

PROCOLOS

DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICOS

DE GASTROENTEROLOGÍA,
HEPATOLOGÍA Y
NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

SEGHNP-AEP



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
GASTROENTEROLOGÍA,
HEPATOLOGÍA Y
NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA

Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP



S
E
G
H
N
P
SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
GASTROENTEROLOGÍA,
HEPATOLOGÍA Y
NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA



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

© 2010 ERGON

C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-8473-869-5

Depósito Legal: M-31878-2010



Autores

Acuña Quirós, M^a Dolores

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
Madrid.

Alonso Franch, Margarita

Universidad de Valladolid.

Álvarez Coca, Javier

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
Madrid.

Argüelles Martín, Federico

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Armas Ramos, Honorio

Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

Barrio Merino, Alfonso

Fundación Hospital Alcorcón, Madrid.

Barrio Torres, Josefa

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.

Bautista Casanovas, Adolfo

Hospital Clínico Universitario. Santiago de
Compostela.

Bedate Calderón, Pedro

Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

Berbel Tornero, Octavio

Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Blasco Alonso, Javier

Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga.

Bodas Pinedo, Andrés

Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Bousoño García, Carlos

Hospital Central de Asturias. Oviedo.

Calabuig Sánchez, Miguel

Hospital General Universitario.
Valencia.

Calvo Romero, Carmen

Hospital Clínico. Valladolid.

Camarena Grande, Carmen

Hospital Infantil Universitario La Paz.
Madrid.

Carnicer de la Pardina, Jesús

Hospital San Pablo. Barcelona.

Cilleruelo Pascual, M^a Luz

Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda,
Madrid.

Clemente Yago, Fernando

Hospital General Universitario de Alicante.

Codoñer Franch, Pilar

Universidad de Valencia.

Dalmau Serra, Jaime

Hospital Infantil La Fe. Valencia.

de la Mano Hernández, Agustín

Hospital de Henares. Coslada, Madrid.

de la Rubia Fernández, Luis

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Santander.

de Manueles Jiménez, Julio

Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

Díaz Fernández, Carmen

Hospital Infantil Universitario La Paz.
Madrid.

Díaz Martín, Juan José

Hospital Central de Asturias. Oviedo.

Donat Aliaga, Ester

Hospital Infantil La Fe. Valencia.

Escobar Castro, Héctor

Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Madrid.

Espín Jaime, Beatriz

Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla.

Fernández Fernández, Sonia

Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

Ferrer González, Juan Pablo

Hospital General de Requena. Valencia.

Ferrer Lorente, Belén

Hospital Infantil La Fe. Valencia.

Frauca Remacha, Esteban

Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

Fuentes Lugo, Daniel

Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Galicia Poblet, Gonzalo

Hospital Universitario de Guadalajara.

García Alonso, Leopoldo

Complejo Hospitalario Universitario
A Coruña.

García Burriel, José Ignacio

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.
Pontevedra.

García Martín, Manuel

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

García Rodríguez, Carlos

Complejo Hospitalario de Ourense.

Gil Ortega, David

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Murcia.

Gilbert, Juan José

Hospital Reina Sofía. Córdoba.

Gómez López, Lilian

Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

González de Zárate, Ana

Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

González Santana, Daniel

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-
Infantil. Las Palmas de Gran Canaria.

Gutiérrez Junquera, Carolina

Hospital Universitario Puerta de Hierro.
Majadahonda, Madrid.

Hierro Llanillo, Loreto

Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

Infante Pina, Dámaso

Hospital Universitario Materno Infantil Vall
d'Hebron. Barcelona.

Jara Vega, Paloma

Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

Jiménez Gómez, Jesús M^a

Hospital Reina Sofía. Córdoba.

Juste Ruiz, Mercedes

Hospital Clínico San Juan. Alicante.

Lama More, Rosa A.

Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

Lambruschini Ferri, Nilo

Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Lázaro Almarza, Aurora

Hospital Clínico de Zaragoza.

Leis Trabazo, Rosaura

Hospital Clínico Universitario de Santiago.
USC. Santiago de Compostela.

López Casado, Miguel Angel

Hospital Universitario Materno Infantil Virgen
de las Nieves. Granada.

López Rodríguez, Mª José

Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Lozano de la Torre, María José

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Universidad de Cantabria. Santander.

Madruga Acerete, Diana

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
Madrid.

Maluenda Carrillo, Carlos

Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Manzanas López-Manzanas, Javier

Hospital Universitario 12 de Octubre.
Madrid.

Martín de Carpi, Javier

Hospital San Joan de Déu. Barcelona.

Martín Martínez, Benjamín

Hospital de Tarrasa.

Martínez Costa, Cecilia

Hospital Clínico. Universidad de Valencia.

Martínez Gómez, Mª José

Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid.

Martínez Pardo, Mercedes

Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Marugán de Miguelsanz, José Manuel

Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Medina Benítez, Enrique

Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Millán Jiménez, Antonio

Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

Molina Arias, Manuel

Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

Monasterio Corral, Lydia

Hospital Clínico Universitario. Santiago de
Compostela.

Moráis López, Ana

Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

Moreno Aznar, Luis A.

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

Moreno Villares, José Manuel

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Muñoz Bartolo, Gema

Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

Nadal Ortega, José María

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Murcia.

Navas López, Víctor

Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga.

Ortigosa Castillo, Luis

Hospital Universitario N^a S^a Candelaria.
Tenerife.

Pavón Belinchón, Mª Pilar

Hospital Clínico Universitario. Santiago de
Compostela.

Pedróñ Giner, Consuelo

Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid.

Peña Quintana, Luis

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria.
Universidad de Las Palmas.

Perdomo Giraldi, Mayra

Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid

Pereda Pérez, Antonio

Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Polanco Allué, Isabel

Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

Polo Martín, Pedro

CP Barrio Luz. Departamento de Salud 09.
Valencia.

Polo Miquel, Begoña

Hospital Infantil La Fe. Valencia

Prieto Bozano, Gerardo

Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

Ramírez Gurruchaga, Filiberto

Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

Ramos Boluda, Esther

Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

Ramos Espada, José Manuel

Complejo Hospitalario Universitario Xeral-Cíes.
Vigo.

Ramos Polo, Eduardo

Hospital Central de Asturias. Oviedo.

Rial González, Ramiro

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria.

Ribes Koninckx, Carmen

Hospital Infantil Universitario La Fe. Valencia

Rodríguez Herrera, Alfonso

Instituto Hispalense de Pediatría. Sevilla.

Román Riechmann, Enriqueta

Hospital Universitario Puerta de Hierro
Majadahonda, Madrid.

Romero González, Julio

Hospital Universitario Materno Infantil Virgen
de las Nieves. Granada

Ros Mar, Luis

Hospital Universitario Miguel Servet.
Zaragoza.

Rosell Camps, Antonio

Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

Ruiz Moreno, Mercedes

Fundación Jiménez Díaz-CAPIO. Universidad
Autónoma de Madrid.

Ruiz Pons, Mónica

Hospital Virgen de la Candelaria. Tenerife.

Sánchez Ruiz, Francisco

Hospital Reina Sofía. Córdoba.

Sánchez-Valverde Visus, Félix

Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

Sarriá Osés, Jesús

Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

Segarra Cantón, Oscar

Hospital Universitario Materno Infantil Vall
d'Hebron. Barcelona.

Sierra Salinas, Carlos

Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga.

Silva García, Gustavo

Hospital de Valme. Sevilla.

Sojo Aguirre, Amaia

Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo

Solaguren Alberdi, Rosa

Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

Solar Boga, Alfonso

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

Suárez Cortina, Lucrecia

Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Madrid.

Tormo Carnicer, Ramón

Hospital Quirón. Barcelona.

Varea Calderón, Vicente

Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Vilar Escrigas, Pedro J.

Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Vitoria Miñana, Isidro

Hospital Infantil La Fe. Valencia.

Zurita Molina, Amado

Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria.
Santa Cruz de Tenerife.



Coordinadores

Junta Directiva de la SEGHNP

- Presidente:* Dr. Luis Peña Quintana
- Secretario:* Dr. Honorio M. Armas Ramos
- Tesorero:* Dr. Félix Sánchez-Valverde Visus
- Vocales:* Dra. Carmen Camarena Grande
Dra. Carolina Gutiérrez Junquera
Dr. José Manuel Moreno Villares



Prólogo

Serafín Málaga Guerrero

Presidente de la Asociación Española de Pediatría

Han transcurrido 10 años desde que la, por entonces, Junta Directiva de la Asociación Española de Pediatría adoptara el acuerdo de poner a disposición de los pediatras españoles los *Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos* sobre las patologías más prevalentes de la infancia, con la particularidad de que fueran elaborados por las correspondientes *Sociedades Científicas Especializadas de la AEP*. El balance de esta brillante iniciativa no ha podido ser más favorable, si nos atenemos a la excelente acogida de la primera edición de los mismos, no sólo por parte de los pediatras de nuestro país sino de los de fuera de nuestro entorno. Este hecho, unido a los importantes avances científicos logrados en los últimos años en las diferentes áreas específicas de la Pediatría, ha propiciado su reedición actualizada. A partir de 2008 han ido viendo la luz, exclusivamente en versión electrónica para acceso a través de la web oficial de la AEP, los Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos de Neurología, Neumología, Nefrología, Urgencias, Neonatología e Infec-tología.

Me cabe la satisfacción de prologar los *Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica* que, como inicio de una nueva etapa que ahora se inicia, pretendemos vuelvan a distribuirse también en edición impresa. La reconocida carga asistencial que comporta el manejo de las enfermedades del aparato digestivo de los niños, que actualmente ocupan uno de los primeros lugares en la asistencia pediátrica, justifican sobradamente la encomiable labor de más de un centenar de pedia-

tras de la *SEGHNP* al ofrecer al pediatra generalista y al acreditado en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas el estado actual del conocimiento de este área específica de la Pediatría.

En el diseño de una obra de estas características, la Junta Directiva de la *SEGHNP*, como coordinadora de la misma, ha querido ofrecer una completa actualización de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos de las patologías más prevalentes de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, estructurados en otras tantas secciones y abordados desde una perspectiva de práctica clínica. Todo ello sin que la obra pierda su concepción integradora. Considero un acierto la generosidad en la amplitud del temario que, como contrapartida, despertará el interés no sólo del pediatra de atención primaria sino del que ejerce en el medio hospitalario, sin perder de vista a los *MIR* de Pediatría.

La selección de los más de cien autores, representativos de prácticamente todas las Unidades de Gastroenterología y Nutrición Pediátricas del país, atendiendo exclusivamente a criterios científicos contrastados, permite hacernos una idea de la actual fortaleza de la *SEGHNP* y asegura la calidad de esta publicación. La buena labor de la editorial Ergon ha estado presente en la edición impresa de estos Protocolos, con el patrocinio, en este caso, de Laboratorios Casen Fleet. La conjunción de estos hechos, ha permitido editar un libro valioso, que compendia “*el estado del arte*” en su campo y que, por su claridad expositiva, es fácilmente asequible y consecuentemente muy atractivo.

Como presidente de la AEP, quiero agradecer el honor de haberme brindado la oportunidad de prologar esta segunda edición de los *Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas*, lo que me permite, en nombre de los pediatras españoles, transmitir mi gratitud a la SEGHNP que nos facilita con este libro acceder sin gran esfuerzo a una excelente actualización de la patología digestiva y nutri-

cional en la edad pediátrica. Una pormenorizada revisión del contenido científico de la obra permite confirmar con objetividad el brillante momento en el que se encuentra la SEGHNP, lo que como presidente de la AEP me enorgullece y estimula para contribuir, desde nuestras posibilidades, a que estos Protocolos tengan el éxito que se merecen y consigan una amplia difusión en España y Latinoamérica.



Índice

GASTROENTEROLOGÍA

- 1. Alergia e intolerancia a la proteína de la leche de vaca 3**
Ramón Tormo Carnicer, Javier Martín de Carpi
- 2. Diarrea aguda 11**
Enriqueta Román Riechmann, Josefa Barrio Torres, M^a José López Rodríguez
- 3. Diarrea crónica 21**
*Esther Ramos Boluda, Jesús Sarriá Osés, M^a Dolores Acuña Quirós,
Javier Álvarez Coca*
- 4. Dolor abdominal crónico y recurrente 29**
*Octavio Berbel Tornero, Fernando Clemente Yago, Carlos García Rodríguez,
Antonio Pereda Pérez*
- 5. Enfermedad celíaca 37**
Isabel Polanco Allué, Carmen Ribes Koninckx
- 6. Enfermedad de Hirschsprung 47**
Julio de Manueles Jiménez, Luis de la Rubia Fernández
- 7. Estreñimiento y encopresis 53**
*Francisco Sánchez Ruiz, Juan José Gilbert, Pedro Bedate Calderón,
Beatriz Espín Jaime*
- 8. Actuación ante un niño con fallo de medro 67**
Alfonso Barrio Merino, Carmen Calvo Romero
- 9. Fibrosis quística 77**
*Héctor Escobar Castro, Amaia Sojo Aguirre, David Gil Ortega,
José María Nadal Ortega*
- 10. Gastritis. Úlcus gástrico y duodenal 85**
M^a Luz Cilleruelo Pascual, Sonia Fernández Fernández

11.	Infección por <i>Helicobacter pylori</i> en niños	93
	<i>M^a José Martínez Gómez, Mayra Perdomo Giraldi</i>	
12.	Hemorragia digestiva alta en el niño	99
	<i>Miguel Calabuig Sánchez, Pedro Polo Martín, Filiberto Ramírez Gurruchaga</i>	
13.	Hemorragia digestiva baja	111
	<i>José Manuel Ramos Espada, Alfonso Rodríguez Herrera, Gustavo Silva García</i>	
14.	Ingesta de cáusticos	121
	<i>Adolfo Bautista Casanovas, Federico Argüelles Martín</i>	
15.	Ingesta de cuerpos extraños	131
	<i>Carlos Maluenda Carrillo, Vicente Varea Calderón, Andrés Bodas Pinedo</i>	
16.	Pancreatitis en el niño	135
	<i>José Ignacio García Burriel, Pedro J. Vilar Escrigas</i>	
17.	Parasitosis intestinales	143
	<i>Julio Romero González, Miguel Angel López Casado</i>	
18.	Enfermedad inflamatoria intestinal	151
	<i>Enrique Medina Benítez, Daniel Fuentes Lugo, Lucrecia Suárez Cortina, Gerardo Prieto Bozano</i>	
19.	Reflujo gastroesofágico en niños	161
	<i>Honorio Armas Ramos, Juan Pablo Ferrer González, Luis Ortigosa Castillo</i>	
20.	Manejo del niño vomitador	171
	<i>Juan José Díaz, Carlos Bousoño García, Eduardo Ramos Polo</i>	

