	22.7 (14.7-30.3)	0.0 (0.0-0.0)	11.6 (11.3-20.2)	18.8 (7.9-33.8)
28 (n=12)	46,4 (31,6-57,6)	25,7 (21,5-35,3)	0,0 (0,0-0,0)	16,7 (12,2-23,2)	2,8 (0,00-9,9)
P	0,141	0,440	1,000	0,396	0,090

Datos en porcentaje expresado como mediana (rango intercuartil). Comparación: Kruskal-Wallis

FIGURA 4. Especiación de Se en leche humana en relación al tiempo transcurrido desde el parto. A) Perfil del contenido de Se en cada una de las fracciones. B) Contenido de Se en cada pico (expresado como porcentaje del Se total de la muestra) obtenido calculando el área bajo la curva.

TABLA 2. Especiación del Se en leche humana en relación al tiempo de gestación (leche de madres con parto pretérmino frente a leche de madres con parto a término). Datos como mediana (rango intercuartil). Comparación con prueba U de Mann-Whitney

Días	> 600-160 kDa	90-70 kDa	40-30 kDa	20-10 kDa	< 10 kDa
Madres con parto pretérmino (n=41)	0,50 (0,38-0,59)	0,23 (0,19-0,28)	0,0 (0,0-0,0)	0,14 (0,11-0,19)	0,08 (0,00-0,22)
Madres con parto a término (n=12)	0,46 (0,38-0,62)	0,22 (0,09-0,28)	0,0 (0,0-0,0)	0,13 (0,11-0,20)	0,13 (0,06-0,22)
P	0,774	0,537	1,000	0,670	0,325

Datos en porcentaje expresado como mediana (rango intercuartil). Comparación: U de Mann-Whitney

A

Días	> 600-160 kDa	90-70 kDa	40-30 kDa	20-10 kDa	< 10 kDa
Madres con parto pretérmino (n=41)	0,50 (0,38-0,59)	0,23 (0,19-0,28)	0,0 (0,0-0,0)	0,14 (0,11-0,19)	0,08 (0,00-0,22)
Fórmulas para prematuros (n=5)	0,09 (0,00-0,36)	0,00 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,46)	0,00 (0,0-0,0)	0,82 (0,23-1,00)
P	0,007	0,0001	0,152	0,001	0,003

B

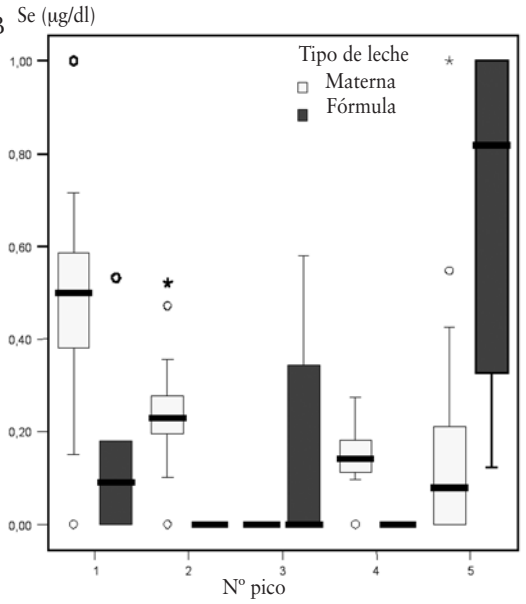


FIGURA 5. A) Comparación del contenido de Se (expresado en porcentaje del total) en las moléculas de mayor a menor peso molecular en las fórmulas comerciales para el prematuro y en leche humana de madres con parto pretérmino. **B**) Representación gráfica de los resultados.

los lactantes que reciben exclusivamente leche materna muestran desde el principio un aumento de sus niveles plasmáticos, que son superiores a los de aquellos que reciben leche de fórmula[25]. Los prematuros nacen con niveles más bajos (± 2,5 µg/dl) que los RN a término (± 3,5 µg/dl) (26;27). Actualmente se recomienda un aporte de 1,5 µg/kg/día en el recién nacido a término y 15 µg/día en lactantes de 1 a 6 meses[7], mientras que en RN prematuros se suele recomendar en torno a 2 mg/kg/día[6], aunque con la lactancia artificial en áreas pobres en selenio se precisan hasta 7 mg/kg/día para conseguir niveles en sangre cercanos a los de los lactantes amamantados[28].

El aporte insuficiente de este oligoelemento favorecería la aparición de lesiones por estrés oxidativo, como displasia broncopulmonar y retinopatía del prematuro[8]. Los RN prematuros están especialmente expuestos al riesgo de un aporte insuficiente, y solo aquellos que desde el principio se alimentan con lactancia materna mantienen niveles plasmáticos a las 6 semanas de vida similares al nacimiento, pero más bajos que los de los RN a término alimentados de la misma manera[29]. En nuestro trabajo hemos apreciado una disminución en la concentración de Se de la leche materna con el tiempo de lactancia, que en madres de prematuros va desde 4,11 mg/dl en calostro a 0,54 mg/dl en leche madura, de manera que aun tomando 2 dl/kg/día se aportaría un máximo de 1,1 mg/kg/día de este oligoelemento (inferior a las recomedaciones). Además, los grandes prematuros tardan en tolerar 2 dl/kg/día entre 4 y 8 semanas y, por tanto, durante este periodo de tiempo el aporte es aún más insuficiente[8]. Por todo ello se hace preciso controlar el aporte de selenio en los prematuros y suplementarlo en caso necesario[9].

Para evitar el déficit se ha propuesto suplementar las leches comerciales para prematuros, generalmente con selenito o selenato sódico[9], y así en las seis fórmulas comerciales analizadas el nivel medio fue de 1,6 mg/dl, siendo en dos de ellas superior a 2 mg/dl. Por tanto, teóricamente se alcanzan las necesidades biológicas, aunque al no conocer la biodisponibilidad, no se puede afirmar que la suplementación sea eficaz.

Existe mucha variabilidad en los contenidos de selenio en leche materna encontrados en distintos estudios, incluso dentro de un mismo país (14;30;31), debido a los múltiples factores maternos y ambientales que influyen y a las diferencias metodológicas. Pese a ello en los trabajos realizados con madres que no recibían suplementos puede apreciarse una tendencia a encontrar niveles más elevados en el calostro (mediana 2,6 mg/dl) frente a leche madura (mediana 1,5 mg/dl)[10]. En nuestra experiencia también se produce una disminución en el contenido en relación directa con el tiempo de lactancia, aunque sólo fue estadísticamente significativa en el caso de las madres con parto prematuro, algo que ya habíamos apreciado en un estudio previo[11]. Respecto a la edad gestacional, nuestro trabajo no aprecia diferencias estadísticamente significativas entre leche de madres con parto prematuro y a término, en consonancia con estudios previos que han realizado esta comparación[32,33]. Otros factores que se han relacionado con la concentración en le-

che materna son la riqueza en selenio del suelo, que a su vez determina el contenido en los alimentos de la zona, y los hábitos dietéticos de las madres[10].

Por los primeros estudios de especiación se conoce que el selenio en suero de leche materna se encuentra principalmente unido a proteínas, con presencia de numerosas especies, y muy poco en la fracción lipídica[34,35]. Michalke y Schramel, estudiaron las especies en muestras de leche materna obtenidas entre 7 y 14 días tras el parto y, de mayor a menor concentración, encontraron glutatión peroxidasa, selenocistamina, selenocisteína, y selenometionina (apenas detectable), sin detectar sales inorgánicas[36]. Al-Awadi y Srikumar, analizando el suero de leche de madres kuwaitíes, mostraron que la especie principal era la selenometionina, siendo insignificante el contenido en selenocisteína e indetectables las sales inorgánicas[37]. Nuestro trabajo mostró un predominio de especies con inmunoglobulinas (311 kDa), seguido de especies con albúmina o lactoferrina (71 kDa). El grupo de especies con moléculas de menos de 10 kDa, donde se englobarían, tanto formas orgánicas (selenocistamina, selenocisteína, selenometionina) como inorgánicas (selenito o selenato) resultó muy minoritario.

Hasta ahora no se disponía de información detallada sobre posibles cambios en la distribución de las especies de selenio en leche materna en relación con el tiempo de lactancia o con la edad gestacional. En este sentido, consideramos importante nuestra aportación en la que no se encontraron diferencias significativas en las especies formadas, en relación al tiempo transcurrido desde el parto (calostro, leche inmadura, leche madura) y a la edad gestacional en el momento del parto.

En el caso de leches comerciales existen pocos datos previos sobre especiación del selenio y con bastantes variaciones[13,38,39], aunque, en general, concuerdan con nuestros hallazgos de un predominio de las especies de bajo peso molecular. Con los resultados obtenidos, se puede afirmar que existen grandes diferencias entre las especies de selenio en leche de madres que han tenido un parto antes de la 37 semana de gestación y las observadas en fórmulas lácteas para el prematuro, con predominio de las especies de mayor peso molecular (inmunoglobulinas y albúmina o lactoferrina) en leche humana y las de bajo peso molecular en fórmulas comerciales. Esto podría influir sobre la biodisponibilidad de este oligoelemento, explicando la menor eficacia de las fórmulas infantiles para mantener niveles adecuados de selenio en sangre. Además, debe tenerse en cuenta que las especies de bajo peso molecular en la fórmulas comerciales se corresponden habitualmente con sales inorgánicas (selenito y selenato)[40] en lugar de formas orgánicas, como ocurre en la leche materna y en los alimentos básicos, y cuyos beneficios y seguridad están más constatados[10,41]. Esto es especialmente importante en los prematuros, dado que sus mayores necesidades obligan a utilizar cantidades altas de suplementos de selenio en las leches comerciales. Serían necesarios estudios que aclararan la biodisponibilidad de las diferentes especies, para así proponer las más idóneas como suplemento para las fórmulas comerciales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mas A, Azcué JM. Metales en sistemas biológicos. Barcelona: Promociones y Publicaciones Universitarias, SA; 1993.
2. Mertz W. Trace Elements in Human and Animal Nutrition. Fifth ed. New York: Academic Press, Inc.; 1987.
3. Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia. 2ª ed. Madrid: Ediciones Ergon S.A.; 2001.
4. Frieden E. Biochemistry of the essential ultratrace elements. New York: Plenum Publishers; 1984.
5. Rayman MP. The importance of selenium to human health. Lancet 2000 15; 356(9225): 233-41.
6. Reifen RM, Zlotkin S. Microminerals. Nutritional needs of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines.Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 195-207.
7. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington DC: National Academy Press; 2000.
8. Darlow BA, Austin NC. Selenium supplementation to prevent short-term morbidity in preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev 2003; (4): CD003312.
9. Tyrala EE, Borschel MW, Jacobs JR. Selenate fortification of infant formulas improves the selenium status of preterm infants. Am J Clin Nutr 1996; 64(6): 860-5.
10. Dorea JG. Selenium and breast-feeding. Br J Nutr 2002; 88(5): 443-61.
11. de la Flor St Remy RR, Fernández Sánchez ML, López Sastre JB, Sanz-Medel A. Determination of essential and toxic total elements in premature human milk by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-ORC-MS), using an octopole reaction cell. J Analyt Atom Spec 2004; 19(5): 616-22.
12. Coni E, Alimonti A, Bocca A, LaTorre F, Menghetti E, Miraglia E, et al. Speciation of trace elements in human milk by high performance liquid chromatography combined with inductively coupled plasma-mass spectrometry. Trace Elem Electro 1996; 13(1): 26-32.
13. de la Flor St Remy RR, Fernández Sánchez ML, López Sastre JB, Sanz-Medel A. Multielemental distribution patterns in premature human milk whey and pre-term formula milk whey by size exclusion chromatography coupled to inductively coupled plasma mass spectrometry with octopole reaction cell. J Anal At Spectrom 2004; 19(9): 1104-10.
14. Rivero Martino FA, Fernández Sánchez ML, Sanz Medel A. The potential of double focusing-ICP-MS for studying elemental distribution patterns in whole milk, skimmed milk and milk whey of different milks. Anal Chim Acta 2001;442(2):191-200.
15. Rivero Martino FA, Fernández Sánchez ML, Sanz Medel A. Multi-elemental fractionation in milk whey by size exclusion chromatography coupled on line to ICP-MS. J Anal At Spectrom 2002;17(10):1271-7.

16. Sanz-Medel A. Beyond total element analysis of biological systems with atomic spectrometric techniques. Analyst 1995 Mar;120(3):799-807.
17. Sanz-Medel A. Trace element analytical speciation in biological systems: importance, challenges and trends. Spectrochimica Acta Part B-Atomic Spectroscopy 1998;53(2):197-211.
18. Sanz-Medel A, Montes-Bayón M, Fernández Sánchez M.L. Trace element speciation by ICP-MS in large biomolecules and its potential for proteomics. Anal Bioanal Chem 2003; 377(2): 236-47.
19. Szpunar J, Lobinski R. Species-selective analysis for metal-biomacromolecular complexes using hyphenated techniques. Pure Appl Chem 1999; 71(5): 899-918.
20. Templeton DM, Ariese F, Cornelis R, Danielsson LG, Muntau H, Van Leeuwen HP, et al. Guidelines for terms related to chemical speciation and fractionation of trace elements. Definitions, structural aspects, and methodological approaches (IUPAC Recommendations 2000). Pure Appl Chem 2000; 72(8): 1453-70.
21. Vanhaecke F, Moens L. Recent trends in trace element determination and speciation using inductively coupled plasma mass spectrometry. Fresenius J Anal Chem 1999; 364(5): 440-51.
22. Lobinski R. Elemental speciation and coupled techniques. Appl Spectrosc 1997; 51(7): A260-A278.
23. Szpunar J. Bio-inorganic speciation analysis by hyphenated techniques. Analyst 2000; 125(5): 963-88.
24. Muntau AC, Streiter M, Kappler M, Roschinger W, Schmid I, Rehnert A, et al. Age-related reference values for serum selenium concentrations in infants and children. Clin Chem 2002; 48(3): 555-60.
25. Sievers E, Arpe T, Schleyerbach U, Garbe-Schonberg D, Schaub J. Plasma selenium in preterm and term infants during the first 12 months of life. J Trace Elem Med Biol 2001; 14(4): 218-22.
26. Guirado Giménez F, Pérez Beriain RM, Rebage Moisés V, García de Jalón Comet A, Olivares López JL, Baldellou Vázquez A. Concentraciones séricas de selenio en recién nacidos. An Pediatr (Barc) 2003; 59(2): 149-54.
27. Lockitch G, Jacobson B, Quigley G, Dison P, Pendray M. Selenium deficiency in low birth weight neonates: an unrecognized problem. J Pediatr 1989; 114(5): 865-70.
28. Darlow BA, Winterbourn CC, Inder TE, Graham PJ, Harding JE, Weston PJ, et al. The effect of selenium supplementation on outcome in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. The New Zealand Neonatal Study Group. J Pediatr 2000; 136(4): 473-80.
29. Daniels L, Gibson R, Simmer K. Selenium status of preterm infants: the effect of postnatal age and method of feeding. Acta Paediatr 1997; 86(3): 281-8.
30. Torres MA, Verdoy J, Alegría A, Barberá R, Farre R, Lagarda MJ. Selenium contents of human milk and infant formulas in Spain. Sci Total Environ 1999 5; 228(2-3): 185-92.
31. Rodríguez Rodríguez EM, Sanz Alaejos M, Díaz Romero C. Concentrations of selenium in human milk. Z Lebensm Unters Forsch A 1998; 207(2): 174-9.
32. Aquilio E, Spagnoli R, Seri S, Bottone G, Spennati G. Trace element content in human milk during lactation of preterm newborns. Biol Trace Elem Res 1996; 51(1): 63-70.
33. Ladodo KS, Iatsyk GV, Oshchenko AP, Skvortsova VA, Fam VT. [Selenium contents in human milk after term and preterm labor and in breast milk substitutes]. Vopr Pitan 1997; (2): 22-4.
34. Milner JA, Sherman L, Picciano MF. Distribution of selenium in human milk. Am J Clin Nutr 1987; 45(3): 617-24.
35. Debski B, Picciano MF, Milner JA. Selenium content and distribution of human, cow and goat milk. J Nutr 1987 Jun; 117(6): 1091-7.
36. Michalke B, Schramel P. Application of capillary zone electrophoresis-inductively coupled plasma mass spectrometry and capillary isoelectric focusing-inductively coupled plasma mass spectrometry for selenium speciation. J Chromatogr A 1998; 807(1): 71-80.
37. Al-Awadi FM, Srikumar TS. Determination of selenium concentration and its chemical forms in the milk of Kuwaiti and non-Kuwaiti lactating mothers. Journal of Trace Elements in Experimental Medicine 2001; 14(1): 57-67.
38. Brätter P, Navarro Blasco I, Negretti de Brätter VE, Raab A. Speciation as an analytical aid in trace element research in infant nutrition. Analyst 1998; 123(5): 821-6.
39. Bermejo P, Barciela J, Peña EM, Bermejo A, Fraga JM, Cocho JA. Determination of selenium in infant formulas whey fractions by SEC-HPLC-HG-ETAAS. J Anal At Spectrom 2001; 16(2): 188-93.
40. Viñas P, López-García I, Merino-Meroño B, Campillo N, Hernández-Córdoba M. Determination of selenium species in infant formulas and dietetic supplements using liquid chromatography-hydride generation atomic fluorescence spectrometry. Analytica Chimica Acta 2005; 535(1-2): 49-56.
41. Schrauzer GN. Nutritional selenium supplements: product types, quality, and safety. J Am Coll Nutr 2001; 20(1): 1-4.

Receptores de la 1,25 dihidroxi vitamina D_3

M. Moya Benavent

Catedrático de Pediatría. Jefe de Servicio. Hospital Universitario San Juan. Alicante

La parcela de mi memoria dedicada a Don Ángel es muy amplia y en cierto modo personal, pero en el contexto de este número homenaje me gustaría señalar solo dos aspectos: el primero, en relación con sus juiciosas y sostenibles opiniones sobre la evolución de la investigación básica y el segundo, con la creación del Comité de Nutrición de la AEP y su feliz consecuencia que no es otra cosa que nuestra SEINAP y probablemente ambos enmarcados en una amistad grata de vivir, difícil de olvidar.

RESUMEN

El metabolito polar de la vitamina D producido en el riñón, denominado 1α, 25-dihidroxivitamina D3 (1,25D), es considerado hoy como una hormona esteroidea funcionando como es propio de ellas por medio de la interacción con su receptor afín, el llamado receptor de la vitamina D (VDR, vitamin D receptor). En las cuatro últimas décadas el papel de la vitamina D ha crecido para pasar del exclusivo de regulación de la homeostasis cálcica a tener unas acciones más amplias e importantes en relación con la salud humana y ello ha sido posible gracias al estudio de localización y actividad del VDR en diversos órganos y tejidos.

Palabras clave: Vitamina D_3; Receptor de vitamina D; Homeostasis cálcica.

ABSTRACT

The polar metabolite of vitamin D produced by the kidney, called 1,25-dihydroxy-vitamin D3 is currently considered as a steroid hormone that functions, as characteristic of them, through the interaction of its similar receptor, the so-called vitamin D receptor (VDR). In the last four decades, the role of the vitamin D has gone from only being the regulation of calcium homeostasis to having more extensive and important actions in relationship with human health. This has been possible thanks to the study of the location and activity of the VDR in different organs and tissues.

Key words: Vitamin D3; Vitamin D receptor; Calcium homeostasis.

RECEPTORES DE LA 1,25 DIHIDROXI VITAMINA D_3

El metabolito polar de la vitamina D producido en el riñón, denominado 1α, 25-dihidroxivitamina D_3 (1,25D), es considerado hoy como una hormona esteroidea funcionando como es propio de ellas por medio de la interacción con su receptor afín, el llamado receptor de la vitamina D (VDR, *vitamin D receptor*)[1]. En las cuatro últimas décadas el papel de la vitamina D ha crecido para pasar del exclusivo de regulación de la homeostasis cálcica a tener unas acciones más amplias e importantes en relación con la salud humana y ello ha sido posible gracias al estudio de localización y actividad del VDR en diversos órganos y tejidos.

Unas nociones actuales de la vitamina D son oportunas para comprender cómo el 1,25 D lleva a cabo sus diversas acciones. En primer lugar, se requiere una adecuada disponibilidad de 25-hidroxivitamina D_3 (25D) indicadora del status nutricional de la vitamina D y que a su vez depende de la exposición a la radiación ultravioleta (UV) y producción cutánea de vitamina D_3 o de la ingesta dietética de vitamina D_3 o D_2 (que posee un hidrógeno más en la cadena lateral). Durante más de 50 años se ha venido discutiendo acerca de la potencia de sus efectos biológicos en el hombre. Si los niveles plasmáticos de 25D indican el estatus nutricional, entonces se ha visto como para elevar los mismos la efectividad de la vitamina D_2 es un tercio de la vitamina D_3[2]. Por ello se hace necesario referir qué producto se utiliza, hoy y en la práctica habitual es claro el predominio de la vitamina D_3.

Correspondencia: Departamento de Pediatría. Universidad Miguel Hernández. Hospital Universitario San Juan. Alicante
E-mail: Manuel.Moya@umh.es
Recibido: Abril 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(3):225-230

Todo el circuito hormonal (25D -> 1,25 D / 24,25 D) de la vitamina D obtenida a través de la dieta o de la exposición UV, queda regulado por medio del control estricto de los niveles circulantes de la hormona esteroidea 1,25 D, siendo el primer factor el propio nivel de 1,25 D que regula a la baja su propia producción, y esto ocurre especialmente en el riñón. El determinante fundamental para la activación de la 25 D-1α-hidroxilasa es precisamente la concentración de 1,25 D, si esta es baja existe una activación y producción consecuente de la misma, y si son altas ocurre justo lo contrario, cesando la producción renal de 1,25 D. Además, la hormona paratiroidea (PTH) estimula la producción renal de 1,25 D como también lo hacen diversos factores de crecimiento fetales o los propios niveles plasmáticos de calcio y fosfato inorgánico. En resumen, su producción estimada por los niveles plasmáticos (intervalo normal, 20-50 pg/ml) estaría modulada por la necesidad de calcio por parte del organismo[3].

Dentro de este circuito hormonal es preciso referirse a la 24,25 dihidroxivitamina D_3 (24,25 D). La alta potencia del 1,25 D requiere que su actividad sea estrictamente regulada, y ello se consigue mediante la adición de un nuevo grupo hidroxilo en la posición C-24, gracias a la enzima CYP24 multicatalítica, y que puede tener como substrato el 25D o el 1,25 D, ello trae consigo su conversión a derivados calcitroicos que son hidrosolubles permitiendo su excreción renal. Hoy día y tras importante experimentación animal se conoce cómo el 24,25 D (tras hidroxilación del 25 D) no constituye un metabolito importante para el proceso del desarrollo óseo, y que la estimulación de la CYP 24 en el hueso está en relación con los niveles de 1,25 D circulante, o sintetizado por el osteoblasto, y no con la mejor mineralización como inicialmente se indicaba.

Contribución funcional del VDR. En una situación de normalidad dicha homeostasis descansa en la unión del 1,25 D con el VDR, o receptor de la vitamina D. El VDR estratégicamente localizado en el enterocito promueve el transporte activo del calcio alimentario a través de la síntesis de los conocidos complejos transportadores. En el hueso y el hecho de que el osteoblasto posea VDR no parece que este papel sea esencial para la mineralización ósea, en el momento actual se piensa que su estimulación por el 1,25 D conduce a una osteoclastogénesis y resorción ósea con la consiguiente ayuda a la normocalcemia. Las glándulas paratiroideas juegan un papel capital en la homeostasis cálcica, pero lo hacen a través del receptor sensible al calcio (Ca R, calcium sensing receptor) que reconoce rápidamente los descensos del calcio en el compartimento extracelular, promoviendo eficazmente la secreción de parathormona (PTH) y restaurando la calcemia. En el promotor del gen de la PTH existe una zona para el anclaje del receptor conocida como VDRE (Vitamin D response element) que como veremos más tarde es el sitio de unión del conjunto 1,25 D/VDR, pero no es tan esencial para la producción de PTH (ni de hiperplasia de la glándula) como el CaR. En el riñón por el contrario la acción del complejo 1,25 D/VDR es importantísima ya que ejerce un efecto negativo sobre el 1,25 D circulante al suprimir la actividad de la enzima CYP 27B1, responsable de la hidroxilación en C1, y estimular la CYP24. Además y de forma similar a su acción en el enterocito, esta unión modifica la expresión de varias proteínas como la proteína renal del transporte cálcico (renal calcium transport protein), y la calbindin 28 k, cal 28 DK, todas ellas promotoras de la reabsorción tubulo proximal de calcio y en el tubulo distal a través del transporte activo PTH dependiente[4]. Esta dominante contribución del ligando y su receptor (1,25 D/VDR) se ha demostrado básica en la homeostasis cálcica. El interés de esta unión sin embargo va más allá de la regulación cálcica[5] y dado que el VDR aparece al menos en 36 diferentes tejidos y órganos, ello implica que las células en esos tejidos tienen una potencialidad para producir efectos biológicos dependientes de la disponibilidad de vitamina D. En el momento actual[5] estas acciones biológicas han sido demostradas en el sistema inmunitario adaptativo (activación de linfocitos B y T), en el sistema inmunitario innato (producción de catelicidina, péptido antimicrobiano, en la secreción de insulina (la deficiencia en vitamina D disminuye la secreción pancreática de insulina y el 1,25 D la restaura), en el cerebro (la carencia de vitamina D en el periodo perinatal altera el comportamiento ulterior del ratón), y en el corazón y regulación de la presión arterial (hipocalcemia y deficiencia en Vitamina D pueden ocasionar insuficiencia cardíaca severa en el lactante o hipertensión en edades ulteriores).

Otro aspecto digno de tenerse en cuenta es el de la presencia de la enzima CYP 27B1 (que hidroxila en posición l· al carbono 1) en tejidos extrarrenales. Inicialmente esto se conoció en un paciente anéfrico e hipercalcémico afecto de sarcoidosis, luego se ha podido demostrar como en otras enfermedades hay una producción local de 1,25 D que ganaría la circulación general produciendo hipercalcemia. Pero en otras situaciones es donde podrían ejercer una acción paracrina sobre las células adyacentes, sin que el 1,25 D llegue al torrente circulatorio. Estas acciones locales han demostrado ser antiproliferativas en el caso del cáncer de próstata o madurativas en el caso de cáncer de colon, lo cual demuestra su potencial importancia biológica, especialmente cuando estos tejidos como hemos visto expresan el VDR.

RECEPTORES PARA LOS METABOLITOS DE LA VITAMINA D (VDR)

Estructuras moleculares

La hormona 1,25 D como muchas otras de la estirpe esteroidea genera dos tipos de respuesta, una regulando la transcripción génica (respuestas genómicas clásicas) y otra más rápida activadora de vías de transducción (respuestas

rápidas o no genómicas). Ambos tipos de respuestas están mediados por la unión estereoespecífica a receptores, en el primer caso al VDR nuclear y en el segundo al VDR membranal[7]. Probablemente ambos son idénticos.

El VDR nuclear fue clonado en 1988 en el hombre y se le conoce también con el indicativo NR111 (*nuclear receptor subfamily 1, group 1, member 1*) y forma parte de la familia de receptores nucleares esteroideos. El gen que lo codifica está localizado en el cromosoma 12, 12q 13-14, conteniendo 75 kilobases en las cuales existen 11 exones. La proteina resultante tiene aproximadamente 427 aminoácidos y 48.3 KD. Dicha proteina está compuesta de cinco sectores o dominios, hoy mejor conocidos por su relación con los diferentes exones codificantes (Fig. 1).

El dominio aminoterminal A/B contiene 21 aminoácidos y sus funciones no son bien conocidas, pero la función del VDR se presume como independiente de dicho dominio ya que la aparición de delecciones o mutaciones en el DNA en esa región no afecten a la transcripción del VDR.

Dominio de unión al DNA (DBD, DNA binding domain). Se extiende entre los aminoácidos 22 y 114, y es el mejor conservado entre los receptores nucleares. Contiene 9 unidades de cisteína que coordinan la posición de los átomos de Zn, para formar los dos "dedos de zinc". Los dedos de zinc son básicos para mantener la estructura tridimensional de la proteína que forma el VDR. El dedo de zinc codificado por el exon II es el que se une al DNA. Hoy se conoce como en el caso de la sustitución de cisteína por serina se abole la capacidad de unión del VDR a las secuencias específicas (y no específicas) del DNA. Dentro del DBD existen tres subdominios que se unen a secuencias de mucleótidos específicos y que tienen que ver con la homo o heterodimerización del receptor como se verá seguidamente. Los aminoácidos positivamente cargados y distribuidos a lo largo del DBD juegan un notable papel interactivo con la doble hélice de ADN cargada negativamente. La estructura cristalina del complejo DBD-ADN ha permitido conocer no solo el tipo de unión a la zona específica del ADN, conocida como VDRE (*Vitamin D response element*), sino la existencia de, al menos, tres zonas diferentes con esa funcionalidad.

El dominio bisagra o dominio flexible está entre el DBD y el dominio de unión sl ligando. Por su capacidad de rotación, permite la unión del ligando activado a las diferentes VDRE. En este dominio varían considerablemente las secuencias de aminoácidos según las especies de distintos vertebrados.

Dominio de unión al ligando (LBD, *Ligand binding domain*).

Este dominio (LBD) es el responsable para la unión con la hormona 1,25 D una vez la dimerización ha tenido lugar y es básico para la interacción subsiguiente con los coactivadores y con los correpresores (proteína TFIIB) que resultan críticos para iniciar o suprimir la actividad transcriptora. La unión con el 1,25 D es compleja y lo hace en forma de heterodímeros con el receptor para el retinoide X (VDR-RXR), como veremos más adelante, requiriendo que una unidad de triptófano esté en posición 286, y una de cisteina en posición 288 para que los contactos Van der Waals tengan lugar. Esto no es trivial, ya que las mutaciones y polimorfismos en esta zona codificadora del gen desestabilizan la arquitectura proteica de la oquedad ligadora para el 1,21 D teniendo repercusiones funcionales.

El quinto dominio es conocido también como secuencia no codificadora C-terminal. Esta región afecta a la estabilidad de ARNm, lo cual puede interaccionar con la translación, y ello es responsable de los diversos niveles de expresión de VDR en el organismo.

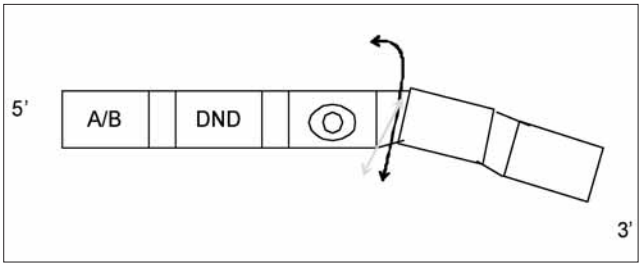


FIGURA 1. VDR. Representación esquemática de los dominios estructurales: dominio aminoterminal (A/B). Dominio de unión al ADN (DBD). Dominio bisagra (?). Dominio de unión al ligando (LBD). Dominio carboxiterminal no codificante (C).

TABLA 1. Tejidos que expresan el receptor de la vitamina D para su ligando 1,25 dihidroxi vitamina D_3 (VDR/1,25 D)

Adiposo	Linfocitos B y T	Pulmón
Cartílago	Mama	Retina
Células β	Médula ósea	Riñón
Células cancerosas	Músculo cardíaco	Suprarrenal
Cerebro	Músculo embrionario	Testículo
Colon	Músculo liso	Timo
Epidídimo	Osteoblasto	Tiroides
Estómago	Ovosaco (aves)	Útero
Folículo piloso	Ovario	
Glándula cascarógena	Paratiroides	
Hígado (fetal)	Parótida	
Hipófisis	Piel	
Hueso	Placenta	
Intestino	Próstata	

Norman AW. Vitamin D an Health in the 21st Century: an update. Am J. Clin Nutr 2008; 88:491S-499S.

Mecanismo de acción del VDR

Receptor nuclear de la vitamina D

El VDR actúa como un factor de transcripción ligando dependiente y, por lo tanto, inhibiendo o estimulando sus

células diana. El ligando 1,25 D es transportado en el torrente sanguíneo por la DBP o proteína transportadora de la vitamina D a las mencionadas células diana, donde la forma libre del mismo entra y forma un complejo con el VDR. Esta unión acontece con una alta afinidad, pero con una baja capacidad. En el riñón el VDR libre (sin ligandos) puede ocupar la VDRE del ADN como homodimero (VDR-VDR) y este sería un estímulo para la síntesis de 1-α-hidroxilasa (renal) entre otros como también lo son los niveles plasmáticos de PTH, calcio y P04 plasmáticos y que también incrementan la transcripción del gen codificador de la 1-α-hidroxilasa). Pero si el VDR está unido al ligando, entonces se conjuga con el receptor retinoide X (RXR) formando un heterodímero (VDR/1,25D-RXR) y entonces uniéndose a la VDRE del ADN, esta unión se estabiliza por interacciones proteina-proteína mediante diversos aminoácidos o secuencias de ellos en el dominio DBD y en el dominio LBD. La unión al ADN del heterodímero en las células venales y mediante los procesos de transcripción limita la propia producción de 1,25D (además de suprimir la síntesis y secreción de PTH) especialmente al inhibir la expresión de la 1-α-hidroxilasa renal y al mismo tiempo al promover la expresión del gen codificador de la D-24-hidroxilasa. El promotor del gen de esta enzima tiene dos zonas de VDRE que serán responsables de esta regulación al alza. En el intestino proximal radica el otro efecto mejor conocido del heterodímero (VDR/1,25 D-RXA) y probablemente más importante de estas acciones genómicas modulada por los coactivadores es la activación del gen codificador de la calbidin (Ca BP vitamina D dependiente) que en los mamíferos (calbindin-D 9K) es responsable principal de la absorción intestinal de calcio, aunque otras transcripciones, como veremos, implican reacciones biológicas más allá de la homeostasis cálcica.