HEPATOLOGÍA

1.	Colestasis en el lactante	177
	<i>Esteban Frauca Remacha, Gema Muñoz Bartolo</i>	
2.	Enfermedad de Wilson	189
	<i>Antonio Millán Jiménez, Mercedes Ruiz Moreno</i>	
3.	Fallo hepático agudo	197
	<i>Jesús M^a Jiménez Gómez, Begoña Polo Miquel, Ester Donat Aliaga</i>	
4.	Hepatitis crónica	205
	<i>Loreto Hierro Llanillo, Ana González de Zárate</i>	

5.	Hepatitis autoinmune	211
	<i>Gonzalo Galicia Poblet, Javier Manzanares López-Manzanares</i>	
6.	Hipertensión portal	221
	<i>Carmen Camarena Grande</i>	
7.	Indicaciones del trasplante hepático pediátrico	227
	<i>Paloma Jara Vega, Carmen Díaz Fernández</i>	
8.	Litiasis biliar	233
	<i>Mercedes Juste Ruiz, Jesús Carnicer de la Pardina, Rosa Solaguren Alberdi</i>	
9.	Manejo del niño con hepatopatía crónica	239
	<i>Víctor Navas López, Javier Blasco Alonso, Carlos Sierra Salinas</i>	
10.	Profilaxis de las hepatitis virales	253
	<i>Pilar Codoñer Franch</i>	
11.	Hepatopatía aguda	259
	<i>Dámaso Infante Pina, Oscar Segarra Cantón</i>	
12.	Transaminasas: Valoración y significación clínica	267
	<i>Manuel García Martín, Amado Zurita Molina</i>	

NUTRICIÓN

1.	Lactancia materna	279
	<i>María José Lozano de la Torre</i>	
2.	Alimentación del lactante sano	287
	<i>Aurora Lázaro Almarza, Benjamín Martín Martínez</i>	
3.	Alimentación del preescolar y escolar	297
	<i>Luis Peña Quintana, Luis Ros Mar, Daniel González Santana, Ramiro Rial González</i>	
4.	Alimentación en el adolescente	307
	<i>José Manuel Marugán de Miguelsanz, Lydia Monasterio Corral, M^a Pilar Pavón Belinchón</i>	
5.	Valoración del estado nutricional	313
	<i>Cecilia Martínez Costa, Consuelo Pedrón Giner</i>	
6.	Obesidad	319
	<i>Luis A. Moreno Aznar, Margarita Alonso Franch</i>	

7.	Trastornos del comportamiento alimentario: Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa	325
	<i>Diana Madruga Acerete, Rosaura Leis Trabazo, Nilo Lambruschini Ferri</i>	
8.	Nutrición en situaciones especiales: Enfermedad renal crónica y enfermedad oncológica	341
	<i>Agustín de la Mano Hernández, Ana Moráis López</i>	
9.	Alimentación en el cardiópata	347
	<i>Alfonso Solar Boga, Leopoldo García Alonso</i>	
10.	Soporte nutricional en las enfermedades digestivas: enfermedad inflamatoria intestinal y colestasis	353
	<i>Javier Blasco Alonso, Manuel Molina Arias, Antonio Rosell Camps</i>	
11.	Dislipemias	359
	<i>Jaime Dalmau Serra, Isidro Vitoria Miñana, Belén Ferrer Lorente</i>	
12.	Manejo de las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos	365
	<i>Lilian Gómez López, Mónica Ruiz Pons, Félix SánchezValverde Visus, Jaime Dalmau Serra, Mercedes Martínez Pardo</i>	
13.	Diagnóstico y tratamiento de las alteraciones de la oxidación mitocondrial de las grasas	371
	<i>Mercedes Martínez Pardo, Lilian Gómez López, Mónica Ruiz Pons, Félix Sánchez-Valverde Visus, Jaime Dalmau Serra</i>	
14.	Manejo de las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos	379
	<i>Mónica Ruiz Pons, Lilian Gómez López, Félix SánchezValverde Visus, Jaime Dalmau Serra, Mercedes Martínez Pardo</i>	
15.	Nutrición enteral	385
	<i>Rosa A. Lama More</i>	
16.	Nutrición parenteral	393
	<i>José Manuel Moreno Villares, Carolina Gutiérrez Junquera</i>	

GASTROENTEROLOGÍA

Alergia e intolerancia a la proteína de la leche de vaca

Ramón Tormo Carnicer¹, Javier Martín de Carpi²

¹Hospital Quirón. Barcelona. ²Hospital San Joan de Deu. Barcelona.

La evolución del niño desde el momento del nacimiento, en ocasiones por condicionantes fisiológicos de inmadurez o por patología que afecta el aparato digestivo, de origen infecciosa, alérgica o disregulación inmunoalérgica, puede ser alterada por una serie de situaciones en las que el niño debe ser alimentado con fórmulas especiales. Enumeraremos en este protocolo las situaciones patológicas inducidas por la proteína de la leche de vaca y las fórmulas más adecuadas a administrar.

FÓRMULAS UTILIZADAS EN LA ALERGIA E INTOLERANCIA A LAS PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA

Es bien conocido que la mejor forma de alimentar a un recién nacido o lactante es administrando la leche de su propia madre. En muchas ocasiones ello no es posible por diversos motivos, sobre todo laborales, y el bebé debe ser alimentado con una fórmula procedente de la leche de vaca, convenientemente modificada. Generalmente estas fórmulas son bien aceptadas, pero un porcentaje en el primer año de vida del 4-5% según unos autores y del 2,5% según otros sufren una alergia a la proteína de la leche de vaca.

Las reacciones alérgicas en general han aumentado su frecuencia los últimos años, tanto la alergia alimentaria como la dermatitis atópica, el asma y la rinitis alérgica; es también frecuente que los niños alérgicos a la leche de vaca lo sean al huevo y al cacahuete; también se ha observado una fuerte asociación entre la alergia a estos tres alimentos y la dermatitis atópica. En los niños que presentan estas reacciones se han descrito una serie de anomalías inmunológicas con mayor producción de células Th2, implicadas directamente en la síntesis de IgE, después de la activación de las CD4, en detrimento de la TH1, responsables de

la inmunidad celular y general; por ello a mayor número de infecciones menor producción de Th2 y descenso de la incidencia de los procesos alérgicos.

Podríamos elucubrar sobre la excesiva higiene alimentaria, o el uso frecuente de antibióticos, que induciría la disminución de las Th1 en beneficio de las Th2 y por consiguiente un aumento de las reacciones alérgicas.

Clásicamente, estas reacciones que aparecen más o menos tiempo tras la ingesta de leche, se han clasificado en alergia o intolerancia.

- a) La alergia a la proteína de la leche de vaca cursa con reacciones inmediatas, tipo reagínico, con vómitos propulsivos, diarrea de inicio súbito, reacciones cutáneas, shock y tos, entre otras, debido a la degranulación de mastocitos y liberación de histamina y serotonina mediada por anticuerpos IgE específicos dirigidos contra caseína, alfa-lactoalbúmina y betalactoglobulina.
- B) La intolerancia o manifestación crónica de alergia a la leche de vaca (también conocida como alergia no-IgE mediada) cursa con una sintomatología menos aguda, o francamente crónica, con un cuadro malabsortivo, anorexia, pérdida de peso, vómitos esporádicos, irritabilidad, etc. Al parecer, los linfocitos estimulados dan lugar a la aparición del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) causante en parte de las lesiones intestinales, responsables del cuadro clínico más tórpido que en el caso de la alergia.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LA ALERGIA E INTOLERANCIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA

- a) El diagnóstico de la *alergia a la proteína de la leche de vaca* se basa en la positividad de

uno, varios o todos los puntos citados a continuación:

- Clínica típica, citada, tipo reacción inmediata.
- IgE total elevada.
- Presencia de anticuerpos IgE específicos anticaseína, anti-betalactoglobulina, anti-alfalactoalbúmina, también conocidos por RAST (test radioinmunoabsorbente) positivo a la caseína, betalactoglobulina y alfalactoalbúmina.
- Prueba cutánea positiva (“prick” positivo), con la aparición de maculo-pápula tras ligera punción en la piel del antebrazo, sobre la que previamente se había colocado una gota con el extracto de la proteína a probar.
- Prueba del parche positiva, basada en un principio semejante al anterior.

En ocasiones todas las pruebas de laboratorio son negativas; si la clínica es sugestiva, no se puede descartar el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca, y desde el punto de vista dietético se debe excluir cualquier alimento con proteína de leche de vaca y considerar al niño alérgico, incluso en ausencia de pruebas de laboratorio que lo apoyen; en ocasiones el niño no es alérgico a la proteína nativa a partir de la cual se ha elaborado el kit de laboratorio con el que se ha practicado el prick y el RAST, sino más bien al oligopéptido parcial subproducto de la digestión en su intestino de la proteína nativa.

- b) El diagnóstico de *intolerancia a la proteína de la leche de vaca* se basará en:
- Clínica de proceso malabsortivo, de aparición lenta e insidiosa, con deposiciones anormales o vómitos esporádicos.
 - IgA sérica elevada, por encima de los niveles que cabe esperar a esa edad.
 - Esteatorrea y/o creatorrea elevadas.
 - En raras ocasiones IgE y RAST positivo a alguna de las proteínas de la leche de vaca.
 - Si se practica una biopsia intestinal, que no está en absoluto indicada, se apreciarán al examen histológico unas vellosidades de aspecto normal, junto con zonas de atrofia vellositaria severa (atrofia parcheada), con un discreto aumento de eosinófilos en la lámina propia.

CARACTERÍSTICAS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE FÓRMULAS

La alergenicidad de una proteína, definida como la capacidad que tiene una determinada molécula de desencadenar una reacción alérgica en individuos sensibles, depende de tres factores:

- De su peso molecular; por debajo de un PM de 2000 daltons es raro que motive reacciones alérgicas, aunque no las descarta;
- De la secuencia de los aminoácidos;
- De la configuración de la proteína en el espacio;
- las dos últimas condicionan la aparición de epítopes, o parte limitada de la molécula a la que el anticuerpo IgE o el receptor del linfocito se une; a mayor peso molecular, mayor número de epítopes.

Por ello, para conseguir disminuir la alergenicidad de una proteína se deberá:

- Reducir el peso molecular, con lo que se disminuirá el número de epítopes, hidrolizándola por el calor y por procedimientos enzimáticos.
- Calentarla con la finalidad de alargarla, “plancharla”, lo que inducirá desaparición de los epítopes conformacionales.
- Posteriormente por ultrafiltración se conseguirá reducir algunos aminoácidos, que pueden conferir mal gusto.

Las *fórmulas hidrolizadas* (Tabla I) se consideran de alto grado de hidrólisis o hipoalérgicas si el PM de los péptidos residuales no excede de 2.000 dáltons; con estas fórmulas se puede alimentar un lactante alérgico a la proteína de la leche de vaca, con cierta seguridad de que no va a presentar una reacción indeseable. Esta seguridad no es absoluta, ya que siempre existe la posibilidad de que sea alérgico a los oligopéptidos residuales, aun con un PM por debajo de 2.000. Por ello, obtendremos mayor seguridad con la administración de:

- Una fórmula de soja intacta o hidrolizada.
- Una fórmula a base de aminoácidos libres sin ningún tipo de oligopéptido (fórmulas elementales).

Las fórmulas hidrolizadas pueden tener la parte proteica procedente de la caseína o de la proteína de suero, o bien de ambas. Si la proteína hidrolizada procede al mismo tiempo de la caseína y de la proteína

TABLA I. Fórmulas lácteas hidrolizadas (H) y elementales (E).

Nombre comercial, laboratorio	Aporte proteico	Hidratos de carbono	Grasas
Alfaré (H) Nestlé	Hidrolizadas 80% péptidos 20% aa libres	88% dextrinomaltosa 12% almidón. Sin lactosa ni sacarosa	40% MCT 59% aceites vegetales 1% aceite de pescado Suplement: DHA, PUFAs y GLA
Almirón Pepti (H) Nutricia	Hidrolizadas 80% péptidos de cadena corta 20% aa libres	38% lactosa 62% dextrinomaltosa	100% aceites vegetales
Blemil Plus FH (H) Ordesa	Hidrolizadas Caseína/prot.sérics s = 40/60	100% dextrinomaltosa	100% Aceites vegetales 15% MCT
Damira Atopy (H) Sanutri	100% Caseína hidrolizada PM < 2000 Daltons	100% dextrinomaltosa	DHA GLA
Damira 2000 (H) Sanutri	100% Caseína hidrolizada PM < 2000 Daltons	100% dextrinomaltosa	
Nieda Plus (H) Abbott	Hidrolizadas. Supl. en nucleótidos, carnitina y taurina	100% dextrinomaltosa	Aceites vegetales 15% MCT
Nutramigen (H) Mead Johnson	100% caseína hidrolizada. Supl. en Cis, Tyr, Trp, taurina y carintina.	79% dextrinomaltosa 21% almidón de maíz sin lactosa, Sin sacarosa	100% Aceites vegetales
Nutribén Hidrolizada (H) Nutribén	100% caseína hidrolizada. Supl. en taurina y L-carnitina	Jarabe de glucosa Sin lactosa	
Peptinaut Junior (H) Nutricia	Hidrolizadas 80% péptidos de cadena corta 20% aa libres	Sin lactosa 100% dextrinomaltosa	50% aceites vegetales 50% MCT
Pregestimil (H) Mead Johnson	100% caseína hidrolizada. Supl. en Cis, Tyr, Trp, taurina y carintina.	Dextrinomaltosa y almidón de maíz Sin lactosa, Sin sacarosa	45% Aceites vegetales 55% MCT
Damira elemental (E) Sanutri	100% aa libres	Sin lactosa 100% dextrinomaltosa	MCT, aceites vegetales
Neocate (E) SHS	100% aa libres	Sin lactosa, sin sacarosa, sin fructosa	5% MCT $\omega 6/\omega 3 = 10$
Nutri-2000 Pediátrico (E) Nutricia	100% aa libres	Sin lactosa 100% dextrinomaltosa	100% aceites vegetales

de suero en una proporción que se aproxime al 50%, se consigue un aminograma en sangre más semejante al del lactante alimentado con leche materna. Los hidrolizados de proteína de suero inducen niveles más altos de treonina y más bajos de tirosina. Por ello serán preferibles los hidrolizados procedentes de proteína de suero y de caseína.