Los estudios estructurales mediante la cristalización del complejo formado por el heterodímero VDR/RXR de una parte (y más concretamente de su DBD) y de otra la VDRE ubicada en la doble hélice del ADN muestra la complejidad de esta unión y como normalmente no existe simetría en la misma (Fig. 2). Junto a esta noción de formación de cristales aparentemente estática hay que oponer la del tiempo, que no es otra que tras siete horas de circulación en plasma del 1,25 D se produce la represión de la 1-α-hidroxilasa (CYP 27B1) y la transcripción y estimulación del gen de 24OH asa (CYP 24A) con el resultado de la lentificación de la síntesis y el incremento en la degradación del 1,25 D a 1,24, 25D.

La mencionada unión no implica solo esta activación/desactivación génica, sino también otras en otros tejidos, como es la correspondiente a la activación de la *calcium binding protein* (calbindín D9K en el hombre), la osteopontina, fosfoproteina que une el calcio y que esté presente en la matriz ósea extracelular y, desde luego, una serie de genes dia-

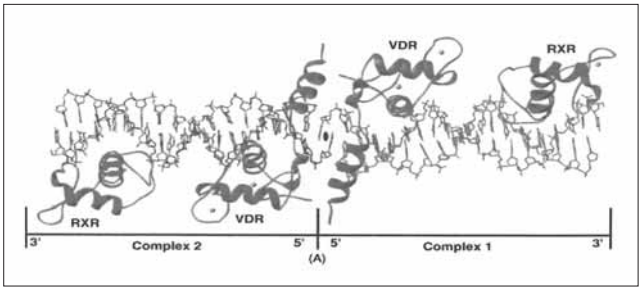


FIGURA 2. Arquitectura estructural del heterodimérico complejo asimétrico del VDR consistente en el receptor de la vitamina D y el dominio de unión al ADN heterodimerizado con el receptor para el retinol X y su dominio de unión al ADN (VDR/DBD-RXR/DBD). El diagrama muestra dos unidades asimétricas de los cristales que forman el complejo[6].

na cada vez mejor conocidos y con acciones distintas a las meramente reguladoras de la homeostasis cálcica.

Las interacciones estereoquímicas vistas no implican una especificidad absoluta. De hecho, entre los más de 3.000 análogos que existen de la vitamina D, algunos se han modificado en el sentido de buscar una acción terapéutica más potente en otros campos (antiinflamatorios, dermatología…) suprimiendo al máximo los efectos calcémicos colaterales, como es el caso bien conocido del calcipotriol, y cuyos estudios cristalográficos demuestran como es capaz de unirse al VDR[9].

Receptor de membrana de la vitamina D (VDRmem).

El 1,25 D activa diferentes vías inductoras en sus células diana. Como se acaba de ver en el caso de los receptores nucleares, el 1,25 D una vez activado ejerce unas respuestas como consecuencia de su categoría de factor de transcripción, que son conocidas como efectos genómicos y que son relativamente lentas, ya que requieren horas o a veces días para manifestarse. Pues bien, además de estas respuestas lentas o genómicas, el 1,25 D es capaz de generar respuestas rápidas[10] que solo requieren minutos u horas, pero a través del una vez supuesto receptor de membrana (VDRmem). Esta señal inicial está amplificada por la producción de segundos mensajeros (inositol trifosfato, diacilglicerol, proteincinasa A o el AMPc). Estas acciones rápidas han podido demostrarse en los siguientes órganos: incorporación rápida (< 10') del Ca++ desde intestino (transcaltaquia), aumento de la secreción de insulina en las células, maduración de los condrocitos en la placa de crecimiento metafisaria, crecimiento y diferenciación de las fibras musculares lisas vasculares, apertura electroquímica de los canales del calcio y del cloro en el osteoblasto…

La estructura molecular, el anclaje a la membrana y el mecanismo de acción del VCRmem son todavía bastante desconocidos. Se sabe que se encuentran en la fracción membranal rica en caveolae (pequeñas cavas u oquedades) y que

TABLA 2. Valores del receptor para la 1,25 dihidroxi vitamina D_3 (VDR) en células periféricas monocucleadas

	Controles	HVDDR	SF	XLH	Cordón umbilical
1,25D pg/mL	75,8 (30,8) n=35	107-231 n=1	200-215 n=1	82-97 n=2	89,1 (26,5) n=13
VDR Fmol/mg Proteína	92,8 n=64	< 10 n=1	27,15 n=1	85-81 n=2	87-9 (20,2) n=13

HVDDR: Raquitismo hipoclacémico resistente a la vitamina D, también denominado vitamina D dependiente tipo II. SF: síndrome de Fanconi. XLH: raquitismo hipofostatémico x-vinculado. Las numerosas determinaciones realizadas en estos pacientes se han hecho una vez tratados y no representan valores basales[1].

no son otra cosa que invaginaciones en forma de frasco, de la membrana plasmática especialmente de las células endoteliales, y que poseen unas proteínas (receptores) capaces de iniciar una señal tras la ocupación del receptor con el ligando[11]. Si se recuerda la estructura química de la vitamina D_3 y, por tanto, del 1,25 D ambas poseen el anillo B roto y que da lugar a una nueva unión con dos enlaces dobles … 5=6-7=8… Esto permite una rotación alrededor del enlace simple 6-7 que da lugar a dos conformaciones, la 6-s-cis con una forma típica de hormona esteroide (ciclopentano perhidrofenantreno o esterano) y la 6-s-trans que es la forma extendida bien conocida de la vitamina D (o del 25 D o 1,25 D). Los estudios de la estructura cristalina determinada por rayos X del receptor ocupado por su ligando ha permitido conocer un paso más sobre las acciones específicas del 1,25 D.

Pues bien la configuración 6-s-trans es la responsable de las acciones genómicas, mientras que la configuración 6-s-cis (forma de hormona esteroidea) es la que activa el sistema rápido, no genómico a través del VDRmem. En el momento actual existe un amplio consenso en que ambos receptores, el nuclear y el de membrana, son idénticos y solo varía su localización.

Interés clínico del estudio de estos receptores

Sin duda el indicador clínico más importante es el nivel plasmático de 25D, ya que representa el estatus de vitamina D cualquiera que sea su origen (síntesis cutánea o dietético) y, además, porque es el substrato natural para la 1-α-hidroxilasa y síntesis subsiguiente del 1,25 D o forma hormonal. Las concentraciones séricas de este último no correlacionan con los diferentes estadios de enfermedades relacionados con el metabolismo calcio fosfórico, y como mucho podría decirse que elevaciones sostenidas del mismo indicarían una carencia cálcica del organismo[12]. Algo similar podría decirse del receptor de la vitamina D, aunque las acciones del 1,25 D están mediadas por el VDR. Sin embargo, este es difícil de cualificar en las células diana tradicionales (intestino, paratiroides, riñón), ello ha motivado su cuantificación en células de mayor accesibilidad, tal y como son las células periféricas mononucleadas que expresan dicha proteína. Tras un proceso complejo que requiere un laboratorio especializado (cultivo celular, extracción y análisis de Scatchard) se puede cuantificar el receptor en dichas células. En unas series de pacientes propios se puede ver (Tabla 2) los valores en controles sanos, en diversas determinaciones de un caso de raquitismo vitamin D dependiente (HVDDR), en un caso de síndrome de Fanconi, en dos casos de hipofosfatemia X-vinculada y en sangre de cordón de recién nacidos a término. Como era de esperar solo en el caso de HVDDR existe sistemáticamente una ausencia de VDR.

Una serie de cuestiones surgen en relación con la utilización de las células mononucleares y estriban en si la cuantificación en las mismas se correspondería con la de las células diana (enterocito…) en el caso de la homeostasis cálcica. Probablemente exista esta buena correlación, toda vez que las células periféricas dichas poseen un mecanismo probablemente no genómico y, por tanto, capaz de suscitar respuestas rápidas que eleven la concentración intracelular de calcio ante la llegada de 1,25 D[13]. Los estudios de Favus en pacientes con hipercalciuria idiopática muestran como en los 10 casos el nivel de receptores en dichas células es dos veces más alto que en los controles a pesar de tener cifras plasmáticas similares de 1,25 D[14]. Sin embargo, y más recientemente se han encontrado correlaciones más débiles entre el VCR ARNm obtenidos de la mucosa duodenal y en células periféricas mononucleadas en humanos que sufrieron una duodenoscopia[15]. Sin embargo, el estudio en estas células, de su expresión del VDR y de su unión a diversos ligandos va dando luz a otras patologías lejanas del metabolismo calciofosfórico, como ha ocurrido en el tratamiento de la enfermedad de Crohn o de metabolización de fármacos. El almacenamiento de la sangre de cordón abre también unos caminos para el estudio de receptores en un contexto más amplio.

En conclusión, la vitamina D mantiene la homeostasis cálcica y es requerida para un adecuado desarrollo y mantenimiento del hueso, pero también se relaciona con la salud mucho más allá de los aspectos óseos, como ya sabemos por sus efectos sobre la proliferación celular o sobre el sistema inmune. Es posible que tengamos ante nosotros un panorama tan atractivo como el de la década de

1970 cuando se descubrió el sistema hormonal de la vitamina D.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moya M. Exploraciones complementarias y funcionales del metabolismo fosfocálcico. En M.Pombo. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4ª Ed. McGraw-Hill Madrid. En prensa.
2. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 5387-91.
3. Norman AW, Okamura WH, Bishop JE, Henry HL. Update on biological action of 1·-25, 25 (OH)2 Vitamin D3 (rapid effects) and 24R, 25 (OH)2 Vitamin D3. Mol Cell Endocrinol 2002; 197:1-13.
4. Anderson PH, May BK, Morris HA. Vitamin D metabolism: New concepts and clinical implications. Clin Biochem Rev 2003; 24: 13-28.
5. Norman AW. Vitamin D an Health in the 21st Century: an update.Am J. Clin Nutr 2008; 88: 491S-499S.
6. Juntunen K. Functional and structural characterization of nuclear vitamin D receptor and its ligand binding domain. OULU University Press 2002 (http://herkules.Oulu.Fi)
7. Shaffer Pl, Gewirth DT. Structural analysys of RXR-VDR interactions on DRB DNA. J Steroid Biochem Mol Biol 2004; 89: 251-9
8. Shaffer PL, Gewirth DT. Vitamin D receptor DNA interactions. Vitam Horm 2004; 68: 257-73.
9. Trocchini-Valentini G, Rochel N, Wurtz JM, Moras D. Crystal Structures of Vitamin D Nuclear Receptor liganded with the vitamin D Side Chain Analogues Calcipotriol and Seocalcitol. J Med Chem 2004; 1956-61.
10. Huhtakangas J, Oliveras J, Bishop JE, Zanello LP, Norman AW. The Vitamin D Receptor is Present in Caveolae-Enriched Plasma Membranes and Binds 1·-25 ((OH)2- vitamin D3 in vivo and in vitro. Molecular Endocrinology 2004; 18: 2660-71.
11. Delkmans L. Secrets of caveolae-and lipid raft-mediated endocytosis revealed by mamalian viruses. Biochem Biophys Acta 2005; 1746: 295-304.
12. Holick ME. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc 2006; 81: 353-73.
13. Lajdova I, Chorvat D, Chorvatova A. Rapid effects of 1·-, 25 (OH)2 D3 in resting human peripheral mononuclear cells. Eur J. Pharmacol 2008; 586: 14-23.
14. Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH, Coe FL. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopatic hypercalciuria. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4937-43.
15. Goswami R, Mondal AM, Tomar N, Ray D Chattopadhyay P, Gupta N. Presence of 25 (OH) D deficiency and its effect on vitamin D receptor m RNA expression. Eur J. Clin Nutr 2009; 63: 446-9.

Hígado graso no alcohólico y obesidad infanto-juvenil

L. Peña Quintana

Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

D. Ángel Ballabriga Aguado fue miembro destacado de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, en la que participó de forma muy activa. Su contribución a la pediatría española y mundial ha sido excepcional, interviniendo de forma sobresaliente en todas sus vertientes, asistencial, docente e investigadora. Su reconocido prestigio, sobrepasó con creces nuestras fronteras.

Yo tuve la posibilidad de comprobar personalmente su gran valía profesional, en mi etapa de formación como residente MIR en la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del Hospital Infantil Vall d´Hebron de Barcelona, del que D. Ángel era Director y Jefe del Departamento y, posteriormente, a través de sus múltiples publicaciones e intervenciones en cursos, congresos y simposiums.

Su estela ha dejado una huella imborrable en el mundo de la pediatría.

RESUMEN

El hígado graso no alcohólico (NAFLD) se define como la acumulación macrovesicular de grasa superior al 5% de los hepatocitos y se engloba en este término la esteatosis simple, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) con inflamación, varios grados de fibrosis o ambas y la cirrosis. En la actualidad no existe consenso sobre el tratamiento en NAFLD/NASH. Básicamente consistirá en evitar el consumo de alcohol, reducir la grasa hepática y el estrés oxidativo, para prevenir el desarrollo de fibrosis, que podría conllevar cirrosis e hipertension portal

Correspondencia: L. Peña Quintana.Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria
E-mail: lpena@saludelia.com
Recibido: Abril 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(3):231-234

Palabras clave: Hígado graso; Esteatosis simple; Esteatohepatitis.

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is defined as the macrovesicular fat accumulation greater than 5% of the hepatocytes and this term includes the simple steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NAS with inflammation, several grades of fibrosis or both and cirrhosis. Currently, there is no consensus on the treatment of NAFLD/NASH. Basically, it would consist in avoiding alcohol consumption, reducing liver fat and oxidative stress, to prevent the development of fibrosis, that could lead to cirrhosis and portal hypertension.

Key words: Fatty liver; Simple steatosis; Steatohepatitis.

El *hígado graso no alcohólico* (NAFLD) se define como la acumulación macrovesicular de grasa superior al 5% de los hepatocitos y se engloba en este término la esteatosis simple, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) con inflamación, varios grados de fibrosis o ambas y la cirrosis.

PREVALENCIA

En la actualidad NAFLD/NASH es la causa más frecuente de hepatopatía crónica en preadolescentes y adolescentes de países desarrollados, debido principalmente a la obesidad[1]. Es difícil conocer la prevalencia de NAFLD en la población general infantil; aunque en las series publicadas a nivel mundial en poblaciones desarrolladas, ronda, al menos, entre el 2 y el 4%[2]. En pacientes con obesidad la cifra es mucho más elevada, variando entre el 10 al 77%, dependiendo del método usado (generalmente ecografía hepática y/o elevación de las cifras de ALT), ya que más del 85% de los pacientes con NAFLD son obesos[2-4].

En todas las series pediátricas publicadas NAFLD/NASH es más frecuente en varones que en mujeres, con una edad media al diagnóstico entre 11 y 13 años de edad.

PATOGENIA

La hipótesis más aceptada en la actualidad en la patogénesis del NAFLD fue propuesta por CP Day y OF James en 1998, y se basa en la acumulación de grasa (*primer impacto*) en el hígado, que predispone a la presencia de un *segundo impacto*, que condiciona daño hepático en forma de inflamación y fibrosis (Fig. 1).

El principal componente en el primer impacto sería la resistencia periférica a la insulina (RI), con una clara relación con la adiposidad central[5], que probablemente induce a un mayor paso directo de ácidos grasos libres al hepatocito, constatándose en la mayoría de estos pacientes hipertrigliceridemia. De esta forma, hoy se considera al NAFLD como la manifestación hepática del síndrome metabólico.

En el segundo impacto, el principal componente es el estrés oxidativo, con una clara implicación de los ácidos grasos libres (AGL), que inducen estrés oxidativo en los hepatocitos, ya que al aumentar su β-oxidación mitocondrial y peroxisomal puede incrementar la generación de radicales libres y subsecuentemente inducir la peroxidación lipídica. A partir de este punto se produce la activación de determinadas citocinas, hormonas y neurotransmisores, que regulan la actividad biológica de TNF-α y otras citocinas proinflamatorias (Th-1). También parecen estar implicados otros factores como la leptina, la noradrenalina que regula la actividad de citocinas profibrogénicas, como IL-10 y TGF-β los fenómenos de apoptosis y las células de Ito en la progresión a fibrosis, así como el papel protector de la adiponectina y de su receptor adipoRII, de tal forma que niveles menores de adiponectina se asocian con fenómenos necroinflamatorios más severos, pudiendo contribuir al desarrollo de NASH y sin relación con la resistina.

Sin embargo, otros factores (endotoxinas bacterianas intestinales, otras hormonas y neurotransmisores…), así como una predisposición genética (genes que influencian la severidad de la esteatosis, la oxidación de ácidos grasos, la magnitud del estrés oxidativo y la cantidad o efectos del TNF-α) parecen estar implicados en la patogenia del NAFLD y de NASH, ya que solo determinados individuos presentan NASH en igualdad de condiciones dietéticas y de estilo de vida.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los hallazgos histológicos en niños con NAFLD difieren de los adultos, incluyendo mayor grado de esteatosis, inflamación y fibrosis portal y menor grado de balonización de los hepatocitos y de cirrosis (Tabla 1)[6]. En la actualidad la clasificación de las lesiones anatomopatológicas vienen mediadas por dos estudios:

1. "*The Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network*"[7] que validan un nuevo *score* de actividad de NAFLD (*NAS*), tanto para adultos como para niños, que comprende todo el espectro de lesiones de NAFLD y que incluye 14 caracteres histológicos, de forma que los pacientes con *NAS* ≥ 5 se corresponden con NASH y con *scores* < 3 como "no *NASH*".
2. El estudio de Schwichmmer et al.[8] que diferencian dos tipos de lesiones histológicas en NASH:
   - La tipo 1 (adulto) caracterizada por esteatosis, balonización hepatocitaria y fibrosis perisinusoidal, más frecuente en niños de ambos sexos caucasianos.
   - La tipo 2 (infantil) caracterizada por esteatosis, inflamación portal y fibrosis portal, más frecuente en varones que en mujeres y en pacientes de origen asiático, nativos norteamericanos e hispánicos.

   NASH es por definición un diagnóstico histológico.

CLÍNICA

La experiencia clínica en niños y adolescentes con NAFLD es limitada. La forma de presentación más habitual de NAFLD en la infancia y adolescencia es un paciente predominantemente del sexo masculino, con obesidad, con elevación mayor de ALT que de AST (si las hubiera), hipertrigliceridemia, *acantosis nigricans* y ausencia de síntomas, al que se le ha diagnosticado la enfermedad por *screening* y/o realización de ecografía abdominal.

Aunque la mayoría permanecen asintomáticos, algunos pueden manifestar síntomas en forma de dolor abdominal difuso o en cuadrante superior derecho (en ocasiones asociado a litiasis biliar), astenia o malestar. Un signo característico en gran parte de ellos es la presencia de *acantosis nigricans*, que es un marcador de hiperinsulinismo. En pocos pacientes se detecta hepatomegalia, en muchas ocasiones difícil de apreciar por palpación o percusión, debido al exceso de grasa, debiéndose monitorizar la tensión arterial y la presencia de apneas obstructivas del sueño, que puede inducir esteatohepatitis, independientemente del peso corporal, por isquemia hepática y resistencia a la insulina.

DIAGNÓSTICO

Una proporción importante de niños y adolescentes con NAFLD pueden presentar cifras normales de transaminasas[4]. En las series pediátricas publicadas con biopsias hepáticas, en NASH los valores de ALT varían entre 100 a 200 UI y los de AST entre 60 y 100 UI y como en adultos el ratio ALT/AST es normalmente > 1. Aproximadamente un 25% tienen elevación de las cifras de GGT y de fosfatasas alcalinas, siendo normales las cifras de bilirrubina.

Debería realizarse niveles de triglicéridos e IR (mediante HOMA/QUICKI), generalmente elevados.

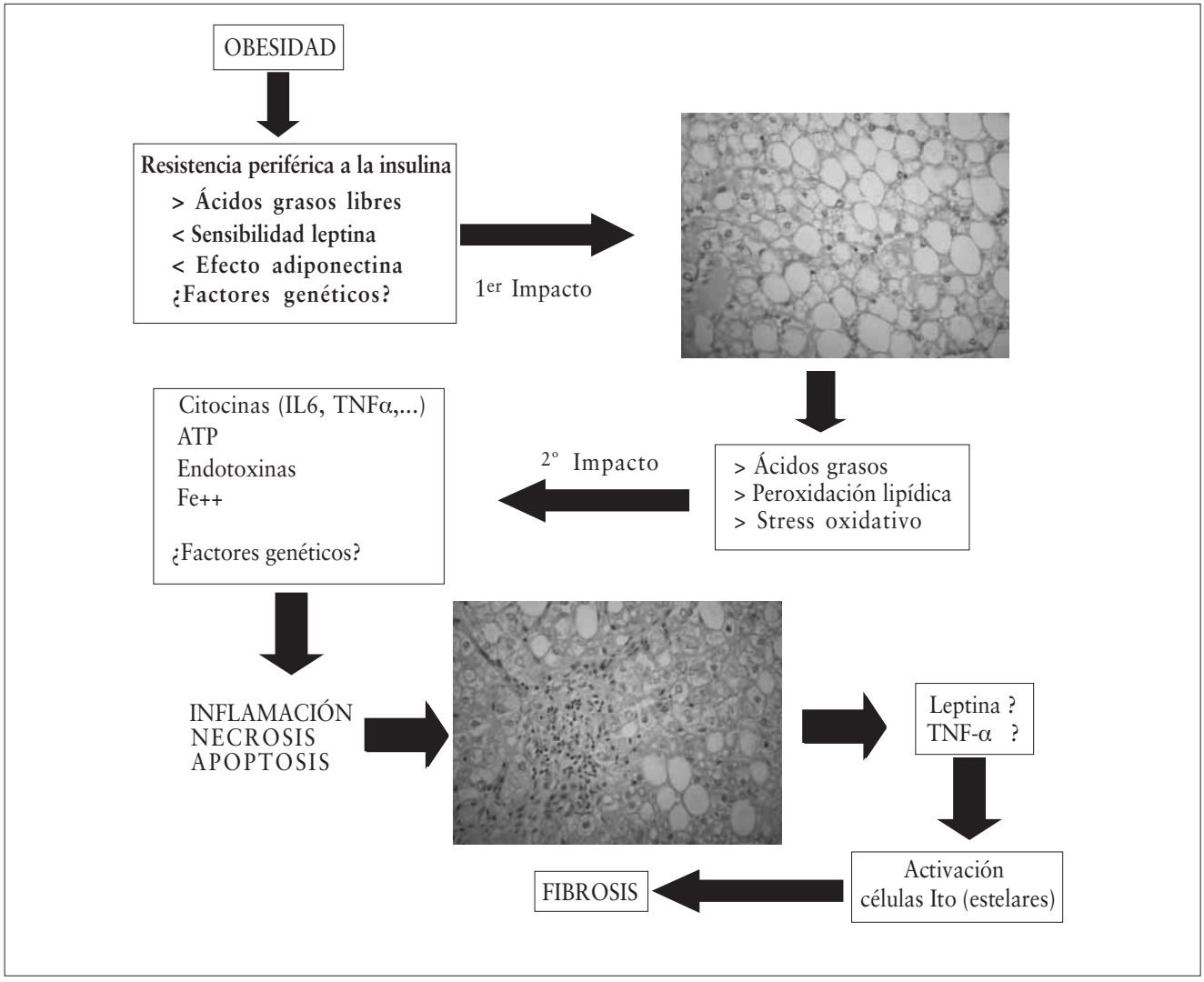


FIGURA 1. Etiopatogenia del NAFLD.

TABLA 1. Diferencias histológicas entre nash pediátrica y en adultos.

	NASH Pediátrica	NASH adultos
Esteatosis	Marcada	Menos pronunciada
Inflamación	Más común portal	Más común lobular
Balonización	Rara	Frecuente
Fibrosis	Más común portal	Más común lobular
Cirrosis	Infrecuente	Más frecuente

Como métodos de imagen la ecografía abdominal es el más usado, donde se demuestra un aumento de la ecogenicidad de forma difusa y homogénea. Sin embargo, solo detecta esteatosis hepática si es mayor del 33% de los hepatocitos. Otros métodos diagnósticos de imagen son la tomografía axial computarizada (TAC), aunque no recomendable en la infancia por las radiaciones y la resonancia nuclear magnética (RNM), esta última de mayor precisión para la detección de la entidad.

Sin embargo, ninguno de estos métodos son capaces de distinguir entre esteatosis simple y NASH. El *gold standard* para distinguirlas es la biopsia hepática. De una parte confirma el diagnóstico, establece la severidad de la esteatosis si la hubiera y la posible presencia de NASH con sus diferentes grados de fibrosis o cirrosis, y de otra parte excluiría otras entidades que inducen esteatosis hepática.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque claramente la gran mayoría de los niños con NAFLD en la actualidad y en países desarrollados son secundarios a la obesidad, su diagnóstico es por exclusión.

Se deben descartar otras etiologías, donde se incluyen causas nutricionales, infecciosas, metabólicas, y tóxico-

medicamentosas (enfermedad de Wilson, trastornos de la β-oxidación de los ácidos grasos, fibrosis quística, déficit de α-1-antitripsina, virus C y B, hepatitis autoinmune y la ingesta de alcohol en adolescentes).

HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

Los pacientes con esteatosis simple presentan un curso clínico benigno sin progresión histológica. Sin embargo, los pacientes con NASH pueden progresar a cirrosis[9]. Aunque esta condición es rara en niños y adolescentes, se han descrito casos en esta etapa de la vida.

Varios estudios han demostrado que la obesidad y la diabetes son más prevalentes en pacientes con cirrosis criptogenética. La evolución a hepatocarcinoma en adultos no ha sido descrita en la actualidad en pacientes pediátricos.

Estudios en adultos con NASH tras un período de seguimiento de 10 años, el 21% presentaban cirrosis en los pacientes con grado 3 y 28% con grado 4. Otros estudios, también en adultos, refieren tras seguimiento entre 1 y 7 años, no progresión histológica en la mitad de los pacientes y progresión histológica en la otra mitad, con evolución a cirrosis en el 8-17% de los casos.

TRATAMIENTO

En la actualidad no existe consenso sobre el tratamiento en NAFLD/NASH.

Básicamente consistirá en evitar el consumo de alcohol, reducir la grasa hepática y el estrés oxidativo, para prevenir el desarrollo de fibrosis, que podría conllevar cirrosis e hipertensión portal[9].

El tratamiento para la reducción de peso y de la grasa hepatocitaria consistirá, fundamentalmente, en una dieta con bajo índice glicémico (disminución de sacarosa, azúcares refinados…) para evitar la hiperglucemia postprandial y en el aumento del ejercicio físico, preferentemente aeróbico, que disminuye la hiperinsulinemia. Una disminución del 5% de peso en los primeros tres meses normaliza las cifras de transaminasas.

Para evitar el daño oxidativo se han usado varios fármacos. El ácido ursodeoxicólico no ha resultado efectivo en pacientes pediátricos. En adultos se han ensayado antioxidantes como la betaína, la N-acetilcisteína y una mezcla de lecitina, vitamina C, bajas dosis de vitamina E, β-caroteno, selenio y complejo vitamínico B en estudios piloto, con disminución de las transaminasas y mejoría de las lesiones histológicas; aunque se precisan más ensayos. La vitamina E, otro potente antioxidante, se ha utilizado en varios ensayos a dosis de 400-1.200 UI/día entre 2 y 4 meses, con disminución de las cifras de transaminasas, pudiéndose considerar en la actualidad una alternativa terapéutica en pacientes que no siguen el tratamiento dietético.

Por último, la metformina (500 mg dos veces al día durante seis meses) reduce la hiperinsulinemia y disminuye la resistencia hepática a la insulina, habiéndose usado en niños[10] con buenos resultados, reduciendo los niveles de ALT y la esteatosis hepática.

Para tratar el incremento de hierro y evitar su acúmulo hepático, se han usado las flebotomías, principalmente en adultos.

El trasplante hepático representa menos del 1% de los casos en la infancia. La enfermedad puede recurrir después del trasplante hepático. Los donantes cadáveres de hígado con una esteatosis superior al 40% no son usados de forma rutinaria, ya que poseen una pobre función en el huésped.

BIBLIOGRAFÍA

1. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodríguez C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio en-Kid (1998-2000). Med Clin (Barc). 2003; 121: 725-32.
2. Quiros-Tejeira RE, Rivera CA, Ziba TT, Mehta N, Smith CW, Butte NF. Risk for nonalcoholic fatty liver disease in Hispanic youth with BMI > or =95th percentile. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007; 44: 228-36.
3. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. Pediatrics. 2005; 115: 561-5.
4. Peña-Quintana L, Colino E, Montedeoca N, González D, Aguiar IA, Saavedra P et als. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40: 686-7.
5. Fishbein MH, Mogren C, Gleason T, Stevens WR. Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 42: 83-8.
6. Hubscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. Histopathology. 2006; 49: 450-65.
7. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005; 41: 1313-21.
8. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005; 42: 641-9.
9. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 43: 413-27.
10. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 21: 871-9.

Situación actual del cuidado neonatal. Estrategias de mejora en nuestro medio

J. Quero Jiménez

Servicio de Neonatología. Hospital Infantil La Paz. Madrid. Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Madrid

RESUMEN

En la búsqueda de la mejora de la calidad de la neonatología es obligado el trabajo en equipo de médicos y enfermerasde neonatología y de las diferentes especialidades médicas y quirúrgicas que, como consultores, colaboran en la atención del neonato enfermo. En este contexto es imprescindible la participación de la gerencia y dirección médica hospitalaria en la planificación y control de los resultados, para actuar como transmisor y dinamizador ante los responsables sanitarios de la comunidad. En la Comunidad de Madrid está funcionando desde 2007 un programa de transporte neonatal bien organizado realizado por un equipo de neonatólogos entrenados. En la actualidad se dispone de soportes eficientes para la mejora de la calidad a nivel hospitalario (comisión central de calidad), comunitario, nacional e internacional. El trabajo en redes neonatales nacionales (SEN 1500) e internacionales (Vermont Oxford Network, EuroNeoNet) ha sido incorporado por los servicios de neonatología de nuestro país.

Palabras clave: Neonatología; Cuidados neonatales; Redes neonatales nacionales.

ABSTRACT

In the search to improve the quality of neonatology, team work of neonatology doctors and nurses and the different medical and surgical specialties who, as consultants, collaborate in the care of the neonatal patient, is mandatory. In this context, participation of the hospital management and medical administration in the planning and control of the results to act in a transmitter and energizing role in regards to the health care responsible persons of the community is essential. In the Madrid Community, a well-organized neonatal transportation program performed by a skilled neonatologist team has been functioning since 2007. Currently, there are efficient supports for the improvement of the quality on the community, national and international hospital levels (central quality committee). Work in national neonatal (SEN 1500) and international networks (Vermont Oxford Network, EuroNeoNet) has been incorporated by the neonatology services of our country.

Key words: Neonatology; Neonatal cares; National neonatal networks.

INTRODUCCIÓN

La limitada extensión de este texto, incluido entre otros artículos con contenidos diferentes, en recuerdo bien sentido del Profesor Ballabriga, ha condicionado en gran medida la orientación de estas páginas, a modo de reflexión y aceptando el riesgo personal que ello supone, alguna de las cuales habríamos comentado con Don Ángel buscando, como siempre, su crítica constructiva y las aportaciones enriquecedoras fruto de su sabia experiencia.

Del quehacer asistencial, docente e investigador se han elegido algunos de los aspectos que más preocupan en nuestro servicio, que son, por otra parte, algunos de los retos que los neonatólogos han encontrado en los últimos años.

El continuado avance científico, el desarrollo tecnológico que busca la incorporación del progreso en el conocimiento a la práctica clínica, el mayor nivel sociocultural de la sociedad, la introducción de las prácticas de mercado del mundo empresarial son, entre otros, los determinantes de los múltiples cambios que los profesionales sanitarios, médicos y enfermeras, han ido incorporando en la última década.

La frecuente implementación de nuevas prácticas clínicas es consecuencia de los resultados de la investigación, y

Correspondencia: J. Quero Jiménez. Servicio de Neonatología. Hospital Infantil La Paz. Madrid. Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Madrid
Recibido: Abril 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(3):235-239

de la corrección de prácticas previas equivocadas o erróneas, incorporadas sin evidencia científica suficiente por la acuciante presión que supone el neonato muy grave.

En los últimos años ha amentado considerablemente la supervivencia de los recién nacidos menores de 1.000 g, de los menores de 27-28 semanas de edad gestacional, de los recién nacidos con patologías quirúrgicas graves (cardiopatías congénitas, patologías del sistema nervioso central, malformaciones nefrourológicas).

El seguimiento multidisciplinario a largo plazo de estos "supervivientes de riesgo" ha demostrado que existen alteraciones en su desarrollo que suponen un coste personal, familiar y sociosanitario indudable, y en muchas ocasiones una vida de menor calidad que la de la población de nacidos normales. Esta situación justifica la demanda de los neonatólogos investigadores a los responsables sanitarios y académicos para que faciliten la incorporación de residentes y jóvenes neonatólogos a la actividad investigadora y el ulterior desarrollo de una actividad continuada de investigación en el curso de su carrera profesional.

Desde hace años el sistema de atención médica ha ido asumiendo las ventajas del cuidado del paciente, sea anciano o recién nacido, centrado en su familia. En el ámbito neonatal se está incorporando, pese a algunas reticencias de los cuidadores, el llamado cuidado del desarrollo, basado en individualizar los cuidados con el objetivo de obtener el mejor desarrollo del recién nacido, aproximación esta en la que deben participar los padres, con la enseñanza y supervisión del personal sanitario, para entrenarse y poder seguir prestando esta ayuda a sus hijos una vez en casa.

Se acepta desde hace años por médicos y enfermeras, especialmente en unidades hospitalarias, como la neonatología, trabajar con las estrategias de mejora de la calidad y de búsqueda de la excelencia. La necesidad continuada de cambio en el trabajo neonatológico, asistencial o investigador, obliga, en cierta medida, a usar esas herramientas propias del ámbito empresarial.

Las peculiaridades del paciente neonatal, muchos de ellos atendidos en cuidado intensivo, en colaboración con diferentes especialidades médicas y quirúrgicas, la necesidad ocasional de aislamiento por infección, la presencia frecuente y continuada de los padres, la necesidad de áreas de trabajo asistencial, docente e investigador, para personal sanitario, servicios adyacentes (laboratorio, farmacia), áreas específicas de almacenamiento, los diferentes circuitos de desplazamiento de pacientes, familia, sanitarios, materiales son algunas de las razones para enfatizar que es imprescindible un diseño arquitectónico adecuado de las diferentes áreas del servicio de neonatología, pues de no ser así, puede construirse una barrera muy importante para el desempeño de los diferentes cometidos.

ESCENARIOS DE TRABAJO DEL EQUIPO NEONATAL

Son muchas y diferentes las áreas en las que trabaja el equipo neonatal y en todas ellas es consciente que la calidad de su trabajo podría ser mejorada. Siguiendo el curso vital de nuestro paciente, se echa en falta una mayor comunicación con los vigilantes y cuidadores del feto, y se acepta e incorpora la *consideración de cuidado intensivo neonatal de paritorio/quirófano* en el que ha nacido un recién nacido de riesgo, lo que obliga a especificar la organización funcional y operativa de la reanimación neonatal.

En la *población de recién nacidos que permanece con su madre tras el nacimiento* se incluye, junto a los recién nacidos a término, en principio normales, un grupo de nacidos entre 34 y 37 semanas de gestación, muchos de ellos nacidos por cesárea, que por su presunto bajo riesgo se opta por no separar de la madre. La atención a este colectivo de prematuros tardíos ha de ser lógicamente individualizada, pues algunos de ellos presentan situaciones clínicas (hipotermia, dificultad respiratoria, hipoglucemia, sospecha de infección, dificultad en la alimentación, deshidratación, hiperbilirrubinemia), que pueden requerir la hospitalización en el servicio de neonatología, prolongar su estancia junto a la madre en la maternidad, la atención domiciliaria o la visita programada en los primeros días de vida.

Nos parece obligado que neonatólogos y enfermeras que atienden a esta población de neonatos que permanecen con su madre, redacten una normativa de actuación práctica en la que se detalle la vigilancia necesaria, la aproximación diagnóstica y el tratamiento, si fuera necesario, para facilitar la actuación de residentes, joven *staff* y enfermeras que cuidan a estos neonatos y a otros como nacidos a término con peso menor de 2.500 g, gemelos, presentación anormal, parto instrumental, valores límites de hemoglobina/hematocrito (policitemia, anemia), retraso en la emisión de orina o meconio, soplo cardiaco en las primeras horas de vida, colecciones en cuero cabelludo, existencia de riesgo social, etc.

La atención neonatal en cuidados intensivos y especiales ha concentrado la mayoría de los recursos humanos y tecnológicos en los servicios de neonatología de nivel terciario. Los puntos débiles en nuestro medio han sido, desde el comienzo, la sobrecarga asistencial, la falta de espacio y la alta tasa de infección nosocomial. Otros objetivos de mejora, en general para todas las unidades neonatológicas, son la atención del neonato centrada en la familia (ocasionalmente se debería contemplar también a abuelos y hermanos) y el cuidado del desarrollo. Estas debilidades son, en gran medida, consecuencia de la falta de recursos y de la pobreza de la estructura física en el diseño arquitectónico.

Aspectos importantes sobre *la atención del neonato centrada en su familia* son en nuestra opinión los siguientes: establecer un programa de alta precoz con atención de enfer-

mería neonatal, disponer de vía clínica de cuidados paliativos en situaciones de limitación de esfuerzo terapéutico, la educación parental y propiciar la existencia de grupos de apoyo, promover resilencia/resistencia en familia de neonatos con riesgo sostenido, colaborar con asociaciones parentales de hijos con problemas específicos (prematuros, cardiopatías congénitas, defectos de cierre del tubo neural, discapacidades motoras y cognitivas, otras propias de diferentes malformaciones). De nuevo, es obligado considerar los cambios en el diseño arquitectónico que posibiliten el cuidado centrado en la familia. Todo programa de cuidado centrado en el paciente y su familia, con independencia de la edad del enfermo, debe ser seguro, efectivo, eficiente, equitativo, oportuno y responsable desde el punto de vista social y medioambiental.

El cuidado del desarrollo. Es el nuevo modelo de cuidado neonatal basado en la interpretación del lenguaje conductual del niño y su interacción con el entorno. El cuidado del desarrollo considera al niño como partícipe de su propia trayectoria de desarrollo y tiene como objetivos: reducir factores ambientales estresantes, respetando su derecho al reposo, oscuridad, proximidad (como estaba en el útero), liberación del dolor y cuidado individualizado, estructurar las actividades del cuidado en respuesta a las claves de conducta del niño e implicar a la familia en el mismo.

Equipo de enfermería. Los resultados, en el sentido más amplio, de un servicio de neonatología son muy dependientes de la calidad del equipo de enfermería, por ello parece muy justificada su demanda de formación continuada (sesiones intraservicio, algunas compartidas con el equipo médico, asistencia a cursos y congresos de enfermería neonatal), la imperiosa necesidad de una supervisora de docencia, buscar y facilitar la colaboración de enfermería en proyectos de investigación de los médicos del servicio y petición de ayudas de investigación por parte de enfermería. Desde nuestra perspectiva médica consideramos de utilidad para el colectivo de enfermería y para la sanidad la implantación de la carrera profesional de enfermería y, por otra parte, se ha de aumentar su colaboración con el equipo médico en asistencia, docencia e investigación. Como en todo grupo que trabaja en medicina intensiva es necesario un programa de reducción de estrés laboral y *burnout*, programar la rotación de enfermería y mantener un equilibrio adecuado entre enfermeras entrenadas y nuevas enfermeras.

Otro tópico de gran actualidad es el diseño de estrategias para prevenir los errores médicos (medicación, técnicas y procedimientos del cuidado neonatal, exploraciones diagnósticas) del *staff* (médicos y enfermeras) que atienden al neonato. Errar es humano, pero no se debe perder la oportunidad de aprendizaje que proporciona el análisis constructivo de nuestros errores.

UNIDAD DE SEGUIMIENTO DE NEONATOLOGÍA

Desde hace algunos años se es consciente de la necesidad de mejorar la calidad integral del seguimiento, tras el alta hospitalaria, del recién nacido con riesgo de alteración en el neurodesarrollo y de pacientes con otras discapacidades físicas. Para ello se debe contar con neonatólogos expertos en desarrollo, especialmente en neurodesarrollo, planificar programas de seguimiento propios de cada patología, evaluar de modo individualizado el riesgo neuroevolutivo en el momento del alta para delinear las estrategias terapéuticas dirigidas a aminorar déficits en áreas específicas del neurodesarrollo.

Además de los neonatólogos y enfermeras entrenados en neurodesarrollo, la unidad de seguimiento debe contar con un equipo de psicólogos intrahospitalarios (educativos, psicopedagogos, psicometristas), una unidad de rehabilitación infantil, que coordine el trabajo de diferentes áreas (fisioterapia, terapia ocupacional, logoterapia, hidroterapia, terapia psicomotriz, especialistas en praxias de la alimentación y trastornos de la conducta alimentaria) y trabajadores sociales.

Es evidente que para el diagnóstico precoz, prevención de alteraciones y rehabilitación es obligada la colaboración del neurólogo, neurofisiólogo, neurocirujano, oftalmólogo, audiólogo, nutricionista que trabajen en el hospital. Igualmente es necesaria la ayuda de los centros de atención temprana (CAT) (estimulación y/o fisioterapia) y de la pediatría de Atención Primaria. En el momento actual es obligado el trabajo en red de todos los participantes.

Debería incorporarse de manera progresiva la atención domiciliaria (*home care*) que supondría, en comparación con la demora del alta hospitalaria, una ventaja enorme en el vínculo familiar, por una parte, y una distribución más adecuada de los recursos sanitarios. El trabajo coordinado entre hospital y Atención Primaria es necesario en este contexto. En países con experiencia son atendidos en el hogar neonatos con fototerapia, con suplementos de oxígeno, monitorización de apnea, ventilación mecánica no agresiva, alimentación parenteral (intestino corto), ostomías, alimentación enteral continua nocturna, desnutrición grave. Es imprescindible la valoración sociocultural de la familia y las condiciones de la vivienda.

En todos los escenarios, algunos de ellos señalados, en los que trabajan neonatólogos y enfermeras se debe buscar mejorar la calidad de la organización de las tareas y el funcionamiento de los equipos profesionales.

INVESTIGACIÓN EN NEONATOLOGÍA

Desde hace años se señala la escasez de neonatólogos que optan por realizar investigación. En la última década el trabajo asistencial de médicos y enfermeras en neonatología ha crecido de modo exponencial, son necesarias muchas horas de entrenamiento y de estudio para el logro de una

buena práctica clínica, se han ampliado los cometidos por la mayor dedicación a la familia y la atención a los problemas sociales. El elevado consumo de tiempo en las laborares asistenciales de los residentes que se entrenan en neonatología y del joven *staff*, deja muy pocas horas útiles para iniciar el entrenamiento en investigación que justamente ha de realizarse en las primeras etapas de la carrera profesional.

Los investigadores clínicos neonatales *senior* y los de mediana edad repiten la necesidad de aumentar sustancialmente la población de investigadores clínicos neonatales, para poder afrontar la demanda asistencial, en gran medida conocida, en las diferentes áreas de la medicina neonatal (displasia broncopulmonar, *ductus arteriosus* persistente, cardiopatías congénitas y otras malformaciones, hipertensión pulmonar, lesión cerebral, infección e inmunidad, desnutrición fetal y neonatal del recién nacido inmaduro, nutrición parenteral, inmadurez del tracto gastrointestinal, reflujo gastroesofágico, hipotiroxinemia transitoria del recién nacido inmaduro, farmacología neonatal, neurodesarrollo) que por amenazar el desarrollo posterior y calidad de vida de los supervivientes de riesgo, requieren una inversión importante en programas de investigación, para mejorar el pronóstico funcional a corto, medio y largo plazo.

Se ha aceptado recientemente en nuestro país la necesidad de la investigación traslacional de los investigadores clínicos en colaboración con investigadores básicos, realizada en el paciente, en modelos animales e *in vitro* con herramientas genéticas, bioquímicas y moleculares. Se ha de facilitar y proteger el mantenimiento de la colaboración entre investigadores clínicos y básicos. Es así mismo esperanzador en nuestro país el inicio de "ayudas para la intensificación de la actividad investigadora" para facilitar la labor investigadora, al liberar un 50% la labor asistencial a los adjudicatarios.

La Sociedad Española de Neonatología (SEN) señalaba en 2004 entre los cometidos de las unidades de nivel terciario, la promoción de la investigación dedicando a ella un porcentaje sustancial de la jornada laboral anual del personal de plantilla. En 2007 la SEN destaca entre los resultados de una encuesta sobre actividad investigadora en los servicios de neonatología, la escasez de medios económicos para el inicio de una primera investigación, la ausencia de tiempo protegido, aun con proyectos concedidos y la falta de relación con otros grupos de investigadores básicos o clínicos.

Se debería poner en práctica que la formación de los jóvenes neonatólogos ha de ser orientada a combinar responsabilidades clínicas e investigación, para lo cual son necesarias acciones que implican financiación: ampliar su periodo de formación en neonatología para disponer de tiempo, incluir en el programa de la residencia un entrenamiento formal en técnicas de investigación, un cambio en la organización del estatus postresidencia, ampliando el número de "contratos profesionales sanitarios que hayan finalizado el período de formación sanitaria especializada". Junto a estas acciones se debería mejorar la vinculación entre facultad de medicina y hospital para facilitar el reclutamiento, retención y desarrollo profesional de neonatólogos científicos en los servicios de neonatología.

DISEÑO ARQUITECTÓNICO DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA

La queja más repetida de neonatólogos y enfermeras del servicio de neonatología del Hospital Infantil La Paz (Madrid) hace alusión a la falta de espacio, a la que tristemente ha de añadirse la vetustez y decadencia estructural.

En los servicios de neonatología de nivel terciario, al menos en los más antiguos los siguientes espacios están subestimados o ausentes: 1) *áreas de pacientes:* sala de reanimación tras nacer (diseño y tecnología de cuidado intensivo), boxes para el aislamiento de pacientes infectados, quirófanos (en servicios con actividad quirúrgica muy importante, en muchas ocasiones en pacientes muy graves para los que el traslado a un quirófano externo añade un riesgo elevadísimo), área de ECMO. Policlínica de seguimiento (ubicada lógicamente en el área de consultas externas); 2) *área de padres*: lavado de manos y consigna de enseres, aseo, extracción de leche, lactancia, descanso, formación de padres, duelo, estancia prolongada, habitación familiar individualizada; 3) *área de trabajo y docencia de médicos y enfermeras*; 4) *áreas de servicio*: laboratorio, farmacia (sistema de control personal del uso de medicamentos), preparación de biberones y medicamentos. Almacenamiento bien distribuido y diferenciado, desde material fungible a aparataje para uso clínico o investigación; 5) *área de limpieza y evacuación de material sucio;* 6) *área de personal administrativo;* puede situarse más alejada.

Otras necesidades ineludibles en el diseño arquitectónico de los servicios de neonatología son los encuadrados en el apartado de *neonatología ambiental* (luz: regulación individualizada, ruidos: necesidad de su control con alarmas, suelos, revestimiento de paredes y techos), *seguridad* (paciente, familia, personal) y *sistemas de comunicación* (sistemas informáticos, fax, telefonía directa con el exterior e interior).

El diseño arquitectónico, como ya ha sido previamente señalado, debe en la actualidad basarse en el cuidado centrado en la familia, en los continuos avances tecnológicos, en asegurar privacidad e intimidad y en la necesidad de apoyo social y de sistemas de comunicación intra y extrahospitalarios suficientes y rápidos. Otros aspectos muy importantes, sorprendentemente no conseguidos en muchos servicios de neonatología, es el de la circulación de: pacientes, personal del servicio, consultores médicos y qui-

rúrgicos, estudiantes, familiares. Ha de estar facilitada la accesibilidad de pacientes y cuidadores sanitarios desde paritorio/quirófano, cirugía, urgencia externa. Entrada controlada específica.

Señalan los expertos que el diseño arquitectónico no puede ser rígido para permitir cambios pertinentes con objetivos modificables, debiendo asegurarse la flexibilidad funcional.

CONSIDERACIONES FINALES

En la búsqueda de la mejora de la calidad de la neonatología es obligado el trabajo en equipo de médicos y enfermeras de neonatología y de las diferentes especialidades médicas y quirúrgicas que, como consultores, colaboran en la atención del neonato enfermo. En este contexto es imprescindible la participación de la gerencia y dirección médica hospitalaria en la planificación y control de los resultados, para actuar como transmisor y dinamizador ante los responsables sanitarios de la comunidad.

En la Comunidad de Madrid está funcionando desde 2007 un programa de transporte neonatal bien organizado realizado por un equipo de neonatólogos entrenados.

En la actualidad se dispone de soportes eficientes para la mejora de la calidad a nivel hospitalario (comisión central de calidad), comunitario, nacional e internacional. El trabajo en redes neonatales nacionales (SEN 1500) e internacionales (*Vermont Oxford Network, EuroNeoNet*) ha sido incorporado por los servicios de neonatología de nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Comité de Estándares y Junta Directiva de la Sociedad Española de NeonatologíaNiveles asistenciales y recomendación de mínimos para la atención neonatal. An Pediatr (Barc.) 2004; 60(1): 56-64.
2. García del Río M, Sánchez Luna M, Doménech Martínez E, Izquierdo Macias I, López Herrera Mª C, Losada Martínez A et al. Revisión de los estándares y recomendaciones para el diseño de una unidad de neonatología. An Pediatr (Barc). 2007; 67(6): 594-602.
3. Recommended Standards for Newborn Intensive Care Unit Desing. Journal of Perinatology (2007) 27 (Supplement). White RD.
4. Horbar JD, Gould JB. The field of Neonatal Perinatal Medicine. Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine 63-86. 8 th ediction. Mosby Elsevier 2006.
5. Marlow N. Organization and evaluation of perinatal care. Roberton's Textobook of Neonatology. Elsevier Churchill Livingstone 2005; 43-61.

Consideraciones actuales sobre la prevención de la transmisión vertical del estreptococo β-hemolítico del grupo B

S. Salcedo Abizanda[1], M. de la Rosa Fraile[2], F. Omeñaca Terés[3], L. Cabero Roura[1]

[1]Servicio de Neonatología Hospital Vall d' Hebron de Barcelona. [2]Servicio de Microbiología Hospital Virgen de las Nieves de Granada. [3]Servicio de Neonatología Hospital La Paz de Madrid

A lo largo de este número de la Revista Española de Pediatría han glosado la importancia que el Profesor Ballabriga ha tenido en la pediatría ilustres figuras de la misma. Ellos lo conocieron durante una larga, estrecha y fecunda relación profesional y personal en reuniones científicas, en el seno de las directivas de numerosas sociedades pediátricas y a través de la lectura de sus publicaciones.

Mi contribución es en nombre de todos los pediatras que tuvimos el privilegio de formarnos en la clínica infantil que él dirigía y que lo disfrutamos en el día a día del quehacer pediátrico. Creo que a lo largo de los más de 20 años que don Ángel dirigió la Clínica Infantil del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona fuimos más de 300 los pediatras que nos formamos en ella a través del sistema MIR o como alumnos de la desaparecida Escuela Profesional de Pediatría.

Tuvimos la suerte de disfrutar de él y con él en las sesiones de recogida de la guardia, en las sesiones clínicas, en la reunión de final de la mañana, el Sanedrín, en la que se recogían y discutían las incidencias evolutivas de los enfermos. Los neonatólogos, además, teníamos la suerte de pasar visita con él, a la cabecera del enfermo, cuando sus múltiples ocupaciones y compromisos se lo permitían. Don Ángel nos transmitía no solo su conocimiento enciclopédico de la pediatría, si no su rigor, su autocrítica, su respeto por el enfermo, su preocupación por la iatrogenia, su prudencia a la hora de establecer un pronóstico y, sobre todo, su sentido común. Compartimos con él la aparición de las patologías de la supervivencia neonatal (displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, retinopatía de la prematuridad), hoy ya bien estudiadas y conocidas, pero que en aquellos momentos nos generaban enormes dudas acerca de su causa y su mejor manejo terapéutico. Todos recordamos su capacidad para intentar explicar la fisiopatología de la enfermedad, que luego casi siempre se mostraba acertada, pero que en algunas ocasiones era tan sorprendente y novedosa que el concluía diciendo "no estoy seguro, pero si non e vero, e ben trovato".

La primera vez que tuve el honor de participar en una mesa redonda en un Congreso Nacional de Pediatría fue en el celebrado en Santander a finales de los setenta. Tenía que participar don Ángel, pero sufrió uno de sus innumerables cólicos nefríticos y me pidió que yo le sustituyera. La mesa discutía el tema de la patología estreptocócica en pediatría y a mí me correspondió desarrollar los aspectos de la infección estreptocócica neonatal. A partir de entonces fue uno de los aspectos de la patología neonatal al que yo más tiempo he dedicado. Me ha parecido oportuno centrar mi colaboración en este número monográfico en la revisión del estado actual de su prevención. He contado con la inestimable colaboración de eminentes colegas y amigos con los que he compartido mi preocupación y dedicación a este tema y que se suman al homenaje a don Ángel, como son los Profesores Manuel de la Rosa, Félix Omeñaca y Luis Cabero.

RESUMEN

La sepsis bacteriana del neonato es un síndrome clínico caracterizado por signos de infección sistémica acompañados de bacteriemia. Denominamos infección neonatal de transmisión vertical aquella que es transmitida por la madre al feto o al recién nacido (RN) durante el embarazo, el parto y el período neonatal. Las bacterias implicadas son las que se encuentran en el canal del parto que en su mayoría son de baja virulencia, pero ocasionalmente pueden in-

Correspondencia: S. Salcedo Abizanda. Servicio de Neonatología Hospital Vall d' Hebron de Barcelona
Recibido: Abril 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(3):240-247

fectar a la madre o al RN. Actualmente el principal agente de infección bacteriana de transmisión vertical es el Streptococcus agalactiae (estreptococo β-hemolítico del grupo B) (EGB), siendo menos frecuente la infección por Escherichia coli y otros bacilos gram negativos y se suele observar, sobre todo, en RN prematuros y de muy bajo peso.

Palabras clave: Sepsis bacteriana; Neonato; Estreptococo β-hemolítico grupo B.

ABSTRACT

Neonatal bacterial sepsis is a clinical syndrome characterized by signs of systemic infection accompanied by bacteriemia. Neonatal infection due to vertical transmission refers to that which is transmitted by the mother to the fetus or to the newborn (NB) during the pregnancy, delivery and neonatal period. The bacterias involved are those found in the delivery canal, which mostly have low virulence, but they may sometimes infect the mother or NB. Currently the primary agent of vertical transmission bacterial infection is the Streptococcus agalactiae (group B β-hemolytic streptococcus) (EGB), infection by Escherichia coli and other gram negative bacilli being less frequent and it is generally observed, above all, in premature very low weight NB.

Key words: Bacterial sepsis; Neonate; Group B β-hemolytic streptococcus.

La sepsis bacteriana del neonato es un síndrome clínico caracterizado por signos de infección sistémica acompañados de bacteriemia. Denominamos infección neonatal de transmisión vertical aquella que es transmitida por la madre al feto o al recién nacido (RN) durante el embarazo, el parto y el período neonatal. Las bacterias implicadas son las que se encuentran en el canal del parto que en su mayoría son de baja virulencia, pero ocasionalmente pueden infectar a la madre o al RN. Actualmente el principal agente de infección bacteriana de transmisión vertical es el *Streptococcus agalactiae* (estreptococo β-hemolítico del grupo B) (EGB), siendo menos frecuente la infección por *Escherichia coli* y otros bacilos gram negativos y se suele observar, sobre todo, en RN prematuros y de muy bajo peso[1].

El EGB forma parte de la microbiota normal del tracto digestivo y a partir de este coloniza la vagina pudiéndose transmitir al RN a su paso por el canal del parto[1]. Como causa de sepsis puerperal el EGB fue descrito en 1938[2] y su importancia como patógeno clave perinatal, capaz de producir infección en la madre y el RN se pone de manifiesto en la década de 1960[3,4]. En la década de los 70 se observa un dramático incremento en la frecuencia de sepsis y meningitis neonatal causada por el EGB[5,6].

El EGB es en el momento actual, al menos en los países desarrollados, el principal agente de infección bacteriana aguda del RN, que puede ser evitada mediante la administración de antibióticos a la madre durante el trabajo del parto.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN NEONATAL POR EL EGB

Quimioprofilaxis

La utilización de quimioprofilaxis para prevenir la infección neonatal precoz por el EGB fue sugerida en los años 1970[7], cuando se propuso que sería mucho más útil tratar a la gestante (se usó penicilina benzatina) y erradicar de su vagina el EGB que tratar una infección grave en el RN. Posteriormente, se demostró[8-10] que la administración de ampicilina i.v. desde el momento del ingreso hospitalario para dar a luz hasta el final del parto, interrumpía la transmisión de EGB al RN. Pocos años más tarde se documentó que la profilaxis con ampicilina intraparto (2 g i.v. desde el momento del comienzo del parto seguida de 1 g i.v. cada 4 horas hasta el final del mismo), además de reducir la transmisión de EGB desde la madre al RN protegía a este del desarrollo de la infección neonatal precoz[11,12]. En 1989 se propuso la utilización de penicilina en vez de ampicilina[13], y hoy la penicilina G ha sido adoptada como antibiótico de elección por la menor posibilidad de selección de bacilos gram negativos resistentes[12,14,15].

Respecto a la duración de la profilaxis para conseguir la protección del RN frente a la infección por EGB, la práctica admitida es que debe ser de un mínimo de 4 horas (es decir un mínimo de dos dosis de penicilina o ampicilina), aunque hay datos recientes que indican que si bien la profilaxis no es efectiva si el intervalo entre su inicio y el expulsivo es inferior a 60 minutos[11], sí que lo puede ser si es superior a dos horas[16].

Vacunas

Abundantes datos indican que los anticuerpos específicos frente al polisacárido capsular tipo específico del EGB juegan un papel clave en la prevención de la infección por el EGB. Estos anticuerpos IgG se transmiten al feto a través de la placenta[17] protegiendo al feto/RN. Un bajo nivel de anticuerpos en la madre supone el máximo factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad en el RN[18]. El antecedente de haber dado a luz un hijo que desarrolló una sepsis neonatal por el EGB, supone que la madre no produce suficiente cantidad de anticuerpos frente al germen y, por ello, en un embarazo ulterior estará siempre indicada la profilaxis intraparto.

Por todo ello se ha realizado un intenso trabajo para desarrollar vacunas capaces de provocar una respuesta inmune específica frente a el EGB en la madre que sea capaz de proteger al RN. Se han puesto a punto vacunas que cum-

plen este objetivo y que utilizan como antígeno polisacáridos capsulares conjugados con proteínas. Aunque ya se han realizado ensayos clínicos con estas vacunas[19], el uso generalizado de las mismas planteará diversos interrogantes. En primer lugar, que será difícil demostrar su inocuidad en la embarazada, por lo que tendríamos que valorar si no sería más lógico aplicar la vacuna a las mujeres en edad fértil[20]. En segundo, que se desconoce la duración de la protección, ¿será necesario administrar dosis de refuerzo? En tercer lugar, que obviamente no protegerá a los nacidos antes de la semana 32 de la gestación (hasta ese momento el paso transplacentario de anticuerpos es escaso). Por último, habrá que determinar qué porcentaje de las gestantes responden a la vacuna y en las que respondan si la vacuna es, por lo menos, tan eficaz como la prevención actual utilizando quimioprofilaxis intraparto.

Antisépticos

Se ha intentado impedir la transmisión materno-fetal del EGB de la madre colonizada al RN utilizando antisépticos vaginales intraparto, fundamentalmente clorhexidina. Pero, aunque algunos autores han descrito resultados prometedores, no existen aun suficientes datos sobre la eficacia general de este enfoque para proteger al RN de la colonización e infección por el EGB[21].

Recomendaciones para la prevención de la infección neonatal por el EGB en España

En 2003 se publican las nuevas recomendaciones españolas revisadas en una sesión de consenso de las Sociedades Españolas de Obstetricia y Ginecología, de Neonatología, de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, de Quimioterapia y de Medicina Familiar y Comunitaria[15] que siguen, en general, las recomendaciones del CDC de 2002[14] pero con algunas diferencias respecto a ellas y a las anteriores recomendaciones españolas de 1998, y que son fundamentalmente:

1. El método diagnóstico de elección para detección de portadoras se considera el cultivo del frotis vaginorrectal en medio Granada tras enriquecimiento selectivo.
2. Sistematización de las distintas situaciones posibles respecto a la madre y al RN.
3. Énfasis respecto a evitar la utilización inadecuada de antibióticos en situaciones clínicas donde el problema fundamental no es la prevención de la transmisión intraparto de el EGB, sino el tratamiento de una posible infección materno-fetal ya establecida (sospecha de corioamnionitis).
4. Sistematización en el manejo del RN de madre portadora.
5. Cambio de actitud general respecto al RN asintomático de madre portadora que es considerado un RN sano, pero que requiere una especial vigilancia.

INDICACIONES DEL CRIBADO DE EGB

Efectuar cultivo vaginal y rectal a todas las embarazadas en el período comprendido entre las semanas 35 y 37 de gestación y, por supuesto, en cualquier momento de la gestación si se establece el diagnóstico de rotura prematura de las membranas ovulares o el de sospecha de corioamnionitis.

Si la gestante ha tenido bacteriuria por el EGB durante la gestación (indicativa de colonización intensa) o existe un hijo anterior con infección neonatal por el EGB (no producción de anticuerpos por parte de la gestante), no es necesario realizar el cultivo y debe administrase siempre profilaxis.

El cultivo se debe repetir si han transcurrido más de cinco semanas desde que se realizó y el parto aún no se ha producido. En este caso la actuación frente a la prevención de la infección por el EGB debe ser consecuencia del resultado del último cultivo.

METODOLOGÍA DE LA DETECCIÓN DE PORTADORAS DEL EGB

Deben obtenerse las muestras para cultivo utilizando un escobillón vaginal y otro anorrectal. Si se desea puede utilizarse un solo escobillón obteniendo primero la toma a nivel de vagina y luego introduciéndolo en el recto. Los cultivos cervicales no son aceptables.

La muestra ha de obtenerse, antes de cualquier manipulación vaginal, del tercio externo de vagina (no se necesita espéculo) y de la zona anorrectal (introduciendo el escobillón en el ano), introduciendo los escobillones en un tubo con medio de transporte. Las muestras se enviarán al laboratorio el mismo día de su toma. Si excepcionalmente ello no es posible, y como alternativa menos satisfactoria, podrían conservarse hasta 24 horas en frigorífico antes de su envío.

Estos escobillones se siembran en medio líquido de enriquecimiento selectivo para el EGB (por ej., caldo BHI o Todd Hewitt con colistina y nalidíxico o con gentamicina y Nalidíxico), y tras 18-24 horas de incubación se efectúa subcultivo a medio Granada o a agar sangre. Las colonias anaranjadas o rojas en medio Granada se identifican directamente como EGB y las colonias β-hemolíticas en agar sangre son identificadas usando antisueros específicos, o por el test CAMP. Una alternativa válida es sembrar los escobillones directamente en medio Granada. No hay que olvidar que algunas cepas de EGB (1-3%) son no hemolíticas y no aparecerán como pigmentadas. No es necesaria la realización rutinaria del antibiograma (salvo en pacientes alérgicas a la penicilina).

Los resultados de los cultivos han de estar disponibles en el momento del parto, por lo que debe establecerse un sistema adecuado de comunicación de resultados entre el laboratorio y los centros asistenciales.

Para el estudio de la colonización intraparto no se aconseja el uso de las pruebas basadas en la detección de antíge-

no del EGB directamente sobre exudados vaginales o rectales (alto porcentaje de falsos negativos).

INDICACIONES DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA INTRAPARTO PARA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN NEONATAL POR EGB

Estas recomendaciones se refieren exclusivamente a la prevención de la infección neonatal precoz por el EGB. Otros posibles problemas infecciosos deben ser manejados de acuerdo con los criterios clínicos de los obstetras y pediatras implicados en la atención de cada caso.

Independientemente de la edad gestacional

1. Todas las mujeres identificadas como portadoras vaginales o rectales de EGB en un cultivo practicado durante las cinco semanas previas al parto.
2. Todas las mujeres en las que se detecte el EGB en orina durante la gestación, independientemente del resultado del cultivo vaginal o rectal si este se ha realizado.
3. Todas las gestantes que previamente hayan tenido un hijo con infección neonatal por el EGB, independientemente del resultado del cultivo vaginal o rectal si se ha realizado.
4. Todos los partos en que exista rotura de membranas superior a 18 horas cuando no se disponga de los resultados del cultivo.
5. Todos los partos en que exista fiebre intraparto (38º C o más). En estos casos debe considerarse la posibilidad de existencia de corioamnionitis (punto V) u otra infección en la gestante.

Partos de menos de 37 semanas de gestación

Todos aquellos en los que el estado de colonización por el EGB se desconozca.

Partos de más de 37 semanas de gestación sin ningún factor de riesgo y en el caso (no deseable y que debería ser excepcional) en que se desconozca si la madre es portadora de EGB (no realización de cultivo, pérdida de resultados, etc.)

No se utilizará profilaxis antibiótica, y el RN se someterá a observación clínica.

La profilaxis intraparto no está indicada en los siguientes casos (independientemente de la edad gestacional)

1. Cultivo vaginal y rectal negativo para EGB en la presente gestación (en un cultivo practicado durante las cinco semanas previas al parto), aunque existan factores de riesgo y, aunque hayan estado colonizadas en un embarazo anterior.
2. Cesárea programada en gestantes con cultivo positivo para EGB sin trabajo de parto y con membranas ovulares íntegras[14].