Como hidrato de carbono se recurre a la dextrinomaltoza o polímeros de glucosa; dos fórmulas del mercado nacional contienen lactosa; el no contenerla se debe a que una indicación prioritaria es la intolerancia a la proteína de la leche de vaca (manifestación crónica de alergia a la leche de vaca) en la que puede haber una atrofia parcheada de vellosidades intestinales con disminución de la actividad lactásica; las que contienen lactosa pueden arrastrar una mínima parte de proteínas de suero que en ocasiones también podría desencadenar reacciones alérgicas.

La grasa suele ser de origen vegetal y muchas de ellas con un 30% de triglicéridos de cadena media.

El reparto de péptidos, grasa e hidratos de carbono se ajusta al de las fórmulas de inicio normales.

Su utilización puede condicionar la emisión de heces más pastosas, de color verde oscuro y de menor consistencia debido a que pueden inducir niveles elevados de motilina responsables de un tránsito intestinal más acelerado, lo que contribuye a una menor reabsorción de agua y a una mayor cantidad de estercobilinógeno (color verde), que por el menor tiempo de tránsito no se habrá podido transformar en estercobilina (color marrón).

Ello no justifica en modo alguno el abandono de estas fórmulas si su indicación es la adecuada. La causa etiopatogénica del tránsito acelerado debe ser explicada a los padres cuando se recomienda una de estas fórmulas.

Existen en el mercado otras fórmulas hidrolizadas pero de bajo grado de hidrólisis o fórmulas hipoantigénicas, también conocidas simplemente por fórmulas HA, cuyos péptidos residuales oscilan entre 10.000 y 20.000 dáltons de PM; su indicación prioritaria en principio fue la de alimentar a lactantes con alto riesgo de padecer alergia a la proteína de leche de vaca, con la finalidad de prevenir esta alergia; se consideraron lactantes de alto riesgo aquellos con un familiar de primer grado afecto, con un nivel de IgE en san-

gre de cordón superior a 1 UI/ml y con un nivel de IgE en sangre materna de 120 UI/ml. Estas fórmulas, diseñadas en un principio para ser administradas con carácter preventivo de la alergia, por críticas a los trabajos que las estudiaron, gozaron de la poca confianza de sociedades como la Sociedad de Alergia e Inmunología Europea (ESPACI). Oldaues posteriormente pudo respaldar más el punto de vista de la ESPACI en 155 niños con antecedentes alérgicos.

Otras sociedades, como la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), las recomendaron sólo como profilaxis en la alergia a la leche de vaca, tal y como se recoge en su informe de 1993 en el que participamos (Dr. Tormo) como coautores, sin negar que hay mayor grado de seguridad en niños de alto riesgo si usamos fórmulas altamente hidrolizadas o bien de soja.

En lo que se refiere a las fórmulas de soja, en la infancia y más en el periodo de la lactancia, sólo se deben usar las enriquecidas con metionina, taurina y carnitina, aminoácidos deficientes en la soja, y además deben estar exentas de estaquiosa y rafinosa, dos polisacáridos presentes en la haba de soja que no pueden ser hidrolizados por el intestino humano; las que se pueden hallar en polvo, en el mercado español (Tabla II) reúnen estos requisitos, además de estar basadas en concentrados de proteína de soja; no sucede así con los conocidos yogures de soja, o leches líquidas de soja, que no los reúnen y por ello no deberían ser administrados a lactantes de corta edad.

Los hidrolizados de soja inducen un aumento en sangre de los aminoácidos no esenciales como glicina e hidroxiprolina y disminución de lisina y cistina.

El resto de los componentes de las fórmulas de soja en polvo, en lo que concierne a la parte grasa, suele ser semejante a los hidrolizados de proteína de vaca, a base de grasa vegetal pero sin grasa MCT. La parte hidrocarbonada tampoco contiene lactosa, siendo generalmente dextrinomaltoza, salvo una de las fórmulas, que además contiene sacarosa.

La parte nitrogenada de las fórmulas a base de aminoácidos libres (en nuestro país Damira elemental de Sanutri y Neocate de SHS) está compuesta por L-aminoácidos libres, sus grasas e hidratos de carbono son semejantes a las fórmulas hidrolizadas y pueden conferir una mayor seguridad en la alergia a la

TABLA II. a) Fórmulas especiales con aporte nitrogenado a base de proteína vegetal.

Nombre comercial, laboratorio	Proteínas	Azúcares	Grasas
Blemil plus 1 soja Ordesa	Prots de soja Supl. en met, carnitina, tau	100% dextrinomaltosa	100% aceites vegetales
Blemil plus 2 soja Ordesa	Prots de soja Supl. en met, carnitina, tau	100% dextrinomaltosa Sin lactosa, Sin sacarosa	100% aceites vegetales
Isomil Abbott	Prots de soja	Sin lactosa	
Nutribén Soja Nutribén	100% origen vegetal. Supl. en met, carnitina, try, tau	Jarabe de glucosa Sin lactosa	
Nutri-Soja Nutricia	100% prot de soja. Supl. en met y carnitina	Sin lactosa 100% dextrinomaltosa	45% ác. oleico
Prosobee Mead Johnson	Prots de soja Enriq. en met, tau y carnitina	100% dextrinomaltosa, Sin lactosa, Sin sacarosa	100% aceites vegetales Relación $\omega 6/\omega 3 = 9,6$
Velactín Sanutri	Prots de soja Supl. en isoleu, val, met, tau, l-carnitina	81% dextrinomaltosa 17% sacarosa	90% aceites vegetales 10% MCT
Pregomín Milupa	Hidrolizado de soja y colágeno de cerdo	Dextrinomaltosa	

proteína de la leche de vaca por carecer de oligopéptidos, pero tienen otros inconvenientes como el precio, un peor sabor y una menor absorción nitrogenada (al carecer de oligopéptidos, la vía de absorción nitrogenada de éstos del enterocito no es aprovechada, y tan sólo tiene lugar la absorción de aminoácidos libres).

NORMA PRÁCTICA DE UTILIZACIÓN DE ESTAS FÓRMULAS

En la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) se pueden utilizar los dos tipos de fórmula, las basadas en hidrolizado de proteína de vaca o las basadas en proteínas de soja, pero gozaremos de un mayor grado de seguridad si usamos las basadas en proteínas de soja con forma de presentación en polvo (Tabla II) o hidrolizado de proteína de soja (Pregomin, Tabla I).

TABLA II. b) Fórmulas especiales a base de hidrolizado procedente del arroz.

Blemil 1 Plus Arroz Hidrolizado

Blemil 2 Plus Arroz Hidrolizado

En la intolerancia a la proteína de la leche de vaca (IPLV) (o manifestación crónica de alergia a la leche de vaca) podemos aconsejar también ambos tipos de productos, los basados en hidrolizado de proteína de vaca y los basados en proteína de soja, pero gozaremos de mayor seguridad si como primera elección utilizamos los hidrolizados de proteína de vaca; si utilizamos de entrada los de soja, se ha descrito un 40% de intolerancias cruzadas a la soja tras semanas de su utilización. Las fórmulas elementales se reservarán

para los casos de alergias múltiples, las diarreas intratables, los casos de alergia a la soja o alergia a los hidrolizados de soja.

Como profilaxis de la alergia a la proteína de la leche de vaca, en lactantes de alto riesgo, siguiendo a la European Society for Pediatric Allergy and Immunology, será aconsejable utilizar las fórmulas basadas en proteínas de soja o los hidrolizados de proteína de leche de vaca de alto grado.

CUÁNTO TIEMPO SE DEBEN ADMINISTRAR ESTAS FÓRMULAS

En la APLV se administrará la fórmula de soja, el hidrolizado de proteína de soja o el hidrolizado de proteína de vaca hasta la edad de año y medio; a esa edad, se practicará PRICK (punción cutánea superficial sobre una gota del alérgeno a probar) a la proteína de vaca y el test radio inmuno absorbente (RAST, dosificación de anticuerpos IgE específicos contra las proteínas de la leche de vaca). Podemos encontrarnos con las siguientes posibilidades, que comentaremos:

- Si las citadas pruebas (PRICK y RAST) son negativas, se practicará a renglón seguido la provocación con leche de vaca entera, pero bajo vigilancia médica, empezando con 1 ml; a los 20 minutos si no ha habido reacción alguna, se darán 10 ml, 50 ml, a los 30 minutos y 100 ml a la hora. Si esa cantidad no ha provocado ninguna reacción, se puede considerar solucionado el problema de la alergia a la leche de vaca.
- Si de las citadas pruebas (RAST, PRICK y agresión) al menos una es positiva, se deberán esperar 6 meses más sin administrar proteína de vaca, para volver a repetir las pruebas transcurridos esos 6 meses, y así sucesivamente hasta que, en el mejor de los casos, se negativicen, pudiendo entonces el niño tomar leche de vaca. Generalmente, con 18 meses de exclusión de la proteína de vaca desaparece la alergia siendo esta desaparición más precoz si existía tan sólo a la leche de vaca o a un hidrolizado de la misma.

En la IPLV se deberá seguir con la fórmula basada en el hidrolizado de proteína de vaca hasta el año de vida, momento en el que se iniciarán alimentos con proteína de vaca pero bajos en lactosa, como queso o Petit Suisse, sin las precauciones del caso anterior, y

si estos productos no inducen ninguno de los trastornos malabsortivos que el lactante aquejaba al inicio, se puede pasar directamente a la administración de yogur o leche, aunque es preferible que previamente se practique determinación de gases espirados (hidrógeno, metano), tomando lácteos bajos en lactosa, y posteriormente a las 4 y 5 horas de la administración de un vaso de leche de vaca.

PREVENCIÓN DE LA ALERGIA EN GENERAL

El desarrollo de enfermedades atópicas depende de factores genéticos, de la exposición a factores ambientales y de la interacción citada entre las células Th1 y Th2. Se ha comprobado que la forma precoz de alimentar al lactante influye en el desarrollo de la alergia, así como la exposición diaria a alérgenos inhalantes y a humo de tabaco. En lactantes de alto riesgo, la lactancia materna durante más de 4 meses, junto con la administración de un hidrolizado de alto grado y la exclusión de alimentos sólidos durante esos mencionados 4 a 6 meses, disminuye la incidencia posterior de alergia a la leche de vaca. La dieta de la madre durante la lactancia puede ser necesaria en la alergia a la leche de vaca, debiendo suprimirla, pero en cambio la modificación de la dieta durante el embarazo no ejerce ningún efecto.

Los probióticos ayudarían al predominio de las Th1, por lo que su administración disminuiría el riesgo alérgico en la embarazada que previamente tuvo otro hijo alérgico a la proteína de la leche de vaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first three years of life. *Pediatric* 1987; 79: 683-688.
2. Businco L, Bruno G, Giampietro PG. Nutrición y Alergias Alimentarias. En: Tojo R (ed.). *Tratado de Nutrición Pediátrica*. Doyma; 2001. p. 661-672.
3. De Boissieu D, Dupont C. Time course of allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants. *J Pediatr* 2000; 136: 119-20.
4. ESPACI position paper. Hydrolysed Cow's Milk Formulas. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 101-111.
5. ESPGHAN. Comment on antigen reduced infant formulae. *Acta Pediatr* 1993; 82: 314-3.

6. Halken S, Jacobsen HP, Host A, Holmenlund D. The effect of hypoallergenic formulas in infants at risk of allergic disease. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49 Suppl. 1: S77-83.
7. Hill DJ, Hosking CS, Heine RG. Clinical Spectrum of food allergy in children in Australia and South-East Asia: identification and targets for treatment. *Ann Med* 1999; 31: 272-81.
8. Host A, Halken SA. A prospective study of cow's milk allergy in Danish infants during the first three years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990; 45: 587-596.
9. Maldonado J, Gil A, Narbona E, Molina JA. Special formulas in infant nutrition: a review. *Early Hum Dev* 1998; 53 Suppl.: S 23-32.
10. Oldaeus G, Anjou K, Bjorksten B et al. Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 1997; 77: 4-10.
11. Plebani A, Restani P, Naselli A et al. Monoclonal and policlonal antibodies against casein components of cow milk for evaluation of residual antigenic activity in hypoallergenic infant formulas. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 949-56.
12. Restani P, Velona T, Plebani A et al. Evaluation by SDS-PAGE and immunoblotting of residual antigenicity in hydrolysed protein formulas. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 651-8.
13. Rigo J, Salle BL, Picaud JC, Peter G, Senterre J. Nutritional evaluation of protein hydrolysate formulas. *Eur J Clin Nutr*, 1995; 49 Suppl. 1: S26-38.
14. Schrandt JJP, Van Den Bogart JPH, Forget PP et al. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 640-644.
15. Société Française de Pédiatrie. Preparations diététiques hydrolysés pour l'allaitement du nourrisson et prévention de l'allergie. *Arch Fr Pediatr* 1988; 45: 435-437.
16. Tormo R, Potau N, Infante D et al. Protein in infant formulas. Future aspects of development. *Early Human Development* 1998; 53(Suppl. 1): 65-S172.