Rotura prematura de membranas pretérmino

Con los datos disponibles es difícil recomendar un único criterio de actuación. Pero, dado que el parto pretérmino es un factor de riesgo importante para el desarrollo de infección neonatal por EGB, puede sugerirse la siguiente conducta:

1. Si el cultivo para detectar, colonización por EGB se ha realizado y es negativo, no es necesario efectuar profilaxis antibiótica para EGB.
2. Si el cultivo no se ha realizado o no se conoce el resultado se debe obtener muestra (vaginal y rectal) e iniciar profilaxis antibiótica (penicilina) para EGB hasta tener el resultado del cultivo, suspendiendo su administración en caso de ser negativo.
3. Si se conoce que la mujer es portadora de EGB debe aplicarse profilaxis antibiótica (penicilina), cuya duración será establecida de acuerdo con el criterio del obstetra y las circunstancias de la paciente.

Sospecha de corioamnionitis

En caso de existir algún signo clínico o biológico que haga sospechar corioamnionitis (infección intraamniótica) u otro tipo de infección bacteriana materna, la posible administración de antibióticos a la madre adquiere carácter terapéutico, y se deberán utilizar los recursos diagnósticos apropiados (hemocultivo además del cultivo vaginorrectal) e iniciar tratamiento antibiótico materno (y transplacentariamente fetal) que, además de cubrir EGB, cubra otros probables patógenos, como *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, enterococo… (por ejemplo, ampicilina y gentamicina, cefalosporinas de amplio espectro, amoxicilina-clavulánico).

La sospecha clínica de corioamnionitis se establecerá ante la presencia de:

- En la madre: temperatura > de 38º C (aunque algunos autores[19,22] recomiendan valorar Tº superiores a 37,5º C), dolor uterino a la palpación, leucocitosis (mas de 12.000 leucocitos/mm^3) con desviación a la izquierda, proteína C reactiva (PCR) elevada. Hay que tener en cuenta que la administración de corticoides prenatales para la maduración de los parénquimas fetales (frecuente en gestaciones de menos de 34 semanas de duración) puede provocar leucocitosis sin desviación a la izquierda.
- En el feto: taquicardia fetal mantenida (difícil de interpretar si la madre recibe betamiméticos como tratamiento tocolítico) y pérdida de la variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal.
- En líquido amniótico: leucocitos elevados o esterasa leucocitaria positiva, glucosa baja, tinción de Gram con microorganismos presentes, cultivo positivo.

PAUTA ANTIBIÓTICA PARA LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN NEONATAL POR EGB

- Recomendada:

Penicilina G intravenosa, 5 millones de UI como dosis inicial y repetir 2,5 millones de UI cada cuatro horas hasta la finalización del parto.

- Alternativa:
  Cuando no se disponga de penicilina la alternativa sería administrar ampicilina intravenosa, 2 g al comienzo del parto y repetir 1 g cada 4 horas hasta su finalización.
- En caso de alergia a β-lactámicos:
  Clindamicina intravenosa 900 mg cada 8 horas, ó Eritromicina intravenosa 500 mg cada 6 horas hasta la finalización del parto.

En las cepas de EGB procedentes de gestantes alérgicas a penicilina (lo que ha de hacerse constar en la solicitud de estudio) debe estudiarse la susceptibilidad a eritromicina y clindamicina. Para la realización del antibiograma se usará un procedimiento aceptado, por ejemplo difusión con discos (clindamicina 2 mg y eritromicina 15 mg) en Mueller Hinton sangre incubando 20-24 h, en 5% CO_2.

Si el antibiograma muestra que el EGB es resistente a eritromicina y clindamicina, los CDC proponen utilizar vancomicina i.v. 1 g cada 8 horas hasta la finalización del parto. La utilización sistemática de vancomicina en pacientes que indican ser alérgicas a β-lactámicos debe evitarse por la posibilidad de selección de bacterias resistentes.

ACTITUD CON EL RN ASINTOMÁTICO DE MADRE PORTADORA DE EGB SIN SOSPECHA DE CORIOAMNIONITIS

1. **Profilaxis correcta y RN de edad gestacional igual superior a 35 semanas** (profilaxis iniciada como mínimo cuatro horas antes del final del parto y administración de las dosis sucesivas necesarias de antibiótico hasta el final del mismo):
   El RN se someterá a observación clínica durante un mínimo de 24 horas y a ser posible durante 48 horas. Esta observación no requiere necesariamente el ingreso independiente del RN separándolo de su madre.
2. **Madre correctamente tratada y RN de edad gestacional menor de 35 semanas** (profilaxis iniciada, como mínimo, cuatro horas antes del final del parto y administración de las dosis sucesivas necesarias de antibiótico hasta el final del mismo):
   El RN se someterá a observación clínica durante 48 horas y se le practicará recuento y fórmula leucocitarias y determinación de PCR en las primeras 12 horas de vida. Estos RN serán manejados de acuerdo a sus características de inmadurez y edad gestacional. Se realizará hemocultivo si existe algún signo clínico o analítico que indique la posibilidad de infección.
3. **Madre con tratamiento incompleto** (profilaxis iniciada menos de cuatro horas antes del final del parto o falta de las dosis sucesivas de antibiótico si el parto duró más de cuatro horas):
   - 3.1 RN con edad gestacional inferior a 35 semanas: el manejo del RN será idéntico al punto 2.
   - 3.2 RN con edad gestacional igual o superior a 35 semanas: si el intervalo entre la administración de profilaxis antibiótica a la madre y el expulsivo es inferior a dos horas, el RN se someterá a observación clínica durante 48 horas y se le practicará recuento y fórmula leucocitaria y PCR en las primeras 12 horas de vida. Asegurado este control no es imprescindible el ingreso del RN en la unidad neonatal. Los estudios más recientes sugieren que, si el intervalo es superior a dos horas no es necesaria ninguna maniobra adicional[16,19].
4. **Madres a las que se les debería haber realizado profilaxis pero en las que por cualquier motivo aquélla no se realizó (independientemente de la edad gestacional):**
   Se recomienda administrar al RN una sola dosis de penicilina G intramuscular durante la primera hora de vida (50.000 UI si el peso al nacer es mayor de 2.000 g o 25.000 UI si el peso es inferior). Estos RN se mantendrán bajo observación clínica durante, al menos, 48 horas.
   En los RN de edad gestacional menor de 35 semanas se practicará hemocultivo, antes de administrar la penicilina, y recuento y fórmula leucocitarios y PCR a las 12 horas de vida.
5. **Madres con más de 37 semanas de gestación sin ningún factor de riesgo en el caso (no deseable y que debe ser excepcional) que se desconozca si la madre es portadora de EGB** (no realización de cultivo, pérdida de resultados etc.):
   El RN se someterá a observación clínica que se prolongará un mínimo de 48 horas.

ACTITUD CON EL RN ASINTOMÁTICO SI HAY SOSPECHA DE CORIOAMNIONITIS

Si durante el parto se han presentado signos/síntomas maternos o fetales que sugieran corioamnionitis, independientemente del tratamiento que se haya administrado intraparto (tratamiento que, además, de frente a EGB debe ser activo frente a otros posibles patógenos), de la edad gestacional y del estado del niño al nacer se iniciará tratamiento antibiótico empírico activo frente a EGB y otros microorganismos capaces de causar infección neonatal (por ej., ampicilina y gentamicina) y se iniciará la evaluación diagnóstica completa incluyendo hemocultivo y estudio de LCR.

ACTITUD CON EL RN SINTOMÁTICO

Cualquier RN con signos o síntomas de enfermedad (independientemente de si la madre es o no portadora de EGB), con profilaxis intraparto o sin ella, recibirá tratamiento de forma inmediata con antibióticos activos frente a EGB y otros microorganismos capaces de causar infección neonatal (por ej. ampicilina y gentamicina) y se iniciará evalua-

ción diagnóstica completa incluyendo hemocultivo y estudio de LCR.

CONSIDERACIONES SOBRE EL MANEJO POSTERIOR DEL RN

1. En los casos en que se recomienda iniciar control de infección, la actitud posterior dependerá de la evolución clínica y de los resultados de la evaluación diagnóstica.
2. En caso de RN en que la madre hubiese recibido alguna dosis de antibióticos intraparto y posteriormente se presente clínica o marcadores biológicos de infección positivos, se recomienda repetir el hemocultivo en el RN.
3. En el caso de haberse iniciado tratamiento antibiótico si al cabo de 48 horas de vida el hemocultivo es negativo, el neonato está clínicamente asintomático y los marcadores de infección (hemograma, PCR) son normales, se suspenderá la administración de antibióticos y el caso se considerará falsa sospecha de sepsis neonatal.
4. Si al cabo de 48 horas el hemocultivo es negativo, pero existe clínica de infección y/o los marcadores de infección fueron o son positivos, se establece el diagnóstico de septicemia por sospecha clínica del RN y se continúa o se inicia la administración de antibióticos.
5. Si al cabo de 48 horas el hemocultivo es positivo, no hubo ni hay clínica de sepsis, pero los marcadores de infección fueron o son positivos, se inicia o continúa la administración de antibióticos y se establece el diagnóstico de septicemia del RN.
6. Si a las 48 horas el hemocultivo es positivo, no hubo ni hay clínica de sepsis y los marcadores de infección fueron negativos, se realizará el diagnóstico de bacteriemia neonatal asintomática y se inicia o continúa el tratamiento antibiótico, para disminuir el riesgo de desarrollo de sepsis vertical tardía.

Estas recomendaciones no avalan una pauta única de comportamiento. Otras pautas alternativas para la prevención de la infección perinatal por EGB pueden ser también adecuadas de acuerdo con las circunstancias particulares de cada centro asistencial y del juicio clínico de los médicos implicados en la atención de cada caso.

REPERCUSIÓN DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA INTRAPARTO SOBRE LOS MICROORGANISMOS CAUSANTES DE INFECCIÓN NEONATAL

Desde mediados de los años 1990 y como consecuencia de las recomendaciones para la prevención de la infección neonatal por EGB muchos hospitales administran profilaxis intraparto con ampicilina o penicilina a una proporción importante de embarazadas.

Como consecuencia de esta amplia utilización de antibióticos intraparto se ha documentado una drástica reducción de la incidencia de la infección neonatal precoz causada por EGB[23-25], pero algunos autores parecen haber detectado un incremento en la frecuencia de infecciones neonatales causadas por otros microorganismos resistentes a penicilina y ampicilina, fundamentalmente *Enterobacteriaceae*[26-27].

Estas observaciones causaron gran preocupación, pues de confirmarse hubiesen obligado a replantear las políticas utilización de profilaxis antibiótica en la prevención de la infección neonatal por EGB. Con posterioridad a estos alarmantes informes parece demostrado que la infección neonatal por microorganismos distintos al EGB corresponden al grupo de RN pretérmino de bajo peso o muy bajo peso, y son consecuencia del especial riesgo de estos RN y no de la utilización de la profilaxis antibiótica para EGB[28,29]. Tampoco en EE.UU. se ha observado un incremento de estas infecciones como efecto de los programas de prevención de EGB[14].

En nuestro país los datos de vigilancia epidemiológica realizados por el Grupo Castrillo demuestran que, la infección neonatal por bacterias gram negativas se mantiene estable a pesar del constante aumento de hospitales que implantan políticas de prevención de la enfermedad neonatal por EGB con cribado universal y administración de quimioprofilaxis a todas las embarazadas colonizadas[24,30].

Sin embargo, y dada la gravedad de las infecciones neonatales causadas por bacterias gram negativas, parece prudente limitar la profilaxis antibiótica a aquellos casos en que sea necesaria, evitando situaciones en que no está indicada (por ej., cesárea programada), utilizar penicilina en vez de ampicilina y evitar tratamientos prolongados con antibióticos a RN que no los necesitan[15,31].

IMPACTO DE LOS PROGRAMAS DE PREVENCIÓN Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La aplicación de los programas de prevención de la infección perinatal por EGB ha resultado en un profundo declive de su incidencia en todos los hospitales y áreas geográficas en que se ha seguido. Así, en el conjunto de los hospitales del Grupo Castrillo la tasa de infección por EGB bajó desde 1,7 por 1.000 en 1995 a 0,24 por 1.000 en el año 2006[24] (Fig. 1).

En el caso del área de la ciudad de Barcelona el descenso ha sido desde 1,92/1.000 en 1994 hasta el 0,26/1.000 en el 2003[25]. En el Hospital Virgen de las Nieves en Granada desde el 1,8 por 1.000 en 1995 (se controló un 47,8 de los 4.170 RN) hasta la práctica desaparición en 2002-2003 cuando ya se controlan más del 95% de embarazos (datos del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Virgen de las Nieves).

En EE.UU. antes del uso generalizado de la profilaxis antibiótica intraparto la incidencia de la infección neonatal precoz por EGB era de 2-3 casos por 1.000 RN vivos. Coin-

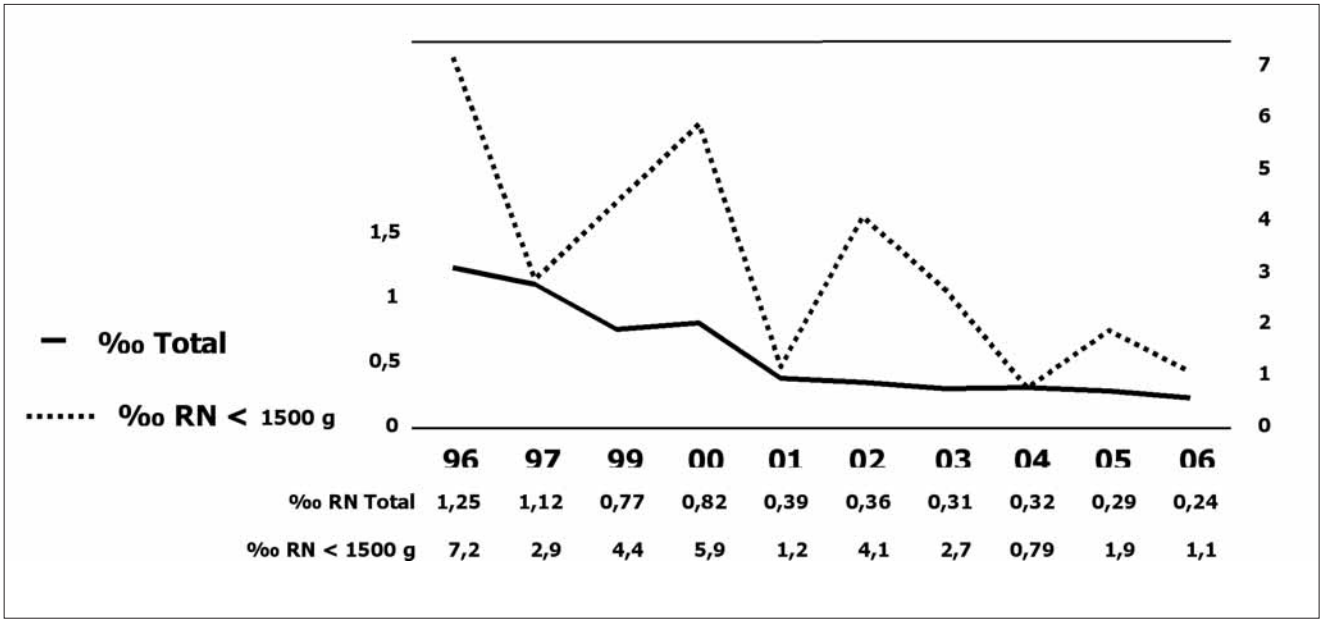


FIGURA 1. Incidencia de sepsis vertical comprobada por EGB. 1996-2006, Hospitales Grupo Castrillo.

cidiendo en los años 1990 con el comienzo de la prevención activa la incidencia de la infección precoz por EGB cayó un 70% pasando a 0,5 casos por mil, con una estimación de que el programa de prevención ha evitado unos 4.500 casos y unas 225 muertes al año causadas por la infección precoz[14].

A pesar de todo ello tenemos que aceptar que los programas de prevención actuales distan mucho de ser ideales. Los aspectos logísticos del cribado son complejos y necesitan una comunicación muy fluida entre laboratorios y unidades obstétricas nada fácil de conseguir. Además, la estrategia de prevención actual requiere administrar antibióticos al 12-20% de gestantes, lo que conlleva posibilidad de reacciones adversas y, además, puede facilitar el desarrollo de resistencias bacterianas.

Otro aspecto que genera cierta incertidumbre es la posibilidad de que la administración de antibióticos intraparto puede conducir a una infraestimación de la incidencia real de la sepsis neonatal por EGB. Los antibióticos que llegan al feto a través de la placenta (sobre todo si el intervalo entre la administración de los mismos y el parto no es suficiente) pueden inhibir el crecimiento del germen en el hemocultivo, pero no evitar el desarrollo de la cascada inflamatoria fetal y neonatal responsable del cuadro clínico de sepsis. Hay que señalar que, hasta el 50% de las embarazadas colonizadas por EGB no reciben la profilaxis antibiótica cuatro horas o más antes del expulsivo[16]. El Grupo Castrillo ha estudiado esta problemática[33] en nuestro país, y encuentra que el número de sepsis probable (sepsis por sospecha clínica) supera en el periodo estudiado al de neonatos afectos de sepsis precoz demostrada mediante hemocultivo. La recomendación es recoger la incidencia de estos casos para valorar en su justa medida la situación real de la incidencia de sepsis perinatal por EGB. Es necesario no bajar la guardia en los programas de despistaje de la colonización en las gestantes y optimizar las pautas de profilaxis intraparto.

Es posible que el futuro de la prevención pase por el desarrollo de vacunas efectivas que protejan a la madre, al RN y a los grupos de adultos con mayor riesgo de sufrir infección por EGB. Otra posibilidad sería el desarrollo de técnicas fáciles y económicamente asequibles de determinación de niveles de anticuerpos, que permitiesen detectar si una gestante posee un nivel suficiente para proteger al feto/RN, con lo que se podría limitar la aplicación de la profilaxis antibiótica solo al grupo en el que se detectara un nivel insuficiente[32].

BIBLIOGRAFÍA

1. Edwards MS, Baker CJ. "Group B streptococcal infections". In: Remington JS, Klein JOR, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 5th ed. Philadelphia: Saunders Co; 2001. p.1091-156.
2. Fry RM. Fatal infections by hemolytic streptococcus group B. Lancet 1938; I: 199-201.
3. Hood M, Janney A, Dameron G. Beta hemolytic streptococcus group B associated with problems of the perinatal period. Am J Obstet Gynecol 1961; 82: 809-18.
4. Eickhoff TC, Klein JO, Daly A, Ingall D, Finland M. Neonatal sepsis and other infections due to group B beta-hemolytic streptococci. N Engl J Med 1964; 271: 1221-8.
5. Baker CJ. Summary of the workshop on perinatal infections due to Group B streptococci. J Infect Dis 1977; 136: 137-51.

6. Pass MA, Gray BM, Khare S, Dillon HC. Prospective studies of group B streptococcal infections in infants. J Pediatri 1979; 95: 437-43.
7. Franciosi RA, Knostman JD, Zimmerman RA. Group B streptococcal neonatal and infant infections. J Peediatr 1973; 82: 707-18.
8. Yow MD, Mason EO, Leeds LJ, Thompson PK, Clark DJ, Gardner SE. Ampicillin prevents intrapartum transmission of group B streptococcus. J A M A 1979; 241: 1245-7.
9. Boyer KM, Gadzala CA, Kelli PD, Gotoff SP: Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal Group B streptococcal early-onset disease. III. Interruption of mother-to-infant transmission. J Infec Dis 1983; 148: 810-6.
10. Lim DV, Morales WJ, Walsh AF, Kazinis D. Reduction of mortality and morbidity rates for neonatal Group B streptococcal disease through early diagnosis and chemoprophylaxis. J Clin Microbiol 1986; 23: 489-92.
11. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. N Engl J Med 1986; 314: 1665-9.
12. Centers For Disease Control and Prevention: Prevention of group B streptococcal disease: a public health perspective. MMWR 1996; 45(RR7): 1-24.
13. Tuppurainen N, Hallman M. Prevention of neonatal Group B streptococcal disease: intrapartum, detection and chemoprophylaxis of heavily colonized parturients. Obstet Gynecol 1989; 73: 583-7.
14. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised Guidelines from CDC. MMWR 2002; 51(RR11): 1-22.
15. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología, Sociedad Española de Neonatología, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Sociedad Española de Quimioterapia, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria: Prevención de la infección perinatal por estreptococo grupo B. Recomendaciones revisadas. Enf Infec Microbiol Clin 2003; 21: 417-23.
16. Illuzi JL, Bracken MB. Duration of intrapartum prophylaxis for neonatal group B streptococcal disease. A systematic review. Obstet Gynecol 2006; 108: 1254-1265.
17. Baker CJ, Rench MA, Edwards MS, Carpenter RJ, Hays BM, Kasper DL. Immunization of pregnant women with a polysaccharide Vaccine of group B streptococcus. New Engl J Med 1988; 319: 1180-5.
18. Baker CJ, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. N Engl J Med 1976; 294: 753-6.
19. Larsen JW, Sever JL. Group B Streptococcus and pregnancy: a review. Am J Obstet Gynecol 2008; 198: 440-450.
20. Salcedo S. ¿Es necesaria la inmunización de las mujeres en edad fértil para la prevención completa de las enfermedades infecciosas durante el primer año de vida? An Esp Pediatr 1995; 43: 448-50.
21. Stray Pedersen B, Bergan T, Hafstad A, Normann E, Grogaard J, Vangdal M. Vaginal disinfection with chlorhexidine during childbirth. Int J Antimicrob Agents 1999; 12: 245-51.
22. Bartholomew ML, Ashkin E, Schifman A, Larsen JW. Maternal temperature variation during parturition. Obstet Gynecol 2002; 100: 642-7.
23. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. N Engl J Med 2002; 347: 233-9.
24. Grupo Castrillo: Resultados del estudio de la septicemia neonatal de transmisión vertical. Reuniones 1995-2008.
25. Andreu A, Sanfeliu I, Viñas L, Barranco M, Bosh J, Dopico E, et al. Declive de la Incidencia de la sepsis perinatal por Estreptococo del Grupo B-Barcelona 1994-2001-Relación con las políticas profilácticas. Enf Infec Microbiol Clin 2003; 21: 174-9.
26. Levine EM, Ghai V, Barton JJ, Strom CM. Intrapartum antibiotic prophylaxis increases the incidence of gramnegative neonatal sepsis. Infect Dis Obstet Gynecol 1999; 7: 2103.
27. Mercer BM, Carr TL, Beazley DD, Crouse DT, Sibai BM. Antibiotic use in pregnancy and drug resistant infant sepsis. Am J Obstet Gynecol 1999: 181: 816-21.
28. Andreu A, Ortega E, Planes A, Salcedo S. Evolución de la sepsis perinatal por Escherichia coli en la era de la profilaxis des estreptococo de grupo B. Med Clin (Barc) 2001; 117: 521-4.
29. Sinha A, Yokoe D, Platt R. Intrapartum antibiotics and neonatal invasive infections caused by organisms other than group B streptococcus J Pediatr 2003; 142: 492-7.
30. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B. Neonatal sepsis of vertical transmission: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". J Perinat Med 2000; 28: 309-15.
31. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O`Sullivan MJ, Patel D, Peters MT, Stoll B, Levine OS. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. Pediatrics 2000; 105: 21-6.
32. Mikamo H, Sato Y, Hayasaki Y, Hua YX, Yasuda-Kawazoe K, Tamaya T. Preventive procedures against GBS infection by means of antibody measurement. JARMAN 2000; 11: 33-7.
33. Carbonell Estrany J, Figueras Aloy J, Salcedo Abizanda S et al. Probable early onset group B streptococcal neonatal sepsis: a serious clinical condition related to intrauterine infection. Arch Dis Child Fetal neonatal Ed 2008;93:F85-F89.

Estrategias nutricionales para prevenir la displasia broncopulmonar (DBP)

M. Sánchez Luna

Servicio de Neonatología. Departamento de Pediatría. Universidad Complutense de Madrid. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

La importancia de la nutrición en la supervivencia de los recién nacidos muy prematuros es algo bien estudiado y reconocido; sin embargo, su implicación directa en cada uno de los problemas relacionados con la inmadurez está aún por definir. Una de estas morbilidades es la displasia broncopulmonar (DBP). Es evidente el papel que la nutrición tiene en el desarrollo pulmonar del recién nacido muy prematuro; sin embargo, desconocemos con exactitud de qué manera la nutrición puede beneficiar este crecimiento o aun más puede alterarlo cuando es incorrecta. Los aportes excesivos de líquidos en los primeros días de vida han sido postulados como inductores de DBP; sin embrago, los estudios controlados son muy variables en diseño y no demuestran esta relación. La alimentación precoz agresiva ha sido propuesta como forma de prevenir el *shock* metabólico e inducir un mayor crecimiento postnatal, de nuevo no hay datos que sugieran que pueda tener efecto en un menor desarrollo de DBP. Estudios recientes, además, no han demostrado este crecimiento mayor con aportes proteicos mayores y más precoces. La administración de lípidos endovenosos muy precozmente fue sugerida como responsable de un mayor riesgo de mortalidad y toxicidad; recientemente hay datos que sugieren su efecto beneficioso y buena tolerancia cuando se administran de forma muy precoz. Sin embargo, la administración de dosis elevadas de vitamina A intramuscular en las primeras semanas de vida ha demostrado un beneficio en reducir la DBP en recién nacidos de peso inferior a 1.000 gramos al nacer. Otros nutrientes no han demostrado un efecto beneficioso en prevenir el desarrollo de DBP.

Por lo tanto, aun cuando la relación entre la nutrición y el crecimiento pulmonar es un hecho probado, hay pocos estudios bien diseñados que demuestren en humanos de que manera interviene, siendo necesarios estudios que definan mejor cómo podemos reducir las lesiones pulmonares crónicas de los recién nacidos prematuros mejorando su nutrición.

Palabras clave: Displasia broncopulmonar; Vitamina A; Lípidos intravenosos.

SUMMARY

The important role of nutrition in survival of preterm newborn is a well-studied and recognized issue, but its direct implication in all morbidities related to preterm birth is something to be defined. One of these morbidities is Bronchopulmonary Dysplasia (BPD). It is clear that nutrition plays a roll in lung development of premature infant, but don't know exactly how nutrition can benefit this growth or how it can interference if it is wrong. Excessive amounts of fluids during the first days of life has been proposed as a promoting factor of BPD, but controlled trials have a high variability of designs and do not demonstrated this relation. Early and aggressive feeding has been proposed to prevent metabolic shock and induce better growth but again there are no data to support any effect decreasing BPD rate. Recent studies do not support this higher growth with earlier and higher protein administration. Intravenous lipids given very early after birth was proposed as a risk factor for death and morbidity, recent data support a beneficial effect of early-administrated intravenous are well tolerated. But high doses of Vitamin A given intramuscularly during the first weeks of life has demonstrated a benefit decreasing BPD in newborns with a birth weight of less than 1.000 grams. Other nutrients have demonstrated no effect in preventing the development of BPD.

Correspondencia: M. Sánchez Luna. Servicio de Neonatología. Departamento de Pediatría. Universidad Complutense de Madrid. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid
E-mail: msanchezl.hgugm@vehd.madrid.org
Recibido: Abril 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(3):248-255

So even a close relation between nutrition and lung growth is proven, there are no well clinical trials in human designated to show how nutrition acts, being necessary more trials to better define how we can decrease chronic lung injuries in preterm newborns improving nutrition.

Key words: Bronchopulmonary dysplasia; Vitamin A; Intravenous lipids.

INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad crónica de origen multifactorial que afecta, fundamentalmente, a recién nacidos prematuros con daño pulmonar y en los que ocurre un cese del crecimiento del pulmón además de cambios inflamatorios que condicionan una disminución en la superficie de intercambio gaseoso y alteraciones en el desarrollo vascular pulmonar[1]. Todo ello hace que los bebés con DBP necesiten oxígeno suplementario para conseguir mantener una adecuada saturación de oxígeno. Aun cuando los conocimientos científicos han mejorado el pronóstico de estos pacientes, no disponemos aún de herramientas eficaces para prevenir y tratar esta enfermedad.

Conocemos múltiples factores implicados en el desarrollo de la DBP, y la nutrición es uno de los que probablemente afecten de manera clara en su génesis[2].

El objetivo de esta revisión es analizar cómo la nutrición del recién nacido prematuro de muy bajo peso puede tener un efecto en la prevención de la DBP.

LA NUEVA DBP

Desde la descripción inicial de la DBP por Northway en 1967[3], esta enfermedad ha experimentado un cambio importante en su presentación y su expresión clínica[4]. Muy probablemente el empleo de corticoesteroides prenatales, junto con un mejor cuidado de la gestación de alto riesgo de parto pretérmino, han motivado que los cuadros de distrés respiratorio en el prematuro sean de menor agresividad. Además, la administración de surfactante y un manejo menos agresivo de la patología respiratoria, como es el empleo de CPAP nasal precoz, puedan haber modificado definitivamente la expresión de la DBP, haciendo que la enfermedad que conocemos ahora, o "nueva DBP" sea una enfermedad que ocurre fundamentalmente en RN muy inmaduros, generalmente de menos de 26 semanas de gestación con una histología que refleja un disminución en el número de espacios aéreos y de crestas vasculares[5-7], lo que sugiere que se ha podido detener el crecimiento del pulmón, tanto de la vía aérea como de los vasos pulmonares[4,8].

NUTRICIÓN Y DBP

Pero, ¿qué papel puede tener la nutrición en el desarrollo de la DBP?

Por estudios en animales de experimentación se ha podido comprobar como, tras un período de reducción del aporte calórico, los pulmones presentan cambios sugerentes de pérdida de tejido pulmonar, tras la reintroducción de la alimentación estos pulmones se regeneran. En ratones adultos una restricción calórica a dos terceras partes de lo normal durante dos semanas provoca una reducción de la superficie alveolar del 25% y del número de alvéolos en un 55%, y la reintroducción del aporte calórico normaliza completamente estos cambios[9]. Es interesante comprobar como a las 72 horas de la restricción calórica comienza a haber apoptosis y reducción del contenido en el ADN y a las 72 horas de la realimentación comienza a haber replicación celular con aumento del contenido en el ADN. Se ha sugerido que existen programaciones de destrucción y regeneración pulmonar que pueden estar inducidos por cambios nutricionales; sin embargo, son estudios experimentales difíciles de comprobar en humanos. Los estudios realizados en pulmones de personas sometidas a malnutrición severa revelan la aparición de enfisema pulmonar, lo que sugiere una destrucción del pulmón por carencia nutricional[10,11].

Es conocido cómo los RN más inmaduros y más enfermos reciben menores aportes calóricos[12], y esta malnutrición podría ser en parte causante de un menor desarrollo pulmonar y mayor riesgo de desarrollar DBP.

La malnutrición puede afectar no solo a la carga calórica y, fundamentalmente, a los aportes proteicos sino también a los aportes de vitaminas y minerales.

APORTES DE NUTRIENTES

Los expertos sugieren que la nutrición del prematuro de muy bajo peso debería ser tal que reprodujera la composición corporal y el ritmo de crecimiento que tiene un feto intraútero con la misma edad gestacional[13], recomendándose aportes calóricos para conseguir estos objetivos de 120 kcl/kg/día en los alimentados con nutrición enteral y 80-100 kcal/kg/día en nutrición parenteral con unos aportes proteicos de 3,5-4 g/kg/día.

Se ha estimado una transferencia a través de la placenta durante el final del segundo trimestre y los comienzos del tercero de 8-10 mg/kg/minuto de glucosa y 3,6-4,8 g/kg/día de proteínas[14].

Un problema es que los depósitos de energía de estos pequeños son muy escasos, siendo la grasa inferior al 2% del peso al nacer y los depósitos de glucógeno de menos del 0,5% en relación a los que tienen los RN a término[15], además, el estrés al nacer y la enfermedad aumentan las necesidades calóricas tras el nacimiento[16,17], lo que hace que se encuentren en una situación de riesgo elevado de sufrir un *shock* metabólico.

Sin embargo, en la mayoría de las situaciones la nutrición del pretérmino de muy bajo peso es inadecuada, y no se consiguen crecimientos como los que se obtienen en con-

diciones de normalidad intraútero. Se ha sugerido que el ritmo de crecimiento postnatal en prematuros de muy bajo peso es semejante a situaciones de malnutrición intraútero, y podría ser secundario a una restricción calórica que condicione resistencia a la insulina con alteraciones metabólicas tardías y obesidad. El motivo de esta malnutrición estaría, en parte, relacionado con una exposición precoz a los hidratos de carbono y un inicio tardío de administración proteica[18].

Esto ha motivado en los últimos años un cambio de actitud en el inicio más agresivo de aportes de proteínas en los primeros momentos tras el nacimiento en los RN más inmaduros. Se ha recomendado en este sentido, aportes desde el primer día de vida de proteínas a régimen de 1,5 g/kg/día con elevaciones de 0,5 g/kg/día hasta alcanzar 4 g/kg/día junto con la administración de lípidos endovenosos a las 24 horas de vida, con inicos de 0,5 g/kg/día hasta alcanzar 3,5 g/kg/día y aportes elevados de glucosa empleando si es necesario insulina para el control de la glucemia[19]; sin embargo, estos objetivos son difíciles de alcanzar en la mayoría de los pacientes y, además, no existe acuerdo sobre la dosis total de proteínas que es mejor para los más inmaduros[20].