DEFINICIÓN

La diarrea aguda consiste en un aumento en el número de deposiciones y/o una disminución en su consistencia, de instauración rápida. Se puede acompañar de signos y síntomas como náuseas, vómitos, fiebre o dolor abdominal. La causa más frecuente es la infección gastrointestinal, que produce una gastroenteritis o inflamación de la mucosa gástrica e intestinal. Debido a ello el término diarrea aguda es prácticamente sinónimo de gastroenteritis aguda de causa infecciosa.

La diarrea refleja un aumento en la pérdida a través de las heces de sus principales componentes: agua y electrolitos. El término agudo viene dado de ser habitualmente un proceso de carácter autolimitado, con una duración menor de 2 semanas.

Generalmente se considera la existencia de diarrea cuando hay más de dos deposiciones de menor consistencia, o una deposición de menor consistencia con presencia de sangre macroscópica, en un periodo de 24 horas. Esta definición puede ser imprecisa, por la variabilidad en el volumen, frecuencia y consistencia de deposiciones en la edad infantil. Hay que tener en cuenta la edad del niño, ya que la frecuencia de las deposiciones es más alta en niños menores de tres meses, y que el ritmo intestinal puede cambiar con el tipo de alimentación. Hay escasos datos de referencia del volumen fecal a las distintas edades.

EPIDEMIOLOGÍA

La diarrea aguda es una de las enfermedades más comunes en niños y la segunda causa de morbilidad y mortalidad a escala mundial. La mortalidad es casi totalmente a expensas de países en desarrollo. En los países industrializados, a pesar de unas mejores con-

diciones sanitarias, la gastroenteritis aguda sigue siendo una de las primeras causas de morbilidad infantil y de demanda de atención sanitaria. En Europa es la patología más frecuente en el niño sano, estimándose una incidencia anual de entre 0,5 a 2 episodios en los niños menores de 3 años.

Aunque en determinadas ocasiones hay que considerar otras causas (Tabla I), la principal causa de diarrea aguda son las infecciones entéricas (Tabla II).

En nuestro medio la principal etiología en la edad infantil es la vírica, pudiendo ser los agentes bacterianos los predominantes en determinadas épocas del año y en niños mayores. Los parásitos constituyen una causa infrecuente de diarrea en niños sanos.

Desde el descubrimiento en 1972 del virus Norwalk, primer virus identificado como agente etiológico de gastroenteritis en humanos, se han definido cuatro grandes categorías de estos virus: rotavirus, astrovirus, adenovirus entéricos y calicivirus humanos.

Los rotavirus constituyen el principal agente etiológico productor de diarrea en la infancia, se asocian a una forma de enfermedad más grave e infectan prácticamente a todos los niños en los 4 primeros años de vida, dándose la enfermedad especialmente entre los 6 y 24 meses de edad. Son los más frecuentemente detectados en los casos que precisan ingreso hospitalario y, en países de clima templado, tienen un predominio claro en los meses fríos. Son, además, el principal agente productor de diarrea nosocomial en las unidades de ingreso infantiles. Los adenovirus entéricos, calicivirus y astrovirus producen un cuadro clínico más leve.

Respecto a la etiología bacteriana, los agentes predominantes son *Salmonella* spp y *Campylobacter*

TABLA I. Causas de diarrea aguda

- **Infecciones**
 - Entéricas
 - Extraintestinales
- **Alergia alimentaria**
 - Proteínas de la leche de vaca
 - Proteínas de soja
- **Trastornos absorción/digestión**
 - Déficit de lactasa
 - Déficit de sacarasa-isomaltasa
- **Cuadros quirúrgicos**
 - Apendicitis aguda
 - Invaginación
- **Ingesta de fármacos**
 - Laxante
 - Antibióticos
- **Intoxicación metales pesados**
 - Cobre, Zinc

spp, seguidos de *Shigella* spp, *Aeromona* spp y *Yersinia* spp. En la mayoría de estudios epidemiológicos infantiles estos agentes son detectados más frecuentemente en pacientes con gastroenteritis tratados de forma ambulatoria. La dificultad de estudio en heces de las distintas variedades de *E. coli* hace que se disponga de escasos datos sobre su incidencia en nuestro medio.

FISIOPATOLOGÍA

En términos generales la diarrea se produce cuando el volumen de agua y electrolitos presentado al colon excede su capacidad de absorción, eliminándose de forma aumentada por las heces. Esto puede deberse a un aumento en la secreción y/o a una disminución de la absorción a nivel de intestino delgado, o, más infrecuentemente, a una alteración similar a nivel de colon. Estas alteraciones son secundarias a la afectación intestinal que resulta de la interacción entre el agente infeccioso y la mucosa intestinal.

En determinados casos se da la penetración de la barrera mucosa por antígenos extraños, tales como microorganismos o toxinas. Las toxinas microbianas pueden ligarse a los receptores del enterocito y esti-

mular la secreción epitelial de agua e iones. Por otra parte, los microorganismos pueden dañar el enterocito produciendo una disminución en la absorción de electrolitos, una pérdida de las hidrolasas del borde en cepillo y un escape de fluido a través del epitelio. La lesión por daño directo de la célula epitelial tiene lugar en las infecciones por agentes virales como Rotavirus, aunque en este caso además una proteína viral actuaría como enterotoxina. También se produce lesión vellositaria en infecciones agudas por protozoos tales como *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum* y *Microsporidium*. Todo ello conduce a una pérdida aumentada de agua y electrolitos en heces.

La gran pérdida de líquidos y electrólitos puede derivar en un cuadro de deshidratación. Esto es más frecuente en el niño pequeño, por tener una mayor área de superficie corporal en relación con el peso que el adulto y, por lo tanto, unas mayores pérdidas insensibles. Además existe un flujo intestinal de agua y electrólitos más cuantioso.

En estas edades hay también un mayor riesgo nutricional, por una gran respuesta catabólica frente a las infecciones y una depleción de las reservas nutricionales más rápida que en el adulto. Otros factores que influyen en la afectación nutricional son la disminución de la ingesta calórica, por la hiporexia concomitante y la restricción alimentaria habitualmente indicada, y la posible existencia de malabsorción de nutrientes secundaria a la lesión intestinal.

Aunque, en general, se trata de un proceso leve y autolimitado y la principal complicación es la deshidratación, ocasionalmente se puede desarrollar una diarrea prolongada como consecuencia de:

- **Intolerancia a la lactosa**, en relación con un déficit transitorio de lactasa por daño de las enzimas del borde en cepillo intestinal. Es relativamente frecuente, sobre todo tras una gastroenteritis por rotavirus. En Europa este hecho parece tener escasa relevancia clínica, aunque en países con un elevado porcentaje de malnutrición sigue siendo un problema importante,
- **Sensibilización a las proteínas de la leche de vaca**, al existir en la gastroenteritis un aumento en la absorción de antígenos de la leche de vaca que puede desencadenar una respuesta inmune, local o sistémica.

TABLA II. Causas infecciosas de diarrea aguda

DIARREA VIRAL

- Rotavirus Grupo A
- Adenovirus entérico
- Astrovirus
- Calicivirus humanos
 - Norovirus
 - Sapovirus

DIARREA PARASITARIA

- *Giardia lamblia*
- *Cryptosporidium parvum*

DIARREA BACTERIANA

- *Salmonella*
 - *S. typhi* y *paratyphi*
 - *Salmonella* no tifoidea
 - *S. enteritidis*
 - *S. typhimurium*
- *Shigella*
 - *Shigella sonnei*
- *Campylobacter*
 - *Campylobacter jejuni*
- *Yersinia*
 - *Yersinia enterocolitica*
- *Escherichia coli*
 - *E. coli* enteropatógeno
 - *E. coli* enterotoxigénico
 - *E. coli* entroinvasivo
 - *E. coli* enterohemorrágico
 - *E. coli* enteroadherente
 - *E. coli* enteroagregante
- *Aeromonas*

- *Sobrecrecimiento bacteriano*, por la contaminación bacteriana de los tramos altos del intestino delgado. Puede contribuir al mantenimiento de la diarrea por acción directa de las bacterias sobre la mucosa y/o por deconjugación de las sales biliares.

DIAGNÓSTICO

La gastroenteritis aguda es un proceso autolimitado en el que, en la mayoría de los casos, sólo es necesaria una valoración del paciente mediante una adecuada historia clínica y una cuidadosa exploración física para establecer las indicaciones pertinentes.

La gravedad de la diarrea está en relación con el grado de deshidratación, por lo que es fundamental una valoración lo más exacta posible de ésta, para evitar tanto un retraso en el tratamiento como intervenciones innecesarias.

Valoración del estado de hidratación

El dato clínico más exacto del grado de deshidratación es el porcentaje de pérdida ponderal, que representa el déficit de líquidos existente. La deshidratación se considera según esta pérdida como:

- Leve o ausencia de deshidratación: pérdida de menos del 3% del peso corporal.
- Moderada: pérdida del 3-9% del peso corporal.
- Grave: pérdida de más del 9% del peso corporal.

Habitualmente no se dispone de un peso previo, por lo que se realiza una estimación mediante escalas clínicas que incluyen un conjunto de signos y síntomas, aunque no están validadas para el manejo de pacientes a nivel individual (Tabla III). En la historia clínica el dato más relevante respecto a la ausencia de deshidratación es una diuresis normal. Respecto a los signos clínicos independientemente asociados a deshidratación, los más significativos son: pérdida de turgencia cutánea, respiración anormal, relleno capilar lento, mucosa oral seca, ausencia de lágrimas y alteración neurológica. Cuando se toman en conjunto, la presencia de 2 de los 4 últimos predice un déficit del 5% con una sensibilidad y especificidad del 79% y 87% respectivamente.

La existencia de alteración de electrolitos (Tabla IV) se ha relacionado con la presencia de edad menor de 6 meses, mucosas secas, vómitos, relleno capilar lento, ausencia de diabetes y taquicardia.

TABLA III. Estimación del grado de deshidratación

	Deshidratación leve	Deshidratación moderada	Deshidratación grave
<i>Pérdida de peso (%)</i>			
Lactante	< 5%	5-10%	> 10%
Niño mayor	< 3%	3-9%	> 9%
<i>Mucosas</i>	+/-	+	+
<i>Disminución de la turgencia cutánea</i>	-	+/-	+
<i>Depresión de la fontanela anterior</i>	-	+	+ / ++
<i>Hundimiento del globo ocular</i>	-	+	+
<i>Respiración</i>	Normal	Profunda, posiblemente rápida	Profunda y rápida
<i>Hipotensión</i>	-	+	+
<i>Pulso radial</i>	Frecuencia y fuerza normal	Rápido y débil	Rápido, débil, a veces impalpable
<i>Perfusión</i>	Normal	Fría	Acrocianosis
<i>Flujo de orina</i>	Escaso	Oliguria	Oliguria/anuria

Parámetros bioquímicos

La mayoría de los niños con deshidratación leve no precisa estudios de laboratorio y tanto su diagnóstico como la monitorización de su tratamiento pueden efectuarse con valoración exclusivamente clínica. Además, dado que las soluciones de rehidratación oral en cantidades adecuadas son suficientes para corregir las alteraciones electrolíticas, parece innecesario medir electrolitos en aquellos niños que van ser rehidratados con soluciones orales.

Estos estudios se realizarán en todos los casos de deshidratación grave, en aquellos casos cuya historia clínica o examen físico no coincide con un episodio habitual de diarrea y en todos los casos en que se va a administrar rehidratación intravenosa. Se recomienda la determinación de electrolitos, glucosa y bicarbonato, constituyendo este último el parámetro más útil respecto al estado de hidratación.

Se ha estimado una prevalencia de hipoglucemia de entre el 2 y el 9% de niños con gastroenteritis y del 14% en menores de 6 meses. La ausencia de datos clínicos que puedan predecir esta situación y las consecuencias de una hipoglucemia no tratada hacen que sea importante considerar la determinación de la glu-

cemia en niños menores de 5 años con gastroenteritis aguda y deshidratación.

Diagnóstico etiológico

No hay datos de la historia clínica, la exploración física o de las exploraciones complementarias que permitan predecir la probable etiología bacteriana o vírica. Hay algunos parámetros orientativos de diarrea bacteriana, como son: fiebre alta, presencia de sangre en heces, dolor abdominal o afectación neurológica. Otros datos, como comienzo brusco de la diarrea, ausencia de vómitos, presencia de leucocitos en heces, aumento de proteína C reactiva o edad mayor de 3 años, tienen un menor valor predictivo.

No obstante, dado que el conocimiento del agente causal no va a influir la mayoría de las veces en el abordaje terapéutico de la diarrea, no está indicado el estudio microbiológico de rutina. Solamente habría que considerarlo en los casos de:

- Inmunodeficiencias
- Diarrea mucosanguinolenta
- Ingreso hospitalario
- Diagnóstico dudoso
- Diarrea prolongada

TABLA IV. Estimación de la alteración de electrolitos

	Isotónica	Hipotónica	Hipertónica
<i>Nivel sérico de sodio (mEq/L)</i>	130-150	<130	>150
<i>Frecuencia</i>	80%	5%	15%
<i>Líquido extracelular</i>	Marcadamente disminuido	Marcadamente disminuido	Disminuido
<i>Líquido intracelular</i>	Mantenido	Aumentado	Disminuido
<i>Clínica</i>	Hipovolémica: ojos hundidos, pliegue, hipotonía, shock	Hipovolémica	Más neurológica: fiebre, sed intensa, irritabilidad, convulsiones, oliguria

- Sospecha de toxoinfección alimentaria
- Viaje reciente fuera del país.

El estudio microbiológico habitual incluye coprocultivo (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* y *Aeromonas*) y detección de antígeno de rotavirus del grupo A, adenovirus y astrovirus.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico de la gastroenteritis aguda como tal. El principal objetivo en el manejo terapéutico de este proceso es la corrección de la deshidratación y, una vez realizada ésta, la recuperación nutricional.

Rehidratación

La evidencia de un transporte de sodio acoplado al transporte activo de glucosa u otras pequeñas moléculas orgánicas en el intestino delgado ha facilitado el desarrollo de soluciones de rehidratación oral. La solución inicialmente utilizada, recomendada por la OMS en 1977, fue evaluada en un principio en pacientes con diarrea tipo colérica, con grandes pérdidas fecales de sodio, por ello su contenido de sodio era relativamente elevado (90 mEq/litro, tabla V). El uso extendido de esta solución en niños con otro tipo de diarrea, principalmente de etiología viral y con menores pérdidas fecales de sodio, se asoció a riesgo de hipernatremia. En 1988 la Academia Americana de Pediatría recomendó la utilización de una solución de rehidratación oral con una concentración de sodio

de 7590 mEq/litro para la fase de rehidratación, y de 4070 mEq/litro para la fase de mantenimiento. A su vez, la ESPGHAN en 1992 sentó las recomendaciones para una solución de rehidratación oral en niños europeos con menor contenido en sodio (60 mEq/litro).

En la actualidad hay evidencia suficiente de las ventajas de la rehidratación oral frente a la intravenosa, principal forma de rehidratación antes de la década de los setenta. Un reciente metaanálisis de los estudios publicados sobre la eficacia y seguridad de la rehidratación oral frente a la rehidratación intravenosa en niños con gastroenteritis aguda demuestra un porcentaje muy bajo de fracasos (solo un 4% de los casos precisó pasar a rehidratación intravenosa). No se observa diferencia en la duración de la diarrea, ganancia ponderal o incidencia de hiper o hiponatremia, pero sí una reducción significativa de la estancia hospitalaria con la rehidratación oral, así como una menor incidencia de efectos adversos graves. Además, su utilización de forma ambulatoria evitaría la hospitalización en gran número de casos.

La disponibilidad actual de soluciones de rehidratación oral adecuadas hace que su administración sea el método de elección en el tratamiento de la deshidratación. Es importante hacer notar que estas soluciones tienen distintas formas de reconstitución. La presentación de la mayoría son sobres que hay que disolver en diferentes cantidades de agua según el preparado, lo que puede llevar a errores. Así, el sobre de Sueroral Hiposódico® se diluye en 1 litro de agua; el

TABLA V. Recomendaciones de composición de soluciones de rehidratación oral y soluciones de rehidratación disponibles

	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Base (mEq/l)	Glucosa (mmol/l)	Osmolaridad (mOsm/l)
OMS* (1975)	90	20	80	30	110	310
OMS* (2002)	75	20	65	10 ^a	75	245
ESPGHAN#	60	20	60	10 ^a	74-111	200-250
Sueroral [®]	90	20	80	30	110	310
Sueroral Hiposódico [®]	50	20	40	30	111 ^b	251
Isotonar [®]	60	25	50	28 ^a	80 ^c	250
Miltina Electrolit ^{®f}	60	20	50	10 ^a	90 ^d	230
OralSuero ^{®f}	60	20	38	14 ^a	80	212
Citorsal [®]	50	20	30	35 ^a	278 ^h	420 ^h
Cito-oral [®]	60	20	50	10 ^a	90	230
Bioralsuero ^{®f,g}	60	20	38	14 ^a	80	212
Bioralsuero Baby ^{®g}	60	20	38	14 ^a	80	212
Cito-oral junior Zn ^{®i}	60	22	50	33 ^a	90 ^d	261
Recuperation Suero Oral ^{®f,j}	60	20	38	14 ^a	80	212

*OMS: Organización Mundial de la Salud. #ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.
^aBase = citrato. ^bLleva también 55-57 mmol/l de sacarosa. ^cMaltodextrina y polímeros de arroz y zanahoria.
^dGlucosa y dextrinomaltosa. ^e9 mEq/l de bicarbonato + 9 mEq/l de citrato. ^fPreparado comercial ya en forma líquida. ^gLleva añadido de 100 millones de u.f.c. de *Lactobacillus reuteri*. ^hValor estimado según datos de ficha técnica. ⁱLleva añadido sulfato de zinc (Zn 10 mg/L). ^jLleva añadido polisacáridos (B-d-glucanos).

de Citorsal[®] en 500 ml y el de Isotonar[®] en 250 ml. En este sentido son más ventajosas, por no necesitar manipulación, las soluciones de presentación líquida, aunque su uso está limitado por un precio más elevado.

Es necesario que la solución de rehidratación que se indique cumpla las recomendaciones citadas previamente, no debiendo ser sustituida por algunas bebidas de uso común con un mejor sabor pero que no reúnen en su composición las condiciones adecuadas. De las más utilizadas son las llamadas bebidas isotónicas, diseñadas para reponer las pérdidas de agua y sales durante el ejercicio y que contienen solo entre 10 y 20 mEq/litro de sodio y 15 mEq/litro de potasio; las bebidas gaseosas, que contienen menos de 4 mEq/litro de sodio, mínimas cantidades de potasio y osmolaridades por encima de 450 mOsm/litro por un alto contenido en carbohidratos; y los jugos de frutas

que, aunque tienen una mayor concentración de potasio (>20 mEq/litro), aportan mínimas cantidades de sodio y osmolaridades entre 600 y 700 mOsm/litro.

Son contadas las **situaciones que contraindican la rehidratación oral:**

- Deshidratación grave
- Shock hipovolémico
- Alteración en el nivel de conciencia
- Ileo paralítico
- Pérdidas fecales intensas mantenidas (> 10 ml/kg/h)
- Cuadro clínico potencialmente quirúrgico

El **ritmo de administración oral de la solución de rehidratación sería:**

- Si no hay signos de deshidratación: 10 ml/kg por deposición líquida y 2 ml/kg por vómito para reponer las pérdidas mantenidas, añadido a la dieta habitual del paciente.

- Si la deshidratación es leve: 30-50 ml/kg (déficit) durante 4 horas + pérdidas mantenidas (10 ml/kg por deposición líquida).
- Si la deshidratación es moderada: 75-100 ml/kg durante 4 h + pérdidas (reposición déficit + pérdidas mantenidas)

La rehidratación se realiza durante 4 horas y en algunos casos es preciso una revaloración clínica transcurrido ese tiempo. Respecto a la técnica, se aconseja la administración del líquido de forma fraccionada en pequeñas cantidades cada 2-3 minutos, para una mejor tolerancia. Se contempla también la rehidratación enteral por sonda nasogástrica, tan efectiva como la oral.

Todavía hay un cierto porcentaje de fracasos de la rehidratación oral atribuible, entre otras causas, a la necesidad de tiempo y personal que supone su utilización y, principalmente, a la falta de efecto en los síntomas. La persistencia de los vómitos y la diarrea, a pesar de conseguirse la rehidratación, conduce a los padres y cuidadores a la idea de un fallo del tratamiento y es este aspecto el que debe ser reforzado en la información aportada por el personal sanitario.

En los últimos años se han investigado **nuevas soluciones de rehidratación oral** que incidan en los síntomas de la gastroenteritis. Los aspectos que se han considerado son:

- Disminución de la osmolaridad de la solución, que se asocia a una menor necesidad de rehidratación intravenosa y a una disminución en el volumen de heces y el número de vómitos, sin riesgo adicional de hiponatremia. Esto ha llevado a que desde el año 2002 la OMS, buscando una mayor eficacia clínica, recomiende una única solución de rehidratación con 75 mmol/l de Na y una osmolaridad de 245 mosmol/l para la diarrea de cualquier etiología y en todas las edades (Tabla V). Aunque inicialmente se puntualizaba la falta de información sobre su uso en niños con cólera y la posible incidencia de hiponatremia asintomática, los estudios más recientes confirman la seguridad de su empleo también en diarrea tipo colérica.
- Sustitución de la glucosa por hidratos de carbono complejos, precedentes sobre todo del arroz, que aportan mayor número de moléculas de glu-

cosa para el cotransporte de sodio sin sobrecarga osmótica. Se discute, además, el posible efecto antisecretor del arroz, asociado a una molécula que actuaría como bloqueante del canal del cloro. Se ha demostrado una disminución del volumen de las heces en los casos de cólera, pero no en niños con diarrea no colérica.

- Sustitución de la glucosa por otros sustratos, como aminoácidos (glicina, alanina o glutamina), pero no se han evidenciado ventajas terapéuticas.
- Adición de probióticos a la solución, pero no se ha observado un mejor efecto que cuando la administración de probióticos es posterior a la rehidratación.
- Adición de hidratos de carbono complejos no digeribles, que son fermentados en el colon y producen ácidos grasos de cadena corta que estimulan la absorción colónica de sodio y agua. Los estudios realizados han aportado una gran variabilidad en los resultados, por lo que tampoco hay evidencia para recomendarlos.
- Adición de zinc, no hay suficiente evidencia para su recomendación universal, a pesar de los buenos resultados en los niños malnutridos.
- Adición de proteínas de la leche humana: lactoferrina y lisozima humanas recombinantes, por su papel protector en la leche materna, aunque todavía hay escasa información disponible sobre su efecto beneficioso.

Alimentación

Las dos cuestiones fundamentales son: ¿cuándo iniciar la alimentación? y ¿con qué tipo de alimentos ha de reiniciarse?

Realimentación precoz

Se ha observado que la instauración de la alimentación completa habitual del niño tras 4 horas de rehidratación oral conduce a una mayor ganancia de peso y no conduce a una mayor duración de la diarrea o más incidencia de intolerancia a la lactosa. Además aumenta el bienestar del niño al poder comer libremente, sin ser sometido a dietas restrictivas, hipocalóricas y poco apetecibles para el paciente.

Tipo de alimentación. Los alimentos candidatos deben ser nutritivos, de fácil digestión y absor-

ción, económicos, de sabor agradable y, sobre todo, carentes de efectos nocivos sobre el curso de la enfermedad.

Lactancia materna. La evidencia científica disponible establece la necesidad de mantenerla, sin ninguna restricción, en los niños con gastroenteritis. La buena tolerancia es debida a varias razones, entre ellas una menor osmolaridad y un mayor contenido en enzimas que la leche de vaca y el aportar factores hormonales y antimicrobianos.

Fórmula/leche para lactantes. Una práctica habitual ha sido la de reiniciar la alimentación con leches diluidas y, por lo tanto, hipocalóricas. Se ha demostrado que la mayoría de los niños con diarrea aguda pueden ser realimentados con una fórmula o leche sin diluir, sobre todo cuando a esto se añade el uso de una solución de rehidratación oral y el reinicio precoz de la alimentación.

Lactosa y leches especiales. En la actualidad en nuestro medio en la mayoría de los niños con diarrea no está indicado una fórmula sin lactosa, hipoalérgica o hidrolizada. Habría que observar la aparición de signos o síntomas de malabsorción para detectar los contados casos en los que pudiera aparecer. Estaría indicada una leche sin lactosa en los casos de diarrea prolongada o recidivante en los que en el análisis de heces se detecta un pH menor de 5,5 y/o la presencia de más de un 0,5% de sustancias reductoras.

Dietas mixtas. En niños con una alimentación variada hay que mantener dicha dieta, pues existe una adecuada absorción de macronutrientes. Se deben evitar alimentos con alto contenido en azúcares elementales, que pueden empeorar la diarrea por su efecto osmótico. Habrá que estimular de alguna forma la ingesta ofreciendo alimentos de sabor agradable, habituales en la alimentación del niño y, probablemente, de consistencia más líquida. Son mejor tolerados ciertos alimentos como hidratos de carbono complejos (trigo, arroz, patatas, pan y cereales), carnes magras, yogur, frutas y vegetales.

Micronutrientes. El zinc ha sido el principal micronutriente implicado en los procesos de diarrea. Se ha demostrado que la suplementación con zinc reduce significativamente la gravedad de la diarrea en niños en países en vías de desarrollo y disminu-

ye los episodios posteriores de diarrea. No está claro su mecanismo de acción, aunque parece que es favoreciendo el efecto inmunológico y la recuperación epitelial. La evidencia disponible ha llevado a la OMS y UNICEF a recomendar en países en desarrollo el tratamiento con zinc de todos los niños con diarrea.

Probióticos. En los últimos años los probióticos, suplementos alimentarios microbianos con efectos positivos en la prevención o tratamiento de una patología específica, han surgido como un nuevo elemento en la prevención y tratamiento de la diarrea infecciosa. La base racional para su uso es su papel modificando la composición de la flora colónica y actuando contra los agentes enteropatógenos.

La revisión de los estudios realizados en los últimos años para establecer el efecto de los probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa muestra un beneficio clínico moderado de algunos probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda acuosa, principalmente por rotavirus y en lactantes y niños pequeños. Este efecto depende de la cepa, siendo los más efectivos *Lactobacillus* GG y *Saccharomyces boulardii*, de la dosis (mayor para dosis > 10¹⁰ UFCs) y no es útil en la diarrea invasiva bacteriana. Es más efectivo administrado de forma precoz y en niños de países desarrollados.

Tratamiento farmacológico

Los fármacos habitualmente utilizados en estos procesos son inhibidores de la motilidad intestinal (loperamida y otros opiáceos y anticolinérgicos), modificadores de la secreción intestinal (sales de bismuto) y sustancias adsorbentes (colesteramina, sales de aluminio). En general su uso no está indicado en la población infantil, por no haberse demostrado su eficacia y/o por la existencia de importantes efectos secundarios.

En la actualidad puede considerarse para el manejo de la gastroenteritis el racecadotril (Tiorfan®), inhibidor específico de la encefalinas que impide la degradación de los opioides endógenos (encefalinas). Dichos opioides estimulan el receptor delta antisecreto y reducen así la hipersecreción de agua y electrolitos en la luz intestinal. Este efecto antihipersecretor no se acompaña de un aumento en el tiempo de

tránsito intestinal. Los estudios disponibles concluyen que, añadido a la rehidratación oral, es eficaz en el tratamiento sintomático de la diarrea, disminuyendo su intensidad y duración, con escasos efectos adversos. Se aconseja realizar estudios prospectivos bien diseñados de la seguridad y eficacia en niños no ingresados.