Este cambio de actitud es, en parte, responsable de un descenso en la displasia broncopulmonar (DBP)[21], pero no se puede atribuir directamente al empleo precoz y agresivo de una dosis más elevada de aminoácidos que, aunque favorece un mejor aprovechamiento de la glucosa con menor riesgo de hiperglucemia[22], no disponemos de datos suficientes de seguridad a largo plazo que puedan recomendar esta pauta[23,24]. Tampoco existen estudios aleatorizados que hayan investigado el efecto de los aportes calóricos en el desarrollo de DBP[25].

APORTES DE LÍQUIDOS Y DBP

Las necesidades de agua para mantener un adecuado crecimiento desde los primeros días de vida están basadas en cálculos teóricos, que van encaminados a reproducir los cambios en la distribución del líquido corporal total.

Estos cambios conducen a una reducción del agua corporal total de 5-10 ml/kg/día para los > de 1.500 gramos al nacer en los 3-4 primeros días de vida y de hasta 20 ml/kg en los < de 1.500 gramos, este agua no es necesario reponerla y por ello los aportes totales de agua durante los primeros días de vida son inferiores a los de el final de la primera semana de vida.

En general, y a efectos prácticos, se puede recomendar unos aportes de líquidos enterales, según el peso al nacer de[26-28].

En los > de 1.500 gramos de peso al nacer: 60 ml/kg/día el primer día de vida con incrementos de 10-20 ml/kg/día hasta un máximo de 160 ml/kg/día al final de la primera semana de vida.

En los < de 1.500 gramos de peso al nacer: 80 ml/kg/día el primer día con incrementos de 10-15 ml/kg/día hasta un máximo de 160 ml/kg/día al final de la primera semana de vida.

Se ha sugerido cómo la restricción hídrica puede reducir el desarrollo de DBP. Pero ¿cuál es la evidencia?

Los primeros datos que tenemos del posible efecto de la restricción hídrica se refieren a un estudio caso-control realizado para conocer el posible efecto de la profilaxis con fenobarbital en el desarrollo de hemorragia intracraneal[29]. En este estudio se observó cómo aquellos bebés que desarrollaron DBP habían recibido mayores cantidades de líquidos por kg de peso en los primeros 4 días de vida que los que no desarrollaron DBP. Los autores concluyeron que la administración de líquidos puede ser un condicionante del desarrollo de DBP.

De la misma manera, se ha visto cómo el retraso en la administración de suplementos intravenosos de sodio en los primeros días de vida puede tener un efecto en el balance hídrico y, de alguna manera, influir en los cambios de distribución del agua corporal total, lo que puede tener un efecto en la evolución de los problemas respiratorios agudos del RN inmaduro[30].

De forma retrospectiva se ha comprobado como en menores de 1.000 gramos al nacer, una pérdida mayor de peso en los primeros 10 días postnatales se asocia a una menor incidencia de la DBP, tanto en los RN de adecuado peso para la edad gestacional como los de bajo peso para la edad gestacional[31].

Debido a estos conceptos se ha seguido una política de restricción hídrica buscando una reducción de la DBP en el manejo diario de los RN más inmaduros. Cuando se revisa la evidencia del efecto de la restricción hídrica frente a aportes más liberales de líquidos en los primeros días de vida se objetivan 5 estudios aleatorizados que comparan ambas formas de manejo[32]. De la revisión del metaanálisis se deduce que, una política restrictiva en el uso de líquidos produce una pérdida significativa de peso postnatal y reduciéndose de forma estadísticamente significativa el riesgo de enterocolitis necrotizante (RR 0,43; IC al 95% 0,21-0,87) y persistencia del conducto arterioso (RR 0,52; IC al 95% 0,37-0,73), pero solo se observó una tendencia en la reducción del riesgo de desarrollar DBP, pero no significativa (RR 0,85; IC al 95% 0,63-1,14%). En general, los aportes a los grupos con restricción hídrica fueron entre 20 y 40 ml/kg/d menos que en el grupo de aportes mayores, siendo normalmente de 50-60 ml/kg el primer día con incrementos sucesivos para alcanzar no más de 80-120 ml/kg/d al final de la primera semana, aun cuando en algún estudio los aportes fueron tan cortos como de 60 ml/kg/d al final de la semana de vida. Los grupos de aportes más liberados recibieron 80 ml/kg/d el primer día y 150-170 ml/kg/d al final de la primera semana.

Estos estudios tienen una gran variabilidad en el diseño, analizan únicamente los aportes endovenosos de líquidos, no diferencian entre antigua y nueva DBP y están realizados antes y después del uso de surfactante, por lo que sus conclusiones son difíciles de aplicar al momento actual.

Con los datos actuales sería prudente recomendar que, en aquellos RN pretérmino con mayor riesgo de desarrollar enterocolitis necrotizante o persistencia del conducto arterioso, una restricción hídrica con aportes el primer día de 60 ml/kg/d y de no más de 120 ml/kg/d al final de la primera semana evitando pérdidas ponderales no superiores al 15% del peso al nacimiento y vigilando la aparición de signos de deshidratación. Esta restricción hídrica podría también reducir el riesgo de desarrollar DBP.

Es importante recordar que en el balance de agua hay que tener en cuenta las pérdidas que serán mayores cuando se emplean cunas de calor radiante, con incrementos de10-20 ml/kg/d las pérdidas por la piel, más en los más pequeños[33] o con fototerapias con lámpara de luz halógena[34] y estarán reducidas en incubadoras con buen control de la temperatura y la humedad y cuando se disminuye la manipulación.

Aportes de proteínas y lípidos

Es bien conocido cómo los RN de muy bajo peso presentan un riesgo elevado de desarrollar problemas nutricionales durante las primeras semanas tras el nacimiento[35-39].

Las variaciones en la ingesta de la dieta pueden provocar hasta un 45% de variación en el crecimiento[40,41]. En estudios de observación se ha comprobado cómo los aportes recomendados de proteínas se consiguen raras veces y la administración suplementaria de 1 g/kg/día de proteínas puede incrementar la ganancia ponderal en 4 g/kg/día[40].

Basados en estudios en animales en los que se ha comprobado cómo aumenta el flujo de aminoácidos al final de la gestación, diferentes autores han sugerido que la administración de dosis elevadas de aminoácidos pueden reducir la restricción del crecimiento postnatal y mejorar la evolución de los prematuros de muy bajo peso[42-44].

Una dosis baja de aminoácidos puede ser insuficiente para mantener un crecimiento postnatal adecuado[40]; sin embargo, una dosis elevada puede tener efectos adversos.

En 1985, la Academia Americana de Pediatría recomendó el inicio gradual de la nutrición parenteral con aportes de aminoácidos en el tercer día con 1 g/kg e incrementos progresivos hasta un máximo de 2,5 g/kg/día, con administración de grasas endovenosas desde el quinto día tras el nacimiento[13].

Posteriormente, se vió en estudios controlados y aleatorizados cómo una pauta más agresiva de inicio muy precoz en la administración de aminoácidos y lípidos desde el primer día tras el nacimiento y con aportes máximos de hasta 3,5 g/kg/día e introducción muy precoz de lípidos endovenosos, daba lugar a un mayor aporte calórico con mayor ganancia ponderal y mejor peso al alta y mayor circunferencia craneal, además de un menor riesgo de infección bacteriana y fúngica[45]; sin embargo, no se objetivó ningún efecto sobre el desarrollo de DBP.

Estudios posteriores han vuelto a demostrar un efecto positivo en el balance energético y ponderal con el inicio precoz y agresivo en la administración de aminoácidos y grasas, comparado con una pauta más restrictiva, pero de nuevo sin efecto sobre la DBP[46,47]. Es importante recordar, sin embargo, que el crecimiento puede estar limitado por una ingesta escasa de proteínas, además de unos aportes energéticos reducidos. El aporte proteico tiene menos relevancia cuando los aportes de energía son bajos todavía; sin embargo, cuando los aportes calóricos se sitúan ya en 90-100 kcal/kg/día un aporte escaso de proteínas puede limitar la retención de nitrógeno. La monitorización del BUN puede emplearse como guía, si está elevada y hay una escasa ganancia ponderal, esto puede deberse a un escaso aporte calórico, si es baja aun con un adecuado aporte calórico el crecimiento escaso puede deberse entonces a una insuficiente aporte proteico[48-50].

Recientemente se ha comprobado cómo una dosis elevada de aminoácidos parenterales administradas desde las primeras 48 horas tras el nacimiento (3,5 gramos/k/día) no produce diferencias en el crecimiento a los 28 días en prematuros de menos de 30 semanas de gestación (peso, talla y perímetro cefálico), comparado con una dosis más baja (2,5 gramos/k/día); sin embrago, los tratados con una concentración más elevada presentaron de forma significativa una mayor concentración de urea plasmática que los que recibieron un dosis más baja[20]. En este estudio no se observaron diferencias significativas en la aparición de morbilidad neonatal; sin embargo, no se comunicó el efecto sobre DBP.

En el momento actual, y aun cuando la estrategia es una aporte precoz y agresivo de la nutrición[51], existen dudas sobre la pauta a emplear y los posibles beneficios a largo plazo[52].

El momento de la introducción de lípidos en la nutrición parenteral ha estado sujeto a controversia. La administración en la primera semana de vida de lípidos endovenosos fue sugerida como un riesgo añadido para el desarrollo de DBP[53].

Se ha comprobado cómo una concentración más elevada en ácidos grasos poliinsaturados disminuye el riesgo de DBP[54], lo que refuerza el uso precoz de lípidos en la nutrición. La revisión de los estudios aleatorizados sobre el efecto de la introducción precoz de lípidos en la nutrición parenteral no ha demostrado ningún efecto adverso, pero tampoco beneficioso en el desarrollo de DBP[55]. Se ha recomendado comenzar la administración de lípidos endoveno-

sos tan pronto como las proteínas a una dosis de 0,5 g/k/día con aumentos progresivos de 0,5 g/k/día hasta un máximo de 3,5 g/k/día[56-58].

Nutrición enteral y DBP

La leche materna es el alimento más adecuado para la alimentación del recién nacido. Sin embrago, en el prematuro de menos de 32 semanas puede ser insuficiente, sobre todo en calcio, fósforo y vitamina D, y es necesario el aporte de nutrientes añadidos a la leche materna para evitar deficiencias nutricionales.

La leche materna, tanto en el RN a término como en el prematuro tiene en su composición elementos antiinfecciosos, tanto células vivas como macrófagos, leucocitos polimorfonucleares y linfocitos, además de factores, como IgA secretoria, lactoferrina, lisozima, proteínas ligadoras de B_{12} y folato, factores del complemento, fibronectina, mucina y factores antivirales. Estos factores confieren defensas antiinfecciosas muy importantes en los más inmaduros y junto con enzimas y sistemas antioxidantes, son una defensa del tracto gastrointestinal[59-61].

Dentro de las ventajas sugeridas para los RN prematuros de muy bajo peso se han descrito una menor incidencia de infección tardía y enterocolitis necrotizante[62], y mejor desarrollo neuroevolutivo[63]; sin embargo, no existen datos sobre el desarrollo de DBP.

Su contenido aminoácido incluye nucleótidos y hormonas, hasta el 20% del contenido nitrogenado corresponde a nitrógeno no proteico y, de este, un 20% son núcleotidos libres[64], los cuales se consideran básicos para el crecimiento y desarrollo normal. La presencia de glutamina, taurina, cisteína e inositol es importante en la defensa del huésped[65,66]. Además, contiene hormonas estimulantes del crecimiento intestinal[67] y enzimas, entre las que se encuentran lipasas necesarias para favorecer la absorción intestinal de grasas[68].

Las grasas presentes en la leche materna, en comparación con las fórmulas artificiales, son más ricas en ácidos grasos poliinsaturados, importantes para la síntesis de membranas y necesarios para la función cerebral y retiniana[69], también presentan un mayor contenido en gangliósidos estimulantes del desarrollo neurológico, del crecimiento y la inmunidad intestinal[70].

Aun cuando la administración de leche materna es probablemente la mejor práctica en la alimentación del RN de muy bajo peso, su contenido en minerales y vitaminas puede ser insuficiente, por lo que es necesario emplear fortificadores de la leche para reducir el riesgo de nutrición inadecuada o situaciones carenciales. La mayoría de los fortificadores se administran diluidos en la leche materna, con el objetivo de incrementar el aporte de minerales y vitaminas.

Las fórmulas artificiales han sido suplementadas con ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados, intentando semejar la composición de la leche materna. En estudios en los que se ha comparado el efecto de esta suplementación frente a fórmulas de prematuro no suplementadas no se ha encontrado ningún efecto en el desarrollo de DBP[71,72].

VITAMINA A Y DBP

La vitamina A es esencial para el crecimiento y el desarrollo de las células epiteliales.

Los RN de muy bajo peso al nacer son deficitarios en vitamina A[73], lo que se ha asociado con un mayor riesgo de DBP[74,75].

Por estudios aleatorizados se ha demostrado un beneficio en el descenso de la incidencia de DBP tras el suplemento con dosis elevadas parenterales de vitamina A tras el nacimiento en RN de peso inferior a 1.000 gramos[76-79].

El problema es que la administración enteral de vitamina A no ha resultado eficaz[80], y el estudio más importante realizado con efecto positivo empleó 5.000 UI administradas por inyección intramuscular, tres veces por semana durante el primer mes de vida. En este estudio es importante comprobar cómo la reducción del riesgo de DBP a las 36 semanas postconcepcionales o muerte fue significativo (RR 0,89 [0,79; 1,00]), pero el grupo control presentaba una supervivencia libre de DBP muy baja (38,3%). El número de pacientes a tratar, con esta incidencia en el grupo control, es de 14 para evitar una muerte o DBP a las 36 semanas, lo que sugiere que en los centros en que la incidencia de DBP sea más baja, este número será más elevado.

El seguimiento de este estudio a los 18-22 meses de edad cronológica no ha evidenciado diferencias significativas entre ambos grupos, control y estudio[81].

La dificultad en su administración, junto con el efecto escaso hace que no siempre se emplee de forma rutinaria en muchos centros[82], o que se empleen pautas diferentes a las comprobadas en los estudios más importantes por reducir los efectos de las inyecciones repetidas[83].

En conclusión, está claro que en el desarrollo y el crecimiento del pulmón, los nutrientes tienen un efecto comprobado. Desconocemos, sin embargo, cual puede el impacto que diferentes pautas y actitudes en la nutrición del recién nacido de muy bajo peso pueden tener en la prevención de la DBP, o de su recuperación.

Probablemente sean necesarios estudios especialmente dirigidos a comprobar cómo la nutrición interviene en el desarrollo de la DBP y cómo podemos actuar desde la clínica para reducir esta secuela propia de la inmadurez.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. Early Hum Dev 1998;53: 81-94.
2. Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol 2006; 30: 200-8.

3. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967; 276: 357-68.
4. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. Pediatr Res 1999; 46: 641-3.
5. Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. Am J Respir Crit Care Med 1999;160: 1333-46.
6. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. Semin Neonatol 2003; 8: 73-81.
7. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol 2006; 30: 179-84.
8. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. Lancet 2006; 367: 1421-31.
9. Massaro GD, Radaeva S, Clerch LB, Massaro D. Lung alveoli: endogenous programmed destruction and regeneration. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2002; 283: L305-9.
10. Fliederbaum J. Clinical aspects of hunger disease in adults. In: Winick M, editor. Hunger Disease: Studies by the Jewish Physicians in the Warsaw Ghetto. New York: John Wiley & Sons; 1979. p. 11–36.
11. Coxson HO, Chan IH, Mayo JR, Hlynsky J, Nakano Y, Birmingham CL. Early emphysema in patients with anorexia nervosa. Am J Respir Crit Care Med 2004;170: 748-52.
12. Ernst KD, Radmacher PG, Rafail ST, Adamkin DH. Postnatal malnutrition of extremely low birth-weight infants with catch-up growth postdischarge. J Perinatol 2003; 23: 477-82.
13. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Nutritional needs of low birth-weight infants. Pediatrics 1985; 76: 976.
14. Hay Jr WW, Lucas A, Heird WC, Ziegler E, Levin E, Grave GD et al. Workshop summary: nutrition of the extremely low birth weight infant. Pediatrics 1999; 104: 1360–1368.
15. Wilson DC, Cains P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birth weight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997; 77: F4–F11.
16. Wilson DC, McClure G. Energy requirements in sick preterm babies. Acta Paediatr Suppl 1994; 405: 60–64.
17. Weinstein MR, Oh W. Oxygen consumption in infants with bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1981; 99: 958.
18. Regan FM, Cutfield WS, Jefferies C, Robinson E, Hofman PL. The impact of early nutrition in premature infants on later childhood insulin sensitivity and growth. Pediatrics 2006;118: 1943-9.
19. Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, Pérez GP, Otheguy LE, Larguia AM. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. J Perinatol 2006; 26: 436-42.
20. Clark RH, Chace DH, Spitzer AR. Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2007; 120: 1286-96.
21. Geary C, Caskey M, Fonseca R, Malloy M. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study. Pediatrics 2008; 121: 89-96.
22. Murdock N, Crighton A, Nelson LM, Forsyth JS. Low birthweight infants and total parenteral nutrition immediately after birth II. Randomised study of biochemical tolerance of intravenous glucose, amino acids, and lipid. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1995; 73: F8–F12.
23. Kashyap S. Is the early and aggressive administration of protein to very low birth weight infants safe and efficacious? Curr Opin Pediatr 2008; 20: 132-6.
24. Kashyap S. Enteral intake for very low birth weight infants: what should the composition be? Semin Perinatol 2007;31: 74-82.
25. Lai NM, Rajadurai SV, Tan KHH. Increased energy intake for preterm infants with (or developing) bronchopulmonary dysplasia/ chronic lung disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD005093. DOI: 10.1002/14651858.CD005093.pub2.
26. Fusch, F. Jochum. Water, sodium, potassium, and chloride. In: Tsang RC et al, eds. Nutrition of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines, 2nd ed. Cincinnati, OH, Digital EducationalPublishing, 2005.
27. Bell EF, Oh W. Fluid and electrolyte management. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, eds. Neonatology: Pathophysiology of the Newborn, 5th ed. Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 345–61.
28. Fomon SJ et al. Body composition of referente children from birth to age 10 years. American Journal of Clinical Nutrition, 1982, 35: 1169-75.
29. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. J Pediatr 1990;116: 942-9.
30. Hartnoll G, Bétrémieux P, Modi N. Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation in infants of 25-30 weeks gestational age: effects on cardiopulmonary adaptation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;85: F29-32.
31. Hartnoll G, Bétrémieux P, Modi N. Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation in infants of 25-30 weeks gestational age: effects on cardiopulmonary adaptation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;85: F29-32.
32. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD000503. DOI: 10.1002/14651858.CD000503.pub2.
33. Maayan-Metzger A et al. Effect of radiant Warner on transepidermal water loss (TEWL) and skin hydration in preterm infants. Journal of Perinatology, 2004, 24: 372-5.
34. Grunhagen DJ et al. Transepidermal water loss during halogen spotlight phototherapy in preterm infants. Pediatric Research, 2002; 51: 402-5.
35. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? Pediatrics. 2001; 107: 270-273.
36. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. Pediatrics. 2003; 111: 986-990.

37. Coverston CR, Schwartz R. Extrauterine growth restriction: a continuing problem in the NICU. MCN Am J Matern Child Nurs. 2005; 30: 101-6.
38. De Curtis M, Rigo J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. Acta Paediatr. 2004; 93: 1563-8.
39. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. Pediatrics. 2006;117:1253–1261.
40. Olsen IE, Richardson DK, Schmid CH, Ausman LM, Dwyer JT. Intersite differences in weight growth velocity of extremely premature infants. Pediatrics. 2002; 110: 1125-32.
41. Blackwell MT, Eichenwald EC, McAlmon K, et al. Interneonatal intensive care unit variation in growth rates and feeding practices in healthy moderately premature infants. J Perinatol. 2005;25:478-85.
42. Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, Ehrenkranz RA. Early provision of parenteral amino acids in extremely low Barth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. J Pediatr. 2006; 148: 300-5.
43. Embleton NE, Cooke RJ. Protein requirements in preterm infants: effect of different levels of protein intake on growth and body composition. Pediatr Res. 2005; 58: 855-60.
44. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, HayWWJr. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. Pediatr Res. 2003; 53: 24-32.
45. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997; 77: F4-11.
46. Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanireddy R, Krouskop RW. Aggressive early total parental nutrition in low-birthweight infants. J Perinatol 2004;24: 482-6.
47. Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, Perez GP, Otheguy LE, Larguia AM. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. J Perinatol 2006; 26: 436-42.
48. Leitch, Denne. Energy. In: Tsang RC et al, eds. Nutrition of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines, 2nd ed. Cincinnati, OH, Digital Educational Publishing, 2005.
49. Williams AF. Human milk and the preterm infant. In: Hansen TN, McIntosh N, eds. Current topics in neonatology. London, WB Saunders, 1999; 3: 43-61.
50. Senterre J, Rigo J. Protein requirements of premature and compromised infants. In: Xanthou M, ed. New aspects of nutrition in pregnancy, infancy and prematurity, Amsterdam: Elsevier, 1997: 109-15.
51. Ben XM. Nutritional management of newborn infants: Practical guidelines. World J Gastroenterol 2008; 14: 6133-9.
52. Kashyap S. Is the early and aggressive administration of protein to very low birth weight infants safe and efficacious? Curr Opin Pediatr 2008; 20: 132-6.
53. Sosenko IR, Rodríguez-Pierce M, Bancalari E. Effect of early initiation of intravenous lipid administration on the incidence and severity of chronic lung disease in premature infants. J Pediatr 1993;123: 975-82.
54. Rüdiger M, von Baehr A, Haupt R, Wauer RR, Rüstow B. Preterm infants with high polyunsaturated fatty acid and plasmalogen content in tracheal aspirates develop bronchopulmonary dysplasia less often. Crit Care Med 2000; 28: 1572-7.
55. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD005256. DOI: 10.1002/14651858.CD005256.
56. Putet G. Lipid metabolism of the micropremie. Clin Perinatol. 2000; 27: 57-69
57. Uauy R, Mena P, Rojas C. Essential fatty acid metabolism in the micropremie. Clin Perinatol. 2000; 27: 71-93.
58. Thureen PJ. Early aggressive nutrition in the neonate. Pediatr Rev. 1999; 20: e45–e55.
59. May JT. Antimicrobial factors and microbial contaminants in human milk: recent studies. Journal of Paediatrics and Child Health, 1994, 30: 470-5.
60. Avery GB, Fletcher MA. Neonatology: pathophysiology and management of the newborn. New York; London: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.
61. Friel JK et al. Elemental composition of human milk from mothers of premature and full-tern infants during the first 3 months of lactation. Biological Trace Element Research, 1999, 67: 225-47.
62. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. Lancet 1990; 336: 1519-23.
63. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. Lancet. 1992; 339: 261-4.
64. Thorell L et al. Nucleotides in human milk: sources and metabolism by the newborn infant. Pediatric Research 1996;40: 845-52.
65. Balmer SE, Hanvery LS, Wharton BA. Diet and faecal flora in the newborn: nucleotides. Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition,1994, 70: F137–F140.
66. Brunser O et al. Effect of dietary nucleotide supplementation on diarrhoeal disease in infants. Acta Paediatrica, 1994, 83: 188-91.
67. Carver JD, Barness LA. Trophic factors for the gastrointestinal tract. Clinics in Perinatology, 1996, 23:265–285.
68. Carlson SE et al. Lower incidence of necrotizing enterocolitis in infants fed a preterm formula with egg phospholipids. Pediatric Research, 1998, 44: 491-8.
69. Kurlak LO, Stephenson TJ. Plausible explanations for effects of long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) on neonates. Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition, 1999, 80: F148–F154.
70. Pan XL, Izumi T. Variation of the ganglioside compositions of human milk, cow's milk and infant formulas. Early Human Development, 2000, 57: 25-31.
71. O'Connor DL, Hall R, Adamkin D, Auestad N, Castillo M, Connor WE, et al. Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized controlled trial. Pediatrics 2001; 108: 359-71.
72. Fewtrell MS, Abbott RA, Kennedy K, Singhal A, Morley R, Caine E, et al. Randomized, double-blind trial of long-chain

polyunsaturated fatty acid supplementation with fish oil and borage oil in preterm infants. J Pediatr 2004;144: 471-9. Fleith M, Clandinin MT. Dietary PUFA for preterm and term infants: review of clinical studies. Crit Rev Food Sci Nutr 2005; 45: 205-29.

73. Shenai JP, Chytil F, Jhaveri A, Stahlman MT. Plasma vitamin A and retinol-binding protein in premature and term neonates. J Pediatr. 1981; 99: 302-5.
74. Shenai JP, Chytil F, Stahlman MT. Vitamin A status of neonates with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Res. 1985; 19: 185-8.
75. Spears K, Cheney C, Zerzan J. Low plasma retinol concentrations increase the risk of developing bronchopulmonary dysplasia and longterm respiratory disability in very-low-birth-weight infants. Am J Clin Nutr 80: 1589-1594, 2004.
76. Shenai JP, Kennedy KA, Chytil F, Stahlman MT. Clinical trial of vitamina A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr. 1987; 111: 269-77.
77. Tyson JE, Wright LL, Oh W, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. N Engl J Med. 1999; 340: 1962-8.
78. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD000501.
79. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1): CD001146.
80. Wardle SP, Hughes A, Chen S, Shaw NJ. Randomised control trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 84: F9-13.9.
81. Ambalavanan N, Tyson JE, Kennedy KA, Hansen NI, Vohr BR, Wright LL, Carlo WA. Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants: outcome at 18 to 22 months. Pediatrics 2005;115: e249-54.
82. Ambalavanan N, Kennedy K, Tyson J, Carlo WA. Survey of vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants: is clinical practice consistent with the evidence? J Pediatr 2004; 145: 304-7.
83. Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol 2006; 30: 200-8.

Prebióticos en nutrición infantil

C. Sierra Salinas

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

RESUMEN

El término prebiótico se refiere a un ingrediente alimentario no digerible que afecta beneficiosamente al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de un número limitado de bacterias en el colon. Con los prebióticos se trata de influir positivamente en la microflora intestinal estimulando selectivamente el crecimiento de bacterias colónicas (Lactobacillus sp y Bifidobacterium sp) que pueden mejorar la salud del huésped.

Palabras clave: Prebióticos; Nutrición infantil; Ingredientes alimentarios.

RESUMEN

The term prebiotic refers to non-digestible food ingredients that has a beneficial affect on the host by selective stimulation of the growth and/or activity of a limited number of bacterias in the colon. With prebiotics, it is aimed to have a positive influence on the intestinal microflora, selectively stimulating the growth of colonic bacteria (Lactobacillus sp and Bifidobacterium sp) that can improve the host's health.

Key words: Prebiotics; Infant nutrition; Food ingredients.

El término prebiótico se refiere a un ingrediente alimentario no digerible que afecta beneficiosamente al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de un número limitado de bacterias en el colon. Con los prebióticos se trata de influir positivamente en la microflora intestinal estimulando selectivamente el crecimiento de bacterias colónicas (*Lactobacillus* sp y *Bifidobacterium* sp) que pueden mejorar la salud del huésped.

La modificación de la microflora intestinal por acción de las bacterias suministradas por los probióticos o por efecto indirecto de los prebióticos, a través de la estimulación de la microflora comensal, juega un importante papel en la regulación de de la inmunidad. Los cambios en la flora intestinal pueden tener efectos importantes en el tipo de respuesta de células T que se generan ante los antígenos orales. Los recién nacidos nacen con un sistema inmune de predominio Th2. En edades muy tempranas, ante la exposición a las bacterias intestinales y a otros patógenos, la respuesta cambia a Th1, por la inducción de la interleukina IL2. Se especula que, en ausencia de infecciones, este cambio no se produce y se mantiene el tipo de respuesta Th2 con consecuencias clínicas posteriores como es la alergia. Este es el soporte de la teoría higienista que intenta explicar el importante incremento de enfermedades alérgicas en el mundo desarrollado. En la actualidad el descenso en la incidencia de estimulación microbiana como consecuencia de los hábitos higiénicos ambientales y nutricionales, y la menor carga bacteriana de la dieta, expresión de los avances en la elaboración y conservación de los alimentos, han conseguido alterar de forma notable el medio ambiente bacteriano, favoreciendo, de ese modo, el desequilibrio en las células T.

CONDICIONES PARA SER DEFINIDO COMO PREBIÓTICO

La eficacia de los prebióticos está ligada a su capacidad de resistir la digestión en el intestino delgado y alcanzar el colon donde son fermentados por la flora presente, con resultado de un crecimiento selectivo de bifidobacterias y lactobacilos.

Los requisitos para que un componente alimenticio sea considerado como prebiótico son los siguientes:

Correspondencia: C. Sierra Salinas. Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. Hospital Materno-Infantil. Málaga
E-mail: carlos.sierra.sspe@juntadeandalucia.es
Recibido: Abril 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(3):256-259

- No debe sufrir hidrolisis o absorción en la parte superior del tracto gastrointestinal.
- Ser fermentado en grado variable por las bacterias colónicas.
- Debe ser un substrato selectivo para una o varias bacterias comensales beneficiosas a nivel colónico.
- Deben inducir efectos que sean positivos para la salud del huésped a través de la producción de energía, sustratos metabólicos y micronutrientes útiles, consiguiendo una microflora intestinal beneficiosa.

TIPOS DE PREBIÓTICOS

Los únicos prebióticos de los que se tiene suficiente conocimiento como para ser considerados como alimentos funcionales son los fructanos tipo inulina, que incluye inulina nativa, oligofructosa o inulina hidrolizada enzimáticamente y los fructooligosacáridos (FOS).

Entre los oligosacáridos naturales no digeribles los FOS son productos actualmente reconocidos y empleados como ingredientes alimenticios, y que cumplen con los requisitos para ser clasificados como prebióticos en nutrición infantil.

Los FOS son fermentados selectivamente por la mayoría de las cepas de bifidobacterias. El mecanismo aceptado de inhibición del crecimiento de otras bacterias por parte de las bifidobacterias, involucra una disminución en el pH como consecuencia de una producción de grandes cantidades de ácidos carboxílicos, principalmente acetato y lactato.

OLIGOSACÁRIDOS DE LA LECHE HUMANA

Los recién nacidos y lactantes amamantados son menos susceptibles a las enfermedades infecciosas y alérgicas. El predominio de bifidobacterias y lactobacilos inhibe el crecimiento de microorganismos patógenos a través de la producción de ácido láctico y ácido acético con un consiguiente descenso del pH intraluminal inhibiendo el desarrollo de diversos patógenos bacterianos.

Con la duración de la lactancia el contenido en lactosa aumenta mientras que el contenido en oligosacáridos va disminuyendo. La leche humana contiene una elevada cantidad de oligosacáridos complejos (10-12 g/l) que funcionan como prebióticos naturales. Estos oligosacáridos se han identificado como factor bifidogénico de la leche humana, y solo recientemente se ha comprobado que son resistentes a la digestión enzimática en el tracto gastrointestinal superior, requisito fundamental para poder ser considerados como prebióticos. Los oligosacáridos de la leche materna son virtualmente resistentes a la digestión, debido a la unión β-glicosídica de los monosacáridos en el corazón de la molécula. Sin embargo, cuando alcanzan el colon ejercen el efecto prebiótico, pues las bacterias residentes poseen las enzimas adecuadas para la fermentación.

En la leche humana la mayoría de los oligosacáridos son neutros (75-85%) y el resto acídicos (15-25%). Estructuralmente los oligosacáridos acídicos de la leche humana se caracterizan por su contenido en ácido siálico, parte integrante de los gangliósidos cerebrales, siendo superior en la leche materna en relación a las fórmulas infantiles.

OLIGOSACÁRIDOS EN FÓRMULAS

La composición de los oligosacáridos de la leche humana es muy compleja, y no se ha conseguido identificar la estructura idéntica de estos oligosacáridos. Se ha investigado con oligosacáridos de otro origen. Entre estos, los más relevantes son los GOS y los FOS. Los primeros son sintetizados enzimáticamente a partir de lactosa por medio de β-galactosidadas, consiguiendo reproducir, en gran medida, el efecto prebiótico de los oligosacáridos de la leche materna, probablemente por la elevada cantidad de galactosa presente en la leche humana. El segundo componente, los FOS, son polímeros de fructosa de estructura lineal o ramificada, extraídos de vegetales, como espárrago, ajo, puerro, cebolla, alcachofa, achicoria, etc., siendo, por tanto, componentes de alimentos de uso común.

La mezcla de GOS de bajo peso molecular (90%) y FOS de alto peso molecular (10%), ha demostrado un elevado grado de similitud en la distribución molecular con los oligosacáridos de la leche humana. Esta combinación de GOS y FOS ha demostrado con claridad una flora intestinal semejante a la que se encuentra en los lactantes alimentados con pecho, con predominio de *Bifidobacteria* y *Lactobacillus*.

Los oligosacáridos acídicos, como los hidrolizados de pectina, por sí solos no tienen efecto sobre la estimulación de *Bifidobacterias* y *Lactobacillus,* pero sí influyen en el pH fecal y en la consistencia de las heces.