Habitualmente los fármacos antieméticos son innecesarios en el tratamiento de la diarrea aguda. El ondansetron, antagonista de la serotonina, puede ser efectivo en ocasiones disminuyendo los vómitos y limitando la necesidad de ingreso hospitalario. Respecto a ello la ESPGHAN en sus recientes recomendaciones considera que no hay evidencia suficiente para recomendar su uso, pudiendo darse como efecto secundario un aumento en el número de deposiciones, aunque podría valorarse su empleo en casos seleccionados.

Respecto a la **indicación de antibióticos**, al ser la diarrea aguda en el niño un proceso infeccioso autolimitado en la mayoría de los casos, sólo estarían justificados en:

- Pacientes inmunodeprimidos con enfermedad grave de base.
- Todos los casos de diarrea aguda por *Shigella* y la mayoría de los producidos por *E. coli* enteroinvasiva y enteropatógena, *Clostridium difficile*, *E. histolytica*, *Giardia lamblia* o *Vibrio cholerae*.
- Algunos casos de infección por *Campylobacter*, sobre todo si el tratamiento es precoz, por *Yersinia*, en casos de enfermedad grave y por *Salmonella* en lactantes con bacteriemia y en todo paciente menor de 3 meses.

PREVENCIÓN

Dado que la vía de contagio principal es la fecaloral es primordial reforzar la higiene ambiental en el medio familiar, con una limpieza adecuada de las manos y los objetos empleados en la manipulación de niños con diarrea.

En los últimos años se han desarrollado vacunas frente a algunos de los agentes productores de gastroenteritis, sobre todo frente a rotavirus, principal causa de diarrea grave infantil. En la actualidad están disponibles dos vacunas seguras y eficaces frente a la enfermedad grave por rotavirus producida por los tipos

más prevalentes en patología humana. Ambas son de administración oral en dos (monovalente humana, Rotarix®) o tres dosis (pentavalente bovina-humana Rotateq®), pudiéndose administrar con las vacunas habituales. En Europa la ESPGHAN y la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas (ESPID) en sus recientes recomendaciones consideran la incorporación de la vacuna antirotavirus en todos los calendarios europeos.

RECOMENDACIONES ACTUALES Y CONCLUSIONES

La ESPGHAN estableció para el manejo de los niños europeos con gastroenteritis aguda las guías para la composición óptima de las soluciones de rehidratación oral y posteriormente las recomendaciones para la alimentación en la gastroenteritis aguda infantil. Estas recomendaciones fueron sintetizadas en el 2001 como seis pilares base del tratamiento correcto de la gastroenteritis aguda. En el año 2008 se han dado a conocer unas nuevas guías para el manejo de la gastroenteritis aguda, basadas en la evidencia y elaboradas de forma conjunta con la ESPID. Estas guías refrendan las anteriores recomendaciones sobre la rehidratación como base del tratamiento e incorporan la recomendación de vacunación antirotavirus para todos los niños europeos.

La Academia Americana de Pediatría adoptó las guías nacionales de manejo de la diarrea infantil establecidas por un panel de especialistas de los CDC (Centers for Diseases Control), actualizadas en el 2003.

En el año 2004 la OMS y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) realizaron una declaración conjunta sobre el tratamiento clínico de la diarrea aguda, recomendando la utilización de sales de rehidratación oral con baja osmolaridad y la administración sistemática de suplementos de zinc a los niños con diarrea aguda en países en desarrollo.

Resumiendo lo expuesto previamente y según la evidencia científica existente, las recomendaciones de actuación en nuestro medio frente a niños menores de 5 años con un cuadro de diarrea aguda, sin enfermedades de base, serían:

- Rehidratación oral durante 3-4 horas en niños con deshidratación leve-moderada, seguida de una reintroducción rápida de la alimentación habitual

junto con suplementos de solución rehidratante para compensar las pérdidas mantenidas.

- En los niños con diarrea sin deshidratación mantenimiento de la alimentación habitual, asegurando suplementos de solución rehidratante para compensar pérdidas mantenidas.
- Mantenimiento de la lactancia materna en todos los casos.
- No utilización, en la mayoría de los niños, de una leche sin lactosa o de un hidrolizado de proteínas de leche de vaca.
- En general, no es necesario el uso de agentes farmacológicos para el tratamiento de la diarrea aguda:
 - Se considera la eficacia del racecadotril en el tratamiento sintomático de la diarrea, siempre asociado a la rehidratación oral, así como en determinados casos del ondansetron.
 - Antibioterapia en casos muy concretos.

BIBLIOGRAFÍA

1. DeCamp LR, Byerley JS, Doshi N, Steiner MJ. Use of antiemetic agents in acute gastroenteritis: a systematic review and metaanalysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 86-69.
2. Guandalini S. Probiotics for children with diarrhea: an update. *J Clin Gastroenterol.* 2008; 42 Suppl 2: S53-7.
3. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/ European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46 Suppl. 2: S81-S122.
4. Hartling L, Bellemare S, Wiebe N, Russell K, Klassen TP, Craig W. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004390. DOI: 10.1002/14651858.
5. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C; Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep.* 2003 Nov 21; 52(RR16): 1-16.
6. Marcos LA, DuPont HL. Advances in defining etiology and new therapeutic approaches in acute diarrhea. *J Infect* 2007; 55: 385-93.
7. Patro B, Golicki D, Szajewska H. Metaanalysis: zinc supplementation for acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 713-23.
8. Román E. Alimentación en la gastroenteritis aguda. En: *Manual práctico de Nutrición en Pediatría. Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría, Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla-La Mancha. Madrid: Ergon; 2007. p. 321-330.*
9. Szajewska H, Rusczyński M, Chmielewska A, Wiczorek J. Systematic review: racecadotril in the treatment of acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 807-13.
10. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Gray J, Mrkowicz J, Dagan R et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Evidence based Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46 Suppl. 2: S38-S47.
11. WHO/UNICEF Joint Statement: Clinical Management of Acute Diarrhea. The United Nations Children's Fund/World Health Organization, 2004. WHO/FCH/CAH/04.7.

*Esther Ramos Boluda¹, Jesús Sarriá Osés¹, M^a Dolores Acuña Quirós²,
Javier Álvarez Coca²*

¹Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. ²Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

FISIOPATOLOGÍA

Habitualmente y de forma académica se establecen dos mecanismos fisiopatológicos para explicar la diarrea persistente o la diarrea crónica: el osmótico y el secretor. La realidad es más compleja ya que cualquier proceso diarreico comparte ambos mecanismos y además influyen otros muchos factores más allá de este prisma físicoquímico, desarrollándose frecuentemente una lesión mucosa que conocemos como enteropatía.

La enteropatía se define como un grupo heterogéneo de alteraciones en la mucosa del intestino delgado visible con microscopía óptica. En su desarrollo influyen factores genéticos (fenotipos variables HLA, mutaciones de los transportadores de membrana e intercambiadores iónicos, mutaciones que alteran la expresión de proteínas que intervienen en la inmunidad natural, expresión de citoquinas, etc.) y ambientales (nutrientes como el gluten, flora bacteriana, toxinas, etc.) que han de mantener un equilibrio, mediado entre otros por mecanismos inmunológicos, que conlleva en su pérdida al desarrollo de una respuesta inmune e inflamatoria inadecuada, originando una lesión mucosa anatómica o funcional.

Para que el aparato digestivo cumpla con su función de nutrir al organismo y no se produzca diarrea se debe mantener la integridad anatómica y funcional de sus órganos desde la boca hasta el colon y fundamentalmente a nivel del intestino delgado deben preservarse intactas sus funciones motoras, absorptivas y secretoras.

- La alteración en la función motora del aparato digestivo es responsable en gran medida de una de las entidades más prevalentes en la diarrea prolongada del niño: la diarrea crónica inespecífica. Una motilidad normal depende de la regulación

integrada entre el sistema nervioso central y autónomo, a través de neurotransmisores como la acetilcolina, epinefrina, serotonina, VIP, óxido nítrico y somatostatina. Además este sistema se interrelaciona estrechamente con hormonas gastrointestinales y con receptores epiteliales que interactúan con factores lumbales como son los nutrientes y la flora bacteriana. Es importante recordar esta secuencia para insistir, por ejemplo, en la necesidad de una dieta normal en grasa en el niño con diarrea crónica inespecífica, que conduce a una regulación fisiológica de su hiperrespuesta motora.

- Las alteraciones en la secreción gástrica, biliar, pancreática, así como los defectos en los mecanismos de la absorción mucosa, bien por alteración en los transportadores específicos o por una lesión inflamatoria con lesión epitelial, mucosa, transmural, patología linfática o incluso por aumento de presión vascular, producirán un aumento de partículas en la luz intestinal. Una vez sobrepasada la osmolaridad plasmática aumentará el flujo de agua a la luz intestinal. Si los mecanismos de absorción no son capaces de compensar este aflujo, bien por su volumen y/o porque también estén dañados, se produce una diarrea osmótica. Lógicamente disminuyendo el número de partículas en la luz intestinal (ayuno) la diarrea mejorará.
- Sin embargo el mecanismo secretor es diferente por lo que no suele mejorar con el ayuno. La diarrea secretora se produce por el flujo aumentado de agua y electrolitos hacia la luz intestinal bien por la inhibición de la absorción neutra de NaCl por el enterocito o por la secreción aumentada de cloro a nivel de las criptas vellosi-

tarias mediante la activación del CFTR. La estimulación de la secreción de cloro esta mediada por el aumento intracelular en el cAMP, cGMP, y del calcio iónico. Los estímulos de estos “segundos mensajeros” pueden ser enterotoxinas de origen bacteriano, víricas, parasitarias, surfactantes aniónicos (sales biliares), hormonas (VIP, gastrina, secretina...), neurohormonas (acetilcolina, serotonina...) y factores endógenos (histamina, IL1beta, IL8, bradiquinina...). En el caso de enfermedades más raras como en la diarrea clorada congénita la lesión se produce por mutación directa en el gen que codifica el transportador-intercambiador o por mutaciones (recién descritas en 2009) del SPINT2 en la diarrea congénita sindrómica secretora de sodio.

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA INICIAL

1. Anamnesis

- La orientación de la etiología de la diarrea crónica comienza con una buena anamnesis. Resulta fundamental la edad de comienzo de la diarrea (ver tabla I) y su relación con la introducción de nuevos alimentos: alergia a proteínas leche de vaca no Ig E mediada (APLV), enfermedad celíaca (EC), malabsorción de hidratos de carbono.
- Por otra parte, también son importantes las características de las heces.
 - Unas heces voluminosas, fétidas y brillantes indican una malabsorción de grasa.
 - Si las heces son ácidas, explosivas, con emisión de gas y provocan eritema perianal orientan hacia una malabsorción de hidratos de carbono.
 - La emisión de moco y sangre en las heces sugiere enfermedad inflamatoria.
 - El carácter cambiante en la consistencia de las heces sin aparición de productos patológicos y con restos de alimentos parcialmente digeridos es sugestiva de diarrea crónica inespecífica (DCI).
- Otros datos que pueden orientar son:
 - Su relación con el ayuno: diagnóstico diferencial de diarrea secretora versus osmótica.
 - Antecedentes familiares: EC, fibrosis quística (FQ), enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

TABLA I. Entidades más frecuentes por grupos de edad.

Edad	Entidades
<i>Menores de 6 meses</i>	S. postenteritis Fibrosis quística Inmunodeficiencia Alergia no IgE mediada a proteínas de leche de vaca Diarrea grave rebelde Enfermedad por inclusión de microvilli Enfermedad de Hirschsprung Defectos congénitos de transporte: - Malabsorción glucosa-galactosa - Diarrea clorada congénita Enfermedad de Schwachmann. Enteropatía autoinmune. S. Münchhausen por poderes. Diarrea crónica inespecífica
<i>Mayores de 6 meses y preescolares</i>	S. postenteritis Giardiasis Enfermedad celíaca Déficit de sacarasa-isomaltasa Enfermedad inflamatoria intestinal Fibrosis quística Enfermedad de Schwachmann Tumores Inmunodeficiencias
<i>Escolares</i>	Colon irritable Enfermedad celíaca Déficit de lactasa tipo adulto Enfermedad inflamatoria intestinal Tumores

- Síntomas acompañantes como anorexia, vómitos, distensión abdominal, rectorragia, fiebre, artralgias, alteraciones del carácter, infecciones de repetición, broncopatía asociada, etc.

2. Exploración física

- Antropometría: en general el peso se afecta de forma más precoz que la talla, afectándose esta última en procesos de larga evolución.
- Repercusión en estado nutricional.
- Hábito malabsortivo con distensión abdominal, pánfculo adiposo disminuído, masas musculares hipotróficas, etc.

- Exploración general: palpación abdominal descartando la presencia de masas o visceromegalias, inspección perianal (fisuras, fistulas, eritema), características de piel y faneras (palidez, pelo ralo), existencia de edemas.

3. Exploraciones complementarias generales

- HEMOGRAMA: anemia y/o microcitosis por déficit de hierro por malabsorción, neutropenia (síndrome de Schwachman), eosinofilia (APLV), linfopenia (linfangiectasia).
- BIOQUÍMICA:
 - Alteraciones generales: hipocolesterolemia, hipocalcemia son algunos de los hallazgos más habituales.
 - Las transaminasas pueden hallarse elevadas en muchas entidades por diferentes mecanismos (EC, FQ, EII).
 - Hipoproteïnemia. Según el tiempo de evolución del cuadro puede afectar a diferentes fracciones proteicas: albúmina (vida media larga: 20 días), transferrina (vida media 8 días), prealbúmina (vida media 2 días), proteína transportadora de retinol (RBP)(vida media corta: 12 horas).
 - Déficit nutricionales más específicos: déficit de ácido fólico (lesión yeyunal), déficit de vitamina B12 (afectación ileal) y elevación de ácido fólico (intestino contaminado).
 - Déficit de vitaminas liposolubles.
- ESTUDIO DE COAGULACIÓN: hipoprotrombinemia por malabsorción de vitamina K. Además puede ser útil si posteriormente se plantea la posibilidad de realizar biopsia intestinal.
- REACTANTES DE FASE AGUDA: VSG, PCR, orosomucoide, fibrinógeno, trombocitosis.
- INMUNOGLOBULINAS.

4. Estudio de función digestiva

Heces

- COPRO CULTIVO Y PARÁSITOS (3 muestras para Giardia Lamblia).
- EXAMEN MACROSCÓPICO: como ya se ha comentado la presencia de heces voluminosas, pastosas, brillantes y fétidas sugieren malabsor-

ción grasa; la existencia de moco, sangre o pus, EII y la presencia de restos vegetales sin digerir, una alteración en la motilidad (DCI).

- EXAMEN MICROSCÓPICO: permite observar la existencia de leucocitos, hematíes, granos de almidón, fibras musculares sin digerir y gotas de grasa.
- CRIBADO DE AZÚCARES:
 - pH: la existencia de un pH ácido sugiere malabsorción de hidratos de carbono. Valores normales: Lactante (materna): 4,5-6 (artificial): 5,5-8,5 Niños mayores: 6-7,5
 - Cuerpos reductores: Indican la existencia de hidratos de carbono en heces, excepto sacarosa, por ser éste un azúcar no reductor. Para descartar su presencia en heces es necesario someter antes las heces a un proceso de hidrólisis (no suele realizarse de forma sistemática). Valores normales: < 0,25% 0,25-0,5% dudoso > 0,5% patológico
- CUANTIFICACIÓN DE GRASA FECAL: Es el indicador más sensible de malabsorción. Habitualmente se determina en heces de 72 horas. No es necesario realizar ninguna dieta especial, aunque para calcular el coeficiente de absorción (CA) es necesario conocer la ingesta de grasa. Habitualmente es suficiente la cuantificación de grasa fecal. Valores normales: Niños: < 3,5 g /24 horas. Adolescentes y adultos: < 6 g /24 horas.
- COEFICIENTE DE ABSORCIÓN DE GRASA (CA): $CA: [(grasa\ ingerida - grasa\ excretada) / grasa\ ingerida] \times 100$ Valores normales: RN pretérmino: 60-75% RN término: 80-85% < 3 años: 90-95% > 3 años: 95-98%
- OTRAS DETERMINACIONES:
 - α_1 - antitripsina fecal: indica pérdida de proteínas en heces. Valor normal: < 0,7- 0,9 mg/g heces secas.
 - *Quimotripsina fecal*: Despijaje de insuficiencia pancreática. Se determina en heces de 24

horas o de muestra aislada. Se ve artefactado en situaciones de malnutrición.

Valor normal: > 22 U/g heces

- *Elastasa fecal*: Más sensible y específico que quimiotripsina para detectar insuficiencia pancreática.

Valor normal > 200 U/g heces

- *Calprotectina fecal*: marcador de inflamación de la mucosa intestinal. Se eleva en la enfermedad inflamatoria (aunque también en cuadros infecciosos). Útil para el diagnóstico diferencial con trastornos motores o para medir la actividad de una enfermedad inflamatoria.

Valor normal < 50 µg/g de heces.

- *Lactoferrina fecal*: de valor similar a calprotectina fecal.

Valor normal < 2 µg/g de heces.

- *Iones en heces*: puede diferenciar una diarrea secretora de una osmótica.

Secretora: GAP < 50 mOsm/kg

Cl > 40 mEq/l

pH > 6,0

Na + > 70 mEq/l

Osmótica: GAP > 135 mOsm/kg

Cl < 35 mEq/l

pH < 5-6 Na + < 70 mEq/l

Prueba de hidrógeno espirado

La fermentación de azúcares por la flora intestinal produce H₂ que se elimina por la respiración. La prueba consiste en administrar, tras un periodo de ayunas de 68 horas, el azúcar sospechoso a dosis de 2 g/kg (máximo 50 g) en solución al 10% valorando respuesta clínica (dolor, diarrea) y determinando glucemia y niveles de H₂ espirado basal y cada 30 minutos durante 3 horas. Es una prueba barata y no invasiva. Se consideran patológicas elevaciones de glucemia < 20 mg/dl y elevaciones de H₂ superiores a 10-20 partes por millón (ppm) sobre el nivel basal. La elevación precoz (30-60 minutos) indica sobredesarrollo bacteriano y la tardía (90-180 min) malabsorción del azúcar administrado.

Biopsia yeyunal

La toma de muestras de mucosa yeyunal se realiza con cápsula de Watson o por endoscopia. Pueden

observarse alteraciones morfológicas como atrofia subtotal de vellosidades (sugestiva de EC), infiltrado eosinófilo, dilatación linfática, retención de grasa y permite la realización de pruebas específicas como la cuantificación de oligosacaridasas (malabsorción de hidratos de carbono) y el examen con microscopía electrónica (enfermedad por inclusiones microvellositarias, enteropatía en penachos), etc.

Otras exploraciones

- **ELECTROLITOS EN SUDOR**: prueba básica en el despistaje de la FQ. Valor normal < 60 mEq/l de ClNa.
- **TEST DE LA DXILOSA**: es una prueba para detectar malabsorción intestinal. Consiste en la administración de 5 g. de D-Xilosa tras un periodo de ayuno de unas 8 horas (6 hrs. en lactantes), y en la medida de los niveles de DXilosa en sangre a los 30 y 60 minutos tras la ingesta. Valor normal > 25 mg/dl.
- **ENDOSCOPIA**: prueba de elección ante la sospecha de colitis inflamatoria o alérgica. Permite la visualización directa del estado de la mucosa cólica y la toma de muestras para biopsia. Así mismo, como ya se ha comentado, puede utilizarse la endoscopia alta para realizar biopsias de intestino delgado.
- **ANTICUERPOS ANTIGLIADINA Y ANTI-TRANSGLUTAMINASA**: muy útiles en el despistaje de la EC.

INFESTACIÓN POR *GIARDIA LAMBLIA*

Es un tipo de parasitación muy frecuente y sobre todo en los primeros años de vida, en niños que acuden a guarderías. El contagio es por vía fecal-oral entre personas, por un incorrecto lavado de manos. También existen brotes epidémicos por la ingesta de aguas contaminadas con quistes. Se presenta en el niño sano, pero es más frecuente y persistente en pacientes con déficit de IgA o en otras inmunodeficiencias. Las giardiasis endémicas cursan de forma asintomática. No obstante lo más frecuente es que produzca una diarrea crónica, con heces blandas, abundantes, fétidas, hipocólicas y aspecto grasiento, lo que obliga en ocasiones a descartar otras causas de diarrea crónica que cursan con malabsorción, sobre todo si se acom-

paña de dolor y distensión abdominal, anorexia y pérdida de peso.

El diagnóstico será el hallazgo en heces de la giardia, ya sea en forma de trofozoito o de quistes. A veces no es fácil detectarlas, por lo que es conveniente hacerlo en varias muestras de diferentes días, con tres muestras se diagnostican el 80%. Es bastante fiable la determinación del antígeno en heces.

El tratamiento es con nitroimidazoles, en especial el Metronidazol a dosis de 15-20 mg/kg/día durante 7-10 días max 750 mg/día o Tinidazol a 50 mg/kg/día dosis única, max 500 mg/día.

INTOLERANCIA A LA LACTOSA

La lactosa es el principal disacárido presente en el leche de los mamíferos y la principal fuente de hidratos de carbono durante la lactancia, está constituida por dos monosacáridos galactosa y glucosa unidos por un enlace beta 1,4. Para poder ser absorbida la lactosa, es necesaria la acción de una disacaridasa, la lactasa-floricina hidrolasa, sintetizada en los enterocitos y que se encuentra únicamente en el borde en cepillo de los enterocitos apicales de las vellosidades del yeyuno e ileon proximal fundamentalmente.

La fisiopatología de los síntomas que se producen en la intolerancia se deben a la presencia de lactosa sin hidrolizar en la luz intestinal. La lactosa no absorbida provoca la secreción de líquidos y electrolitos a dicha luz hasta alcanzar un equilibrio osmótico. La mayor parte de la lactosa no absorbida es hidrolizada por bacterias del colon, dando lugar a ácidos orgánicos de cadena corta y a grandes cantidades de hidrógeno, que se difunde a través de la mucosa del colon y se elimina a través de la respiración.

Tipos de intolerancia

Primaria

- Defecto de maduración que se aprecia en el pretérmino.
- Defecto congénito de la síntesis del enzima, por una alteración autosómica recesiva. Se caracteriza por una ausencia total o por una reducción importante del enzima desde el nacimiento. Es muy poco frecuente y solo se ha podido demostrar en algunos grupos étnicos.

- Deficiencia primaria de lactasa que se conoce como hipolactasia del adulto y es la más común de las tres. Aparece a los pocos años del nacimiento, momento en el que la actividad enzimática comienza a disminuir progresivamente. Este tipo de intolerancia también está genéticamente determinada. La prevalencia varía entre diferentes razas y áreas geográficas. Los factores que determinan las cifras de prevalencia están en relación con el consumo de leche y favorece una selección natural a favor del gen de persistencia de lactasa en los lugares de mayor consumo. Alrededor del 70% de la población mundial presenta intolerancia primaria a la lactosa. En la población de la Europa mediterránea está entre el 20%. Los estudios realizados en España la sitúan en un área de prevalencia intermedia.

Secundaria

Se presenta por una atrofia en la pared intestinal, que puede conllevar a una lesión del enterocito, alteraciones en la maduración, modificaciones de la membrana y del glicocalix. Esto provoca una disminución en la cantidad y/o actividad de la lactasa, siendo esta intolerancia transitoria y recuperable. Esta intolerancia es la mayoritaria y se puede presentar debido a:

- Infecciones intestinales provocadas por virus, bacterias o parásitos.
- Enfermedad celíaca.
- Alergia no IgE mediada a las proteínas de leche de vaca.
- Malnutrición en diarrea prolongada.
- Operación quirúrgica de intestino delgado.
- Enfermedad inflamatoria intestinal, etc.

Los síntomas que caracterizan la intolerancia a la lactosa vienen dados por la limitación en la correcta digestión y absorción de este disacárido. Al quedar libre la lactosa en el intestino delgado, la carga osmolar en la luz intestinal está aumentada, y para compensar este aumento se segregará gran cantidad de agua y electrolitos y esto llevará a la producción de diarrea.

Diagnóstico de la intolerancia a la lactosa

La historia clínica junto con unas pruebas complementarias básicas permitirán llegar al diagnóstico.

- **CRIBADO DE AZÚCARES EN HECES:** la cuantificación de sustancias reductoras en heces es una de las pruebas de primera elección: pH ácido (<5), presencia de ácido láctico y determinación de sustancias reductoras de los azúcares no digeridos en heces recientemente emitidas.
- **TEST DE HIDRÓGENO,** en aire espirado mide la cantidad de hidrógeno espirado, resultante de la fermentación en colon de la lactosa no absorbida. Se considera el test de elección. El criterio diagnóstico de positividad es el de una elevación por encima de 20 ppm. de hidrógeno sobre el valor basal.
- **CUANTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA LACTASA,** en mucosa intestinal, pero es una prueba invasiva y requiere una biopsia intestinal.
- Se deben evitar las leches líquidas de soja, bebidas de almendra, arroz y avena, por el riesgo nutricional que conllevan. En la actualidad existen en el mercado leches de vaca sin lactosa o con baja concentración que se toleran bien además de los quesos que contienen pequeñas cantidades de lactosa.

DÉFICIT DE SACARASAISOMALTASA

La sacarasa-isomaltasa, es responsable del 75 al 80% de la actividad maltásica de la mucosa intestinal y es inducible por la sacarosa y la fructosa. El déficit congénito, es un raro trastorno de herencia autosómica recesiva, con una incidencia del 0,2%. La sacarosa y la isomaltosa no pueden ser escindidos para poder ser absorbidos, por lo que ejercen un notable efecto osmótico que atrae agua hacia la luz intestinal, causando diarrea acuosa.

En el niño más pequeño, con un intestino más corto y con menor capacidad absorptiva, la clínica es más acusada, en forma de diarrea acuosa, ácida y explosiva con eritema perianal, distensión abdominal, cólico, deshidratación y fallo de medro. Estos síntomas aparecerían con la administración de sacarosa al iniciar la alimentación complementaria (frutas, verduras, algunas papillas de cereales). En los niños más mayores, la clínica puede ser más leve e inespecífica, manifestándose en forma de dispepsia o de síntomas de intestino irritable.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la cuantificación de la actividad enzimática en una biopsia intestinal histológicamente normal. Las formas secundarias son muy poco frecuentes y asociadas a malabsorción generalizada de otros azúcares.

El tratamiento será evitar aquellos alimentos con mayor contenido en sacarosa. Existe la sacrosidasa, enzima con actividad sacarasa, cuya administración implica una disminución de la sintomatología.

DIARREA CRÓNICA INESPECÍFICA

La diarrea crónica inespecífica (DCI) o diarrea funcional, es un trastorno funcional de la motilidad intestinal motivado por un tránsito intestinal acelerado, y la ausencia de inhibición del tiempo de tránsito postprandial. La consecuencia es que una mayor cantidad de líquido y sales biliares conjugadas llega

Tratamiento de la intolerancia a la lactosa

- En la intolerancia primaria, la ausencia ó déficit de lactasa es permanente. Se debería eliminar la lactosa de la alimentación en el caso de ausencia del enzima. Pero lo mejor es encontrar la cantidad de lactosa tolerable, ya que por lo menos suele quedar un 10% de actividad lactásica.
- En la intolerancia secundaria, si se presenta en un lactante que recibe lactancia materna, esta se debe mantener a no ser que conlleve a un grado de deshidratación importante y habiendo descartado que no sea una intolerancia a proteína de leche de vaca. Si está recibiendo leche de inicio o de continuación, se utilizarán formulas sin lactosa en diarreas prolongadas. Nunca se deberá disminuir la concentración de las fórmulas para obtener mejor tolerancia, esto favorece la aparición de malnutrición.
- El consumo de probióticos en forma de yogur o formando parte de la composición de la formula, incrementan la tolerancia a la lactosa. Las bacterias *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus*, transforman la lactosa en glucosa y galactosafosfato que a su vez se utilizan en la producción de polisacáridos extracelulares que actúan como sustrato para el crecimiento de las bifidobacterias y *Lactobacillus*. El cambio en la microbiota del colon se cree que es la causa de esta tolerancia más que la inducción de la lactasa.

al colon, donde son desconjugadas por las bacterias, actuando como secretagogos y ocasionando heces líquidas o deslabazadas y en mayor número de lo habitual. La función absorbiva intestinal está conservada.