EFECTO DE LOS PREBIÓTICOS

Los efectos de los oligosacáridos (GOS/FOS) añadidos a las fórmulas, tanto en pretérminos como en recién nacidos a término son objetivables por los cambios en las heces, más frecuentes y de menor consistencia, así como en el notable incremento en el número de bifidobacterias y lactobacilos. Los ácidos grasos de cadena corta son excelentes marcadores del metabolismo bacteriano a nivel intestinal. Los experimentos *in vitro* muestran que, la síntesis de estos ácidos grasos de cadena corta con la mezcla de GOS/FOS es comparable cualitativa y cuantitativamente a los encontrados con los oligosacáridos de leche humana. Resultados similares se obtienen *in vivo* estudiando las heces de los lactantes alimentados con fórmula suplementada en GOS/FOS similares al de los amamantados. Estos resultados están en concordancia con otros estudios que expresan pH fecal más ácido en los alimentados con pecho y los alimentados con fórmula suplementada en GOS/FOS respecto a los que

reciben fórmula no suplementada. La acción conjunta de menor pH fecal y mayor número de bifidobacterias contribuyen a la reducción de patógenos clínicamente relevantes expresados en números absolutos o como porcentaje del total de las bacterias. La actividad metabólica de la flora intestinal expresada en mayor relación fecal de acetato y lactato y menor pH fecal es similar en los lactantes alimentados con fórmula suplementada con GOS/FOS y los alimentados con pecho.

En experimentación animal usando el modelo vacunal del ratón, la alimentación con GOS/FOS estimula significativamente la inmunidad celular (balance Th1/Th2). En otro trabajo experimental para el estudio de hipersensibilidad alérgica empleando ovoalbúmina como alérgeno, el suplemento dietético GOS/FOS inhibe la inflamación alérgica.

El efecto bifidogénico de la mezcla GOS/FOS adicionada a la formula depende de la dosis. El efecto bifidogénico es dosis dependiente. A la concentración de 0,8 g/dl, similar a la de oligosacáridos en leche materna, es mayor el número de bifidobacterias y menor el número de bacterias patógenas, y en torno a ese nivel se aconseja la suplementación en fórmulas.

El suplemento a la fórmula con GOS sin adicionar FOS no induce menor pH fecal ni consigue un espectro de ácidos grasos de cadena corta con predominio de acetato, como ocurre cuando el suplemento es GOS/FOS, indicando que el componente de FOS de larga cadena es fermentado más lentamente, similar a los oligosacáridos de la leche humana. El aporte energético atribuido a los GOS y FOS es de 1-2 kcal/kg.

NORMATIVA Y SEGURIDAD DEL USO DE PREBIÓTICOS

Tanto en la Unión Europea como en EE.UU. la normaltiva legal sobre la adición de prebióticos en fórmulas es vaga. Los GOS y los FOS son considerados ingredientes alimentarios y no aditivos por las autoridades de la Unión Europea.

La declaración del Comité Científico Alimentario de la Unión Europea, (13-diciembre-2001) con el nombre de "Informe adicional del uso de hidratos de carbono resistentes de cadena corta, oligofructosilsacarosa (FOS) y oligogalactosil-lactosa (GOS), en fórmulas de inicio y continuación" concluye con que no existe base científica que indique la existencia de efectos adversos por la inclusión de la mezcla de FOS y GOS en fórmulas de inicio y continuación, y no existe objeción en el uso de dichos componentes en las fórmulas infantiles, tanto de inicio como de continuación, aunque solicita que se le presenten los resultados de los estudios que estaban en marcha en ese momento para ver el efecto a largo plazo. Dichos estudios concluyeron con resultados positivos sobre la salud del lactante, lo que le llevó a concluir que la adición a las fórmulas infantiles de una mezcla de prebióticos en una concentración de 0,8 g/dl es segura (http://europe.eu.int/comm-food).

No se tiene constancia de reacciones alérgicas en niños, pero el potencial de sensibilización debe ser monitorizado en futuras evaluaciones. El Comité Científico Alimentario de la Unión Europea (4-abril-2003) solo incluye como fructano permitido a los FOS en las fórmulas infantiles y de continuación.

En ratas se ha descrito alteraciones en el balance hídrico tras la administración de FOS por inducción de heces líquidas. Estos datos no se han comprobado en el ser humano. Por el contrario, el efecto beneficioso en el recién nacido o lactante alimentado con fórmula suplementada en prebióticos se traduce en el aumento en el número de deposiciones y en la menor consistencia de las mismas. También en ratas se ha comunicado con dosis elevadas de FOS menor resistencia a la translocación bacteriana por *Salmonella* aunque paradójicamente con mayor resistencia a la colonización.

La Agencia Francesa para la Seguridad Alimentaria (AFFSA) concluye que los prebióticos empleados en fórmulas infantiles deben ser completamente caracterizados (origen, identificación, concentración). También recomienda, aunque no se han descrito reacciones alérgicas a prebióticos en niños, vigilancia en los niños de riesgo alérgico, en pretérminos y en enfermos con inmunodeficiencia congénita o adquirida.

Los recién nacidos pretérminos pueden tener un modelo anormal de colonización y, por tanto, su flora puede contener solo pequeño numero de lactobacilos y bifidobacterias, consideradas como microorganismos dianas del suplemento de oligosacáridos. Por tanto, necesita una cuidadosa evaluación en futuros triales sobre alimentación del pretérmino, aunque en trabajos recientes no se ha descrito efectos adversos.

La flatulencia puede ser considerado como el efecto más referido con el empleo de prebióticos con dosis alta. Se ha referido aumento de bocanadas (39-44%), probablemente, a partir de estudios en adultos tomando FOS, por mayor número de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior.

ESTUDIOS CLÍNICOS DE PREBIÓTICOS EN NUTRICIÓN INFANTIL

Los estudios publicados pretenden evaluar la adición de prebióticos a las fórmulas con idea de reproducir el tipo de microflora intestinal que caracteriza a los amamantados. Todos los estudios demuestran que, los FOS y los GOS tienen el potencial de incrementar el nivel de bifidobacterias en el colon. Tras los datos aportados por Boehm demostrando la utilidad de la combinación de GOS (90%) y FOS (10%) para incrementar el número de colonias de bifidobacterias, la mayoría de las publicaciones concluye en la

misma modificación de la microflora intestinal dependiendo de la dosis (0,4 a 0,8 g/dl).

Los lactantes alimentados con fórmula suplementada con prebióticos a dosis de 0,8 g/dl, presentan heces más blandas que los suplementados con menor cantidad.

Desde el punto de vista nutricional no se encuentra modificación en relación a los alimentados con fórmulas no suplementadas en prebióticos. Los datos de antropometría y bioquímica nutricional demuestran un crecimiento y estado nutricional adecuado.

A pesar de estos resultados positivos y la supuesta inocuidad de la adición de prebióticos a las fórmulas infantiles, hasta la actualidad son muy escasos los trabajos reportados que demuestren efectos clínicos contrastados. La prevención de la alergia por acción de los prebióticos es un tema fascinante que suscita gran interés. Las modificaciones beneficiosas de la microflora fecal por medio de la adición de GOS/FOS a las fórmulas se comprueban en la mayoria de los trabajos. No obstante, este hecho *per se* no demuestra la naturaleza prebiótica de un ingrediente que, por definición, incluye la demostración de efectos saludables para la salud. Estos datos que muy recientemente empiezan a ser mencionados, deben ser aclarados convenientemente, especialmente en relación al efecto preventivo sobre enfermedades alérgicas e infecciosas. Efectos clínicos beneficiosos se empiezan a describir en lactantes alimentados con fórmula hipoalergénica suplementada con mezcla de GOS (90%) y FOS (10%) en cantidad de 0,8 g/dl en comparación con fórmula no suplementada, comprobándose reducción en la incidencia acumulada de dermatitis atópica a los 6 meses de edad.

En los amamantados la introducción de la alimentación complementaria no tiene impacto en la composición en el número de bifidobacterias fecales, indicando una flora intestinal bien establecida. La adición de GOS/FOS en una relación 9:1 a alimentos sólidos a los 4-6 meses de edad induce un incremento en la proporción fecal de bifidobacterias en la microbiota intestinal de los lactantes alimentados con fórmula. El empleo de prebióticos en cereales no ha demostrado cambios en la prevalencia de diarrea ni en la respuesta a la vacunación contra *Haemophilus influenza* B. Otro trial con cereales suplementados no encuentra diferencias en pH fecal, pero sí refiere heces más frecuentes y blandas y buena tolerancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caicedo RA, Schanler RJ, Li N, Neu J. The developing intestinal ecosystem: implications for the neonate. Pediatr Res 2005; 58: 625-8.
2. Sanderson IR. Short chain fatty acid regulation of signalling genes expressed by the intestinal epithelium. J Nutr 2004; 134: 2450-4.
3. Bakker-Zierikzee AM, Alles MS, Knol J, et al. Effects of infant formula containing a mixture of galacto and fructooligosaccharides or viable Bifidobacterium animalis on the intestinal microflora during the first 4 months of life. Br J Nutr 2005; 94: 783-90.
4. Moro G, Minoli I, Mosca F, et al. Dosage related bifidogenic effects of galacto- and fructo-oligosaccharides in formula fed term infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 34: 291-5.
5. Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, et al. Acid oligosaccharides from pectin hydrolysate as new component for infant formulae: effect on intestinal flora, stool characteristics and pH. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41: 186-90.
6. Bakker-Zierikzee AM, Alles MS, et al. Prebiotic oligosaccharides in infant nutrition: addition of only galactooligosaccharides does not induce faecal acidic pH and short chain fatty accids-spectrum typical for breast fed infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40(5): 693.
7. ESPGHAN Committee on Nutrition. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39: 465-73.
8. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, et al. Infant formula supplemented with a prebiotic mixture of galacto-oligosaccharides and long chain fructo-oligosaccharides reduces the cumulative incidence of atopic dermatitis in infants at risk. 39th Annual Meeting of the ESPGHAN, Dresden, Germany, june 7-10, abstracts:N-01, 2006.
9. Duggan C, Penny ME, Hibberd P, et al. Oligofructose-supplemented infant cereal: two randomized, blinded, community-based trials in Peruvian infants. Am J Clin Nutr 2003; 77: 937-42.
10. Scholtens PAM, Alles MS, Bindels JG, et. Al. Bifidogenic effects of solid weaning foods with added prebiotics oligosaccharides: a randomised controlled clinical trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 43: 553-9.

Tratamiento de la afectación hepática en la fibrosis quística

R. Tormo Carnicé

Unidad de Gastroenterología, hepatología y nutriicón pediátrica. Hospital Universitario Vall d´Hebron. Barcelona

RESUMEN

La fibrosis quística de páncreas es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente en la población blanca, con una frecuencia de 1/2.000 en Europa y América, llegando en la población oriental a 1/90.000. La frecuencia de portadores es de 1/20. La enfermedad se debe a un defecto provocado por la mutación del gen llamado Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene (CFTR) sito en el cromosoma 7, que codifica una proteína transportadora de iones, afectando los canales de cloro regulados por el AMP cíclico, que se halla en la membrana plasmática apical de muchas células epiteliales exocrinas. La disfunción de este gen, afecta solo a las células epiteliales, reduce la actividad secretora de las células de los conductos pancreáticos, lo que conduce al bloqueo del sistema ductal y a la fibrosis de toda la glándula. Esta disfunción empieza en útero y al nacimiento en la mayoría de los casos los niveles en suero de tripsina inmunorreactiva están elevados. La mutación más frecuente se debe a la pérdida del aminoácido fenilalanina en el codón 508(F508del).

Palabras clave: Fibrosis quística; Afectación hepática en la fibrosis quística; CFTR.

RESUMEN

Pancreatic cystic fibrosis is the most frequent autosomal recessive disease in the Caucasian population, with a frequency of 1/2000 in Europe and America, and affects the Oriental population in 1/90000. The frequency of carriers is 1/20. The disease is due to a defect caused by the mutation of the gene called Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene (CFTR), located in chromosome 7, that encodes an ion transport protein, affecting the chloride changes regulated by the cyclic AMP, that is found in the apical plasma membrane of many exocrine epithelial cells. Dysfunction of this gene only affects epithelial cells. It reduces the secretory activity of the cells of the pancreatic ducts. This leads to the blockage of the ductal system and to fibrosis of all the gland. This dysfunction begins in the uterus and the level of serum immunoreactive trypsin is elevated in most of the patients at birth. The most frequent mutation is due to the loss of the amino acid phenylalanie at codon 508(F508del).

Key words: Cystic fibrosis; Hepatic involvement in cystic fibrosis; CFTR.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística de páncreas es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente en la población blanca, con una frecuencia de 1/2.000 en Europa y América, llegando en la población oriental a 1/90.000. La frecuencia de portadores es de 1/20[1]. La enfermedad se debe a un defecto provocado por la mutación del gen llamado *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene* (CFTR) sito en el cromosoma 7, que codifica una proteína transportadora de iones, afectando los canales de cloro regulados por el AMP cíclico, que se halla en la membrana plasmática apical de muchas células epiteliales exocrinas[2]. La disfunción de este gen, afecta solo a las células epiteliales, reduce la actividad secretora de las células de los conductos pancreáticos, lo que conduce al bloqueo del sistema ductal y a la fibrosis de toda la glándula. Esta disfunción empieza en útero[3] y al nacimiento en la mayoría de los casos los niveles en suero de tripsina inmunorreactiva están elevados. La mutación más frecuente se debe a la pérdida del aminoácido fenilalanina en el codón 508(F508del). Esta mutación representa alrededor del 70% de los cromosomas FQ en las poblaciones de origen europeo.

A su vez en la secreción de aniones por las células de los conductos pancreáticos, existe:

Correspondencia: R. Tormo Carnicé. Unidad de Gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Hospital Universitario Vall d´Hebron. Barcelona
E-mail: tormo42@yahoo.es
Recibido: Abril 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(3):260-266

- Un mecanismo regulador purinérgico[4], que afecta los receptores P2U y la movilización del Ca2+.
- Otro mecanismo regulador[5] de la secreción de aniones, dependiente de la AT1 mediado por Ca2+.

Una de las consecuencias más características de todo ello, es la producción de una mucina anómala, con secreciones más espesas que en los individuos no afectos.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son múltiples y, en ocasiones, bien diferentes, debido al defecto molecular que según la combinación de las muy diferentes deleciones, puede condicionar un tipo u otro de manifestaciones, o diferentes combinaciones de ellas, aparte de diversos defectos secundarios a estos cambios, sin olvidar que en ocasiones la evolución y exploración es por completo normal, y pasan años antes de que inicie algún signo o síntoma típico de esta enfermedad.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son:

- En el recién nacido:
  - Íleo meconial.
  - Ictericia neonatal prolongada.
- Lactante y niño más mayor:
  - Afectación respiratoria, con tos crónica, en ocasiones bronquiolitis y en otras asma; en los mismos pacientes se suelen dar la diabetes mellitus y el asma bronquial[6]; esto pone de manifiesto la naturaleza multisistémica de esta enfermedad; la administración exógena de insulina (hormona proinflamatoria) y los bajos niveles de glucagón (antiinflamatoria y broncodilatadora) podrían justificar la mayor frecuencia del asma.
  - Afectación de la esfera ORL con sinusitis, pólipos nasales.
  - Cuadro gastrointestinal con:
    - Diarrea crónica.
    - Heces abundantes y, generalmente, pestilentes con incremento de la excreción de grasas y nitrógeno fecal por disminución de la secreción pancreática.
    - Prolapso rectal.
    - Distensión abdominal.
    - Reflujo gastroesofágico, esofagitis.
  - Afectación hepática.
  - Pancreatitis, atrofia de páncreas.
  - Trastorno del equilibrio hidrolectrolítico por pérdida de sales por el sudor, con deshidratación, postración.
  - Algias abdominales por equivalente del íleo meconial.
  - Alteraciones del desarrollo:
    - Retraso de peso y talla.
    - Talla baja.
  - Alteraciones de las extremidades, con dedos en palillo de tambor, artropatías.
- Adulto y adolescencia:
  - Intolerancia a la glucosa, diabetes.
  - Esterilidad.

En este capítulo vamos a ocuparnos de la afectación hepática. Puede manifestarse como una hipertensión portal, microvesícula biliar, cálculos biliares, cirrosis hepática e insuficiencia hepática; en algunos casos puede ser causa de malnutrición calórico-proteica; en la adolescencia puede alcanzar hasta el 20% de pacientes con fibrosis quística que al final del proceso evolutivo pueden acabar en trasplante hepático[7].

Las afectaciones hepatobiliares más frecuentes son:

1. En vesícula biliar:
   - Microvesícula.
   - Atresia de los conductos.
   - Vesícula biliar distendida.
   - Colelitiasis.
2. En tracto biliar:
   - Cálculos en los conductos biliares.
   - Estenosis del colédoco.
   - Colangitis esclerosante.
   - Colangiocarcinoma.
3. En hígado:
   - Esteatosis hepática.
   - Fibrosis biliar focal.
   - Cirrosis multilobular, con o sin hipertensión portal y con o sin insuficiencia hepática.

La afectación hepática fue reconocida por primera vez por Anderson y confirmada más tarde por Farber y Bodian[8,9]. La patogenia de las lesiones está justificada por el defecto del gen CFTR que induce una disminución de la secreción de fluidos a través del epitelio colangiolar, lo que acaba obstruyendo los conductillos biliares; aunque no está claro a través de esta hipótesis patogénica por que unos individuos sufren afectación hepática y otros no. Una explicación diferente sería la de que un gen modificador pueda influir en la actividad del CFTR[10]. No existe una correlación entre la gravedad de las lesiones pulmonares o intestinales con la afectación del hígado

FORMAS DE PRESENTACIÓN

La hepatomegalia y esplenomegalia, no siempre son las primeras manifestaciones de afectación hepática.

Es raro hallar arañas cutáneas (también conocidas como arañas vasculares o angiomas en forma de araña) en niños afectos de enfermedad hepática y FQ. Las arañas cutáneas (*cutaneous spider naevi*) no se pueden considerar como signo de afectación hepática en los niños[11].

Las formas de presentación son muy variadas, y según experiencias de diversos autores, dispares; para tener una idea de la afectación hepática, es interesante revisar la publicacion de Ling SC y cols[12], en la que describe prospectivamente la evolución de las anomalías hepáticas en la fibro-

sis quística (FQ) y valoran su impacto en el estado nutricional de estos pacientes. De 124 niños (61 varones) con FQ con una edad media de 5,4 años y rango entre 0,1 a 13,9, fueron seguidos longitudinalmente durante 4 años, con valoraciones clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas, *score* de Chrispin Norman y estudio de la colonización bacteriana de las vías aéreas.

Al principio de la valoración un 45% de los pacientes no sufría afectación hepática; un 42% tenía anomalías bioquímicas, 35% ultrasonográficas y un 6% anomalías hepáticas clínicas a la palpación/percusión. Las anomalías bioquímicas precedían o coincidían con las de la ecografía ya anormal o la hepatoesplenomegalia a la palpación, en 3/4 partes de los 53 niños con nuevas anomalías. 84 de los 124 niños (un 68%) mostraron evidencia de anomalía ecográfica o clínica de afectación hepática en algún momento durante los 4 años de seguimiento. Estos autores al contario de nosotros en dos casos, no hallaron asociación entre afectación hepática estado nutricional.

La experiencia del Hospital La Paz de Madrid[13] en 53 pacientes valorados en un estudio longitudinal prospectivo, un 32% presentaron hepatopatía a una edad media de 12,16 +/- 3,86 años y uno de ellos íleo meconial.

En lo que concierne a nuestra experiencia en la Unidad de Gastroenterología del Hospital Vall d'Hebron y Hospital Quirón, coincide con lo publicado por Shapira y cols.[14] con la salvedad de la diferente presentación motivada por la determinación rutinaria en Cataluña de la tripsina inmunorreactiva en recién nacidos, gracias a la cual actualmente un 30% ha sido diagnosticado de esta forma, ya en el período neoanatal, mucho antes de aparecer cualquier síntoma Clásicamente un 95% mostraba una hiperbilirrubinemia ya en el periodo neonatal/lactancia, y en algún raro caso hipoalbuminemia; en algunos en los que se practicó biopsia hepática se halló una proliferación de conductillos biliares en la periferia del espacio porta que en ocasiones motivó la práctica de estudios gammagráficos de eliminación con PIPIDA, para excluir la posibilidad de una atresia de vías biliares. Una cuarta parte de nuestros enfermos se presentó con un íleo meconial. Muchos no presentaron signos de afectación hepática durante 42 meses. Cuatro de nuestros pacientes precisaron trasplante de hígado con cirrosis, malnutrición y ascitis.

La presentación neonatal en forma de colestasis, debe ser tenida en cuenta; en una revisión[15] un 10% por debajo de 3 meses de edad presentaron cirrosis biliar focal y hasta un 35% hepatomegalia y colestasis en el período de lactante e ictericia prolongada hasta la edad de 6 meses.

Las presentaciones como una esteatosis y fibrosis biliar focal acostumbran a ser asintomáticas. En ocasiones un sangrado repentino por varices esofágicas ha sido el primer signo que se ha presentado denunciando la afectación hepática.

DIAGNÓSTICO

Además de la práctica del test del sudor, pasados los, primeros días de vida, y del estudio de las deleciones más frecuentes, la práctica de la determinación rutinaria de la dosificación de la tripsina inmunorreactiva (TIR) en recién nacidos instaurada en Cataluña (Hospital del Valle de Hebron) como pioneros, gracias al soporte de la Generalitat y de la Asociación de Enfermos Afectos de Fibrosis Quística ha sido de una gran ayuda y tan solo en dos ocasiones hemos hallado falsos negativos. La TIR es una enzima proteolítica de los jugos pancreáticos. Esta enzima puede pasar al líquido intersticial y alcanzar virtualmente el plasma. La determinación de la tripsina inmunorreactiva hecha pública por primera vez en 1979 por JR Crossley (Lancet), donde ya demostró su utilidad como marcador biológico para la detección neonatal de la fibrosis quística, es una prueba diagnóstica específica y fiable de la función pancreática exógena[16].

La concentración de tripsina inmunorreactiva se eleva mucho en la FQ, pancreatitis aguda y en la pancreatitis recidivante crónica, sin la menor superposición con los controles normales: neonatos de 0-30 días: hasta 210 ng/ml, nivel de alerta: mayor de 250 ng/ml, Adultos: 10-57 ng/ml.

A pesar de la ayuda que significa esta prueba de *screening*, el diagnóstico de la afectación hepática puede ser difícil, podemos hallar enfermos afectos de cirrosis multilobular, con signos de afectación hepática evidentes como hepatomegalia bien palpable, bazo grande poniendo de manifiesto una hipertensión portal, en los que le ecografía acaba de confirmar la afectación del hígado, así como la bioquímica; por el contrario, hay otros en los que la palpación es normal, y no existe hepatomegalia y muchos parámetros bioquímicos son normales; es conveniente en todo enfermo afecto de FQ la práctica regular, cada 6 meses aproximadamente (aunque es difícil dar cifras) de transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubinemia, protrombina, albúmina sérica, alfa 1, y ecografía, con el conocimiento de que en ocasiones no pondrán en evidencia la existencia de afectación del hígado. Se han descrito incluso enfermos afectos de cirrosis biliar multilobular con biopsia hepática normal[17].

Valoración de las exploraciones a practicar

Las primeras imágenes hallada por ecografía abdominal[18] suelen ser cambios del borde inferior hepático, indicadores de una fibrosis hepática incipiente. También la falta de visualización de la vesícula biliar a la ecografía abdominal es uno de los hallazgos más precoces, así como la dilatación de las vías biliares intrahepáticas, sobre todo del lóbulo izquierdo. La ecografía nos puede brindar el ver el paso de hígado graso, manifestado por una hipercogenicidad hepática y periportal a fibrosis periportal y cirrosis biliar. El aumento heterogéneo de la ecogenicidad puede coincidir con diversos patrones histológicos, como colestasis, colangitis, cirrosis biliar, fibrosis periportal y

esteatosis; el engrosamineto del epiplón menor es un buen signo de hipertensión portal.

La ecografía Doppler puede dar resultados poco fiables, como el gran solapamiento de las mediciones hemodinámicas entre los pacientes con hipertensión portal y varices esofágicas y aquellos sin varices y sin afectación hepática; también el meteorismo y la falta de colaboración del paciente (estamos tratando, generalmente, con niños) dificultan las mediciones de buena calidad.

Los estudios gammagráficos pueden detectar bien las estenosis distales del colédoco que pueden ser causa de dolor abdominal, por aumento de la presión en el árbol biliar o colangitis. Generalmente, en la FQ se aprecia a la gama grafía hepática con ácido diisopropiliminodiacético (DISIDA) o trimetilbromoiminodiacético (TMBIDA) o PIPIDA un retraso en la eliminación del trazador.

La tomografía axial computorizada (TAC) ofrece pocas imágenes que no nos brinde la ecografía; la gran irradiación que representa, además en niños sometidos muy frecuentemente a estudios radiológicos, nos obliga a ser parcos en esta práctica.

La resonancia magnética también nos puede ofrecer imágenes demostrativas de la afectación hepática, sin la irradiación enorme que suponen las tomografías axiales computorizadas (TAC)[19] se usan, generalmenten, una variedad de secuencias de corta duración en planos múltiples, antes y después de la administración de contraste. La información combinada que dan las imágenes sin contraste T1 y T2, junto con las tardías y precoces postgalodinium T1, pueden dar imágenes perfectas en la afectación hepática focal en la FQ.

La colangiografia retrógrada endoscópica, puede ser muy fiable a la hora de evaluar una estenosis del colédoco distal, que cursa con fuertes dolores de abdomen, a no confundir con el DIOS (*distal intestinal obstructive syndrome*).

La biopsia hepática se debe solo practicar si se sospecha una hepatitis crónica activa, o para ayudar a distinguir entre la atresia de vías biliares, obstrucción biliar o hepatitis neonatal, nunca para seguimiento de la afectación hepática.

Estudios en aire espirado tras administración de metacetina marcada con 13C

En nuestra Unidad de Vía Augusta y en la Unidad de Gastroenterología del Hospital del Valle de Hebrón (Dr. Infante, Dra. Redecillas), hemos desarrollado y puesto en marcha el test de la eliminación por aire espirado de la metacetina C13 con determinación de citocinas (Dr. Ángel Gil, Granada) (Tormo R, Proceedings 40 ESPGHAN meeting, Consumer Eroski 2008) que ha mostrado en la afectación hepática por esteatosis en la infancia, no alcohólica, una precocidad en la denuncia de la afectación hepática y un buen modelo para valorar la evolución de la afectación del hígado; otro lugar del país donde se aplica este test es Las Palmas de Gran Canaria (Dr. Luis Peña); se trata de un test que se aplica a niños con un índice de masa corporal (IMC) elevado. Para realizar la prueba solo deben soplar dentro de unas bolsas, tras la administración oral de 13C metacetina, cada 10 minutos durante la primera hora, y cada 20 minutos durante la segunda. El objetivo es analizar, después, la metabolización de la metacetina, según el 13CO2 espirado (*dose over base*, DOB) que da una idea de cuando se inicia y se efectúa el máximo de metabilización, que debe ser en condiciones normales, entre los 10 y 20 minutos de la administración oral (ver Figs. 1 y 2) y el porcentaje de dosis metabolizada acumulada, debe estar entre el 36 y el 16% (ver Fig. 2). En la figura 3 (dosis/h) podemos ver que en una obesa, el máximo de la metabilización se inició a los 20' (desvío de 10', o *peak shift* de 10 minutos), fue una baja o escasa metabolización, ya que la curva en puntos de la paciente, no se halla entre la normalidad (líneas continuas) y en la figura 4 se observa el porcentaje de dosis acumulada metabolizada que también es muy bajo, inferior a un 16%, mínimo normal, lo que demuestra el poco hígado residual funcionante. En las figuras 5 y 6 se puede ver el trazado en un enfermo afecto de FQ con el pico del máximo metabolizado a los 40' (*peak shift* de 30') patológico también (dosis/h, Fig 5), y en la figura 6 el porcentaje total metabolizado acumulado (cum.dose%) también por debajo del 16%; este enfermo presentaba un hígado normal ecográficamente y tan solo un discreto aumento de las transaminasas (GOT 41 mU/ml, y GPT 52 mU/ml) y, por supuesto, no era obeso; estas curvas se han repetido en 26 enfermos de los 30 estudiados. Como en la metabilización de la metacetina interviene el citocromo P450, hace pensar que la función de este sistema complejo enzimático, el citocromo P450 en la FQ se ve pronto y bastante afectada, y dejando vagar la imaginación podemos pensar que estimulando la actividad de este complejo sistema podamos mejorar en gran manera, la calidad de vida de estos enfermos. También se ha utilizado este test en otras patologías como la hepatitis C[20].

TRATAMIENTO

Poco podemos hacer para frenar el deterioro del hígado; a parte de las medidas generales, como intentar conservar el estado nutritivo del enfermo lo mejor posible, recurriendo a suplementos enterales cuando se precisen, prefiriendo los que contienen aminoácidos de cadena ramificada en caso de hiperamoniemia y limitación de proteínas, sodio y control de la hipertensión portal, en las fases avanzadas, control de vitaminas liposolubles, oligoelementos[21], ácidos grasos poliinsaturados de larga cadena (eicosopenatenoico y ácido docosahexaenoico), vigilar la coagulación administrando suplementos de vitamina K parenteral y controlando bien la suplementación con enzimas pancreáticos, ajustándola a la esteatorrea.

Analizaremos algunos de los tratamientos propuestos:

Ácido ursodeoxicólico

Es el tratamiento clásico a recomendar cuando se aprecia el primer signo de hepatopatía; sabemos que la retención de ácidos biliares en el hepatocito condiciona una disminución de la actividad del citocromo P450 en el mismo y acaba provocando una lenta citolisis con cifras de transaminasas discretamente elevadas; al administrar ácidos biliares hidrófilos condicionan una bilis más fluida, menor colestasis, disminuyendo la toxicidad; la dosis habitual viene a ser de 20 a 30 mg por kg y por día, repartidas en dos dosis, una cada 12 h. La consecución de este producto puede provocar problemas en el futuro, ya que se obtiene a partir de una especia animal protegida, el oso blanco, al que tras el nacimiento se canula la vía biliar y se va extrayendo la bilis, lo que provoca una muerte prematura de este animal sobre los 16 años, especímenes que sin nuestro (valga el eufemismo), apoyo, suelen alcanzar los 80 años.

Aunque hay estudios que avalan su eficacia[22], recientemente K Cheng lo ha puesto en duda[23]; estudiaron y analizaron el Cochrane CF, el registro del grupo sobre investigaciones de Trastornos Genéticos (*Cochrane CF and Genetic Disorders Group Trials Register*), datos electrónicos, revistas de alto valor de impacto, libros y conferencias; así mismo se pusieron en contacto con las firmas que los producían. Diez trabajos se seleccionaron, de los cuales en tres se habían incluido 118 participantes. No se halló ninguna diferencia significativa tras el tratamiento en los 30 participantes de dos de los trabajos. Una mejoría de la excreción biliar se describió en tan solo uno de los trabajos y ningún cambio más significativo al finalizar el tratamiento; en ninguno de los trabajos se citaron resultados a largo plazo, tampoco si hubo relación con fallecimientos o con el trasplante de hígado; según Cheng no hay motivos suficientes para tratar estos enfermos con ácido ursodeoxicólico; a nuestro criterio otros trabajos demostraron lo contrario, por lo que creemos, dada la inocuidad para el niño (no para el oso blanco), que el tratamiento con ácido ursodeoxicólico puede traducirse en una mejoría para el enfermo.

Tratamiento con Vitamina K

En los pacientes con FQ es obligatorio ya que están en alto riesgo de desarrollar deficiencia de vitamina K, debido a la insuficiencia pancreática, enfermedad hepatobiliar o a ambas[23]; las otras vitaminas liposolubles A, D y E deben ser también suplementadas y controladas.

En casos graves de colestasis neonatal se puede recurrir excepcionalmente a la **cirugía** o bien a la **administración de N aceticisteína** en la vía biliar o a la administración conjunta o no de **colecistocinina.** En el caso raro de cálculos con fuerte dolor que no cede con los tratamientos médicos, se podrá recurrir a la colecistectomía.

Si hay sangrado por **hipertensión portal,** se deberá administrar **propranolol** (**Sumial®**) pasada la fase aguda de sangrado, de una forma lenta, empezando por 0,5 mg por kg y día, ascendente, con dosis máxima de 8,7 mg por kg y día, hasta reducir el latido cardiaco en un 30%.

Si no responde el enfermo a la administración de Sumial®, hay que administrar **la bomba de somatostatina,** em-

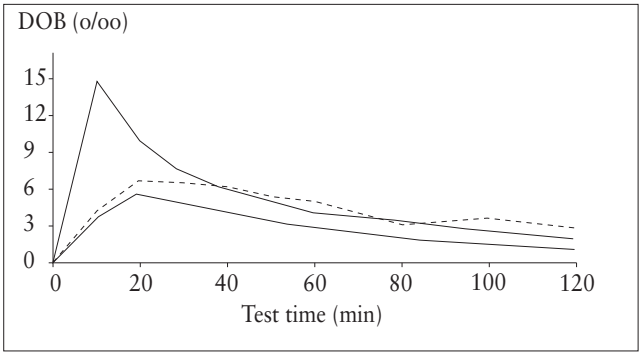


FIGURA 1. Curva en niño sano, con un desvío del inicio máximo de la metabolización de 10', con curva, en punteado, dentro de los límites normales, trazado en línea contínua.

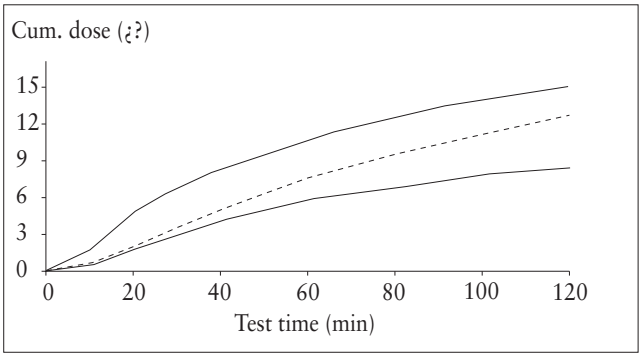


FIGURA 2. Porcentaje acumulado metabolizado de Metacetina C13, durante el tiempo de realización de la prueba en sujeto sano, con ecografía hepática normal. A los 120' de iniciada la prueba y de la administración de la metacetina C13 los valores (curva punteada) están dentro de los valores normales, entre el 36% y el 16%, lo que indica un hígado normal, no afectado por ningún proceso patológico.

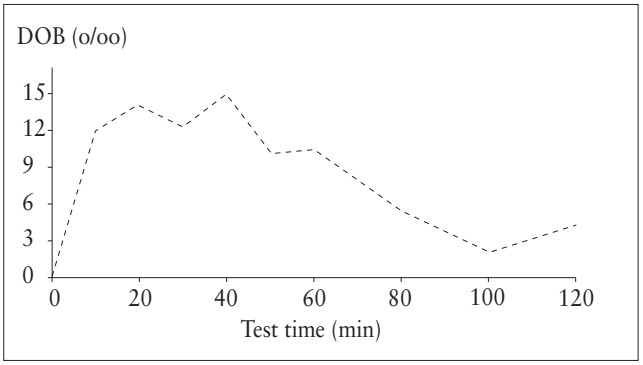


FIGURA 3. Paciente obesa, con ecografía normal. El pico máximo de metabolización de la metacetina tiene lugar a los 40' de haber administrado la metacetina C13; y no a los 10' (*peak shift de* 30') que sería el tiempo normal.

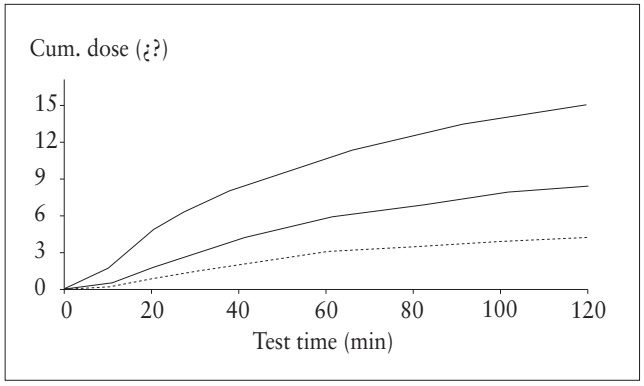


FIGURA 4. Porcentaje acumulado metabolizado de metacetina C13, durante el tiempo de realización de la prueba en pacien te obesa, con ecografía hepática normal. A los 120' de iniciada la prueba y de la administración de la Metacetina C13 los valores (curva punteada) están muy por debajo del 16%, mínimo normal, lo que indica una afectación importante del hígado, con escasa cantidad de parénquima sano.

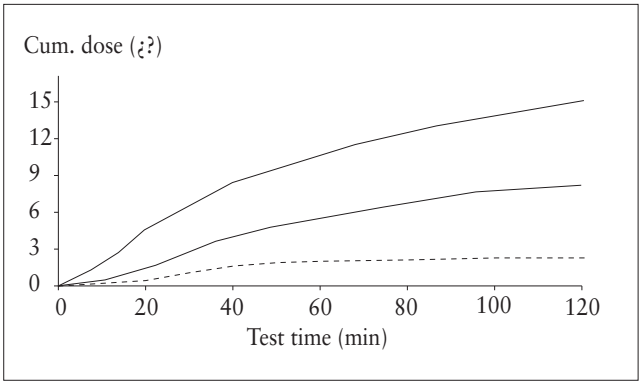


FIGURA 6. Porcentaje acumulado metabolizado de metacetina C13, durante el tiempo de realización de la prueba en pacien te no obesa afecta de Fibrosis Quística, con ecografía hepática normal. A los 120' de iniciada la prueba y de la administración de la Metacetina C13 los valores (curva punteada) están muy por debajo del 16%, mínimo normal, lo que indica una afectación importante del hígado, con escasa cantidad de parénquima sano..

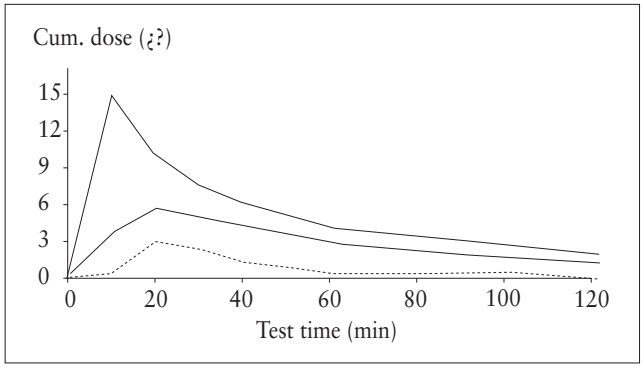


FIGURA 5. Paciente afecta de fibrosis quística, no obesa, con ecografía normal. El pico máximo de metabolización de la metacetina tiene lugar a los 20' de haber administrado la metacetina C13; y no a los 10' (*peak shift* de 10') que sería el tiempo normal.

pezando por un bolus rápido de 3,5 µg/kg en 20' seguido de una administración lenta de 3,5 µg/kg a pasar en una hora; controlar bien las posibles hiper e hipoglicemias, en enfermos que pueden estar iniciando también una diabetes.

Otra posibilidad terapéutica en caso de sangrado por hipertensión portal sería la de administrar **Sandostatin** por vía subcutánea a la dosis de 1 a 4 µg por kilo y día, en solución en la que 1 ml equivale a 50 µg.

También puede ser útil la aplicación del **balón de Sengstaken** por manos expertas.

Terapia génica

La FQ es una enfermedad monogénica[24] que se manifiesta típicamente por bronquiectasias progresivas, disfunción pancreática exocrina e infecciones pulmonares y de los senos nasales recurrentes. Aunque el gen responsable para la FQ es el CFTR descrito en 1989, hay una clara evidencia de que genes modificadores y factores ambientales juegan un papel substancial en la gravedad de las distintas evoluciones. Se han propuesto muchos genes como potenciales modificadores, pero pocos han pasado la prueba o test de la replicación. Los hallazgos que han brindado los test de replicación, han puesto de manifiesto que los genes que afectan la inflamación e infección juegan un papel clave en la modificación de la gravedad de la afectación pulmonar. Interacciones entre el genotipo CFTR, genes modificadores y factores ambientales pueden influenciar la evolución pulmonar y hepática.

Los primeros ensayos clínicos de terapia génica[25,26] se concentraron en la transferencia del gen al epitelio pulmonar usando como vectores liposomas o adenovirus modificados. En el caso de la enfermedad hepática se deberá hacer la transferencia génica a las células afectadas y que son las responsables de la disfunción del órgano, como la proteína CFTR se expresa habitualmente en la membrana apical de las células del epitelio secretor o epitelio biliar intrahepático estas células serán el objetivo de la transferencia no el hepatocito; como vectores en ratas, se han utilizado el adenovirus recombinante; la inyección retrógrada del vector en el colédoco dio lugar a la expresión en casi todas las células epiteliales; en otros trabajos se utilizó como vector el adenovirus Ad2/CFTR2, observándose que, durante 31 días se producía una salida de Cl inducida por el AMP c, aunque el número de células que respondían disminuían con el tiempo[27].

El uso de estos vectores virales, como el virus asociado al adenovirus (AAV) no pueden ser efectivos en todos los órganos; así, la entrega al pulmón de este vector puede estar bloqueada en dos puntos importantes; uno es el que hace referencia a que los receptores que el virus necesita para pene-

trar en la célula no se expresa en la superficie de las células encaradas al interior de la vía aérea[28] donde el virus se administra y donde el gen de la FQ se debe expresar; segundo punto obscuro: si el virus penetra en la célula, no penetra en el núcleo de una manera eficiente y no puede entregar el gen, por lo que no puede expresarse. Afortunadamente para nosotros el vector viral asociado al adenovirus (AAV) sí que sería capaz de transferir genes a otras áreas, como el músculo, el tejido vascular, cerebro e hígado. Como vemos aún queda un cierto recorrido a realizar con esta terapia.

Trasplante de hígado

El primer trasplante de hígado un enfermo afecto de FQ se realizó en Valencia, Hospital de la Fe en 2002, desde entonces otras unidades de hepatología han seguido este ejemplo; la indicación varía según los diversos protocolos de cada unidad, pero en definitiva las causas de trasplante suelen ser una hipertensión portal intratable que amenaza el status hemodinámico del paciente y una insuficiencia hepática que no permite un aporte y metabolización adecuada de proteínas. En la Unidad del Vall de Hebron de Barcelona se han realizado 4 trasplantes de hígado en estos enfermos con éxito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lloyd-Still JD. Cystic Fibrosis. From "Textbook of Gastroenterology and Nutrition", 2nd edition. Raven Press Ltd, NY, 1989: 831-76.
2. Gray MA, Winpenny JP Verdon B et als. Chloride channels and cystic fibrosis of the pancreas. Biosci Rep, 1995, 15(6): 531-41.
3. Guy-Crotte O, Carrere J, Figarella C. Exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1996, 8(8): 755-9.
4. Chan HC, Cheung WI, Leung PY et als. Purinergic regulation of anion secretion by Cystic Fibrosis pancreatic duct cells. Am J Physiol; 1996, 271 (2 Pt 1): C469-77.
5. Chan HC, Law SH, Leung PS et als. Angiotensin II receptor type I-regulated anion secretion in cystic fibrosis pancreatic duct cells. J Membr Biol 1997; 156(3): 241-9.
6. Casaco A. Is bronchial asthma a pancreatic disease? Med Hypotheses 1995; 44(6): 516: 18.
7. From Cochrane Review Abstracts, Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis ‐ related liver disease. K.Cheng, Posted 07/01/2007.
8. Anderson D. Cystic fibrosis of the páncreas and its relation to celiac disease. Am J Dis Child 1938; 56: 344-99.
9. Farber S.: Pancreatic function and disease in early life. Arch Pathol 1944; 37: 238-50.
10. Cheng S. Defective intracellular transport and processiing of CFTR is the molecular basis of most cystic fibrosis. Cell, 1991; 64: 681-91.
11. Laurie Barclay, Penny Murata, Spider Nevi May Not Be Good Markers of Liver Disease in Children. Arch Dis Child. 2006; 91: 604-5.
12. Ling SC, Wilkinson JD, Hollman AS, McColl J, Evans TJ, Paton JY. The Evolution of Liver Disease in Cystic Fibrosis. Arch Dis Child 1999; 81(2): 129-32.
13. S. Tabernero da Veiga, Y. González Lama, R. Lama More*, M. C. Martínez Carrasco, M. C. Antelo Landeria y P. Jara Vega. Hepatopatía crónica asociada a fibrosis quística: gasto energético en reposo, factores de riesgo y repercusión en la evolución de la enfermedad.Nutr. Hosp. 2004; XIX(1); 19-27.
14. Shapira R, Hadzic N, Francavilla R, Koukulis G, Price JF, Mieli-Vergani G. Retrospective Review of Cystic Fibrosis Presenting as Infantile Liver Disease. Arch Dis Child 1999; 81(2): 125-8.
15. Roy CC. Hepatobiliary disease in Cystic Fibrosis: a survey of current issues and concepts. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1982; 1: 469-78.
16. Sarles J, Dagorn JC. Cystic fibrosis neonatal biology. Pathol Biol, 2006; 54(5): 263-5.
17. Gaskin KJ Liver disease and common bile duct stenosis in cystic fibrosis. N Engl J Med 1988; 318: 340-6.
18. Rodés J. Benhamon JP. Afetación hepática en la Fibrosis Quística. En: Tratado de Hepatología Clínica, 2ª ed. Tomo II; Ed. Masson. 2002: 1593-97.
19. Richard C Semelka; Diego R Martin; N Cem Balci. Review-Magnetic Resonance Imaging of the Liver: How I Do It. Posted 04/28/2006.
20. Oliveira, Ana Cláudia; Reber, Marialice; Lanzoni, Valéria; Ferraz, Maria Lúcia; Parise, Edison Roberto. Teste respiratorio da 13C-metacetina na doença hepática crónica pelo virus C. Arq Gastroenterol, 43(1): 41-44. 2006.
21. The Biochemical Functions of Essential Macro and Micronutrients. Module II. Micronutrients CME, Author: Patricia L.B. Lockyear, PsyD, Release Date: September 8, 2004.
22. Sokol RJ, Durie PRecommendations for management of liver and biliary tract diseases in Cystic Fibrosis. J Pediatr Gastoenterol Nutr, 1999; 28(Suppl 1); 53.
23. Cheng K, Cochrane Review Abstracts, Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis ‐ related liver disease, Posted 07/01/2007.
23. Rashid M, Durie P, Andrew M, Kalnins D, Shin J, Corey M, Tullis E, Pencharz, PB. Prevalence of Vitamin K Deficiency in Cystic Fibrosis. Am J Clin Nutr 1999; 70(3): 378-382.
24. Joseph M Collaco; Garry R Cutting. From Current Opinion in Pulmonary Medicine, Update on Gene Modifiers in Cystic Fibrosis, Posted 12/19/2008.
25. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science 1989; 245: 1066-73.
26. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 1989; 245: 1073-80.
27. Tormo R, Infante D, Gusinyé M. En: Manifestaciones extrapulmonares de la fibrosis quística. Capítulo 39, Ed ERGON, Editores N Cobos, E. González Pérwz- Yarza, 2003: 705-16.
28. Jeffrey S. Bartlett, PhD Curr Opin Pulm Med. Barriers to Using AAV Vectors in Gene Therapy for Cystic Fibrosis Identified, 2008; 14(6): 559-66. ©2008 Lippincott Williams & Wilkins.

Medio ambiente materno-infantil y salud

O. Vall Combelles, Ó. García-Algar

Servicio de Pediatría. Hospital del Mar-IMIM. Barcelona

En el año 1973, me despedí del Prof. Ángel Ballabriga al acabar mi residencia en el Hospital Infantil del Valle de Hebrón de Barcelona. Sin embargo, me comunicó que no me podía marchar porque había sido promocionado a adjunto con otros compañeros. Dos años más tarde volví a despedirme de él, al conseguir una beca para estudiar dos años en Londres. En aquella conversación fue la primera vez que escuché la importancia del medio entorno en la infancia. Hoy, aquellas palabras, parecen haber sido una premonición.

RESUMEN

Se estudió la influencia de la exposición prenatal y postnatal al tabaco y la prevalencia de síntomas respiratorios y de asma que se presentaban durante los 4 primeros años de vida. Para ello se reclutaron antes del parto 1.611 madres del proyecto AMICS (Asthma Multicentre Infant Cohort Study), en Ashford (Reino Unido) y Barcelona y Menorca (España). Se recogió un cuestionario anual de síntomas respiratorios y el hábito tabáquico. La variable final de estudio fue haber presentado sibilancias nunca, de forma precoz (hasta el 2º año), de forma persistente (en todo el período de estudio), y de forma tardía (a partir del tercer año). Se determinó el biomarcador de exposición al humo del tabaco (cotinina) en sangre de cordón, orina materna y neonatal, y orina a los 4 años.

Palabras clave: Tabaquismo, Medio ambiente materno-fetal; Asma.

RESUMEN

The influence of prenatal and postnatal exposure to tobacco and prevalence of respiratory symptoms and asthma that occur during the first 4 years of life has been studied. To do so, 1611 mothers were enrolled in the AMICS project (Asthma Multicentre Infant Cohort Study), in the Ashford (United Kingdom) and Barcelona and Menorca (Spain) project prior to delivery. A yearly questionnaire was collected on respiratory symptoms and smoking habit. The final study variable, those of never having had high pitched wheezes, of having them early (up to 2nd year), persistently (in the entire study period) and late (after the third year). The biomarker of exposure to tobacco smoke (cotinine) in the cord blood, maternal and neonatal urine and urine at 4 years was measured.

Key words: Smoking habit; Maternal-fetal environment; Asthma.

Correspondencia: Servicio de Pediatría. Hospital del Mar-IMIM. Barcelona
Recibido: Abril 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(3):267-271

INTRODUCCIÓN

Empezar a construir un saber común sobre el medio que nos rodea e identificar su relación con el organismo humano, aconseja partir de unos conocimientos básicos.

En 1850, John Snow descubrió en Londres que el cólera se transmitía por las aguas contaminadas. En 1861, el príncipe Alberto, esposo de la Reina Victoria, murió de fiebre tifoidea después de beber aguas contaminadas. El mal estado de los ríos y las fuentes de aquella época, hicieron que el Parlamento decidiese mejorar la calidad del entorno. El Acta sobre la polución de los ríos de 1876, fue una de las primeras ocasiones en las que se nombró una Real Comisión para tratar temas sobre mejoras del entorno.

Este es uno de los primeros estudios que dio lugar al nacimiento de la epidemiología, mediante la observación de cómo el ambiente, en sentido amplio, afecta a la salud. Sin embargo, es tan amplio el concepto de ambiente que tratar de limitarlo en parcelas aumenta la especificidad de los estudios y puede facilitar su posterior aplicabilidad.

Fruto de ello es la etapa de embrión y feto en el útero materno, el primer "ecosistema" del ser humano, de cuyo tránsito, el neonato, pueda beneficiarse o por el contrario padecer secuelas secundarias por su contacto con diferen-

tes sustancias químicas o tóxicas a través de la relación que establece con la madre y su propio medio ambiente durante el embarazo.

¿AMBIENTE O ENTORNO?

Resulta complicado intentar delimitar dos términos que se usan indistintamente al tener significado parecido. Ambiente, se ha utilizado más para referirse a las características de la atmósfera. Mientras que, entorno definiría aquella situación o situaciones que están "alrededor de", en este caso de la salud. Por ello, de una forma mucho más holística, deberíamos referirnos al entorno y al estudio de los factores que lo condicionan y que tienen repercusión en la salud. El entorno y sus diferentes factores relacionados, en concreto, con la salud son, a título de ejemplo: el hogar, la escuela, la calle, la ciudad, la matriz, el aire, la alimentación, el agua, los tóxicos en todos ellos, las infecciones, el medio sanitario, el clima, el medio socioeconómico, el medio cultural, las condiciones de vida de los padres, los hábitos de crianza de los hijos, los condicionantes de salud, de género y la inmigración. Desde este punto de vista, enfermedades como el asma, los trastornos del desarrollo, las malformaciones, el cáncer, las intoxicaciones, las enfermedades crónicas del adulto y prácticamente todos los problemas de salud tienen varios componentes, los llamados determinantes de salud, que componen el entorno de la salud.

RESULTADOS RELACIONADOS CON LA EXPOSICIÓN AMBIENTAL A CONTAMINANTES

Exposición pasiva al humo de tabaco

En estudios recientes se ha demostrado la relación entre el consumo de tabaco por los padres y la aparición de síntomas respiratorios relacionados, especialmente en los niños más pequeños[1-8].

Uno de nuestros objetivos fue estudiar la influencia de la exposición prenatal y postnatal al tabaco y la prevalencia de síntomas respiratorios y de asma que se presentaban durante los 4 primeros años de vida. Para ello se reclutaron antes del parto 1.611 madres del proyecto AMICS (*Asthma Multicentre Infant Cohort Study*), en Ashford (Reino Unido) y Barcelona y Menorca (España). Se recogió un cuestionario anual de síntomas respiratorios y el hábito tabáquico. La variable final de estudio fue haber presentado sibilancias nunca, de forma precoz (hasta el 2º año), de forma persistente (en todo el período de estudio), y de forma tardía (a partir del tercer año). Se determinó el biomarcador de exposición al humo del tabaco (cotinina) en sangre de cordón, orina materna y neonatal, y orina a los 4 años.

La exposición postnatal al tabaco se asoció con sibilancias tardías y con un mayor riesgo de diagnóstico de asma a los 4 años, aunque este último riesgo no llegó a ser estadísticamente significativo. Sin embargo, la exposición prenatal al tabaco se asoció con más riesgo de infecciones respiratorias de vías bajas en el primer año y también con mayor riesgo de presentar asma precoz, sin llegar a ser estadísticamente significativo.

En conclusión, los resultados confirman claramente que existen dos patrones de efectos del tabaco según el momento de la exposición: la exposición prenatal se asocia con infecciones de vías bajas y la postnatal se asocia con sibilancias.

Exposición al dióxido de nitrógeno

El dióxido de nitrógeno (NO_2) es el mayor contaminante en áreas urbanas. Los niveles de fuera de casa provienen principalmente de las emisiones industriales y de los gases de escape de los vehículos, pero los niveles que se hallan dentro de los hogares reflejan el tipo de las fuentes de combustión. Diferentes autores han descrito que el NO_2 tiene efectos perjudiciales en los síntomas respiratorios de las personas asmáticas. Por otro lado, estudios experimentales han sugerido que, el NO_2 puede aumentar el efecto de patógenos respiratorios porque reducirian la eficacia de los mecanismos pulmonares de defensa o estimularía la activacón de células proinflamatorias.

El proyecto AMICS examinó las concentraciones de dióxido de nitrógeno (NO_2) dentro de los hogares[9] (*indoor)* en Ashford y Kent (RU), Menorca y Barcelona (España) y la contribución de sus fuentes de origen *indoor* más importantes (por ejemplo, combustión de aparatos de gas y consumo de tabaco). Los hogares examinados (n = 1.421) y el NO_2 *indoor* fue determinado empleando filtros pasivos colocados en la sala de estar de los hogares entre 7 y 15 días. El valor promedio de NO_2 en Ashford fue: 5,79; en Menorca: 6,06 y en Barcelona: 23,87 ppb.

El análisis de regresión múltiple demostró que las principales fuentes generadoras de NO_2 *indoor* en las tres cohortes eran el tipo de calefacción y el tipo de cocina empleados en el hogar (la estufa de gas butano aumentaba las concentraciones de NO_2 un promedio de 1,27 veces y la cocina de gas 2,13 veces más que la cocina eléctrica), el consumo de tabaco por los padres (en los hogares con padres fumadores las concentraciones de NO_2 era 1,25 más elevados que en los hogares de padres no fumadores) y la estación del año en que se hacía la determinación (las estaciones de otoño e invierno fueron las de mayor concentración de NO_2 en los hogares si se compara con el verano). En un estudio anterior[10] se demostró que, en Barcelona a más horas de ventilación del hogar se correspondía con mayores niveles de NO_2, demostrando, así, la contribución del NO_2 del exterior de los hogares.

En estas cohortes se hizo también un seguimiento de las infecciones respiratorias registradas en el primer año de edad de los niños/as participantes[11]. La frecuencia y tipo de infecciones respiratorias fueron obtenidas a través de entre-

vista que se realizó a las madres. Sin embargo, no se halló esta relación entre NO_2 *indoor* e infecciones respiratorias en las 3 cohortes estudiadas. Estos resultados coinciden, también con los de otros autores, que destacan que la exposición habitual a estas bajas concentraciones no tendrían los efectos hallados en los estudios experimentales.

RESULTADOS RELACIONADOS CON LA EXPOSICIÓN TRANSPLACENTARIA A SUSTANCIAS TÓXICAS

El consumo de sustancias tóxicas se estudia, generalmente, dentro del apartado de estilos de vida. Por estilo de vida entendemos la forma de vivir de cada mujer embarazada, elegida voluntaria o involuntariamente. Sin embargo, para el recién nacido no se puede considerar como un estilo de vida, al ser pasiva su exposición. Por otra parte, existe una tendencia a que un número cada vez mayor de recién nacidos estén expuestos prenatalmente a diversas sustancias tóxicas (fármacos y sustancias de abuso), sobre todo el tabaco.

En España, según datos del Plan Nacional sobre Drogas (2005), obtenidos mediante encuesta domiciliaria a la población española entre 15 y 64 años, el 35,1% de los encuestados consumían diariamente tabaco y el 15,3% alcohol. Un 6,5% de la población encuestada admitía haber consumido cannabis en los últimos 30 días, cocaína el 1,4% y anfetaminas el 0,6%. En la última década se ha observado un considerable aumento de usuarios de drogas, especialmente entre mujeres en edad fértil.

Los efectos de la exposición prenatal a drogas producidos en el feto y en el recién nacido son variados, y dependen, fundamentalmente, del momento de la exposición y de su intensidad. Es muy difícil estimar todas las consecuencias sobre el feto del consumo de la droga por las mujeres embarazadas, puesto que se conoce poco sobre el mecanismo de acción de la droga sobre el feto y porque muchas de estas madres consumen más de una. Por ello, son necesarias herramientas lo suficientemente sensibles y específicas para detectar la droga consumida durante el embarazo y asegurar una correcta actuación médica en la madre y en el recién nacido.

Durante el embarazo es difícil obtener una información exacta sobre el consumo de fármacos, tabaco y otras drogas de abuso mediante cuestionarios. En el caso de las drogas de abuso más comunes solo se obtiene una sensibilidad inferior al 70% con un elevado porcentaje de falsos negativos.

Con el único fin de conocer con exactitud la magnitud del problema, se han utilizado diversas técnicas. La detección de estas sustancias en matrices biológicas habituales,[12] como la orina materna, la orina fetal y la sangre del cordón umbilical, permite una correcta individualización de la exposición activa o pasiva materna y fetal a los agentes xenobióticos durante los días inmediatamente anteriores a la obtención de estas matrices. Pero para detectar una exposición crónica durante toda la gestación, son necesarias muestras de orina materna obtenidas durante todo el embarazo para verificar adecuadamente el consumo, mientras que la orina fetal y la sangre del cordón umbilical proporcionan solo información de los días previos al parto, ya que solo se puede obtener una única muestra. Es por ello, que en los últimos años, se han validado diferentes matrices biológicas para valorar adecuadamente esta exposición crónica. Sería el caso del cabello materno y del cabello fetal[13], que se forma a partir de la semana 16 del embarazo y solo permite estudiar de forma adecuada el tercer trimestre del embarazo. El meconio, que se forma a partir del final del primer trimestre de vida fetal y se acumula en el intestino fetal durante toda la gestación (excepto en caso de anoxia grave intrauterina) aportaría información de un período más amplio[14].

Exposición del recién nacido al humo de tabaco durante el embarazo

En la cohorte de Barcelona del proyecto AMICS se evaluó cuál era la exposición al humo de tabaco de los 429 recién nacidos incluidos en el estudio, mediante la determinación de la cotinina presente en la sangre de cordón y en la orina del recién nacido[15,16].

Un 34% de las madres fumaron durante todo el embarazo, un 32% declaró estar expuesta al humo de tabaco, aunque ella no era fumadora y un 34% de las madres decían no ser fumadoras y no estar expuestas. Estas altas cifras de hábito tabáquico en la población femenina joven (nuestras madres tienen una media de edad de 28,7 años, con un rango entre 15 y 45), se corresponden con las de otros estudios en población general de nuestro entorno.

Los niveles de cotinina en la orina del recién nacido permiten diferenciar los recién nacidos de madres fumadoras de los de madres no fumadoras no expuestas, pero no diferencian entre los recién nacidos de madres no fumadoras expuestas.

Sin embargo, los niveles de cotinina en sangre de cordón entre los recién nacidos de madres fumadoras (59,33 ng/ml) fue 30 veces mayor que el de madres no fumadoras (2,76 ng/ml) y, además, 50 veces mayor que el de madres no fumadoras y no expuestas (1,72 ng/ml) al humo de tabaco en su entorno familiar/laboral, diferencias todas ellas estadísticamente significativas. Por lo tanto, este biomarcador no solo es capaz de detectar mayor concentración de cotinina a mayor exposición, sino que, además, permite diferenciar los recién nacidos de madres fumadoras de las no fumadoras, y los recién nacidos de madres no fumadoras expuestas de las no expuestas. Una segunda característica de nuestra población, y que la determinación de cotinina en sangre

de cordón permitió poner de manifiesto, es que los padres, a diferencia de la mayoría de países europeos, en general no toman ninguna medida de protección frente a los niños en el momento de fumar. Este dato se observó al mirar que el porcentaje de madres que se consideraban no expuestas al humo de tabaco (17,2%) era muy inferior al que el biomarcador detectaba (75,4%)[17].

Aplicabilidad de los resultados hallados

- Guía para padres fumadores. El Servicio de Pediatría del Hospital del Mar de Barcelona, en colaboración con el *Istituto Superiore di Sanitá de Roma*, hay editado una guía para padres fumadores de niños asmáticos, en la que se les explica cómo pueden dejar de fumar y qué elementos terapéuticos existen (consejo médico, tratamiento de la dependencia con terapia sustitutiva con nicotina y tratamiento de la abstinencia), dónde deben dirigirse y, en el caso que no sean capaces de abandonar el hábito y mientras lo consiguen, se les dan consejos sobre cómo evitar la exposición de sus hijos al humo del tabaco, aclarando, sobre todo, creencias erróneas en este sentido.
- Guía clínica para profesionales sanitarios. Esta guía tiene como objetivo el de favorecer el abandono del consumo de tabaco durante el embarazo. En ella se proporciona a los profesionales sanitarios una herramienta válida para intervenir y combatir la dependencia del tabaco en las mujeres, especialmente durante la gestación, llevando a cabo actuaciones breves durante las visitas rutinarias de control del embarazo. Se incluyen, además, recomendaciones específicas sobre la terapia farmacológica para dejar de fumar y el tratamiento sustitutivo aplicable en el embarazo.

Exposición del recién nacido al alcohol durante el embarazo

Los efectos adversos del alcohol en el embarazo han sido ampliamente descritos. Hasta la actualidad, la mayor parte de la investigación sobre el trastorno del espectro alcohólico fetal procede de Norteamérica. A pesar del consumo abundante de alcohol en Europa, el consumo materno ha sido, en gran parte, ignorado.

El Servicio de Pediatría del Hospital del Mar (Barcelona, España) diseñó el "Proyecto Meconio", con el fin registrar a través de entrevista la prevalencia del uso de sustancias por parte de las mujeres embarazadas, establecer la prevalencia de la exposición fetal crónica a xenobióticos (drogas de abuso, incluyendo tabaco y alcohol) a través de su medición en el meconio, y comparar estos datos. Este trabajo es el primero en cuantificar la prevalencia de consumo de alcohol en una muestra de mujeres embarazadas en una ciudad mediterránea[18].

Se estudiaron 353 parejas madre-hijo seleccionadas aleatoriamente. Se recogieron datos sociodemográficos, del embarazo y perinatales. Se cuantificaron siete etilésteres de ácidos grasos (FAEE): palmítico, palmitoleico, esteárico, oleico, linoleico, linolénico, araquidónico, en meconio como biomarcadores de la ingesta crónica de alcohol por parte de la madre durante el embarazo y de exposición fetal.

Solo el 5% de mujeres embarazadas declararon a través de la entrevista consumir alcohol durante la gestación. Sin embargo, el 44% de las muestras de meconio contenían una cantidad total por encima de 2 nmol/g de meconio, el valor de corte aceptado internacionalmente para diferenciar el consumo materno importante de alcohol durante el embarazo del consumo ocasional o no consumo. Los etilésteres de ácidos grasos palmítico y linoleico predijeron el 95,5% de los recién nacidos expuestos. Aunque la población estudiada presentaba un elevado porcentaje de inmigrantes, no se encontraron diferencias sociodemográficas, en los datos maternos o perinatales entre los recién nacidos expuestos y no expuestos.

El análisis de meconio permitió descubrir un consumo de alcohol no declarado mediante cuestionario y la exposición encontrada es extremadamente elevada en comparación con otros estudios. En este contexto, el diagnóstico postnatal precoz de la exposición al alcohol materno mediante el estudio del meconio podría ser un factor pronóstico del trastorno del espectro alcohólico fetal.

Exposición del recién nacido a opiáceos y cocaína durante el embarazo

El "Proyecto Meconio" pretendió estimar la prevalencia de consumo de drogas por mujeres embarazadas y el efecto de la exposición a drogas de abuso durante el embarazo sobre el feto y el recién nacido. Entre octubre de 2002 y febrero de 2004, 1.151 (79%) parejas madre-recién nacido entre 1.439 en el Hospital del Mar, Barcelona, cumplieron los criterios de elegibilidad y estuvieron de acuerdo en participar en el estudio. Los resultados[19,20] de 1.209 muestras de meconio analizadas demostró una positividad global (para todas las drogas de abuso) del 10,9%. La entrevista estructurada detectó el 0,3, 1,2 y 1,5% de las madres consumidoras de opiáceos, cocaína y ambas drogas, y solo una de las madres declaró consumo de éxtasis. El análisis del meconio demostró que, la prevalencia de exposición fetal a opiáceos, cocaína y cannabis era del 4,7, 2,6 y 5,3%, respectivamente, y confirmó el caso de consumo de éxtasis. La procedencia de los padres no se asoció con el consumo de drogas, ni tampoco la clase social. Las madres consumidoras de drogas mostraron un número mayor de embarazos previos y de abortos ($p < 0,05$), cuando se compararon con las madres no consumidoras (prueba en meconio negativa), debido probablemente a la falta de planificación familiar. El consumo de opiáceos y cocaína durante el embarazo se asoció con consumo activo de tabaco, un mayor número de cigarrillos y con-

sumo de cannabis. El estado de la exposición y la conducta de consumo materna se correlacionó con un peso al nacer significativamente más bajo en los recién nacidos de las madres consumidoras solo a cocaína, y a opiáceos y a cocaína simultáneamente.

Exposición del recién nacido a cannabis durante el embarazo

El cannabis es la droga ilegal más comúnmente utilizada, bien sola o en el contexto de politoxicomanías, puesto que un 97% de los consumidores de cannabis son consumidores de alcohol, un 70% ha consumido alguna vez tabaco, un 17% éxtasis y un 21% cocaína.

Los efectos de la exposición prenatal al cannabis producidos en el feto y en el recién nacido son variados, y dependen fundamentalmente del momento de la exposición. Es muy difícil estimar todas las consecuencias del consumo de la droga por las mujeres embarazadas sobre el feto, puesto que se conoce poco sobre el mecanismo de acción de la droga sobre el feto y porque, generalmente, el consumo de cannabis se asocia al consumo de tabaco (lo cual puede explicar el bajo peso al nacer observado en estos recién nacidos).

Del "Proyecto Meconio" se analizaron 974 muestras y se detectaron metabolitos del cannabis en 52 (5,3%), que contrasta con el 3% declarado por cuestionario[20]. No se encontró ninguna correlación con las variables sociodemográficas. Se demostró una asociación con el menor peso al nacer, que parece estar explicada, en gran parte, por el consumo concurrente de tabaco y cannabis. Estos resultados confirman la necesidad de implementar intervenciones preventivas para disminuir la exposición prenatal al cannabis y el seguimiento clínico de los recién nacidos expuestos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cook DG, Strachan DP, Carey MI. Parental smoking and spirometric indices in children. Thorax 1998; 53: 884-93.
2. Cullinan P, Taylor AJ. Asthma in children: environmental factors. Br Med J 1994; 308: 1585-86.
3. Ehrlich R, Kattan M, Godbola J et al. Childhood asthma and passive smoking. Urinary cotinine as biomarker of exposure. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 594-9.
4. Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. Am Rev Resp Dis 1992; 145: 1129-35.
5. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 1995; 332: 133-8.
6. Nafstad P, Kongerud J, Botten G, Hagen JA, Jaakkola JJK. The role of passive smoking in the development of bronchial obstruction during the first 2 years of life. Epidemiology 1997; 8: 293-7.
7. Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. Thorax 1997; 52: 905-14.
8. Puig C, Sunyer J, Garcia-Algar O et al. Incidence and risk factors of lower respiratory tract illnesses during infancy in a Mediterranean birth cohort. Acta Paediatr 2008; 97: 1406-11.
9. García-Algar O, Pichini S, Basagaña X et al. Concentrations and derterminants of NO2 in homes of Ashford, UK and Barcleona and Menorca, Sapin. Indoor Air 2004; 14: 298-304.
10. García-Algar O, Zapater M, Basagaña X et al. Sources and concentrations of indoor nitrogen dioxide in Barcelona, Spain. J Air Waste Manag Assoc 2003; 53: 1312-7.
11. Sunyer J, Puig C, Torrent M et al. Nitrogen dioxide is not associated with respiratory infection during the first year of life. Int J Epidemiol 2004; 33: 116-20.
12. Pichini S, Altieri I, Zuccaro P, Pacifici R. Drugs monitoring in non-conventional biological fluids and matrices. Clin Pharmacokinet 1996; 130: 211-28.
13. Pichini S, García O, Muñoz L et al. Assessment of chronic exposure to cigarrette smoke during pregnancy by segmental analysis of neonatal hair nicotine. J Expo Anal Environ Epidemiol 2003; 13: 144-51.
14. Pichini S, Altieri I, Zuccaro P, Pacifici R. Meconium as a matrix. Clin Pharmacokinet 1996; 131: 81.
15. Pichini S, Basagaña X, Pacifici R et al. Cord serum cotinine as a biomarker of foetal exposure to smoking at the end of pregnancy. Environ Health Perspect 2000; 108: 1079-1083.
16. Puig C, Garcia-Algar O, Monleon T et al. A longitudinal study of environmental tobacco smoke exposure in children: parental self reports versus age dependent biomarkers. BMC Public Health 2008; 8: 47.
17. Pichini S, Pacifici R, Puig C, García-Algar O, Vall O, Sunyer J. Fetal Exposure To Tobacco Smoke Is Common. J Epidemiol Community Health 2001; 55: 936.
18. García-Algar O, Kulaga V, Gareri J et al. Alarming prevalence of fetal alcohol exposure in a Mediterranean city. Ther Drug Monit 2008; 30: 249-54.
19. Pichini S, Puig C, Zuccaro P et al. Assessment of exposure to opiates and cocaine during pregnancy in a Mediterranean city: Preliminary results of the "Meconium Project". Forensic Sci Int 2005; 153: 59-65.
20. García-Algar O, Vall O, Puig C et al. Exposición prenatal a drogas de abuso empelando el análisis del meconio en una población de bajo nivel socioeconómico de Barcelona. An Pediatr (Barc) 2009; 70: 145-52.
21. García-Algar O, Vall O, Alameda F et al. Prenatal exposure to arecoline (areca nut alkaloid) and birth outcomes. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; 90: 276-7.

Los anticuerpos antitransglutaminasa. Una herramienta en el seguimiento de los pacientes celiacos

J.C. Vitoria, J.R. Bilbao, L. Castaño, I. Irastorza

Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco/EHU. Bilbao

"A Don Ángel lo conocíamos todos los residentes de los años 70 del pasado siglo. Era una figura muy relevante en la pediatría española. En mi caso tuve el gusto de conocerle con motivo de la organización de la III Reunión Anual de la Sección de Gastroenterología y Nutrición de la AEP en Bilbao en el año1978 a la cual acudió. Compartí comidas con él y el Dr. Juan Rodríguez Soriano, otra de las grandes figuras de nuestra pediatría. Escuchar su conversación y comentarios fue de lo más instructivo. Posteriormente, nos veíamos todos los años con motivo de los congresos de la ESPGHAN, así como en otras reuniones y en los últimos años en Laussane-Suiza en los diversos Nestlé Infant Nutrition Workshop dirigidos por él y a los que acudí puntualmente a su llamada. Su memoria no podrá borrase de la mente de los pediatras de mi generación."

RESUMEN

Durante los últimos años los anticuerpos anti-tTG (ActTG) se han mostrado como los más sensibles y específicos para el diagnóstico de la enfermedad celiaca (EC). No obstante, se conoce poco sobre la evolución de estos anticuerpos durante la dieta sin gluten (DSG). El objetivo de este estudio es investigar la evolución de los ActTG de clase IgA e IgG en pacientes EC sometidos a dieta sin gluten. Hemos estudiado los ActTG de 93 pacientes con EC al diagnóstico y después de 1, 2, 4, 6, 18, 24 meses de DSG. Los ActTG se han medido mediante radioinmunoensayo. Los ActTG comenzaron a descender muy rápido tras el comienzo de la DSG. No hubo diferencias significativas entre los de clase IgA e IgG. Después de 6 meses de DSG el 49 y 63% de los pacientes tenían, respectivamente unos ActTG IgA e IgG negativos. Los pacientes que permanecían con los ActTG positivos a los 6 meses, eran los que presentaban títulos más elevados al diagnóstico. Los niños diagnosticados antes de los 2 años presentaban títulos más bajos, mientras que los pacientes que eran HLA-DRB1*07 tenían los títulos más elevados, sobre todo los de clase IgA. En conclusión, no encontramos diferencias en el valor de los ActTG de clase IgA e IgG durante la DSG. Entre los 3 y 6 meses de dieta, al menos, la mitad de los pacientes tenían negativos los ActTG. En nuestra experiencia pueden ser útiles en la valoración de la adhesión a la DSG, al menos, en los dos primeros años de seguimiento.

Palabras clave: Anticuerpos antitransglutaminasa; Celiaquía; Malnutrición.

ABSTRACT

During recent years, anti-Tg antibodies (ActTG) have been shown to be the most sensitive and specific for the diagnosis of celiac disease (CD). However, little is known on the evolution of these antibodies during gluten free diet (GFD). This study has aimed to investigate the evolution of class IgA and IgG ActTC in CD patients with gluten free diet. We have studied the ActTG of 93 patients with CD when diagnosed and after 1, 2, 4, 6, 18, 24 months of GFD. The ActTG were measured with radioimmunoassay. The ActTGs begin to decrease very rapidly after the onset of GFD. There were no significant differences between those of IgA and IgG class. After 6 months on a GFD, 49% and 63% of the patients had, respectively, some negative ActTG IgA and IgG. The patients who remained with positive ActTGs at 6 months were those who had the highest

Correspondencia: J.C. Vitoria. Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco/EHU. Bilbao
E-mail: jcvistoria@hcru.osakidetza.net
Recibido: Abril 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(3):272-276

titers on diagnosis. Children diagnosed before 2 years of age had the lowest titers while those who were HLA-DRB1*07 had the highest titers, above all those of IgA class. In conclusion, we found no differences in the value of the IgA and IgG class ActTG values during GFD. Between 3 and 6 months of the diet, at least half of the patients had negative ActTG. In our experience, evaluation of the adherence to GFD for at least during the first two years of follow-up can be useful.

Key words: Antitransglutaminase antibodies; Celiac disease; Malnutrition.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) se considera una enteropatía autoinmune que ocurre en individuos genéticamente predispuestos cuando se exponen al gluten de la dieta.

Las manifestaciones de la enfermedad varían entre el síndrome clásico de diarrea, malnutrición etc. y cuadros atípicos e incluso asintomáticos. La retirada del gluten de la dieta da como resultado la recuperación, tanto clínica como histológica. Un diagnóstico temprano de la enfermedad, junto con una buena adhesión a la dieta sin gluten (DSG), son los dos factores fundamentales para evitar los eventuales efectos adversos de la exposición prolongada al gluten en estos pacientes.

A raíz del descubrimiento hecho por Dieterich en 1997[1] del papel de la transglutaminasa de los tejidos (tTG) en la patogenia de la EC, se han puesto en marcha diversas técnicas para la determinación de anticuerpos anti-tTG (ActTG). Estos se usan habitualmente en el estudio de los pacientes con sospecha de EC y presentan una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de esta enfermedad[2,3] similar a la que presentan los anticuerpos antiendomisio (EMA) considerados hasta hace poco los más sensibles y específicos. No obstante, una biopsia intestinal con las anormalidades histológicas características continúa siendo el mayor criterio diagnóstico de EC.

La mayoría de los estudios realizados con estos anticuerpos (Ac) utilizan los de clase IgA, pero nosotros[4] y algunos otros autores hemos puesto de manifiesto que, los ActTG de clase IgG presentan un valor diagnóstico similar a los de clase IgA. El seguimiento de los pacientes con EC implica, sobre todo, comprobar la respuesta clínica a la DSG. Una vez comenzada, los Ac antigliadina (AGA) y EMA disminuyen lentamente hasta desaparecer en el plazo de algunos meses, por lo que con frecuencia son usados para constatar la adhesión a la dieta por parte de los pacientes. En los pacientes asintomáticos u oligosintomáticos no disponemos del parámetro clínico para valorar la respuesta a la DSG, por lo que el descenso de las cifras de Ac constituyen la ayuda más importante para evaluarla. Los ActTG parecen comportarse de una manera similar[5-7] a los EMA, aunque existen pocos trabajos que valoren la dinámica de los ActTG de clase IgA e IgG tras la retirada del gluten de la dieta, ni el valor que puedan tener para comprobar la adhesión a la misma de los pacientes. La correlación entre la negatividad de los ActTG y el estado anatómico de la mucosa intestinal ha sido estudiada por algunos autores[7,8], encontrando que, la negatividad de los mismos no siempre se corresponde con la normalidad histológica de la mucosa intestinal, aunque tienen un valor en la evaluación de la adhesión a la dieta.

El objetivo de este trabajo es valorar la evolución de los ActTG de clase IgA e IgG durante los primeros dos años de seguimiento de pacientes diagnosticados de EC y sometidos a DSG.

MATERIAL Y MÉTODOS

En 93 pacientes diagnosticados de EC según los criterios de la ESPGHAN hemos estudiado la presencia de ActTG de clase IgA e IgG al diagnóstico y a los 1, 2, 4, 6, 12, 18, 24 meses de seguimiento con DSG. A todos los pacientes y de acuerdo con el protocolo habitual de estudio de los EC en nuestro hospital, se les realizo un estudio HLA-DRB1-, y al finalizar los primeros dos años de tratamiento se procedió a realizar nueva biopsia intestinal. El grupo de estudio estaba formado por 58 pacientes de sexo femenino y 35 pacientes de sexo masculino. La media de edad era 3,56 ± 3,04 años, (rango 0,94-17,5 años). Al comienzo del estudio, 23 (25%) pacientes tenían menos de dos años de edad.

Los ActTG de clase IgA e IgG fueron determinados usando una técnica previamente descrita por nosotros[3]. Los resultados cuantitativos se han expresado como medias ± desviación estándar (SD) y las frecuencias como porcentajes y 95% de intervalo de confianza (CI). El test de la chi-cuadrado se ha usado para comparar las frecuencias de de las muestras positivas entre los grupos y el test de la U Mann-Whitney para la comparación de los títulos de inmunoglobulinas.

RESULTADOS

De los 93 pacientes diagnosticados de EC, 40 presentaban un cuadro clásico consistente en diarrea y/o vómitos, pérdida de peso, distensión abdominal, anorexia, alteraciones de carácter; 9 tenían un cuadro oligosintomático; 30 eran atípicos y 14 casos que eran asintomáticos fueron diagnosticados en el curso de *screenings* de grupos de riesgo. Todos tenían una biopsia intestinal con mucosa plana (Marsh 3), y el 86% era HLA-DRB1*03.

Los niveles de ActTG, por lo general, comenzaron a disminuir al poco tiempo de comenzar la DSG, comportándose de una manera similar los de clase IgA e IgG. A los

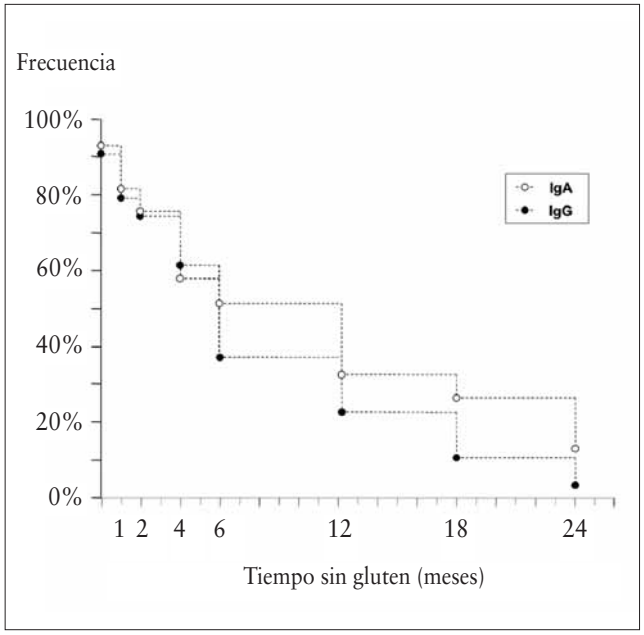


FIGURA 1. Tabla de vida de la positividad (%) los Ac tTG de clase IgA e IgG entre pacientes con EC y DSG.

6 meses de tratamiento con DSG, el 63% de los ActTG de clase IgG y el 49% de los de clase IgA eran negativos (Fig. 1). Los pacientes que continuaban presentando valores positivos, eran los que presentaban valores mas altos en el momento del diagnóstico (IgA: 47,07 ± 20,25; IgG: 31,45 ± 20,86), mientras que los que tenían los ActTG negativos sus cifras habían sido más bajas al diagnóstico (IgA: 25,15 ± 19,51; IgG: 16,17 ± 13,80), diferencias estadísticamente significativas con unas $p=10^{-5}$ y p=0,0015, respectivamente.

Las tasas de ActTG fueron más bajas, tanto al diagnóstico como durante el seguimiento con DSG en los pacientes menores de 2 años. Los pacientes HLA-DRB1*07 positivos tenían niveles más altos, sobre todo, en el caso de los de clase IgA. Ningún paciente mostró oscilaciones pronunciadas en los títulos de ActTG durante el período de seguimiento (Fig. 2).

A los dos años de dieta sin gluten todos eran asintomáticos y presentaban una franca recuperación de la imagen histológica en la biopsia intestinal (61% Marsh 0; 30% Marsh 1; 9% Marsh 2). En este momento muy pocos pacientes permanecían con ActTG positivos (IgA: 12%; IgG: 3,7%) y las tasas eran próximas a los valores de normalidad.

DISCUSIÓN

Este estudio se ha diseñado para valorar los ActTG de clase IgA e IgG en el seguimiento de la DSG en pacientes diagnosticados de EC. Estos ActTG, en nuestra experiencia, muestran una alta sensibilidad (97%) y especificidad (100%) en el diagnóstico de la EC[3]. Los ActTG de clase IgG han presentado en otros estudios sensibilidades que han oscilado del 21 al 98%, no obstante, en nuestras manos presentan un comportamiento similar a los de clase IgA[3]. Los ActTG de clase IgG presentan algunas ventajas: son positivos en los casos de déficit de IgA en los que la EC es 10 veces más frecuente que en la población general; pueden realizarse de forma simultánea con marcadores de diabetes autoinmune tipo 1 como los Ac antidecarboxylasa del ácido glutámico (GAD) o los Ac anti-IA2 (*islet tyrosine phosphatase-like protein*), cuyo seguimiento en los pacientes con EC sometidos a DSG no está exento de interés. Además, se ha identificado un subgrupo de EC que presenta ActTG y EMA de clase IgA negativos, en ausencia de déficit de IgA[9].

La retirada del gluten de la dieta de los pacientes celiacos tiene como resultado una mejoría evidente de los síntomas clínicos, lo que constituye una de las bases del diagnóstico[10] y un descenso de las tasas de Ac[5,6]. La constatación del descenso de estas tasas de Ac pueden ayudar a evaluar la adhesión a la dieta sin gluten y este dato es de la máxima importancia en aquellos casos asintomáticos diagnosticados mediante *screening*.

En nuestro estudio hemos podido comprobar que, con la instauración de la dieta sin gluten, comienza un descenso de los niveles de ActTG, similar, tanto para los de clase IgA como IgG, sin que haya diferencias significativas entre ellos, al contrario de lo que ocurre con los AGA, donde los IgA parecen descender más rápidamente que IgG. Entre los 3 y 6 meses de dieta sin gluten prácticamente en la mitad de los casos se han negativizado los ActTG.

Los casos que permanecen positivos tras 6 meses de dieta sin gluten son aquellos que presentaban niveles de Ac más altos al diagnóstico. No obstante esta tasa de Ac es netamente inferior a la de antes de iniciar DSG, esto también se ha observado en los adultos con EC. La edad parece estar en relación con los niveles de ActTG de tal forma que los pacientes menores de 2 años presentan estos más bajos que los niños de más edad, tanto en el momento del diagnóstico como durante el seguimiento, y este hallazgo parece ser más evidente en el caso de los ActTG de clase IgA. Algo similar ha sido observado con los EMA[5]. Así mismo, los pacientes portadores de un HLA-DRB1*07 también presentan niveles más elevados de ActTG, tanto en el momento del diagnóstico como durante el seguimiento, lo que sugiere que factores genéticos en la región DR puedan influenciar la respuesta inmune humoral a la gliadina en la EC. Este hallazgo también se muestra de forma más patente en los ActTG de clase IgA.

A pesar de la buena adhesión a la DSG, unos pocos pacientes permanecen con ActTG positivos a títulos bajos. Es-

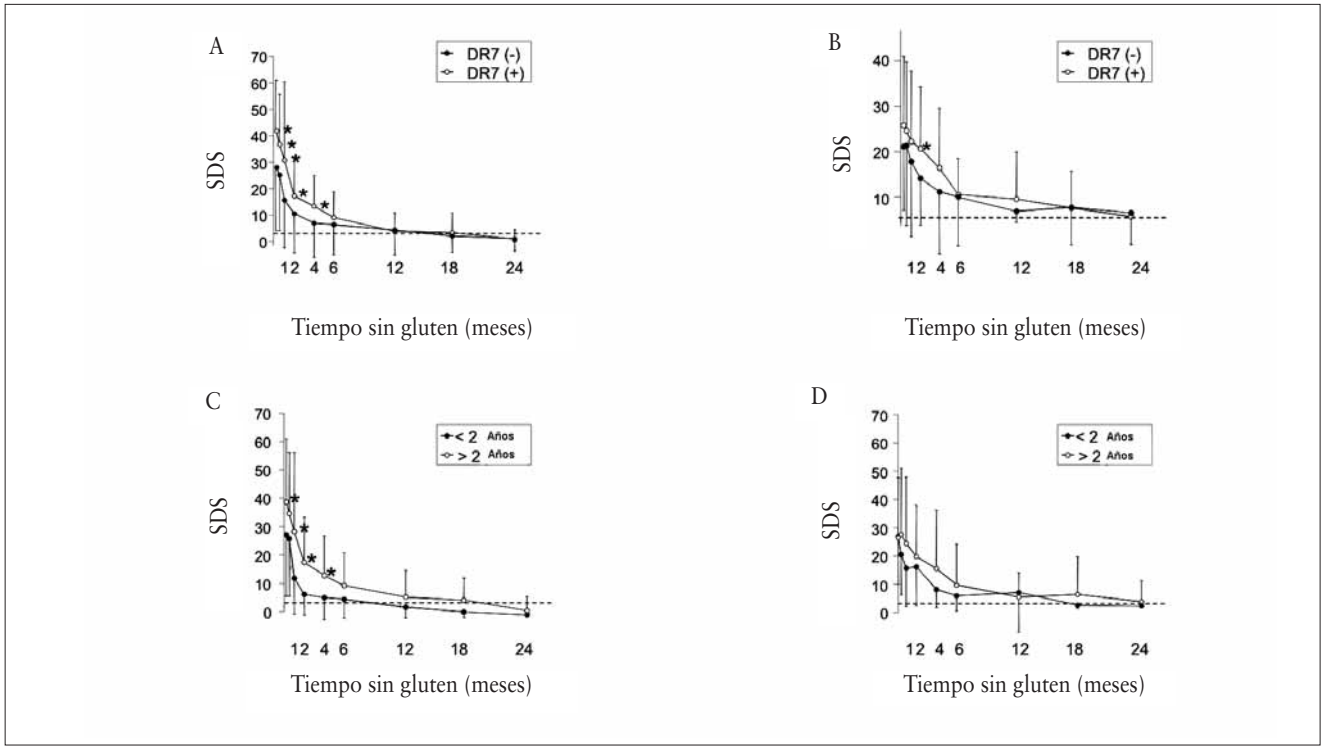


FIGURA 2. Evolución de los niveles de ActTG de clase IgA (A,C) e IgG (B,D) de acuerdo con la presencia de HLA-DR7 y la edad al diagnóstico. Los asteriscos señalan diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los dos grupos. (SDS: *Score Desviación Standard*).

to podría ser debido a la ingestión de alimentos que contienen trazas de gluten, aunque también es verdad que el momento en el cual los ActTG desaparecen puede variar entre individuos. En nuestra experiencia los pacientes que no cumplen la DSG de forma estricta, tienen valores oscilantes de ActTG, cosa que no ocurre en los pacientes de este estudio.

Nosotros hemos realizado controles de ActTG con una frecuencia muy alta en los primeros seis meses de tratamiento, (15 días, 1, 2, 4, y 6 meses), ya que desconocíamos cual era la dinámica del ActTG tras la retirada del gluten de la dieta; no obstante, y a la vista de nuestros resultados, creemos que esto no es necesario y que el primer control post-DSG debería ser realizado no antes de los 4-6 meses.

Estos resultados muestran que los ActTG tienen un cierto valor en el seguimiento de la adhesión a la DSG de los pacientes con EC, sobre todo en los casos asintomáticos y oligositomáticos. Los padres de estos niños se muestran muy satisfechos al conocer que la tasa de ActTG por la que se estableció la sospecha de la EC y la indicación de la biopsia intestinal, están disminuyendo de forma evidente, lo que les reafirma en la buena adhesión a la DSG. No obstante, los ActTG no son un indicador muy sensible para las transgresiones pequeñas u ocasionales.

Es conocido que no existe una correlación exacta entre la negativización de los ActTG y la normalización de la biopsia intestinal[7,8]; no obstante, en nuestra serie hemos visto como la mayoría de los casos diagnosticados de EC con una lesión intestinal de grado Marsh 3 presentaban una franca recuperación de la mucosa intestinal (61% Marsh 0; 30% Marsh 1; 9% Marsh 2), coincidente con la negativización de los ActTG, por lo que estos nos pueden ser útiles a la hora de marcar el momento de realizar una nueva biopsia intestinal, que nos permita comprobar la recuperación histológica, o incluso sustituir a la biopsia en casos en que esta no pueda ser realizada por diversas razones[10].

BIBLIOGRAFÍA

1. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nat Med 1997; 3: 797-801.
2. Vitoria JC, Arrieta A, Arranz C, et al. Antibodies to gliadin, endomysium and tissue transglutaminase for the diagnosis of Coeliac Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999; 29: 571-4.
3. Vitoria JC, Arrieta A, Ortiz L, et al. Antibodies to Human Tissue Transglutaminase for the Diagnosis of Celiac Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 33: 349-50.
4. Bilbao JR, Vitoria JC, Ortiz L, et al. Immunoglobulin G autoantibodies against tissue-transglutaminase. A sensitive, cost-effective assay for the screening of celiac disease. Autoimmunity 2002; 35: 255-9.

5. Agardh D, Borulf S, Lernmark Å et al. Tissue Transglutaminase Immunoglobulin Isotypes in Children With Untreated and Treated Celiac Disease J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36: 77-82.
6. Hansson T, Dahlbom I, Rogberg S et al. Recombinant Human Tissue Transglutaminase for Diagnosis and Follow-Up of Childhood Coeliac Disease. Pediatr Res 2002; 51: 700-5.
7. Kaukinen K, Sulkanen S, Mäki M, et al. IgA-class transglutaminase antibodies in evaluating the efficacy of gluten-free diet in coeliac disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002; 14: 311-5.
8. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Lack of usefulness in assessing histologic recovery after gluten-free diet in celiac disease. J Clin Gastroenterol 2003; 37: 387-91.
9. Picarelli A, di Tola M, Sabbatella L, et al. Identification of a new coeliac disease subgroup: Antiendomysial and anti-transglutaminase antibodies of IgG class in the absence of selective IgA deficiency. J Intern Med 2001; 249: 181-8.
10. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease: Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). Arch Dis Child 1990; 65: 909-11.

JUNIO/JULIO 2009

1-2 de junio 2009
Haematological Malignancies: Management of Lymphoid and Myeloid Leukaemia
London, England, United Kingdom

1 de junio 2009
Neonatal Ventilation & CPAP Review
Kent, England, United Kingdom

2 de junio 2009
Medical Evaluation & Court Skills in Safeguarding Children
London, England, United Kingdom

2 de junio 2009
Dermatology for Paediatricians - 8th Annual Review
Birmingham, England, United Kingdom

4-6 de junio 2009
21st Annual Meeting of the European Academy of Childhood Disability
Vilnius, Lithuania

4-5 de junio 2009
Practical Emergency Airway Management
Baltimore, MD, United States

4-5 de junio 2009
Topics and Advances in Pediatrics 2009
Minneapolis, MN, United States

4-6 de junio 2009
European Working Group on Psychosocial Aspects of Children with Chronic Renal Failure: 40th Annual Meeting
Leuven, Belgium

4-6 de junio 2009
International Conference on Vesicoureteral Reflux in Children
Göteborg, Sweden

4-6 de junio 2009
Pitfalls in Emergency Surgery (ST1-4)
London, England, United Kingdom

5 de junio 2009
Curso de Salud Osea en Pediatría de la IOF
Buenos Aires, Argentina

5 de junio 2009
MCI - Societe Francaise de Dermatologie JournSeminaire De Dermatologie Pediatrique De L'Hopital Necker-Enfants Malades
Paris, France

5-7 de junio 2009
46th Annual Pediatrics for the Practitioner
San Antonio, TX, United States

8-10 de junio 2009
Palliative Care Leadership CentersTM (PCLC) Training and Mentoring
Milwaukee, WI, United States

9-13 de junio 2009
27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases - ESPID 2009
Brussels, Belgium

9 de junio 2009
Hot Topice in Long Term Ventilation and Neurodisability
Tadworth, England, United Kingdom

10-16 de junio 2009
Palliative Care and Symptom Control
Cardiff, Wales, United Kingdom

11-13 de junio 2009
3rd International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult Non Hodgkin Lymphoma
Frankfurt, Germany

11-14 de junio 2009
33rd Annual Florida Suncoast Pediatric Conference
Clearwater Beach, FL, United States

11-13 de junio 2009
Speciality Skills in Emergency Surgery and Trauma (ST1-2)
London, England, United Kingdom

13-17 de junio 2009
5th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine
Istanbul, Turkey

13-14 de junio 2009
4th Eastern European Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs
Plovdiv, Bulgaria

14-18 de junio 2009
20th ESPNIC Medical and Nursing Annual Congress - ESPNIC 2009
Verona, Italy

15 de junio 2009
BACCH Mersey Regional Education Day
Cheshire, England, United Kingdom

16 de junio 2009
Paediatric Study Review
Middlesex, England, United Kingdom

17-20 de junio 2009
20th Congress of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care - ESPNIC
Verona, Italy

18-21 de junio 2009
Congreso Oncologia - Habana 2009
Havana, Cuba

18-21 de junio 2009
Vermont Summer Pediatric Seminar
Manchester, VT, United States

19-20 de junio 2009
28. Jahrestagung der Sektion Kindertraumatologie in der deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie
Mannheim, Germany

19 de junio 2009
58th Annual Pediatric Review and Update
Galveston, TX, United States

21-28 de junio 2009
Autism, ADHD, and other Pediatric Behavior Disorders
Rome, Italy

22-25 de junio 2009
Advanced Course in Paediatric Bone and Calcium Metabolism
Cambridge, England, United Kingdom

23-25 de junio 2009
1st International Student Medical Congress Kosice ISMCK´09
Kosice, Slovakia

23-27 de junio 2009
5th International Conference on Children's Bone Health
Cambridge, England, United States

23 de junio 2009
Difficult Asthma Day
London, England, United Kingdom

23 de junio 2009
Defining a Standard of Care for Indolent NHL and CLL: A 2009 Perspective
Kohala Coast, HI, United States

25-27 de junio 2009
Stockport and Tameside Child Health Surveillance Review
Stockport, England, United Kingdom

25 de junio 2009
Perinatal Palliative Care
Cambridgeshire, England, United Kingdom

26 de junio 2009
Thyroid Surgery: The Recurrent Laryngeal Nerve - International Course on Endocrine Surgery
Varese, Italy

29 de junio al 1 de agosto de 2009
Hot Topics in Infection and Immunity in Children
Oxford, England, United Kingdom

1-4 de julio 2009
X Congreso Interamericano de Pediatria "MONTERREY 2009"
Monterrey, Mexico

1-31 de julio 2009
MP3/Audio CD - Emergency Medicine: An Evidence-Based Approach to Patient Care 10
Sarasota, FL, United States

1-2 de julio 2009
Middlesbrough Developmental Paediatrics Symposium
Middlesbrough, England, United Kingdom

3-6 de julio 2009
4th Europaediatrics 2009
Moscow, Russian Federation

6-7 de julio 2009
4th National Autism Today
London, England, United Kingdom

6-8 de julio 2009
Paediatric and Infant Critical Care Transport Course
Leicester, England, United Kingdom

7-10 de julio 2009
1st Annual Centre for Brain and Behaviour International Symposium - Brain Injury In Children
Toronto, ON, Canada

9-12 de julio 2009
Society for Pediatric Dermatology 35th Annual Meeting
Philadelphia, PA, United States

10-17 de julio 2009
Modern Endocrinology: An Update & Refresher for the Primary Care Physician
Seattle, WA, United States

10 de julio 2009
Current Trends in Pediatric Stem Cell Transplantation
Hershey, PA, United States

13-16 de julio 2009
Techniques & Applications of Molecular Biology
Coventry, England, United Kingdom

15-28 de julio 2009*Seminar on Legal-Medical Issues*
Harwich, England, United Kingdom

15 de julio 2009
Rapid Response Following an Unexpected Child Death
London, England, United Kingdom

20 de julio al 2 de agosto de 2009
Seminar on Legal-Medical Issues
Barcelona, Spain

23-25 de julio 2009
International Symposium on Pediatric Radiology
Rio De Janeiro, Brazil