La DCI es frecuente entre los 6 meses y los 3 años resolviéndose antes de los 4 años de edad. Los niños presentan 3-6 deposiciones diarias diurnas, sin dolor abdominal, ni vómitos ni afectación del estado general, y sin deshidratación ni pérdida de peso siempre que el aporte calórico sea adecuado. Las heces suelen ser líquidas o semilíquidas, con moco y, con frecuencia, con restos de alimentos. Varios datos característicos son que en la primera defecación de la mañana la primera parte de las heces tiene una consistencia más formada, y que las deposiciones durante el día pueden ser cambiantes de aspecto.

El cuadro suele ser intermitente, alternando periodos de estreñimiento o heces de consistencia más firme, con otros de diarrea. Las infecciones respiratorias altas y el empleo de antibióticos suelen empeorar la consistencia de las heces.

Para el diagnóstico es conveniente realizar estudio de heces:

- Parásitos en heces para descartar la presencia de *Giardia lamblia*.
- Estudio microscópico de digestión en heces, que suele mostrar moco, granos de almidón y fibras musculares parcialmente digeridas, todos ellos reflejo del tránsito acelerado.
- Cultivo de las heces.
- Si el cuadro clínico no se comporta completamente como una DCI, conviene realizar una analítica para estudiar la absorción intestinal y descartar la enfermedad celiaca.

El pronóstico es excelente por lo que no se precisa ningún tratamiento específico y no está indicada ninguna medicación. Se deben evitar dietas excluyentes y bajas en grasas y calorías, instaurando una dieta equilibrada en grasas que mejorará el tránsito intestinal puesto que el coloncito precisa ácidos grasos de cadena corta para su correcto funcionamiento. También hay que obviar el empleo de zumos por la carga osmolar que significa en un paciente con tránsito acelerado, y suspender las soluciones de rehidratación oral. Las recomendaciones son contradictorias en cuanto al empleo de la fibra en la dieta, resultando lo más

aconsejable no aumentarla ni disminuirla, y adaptarse según la respuesta de cada niño. Si se aporta una dieta equilibrada con su componente graso normal, la respuesta favorable suele ser rápida en muchas ocasiones.

SÍNDROME POSTENTERITIS

Se conoce como síndrome postenteritis al cuadro de diarrea prolongada de más de 2 semanas que ocurre después de una diarrea aguda infecciosa. Puede deberse a 3 causas: persistencia de la infección entérica, múltiples infecciones consecutivas, o al daño sobre la mucosa intestinal que produce la infección y que se conoce verdaderamente como síndrome postenteritis.

Es un cuadro que afecta principalmente a lactantes o preescolares, más frecuente en países poco desarrollados en los que los factores de riesgo sociosanitarios como la pobreza, la malnutrición, la ausencia de lactancia materna y las infecciones frecuentes facilitan el desarrollo de un síndrome postenteritis.

El cuadro comienza con una diarrea infecciosa que lesiona la mucosa y puede provocar una malabsorción de lactosa. El daño de la mucosa intestinal junto con el probable sobre desarrollo bacteriano produce malabsorción y maldigestión intestinal y afecta la función de barrera intestinal, permitiendo el paso de macromoléculas en los niños pequeños, que pueden sensibilizar al paciente y facilitar el desarrollo de una intolerancia a proteínas de leche de vaca. Por otra parte las sales biliares desconjugadas en tramos altos intestinales actúan como catárticos y aceleran el tránsito intestinal. La diarrea empeora la malnutrición, que a su vez perpetúa el cuadro, estableciéndose un círculo vicioso malnutrición-infección. Es frecuente la deshidratación. En los estudios se comprueban datos de malabsorción. Además de recoger cultivo de heces, y parásitos en heces, puede ser necesario descartar malabsorción de hidratos de carbono, practicar estudios de celiaquía y sobrecrecimiento bacteriano, y realizar H₂ en aire espirado, estudio de grasa en heces y, en último caso, biopsia intestinal.

El tratamiento se basa en varios pilares siendo el nutricional el más importante. Se tratará la infección si se confirma con el cultivo de heces o de forma empírica en algunas ocasiones. El tratamiento nutricional

comienza retirando la lactosa pudiendo llegar a utilizarse formulas hidrolizadas o semielementales con ácidos grasos de cadena media (MCT). Si no se pueden aportar las suficientes calorías por boca será necesario recurrir al aporte por sonda nasogástrica.

En la actualidad este síndrome se ve en raras ocasiones en nuestro entorno, aunque era un cuadro bien reconocido en los países desarrollados hace 20-30 años. Algunos autores relacionan la práctica desaparición de este cuadro con la mejoría en la elaboración de las fórmulas infantiles, especialmente por su menor carga osmótica y proteica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhutta ZA, Nelson EA, Lee WS, Tarr PI, Zablah R, Phua KB, et al. Recent advances and evidence gaps in persistent diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47: 260-265.
2. Bhutta ZA, Ghishan F, Lindley K, Memon IA, Mittal S, Rhoads JM. Persistent and chronic diarrhea and malabsorption: Working Group Report of the Second World Congress of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39(Suppl 2).
3. Infante D. Intolerancia a la lactosa: en quién y por qué. *An Pediatr (Barc).* 2008; 69: 103- 5.
4. Salvatore S, Hauser B, Devreker T, Arrigo S, Vandeplass Y. Chronic enteropathy and feeding in children: an update. *Nutrition* 2008; 24: 1205-1216.
5. Schmitz J. Malabsorption. En: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, eds. *Pediatric gastrointestinal disease*, 2nd ed. Missouri: Mosby-Year Book Inc.; 1996. p. 83-95.
6. Thomas AG. Diarrea crónica. En: Walker-Smith JA, Hamilton RJ, Walker WA, eds. *Gastroenterología pediátrica práctica*, 2ª ed. Madrid: Ediciones Ergon; 1996. p. 77-89.
7. Treem WR. Congenital sucraseisomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995; 21: 1-14.
8. Vanderhoof JA. Diarrea. En: Wyllie R, Hyams JS, eds. *Pediatric gastrointestinal disease*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1999.

Dolor abdominal crónico y recurrente

Octavio Berbel Tornero¹, Fernando Clemente Yago², Carlos García Rodríguez³, Antonio Pereda Pérez¹

¹Hospital Universitario La Fe de Valencia. ²Hospital General Universitario de Alicante.

³Complejo Hospitalario de Ourense.

El dolor abdominal de larga duración en niños constituye un motivo frecuente de consulta en asistencia primaria y hospitalaria suponiendo el 24% de las consultas pediátricas. Entre 13-17% de los escolares experimentan dolor abdominal semanalmente. Suponen un elevado gasto sanitario (830 billones dólares por año en Estados Unidos).

DEFINICIÓN

El dolor abdominal cuya duración supera el mes se define como dolor abdominal crónico (DAC) y si supera los tres meses se denomina dolor abdominal recurrente, definido según los clásicos criterios de John Apley y Nora Naish desde 1957, establecidos en un estudio sobre 1000 niños en edad escolar, e incluían aquellos que presentaban al menos tres episodios de dolor suficientemente grave como para afectar su actividad, en un periodo de no menos de tres meses.

CLASIFICACIÓN (Tabla I)

En los menores de 4 años el DAC se establece como un “*diagnóstico*”, debiéndose descartar siempre organicidad así como un trastorno somatomorfo.

En los mayores de 4 años el DAC no es un diagnóstico sino un “*síntoma*” pudiéndose establecer el diagnóstico de funcional siguiendo los criterios del comité Roma III. Se debe descartar organicidad y tener en cuenta la posibilidad de un trastorno somatomorfo. El dolor abdominal funcional es la causa más frecuente de dolor abdominal crónico; es un diagnóstico específico y por tanto, el término “dolor abdominal recurrente”, tal y como se utiliza clínicamente y en la bibliografía, como diagnóstico, debe abandonarse en este grupo de edad.

FISIOPATOLOGÍA

Se establece la existencia de una reactividad intestinal anormal frente a diferentes estímulos: fisiológicos (alimentos, distensión del intestino, cambios hormonales), nociceptivos (procesos inflamatorios) o psicológicos estresantes (separación de los padres, ansiedad). Se asocia con una hiperalgesia visceral y una disminución del umbral algico en respuesta a cambios de presión intraluminales. Se reconocen dos tipos de hiperalgesia: a) Primaria: ocasionada por estímulos dolorosos precoces o múltiples. Originaría una sensibilización de las neuronas de los ganglios de la cadena dorsal, produciéndose dolor ante estímulos habitualmente por debajo del umbral de dolor, hiperalgesia, o incluso por estímulos que normalmente no producen dolor, alodinia; y b) Secundaria: por el incremento de la percepción consciente del dolor. Estaría ocasionada por cambios bioquímicos en la vía sensitiva aferente, que envía los estímulos dolorosos de la médula espinal a la corteza cerebral. Los procesos inflamatorios de la mucosa causados por infecciones, alergias o enfermedades inflamatorias primarias pueden provocar una sensibilización de los nervios aferentes, iniciándose la hiperalgesia visceral. Algunos pacientes inician el cuadro de dolor a partir de una gastroenterocolitis aguda, más frecuentemente por *Campylobacter* o *Salmonella*.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Un interrogatorio y un examen físico completos son los componentes de mayor importancia en la valoración de cualquier enfermo con DAC. Deben seguirse las siguientes premisas:

- Establecer la mejor relación de confianza posible con el niño y sus padres.

- Valorar la actitud del niño, de sus padres y la relación entre ambos.
- Realizar una historia psicosocial familiar. Investigar la presencia de trastornos orgánicos digestivos en los padres, trastornos psiquiátricos familiares y valorar la presencia de: factores o eventos estresantes de la vida, síntomas emocionales-conductuales y situación del funcionamiento familiar. La presencia de una historia psicosocial “patológica” no descarta organicidad.

La historia clínica debe ser completa pero destacando la búsqueda de síntomas vagales y cefalea, relación horaria y con la ingesta, así como la presencia de pirosis. La exploración completa debe incluir una detallada exploración abdominal con localización de dolor y su irradiación en el episodio agudo. Con todo ello podremos hacer una primera valoración del cuadro, que nos oriente sobre las pruebas complementarias iniciales. En ocasiones puede estar indicada la colaboración del paidopsiquiatra, o incluso iniciar un tratamiento de forma empírica. Todo ello debe ser explicado de forma sencilla a los padres, desde nuestra primera impresión diagnóstica, así como qué es lo que esperamos de los exámenes complementarios. Es habitual la persistencia de los síntomas (29% de los niños mantienen episodios de dolor tras varios años de seguimiento) y es aquí donde la confianza en el pediatra ayuda al paciente a superarlos, para que no supongan un impedimento para su vida ordinaria. La cronicidad del dolor funcional depende más de las características de los padres que del propio niño.

A) Dolor abdominal crónico orgánico. La causa orgánica debe considerarse siempre en primer lugar, principalmente en menores de 7 años y sobre todo menores de 3-4 años. La prevalencia de organicidad depende de la definición, edad del niño, población estudiada y exploraciones complementarias utilizadas (y su interpretación) situándose entre el 5-40%.

La presencia de síntomas o signos de alarma, o los hallazgos anormales o inexplicables en la exploración física, constituye una indicación para practicar pruebas diagnósticas que deben solicitarse de forma escalonada (Tabla II). En ausencia de síntomas o signos de alarma no es probable que los estudios diagnósticos sirvan para reve-

TABLA I. Clasificación del dolor abdominal crónico.

Menores de 4 años

1. DAC orgánico
2. DAC por somatización
3. DAC (“DIAGNÓSTICO”)

Mayores de 4 años

1. DAC orgánico
2. DAC por somatización
3. DAC funcional (“SÍNTOMAS”) (criterios de Roma III):
 - a. Dispepsia funcional
 - b. Síndrome de intestino irritable
 - c. Migraña abdominal
 - d. Dolor abdominal funcional
 - Síndrome de dolor abdominal funcional

DAC: dolor abdominal crónico

lar procesos orgánicos. Las principales enfermedades orgánicas relacionadas con el DAC figurarán en la tabla II.

- B) Dolor abdominal crónico por somatización.** En el transcurso del estudio mientras se descarta causa orgánica, o desde el inicio si existe una gran sospecha de trastorno somatomorfo, debe solicitarse la valoración del paidopsiquiatra a quien corresponde el diagnóstico y tratamiento. Existen unos factores favorecedores o predisponentes que pueden desencadenar patología en una personalidad vulnerable, así como la presencia de unos factores precipitantes y otros factores mantenedores que pueden cronificar el proceso. Los factores de riesgo figuran en la tabla IV.
- C) Dolor abdominal crónico funcional.** Una vez descartada enfermedad orgánica o trastorno por somatización, podemos establecer el diagnóstico de dolor abdominal recurrente o dolor abdominal funcional, en dependencia de la edad, es decir, menores o mayores de 4 años respectivamente, como hemos comentado. En el segundo grupo debemos aplicar los criterios de Roma III para tipificar las diferentes categorías (Tabla I).

TABLA II. Signos de alarma en la historia clínica y examen físico. Exploraciones complementarias.

Signos de alarma en la historia clínica

- Localización dolor lejos de la zona periumbilical o irradiación a miembros y espalda
- Dolor persistente en los cuadrantes superior o inferior derechos
- Cambios en el ritmo o características de las deposiciones
- Presencia de sangre en heces
- Estado nauseoso y los vómitos
- Disfagia
- Artritis-a-rtralgia
- Diarrea nocturna
- Dolor nocturno que despierta al niño (no así el que dificulte conciliar el sueño)
- Presencia de fiebre
- Síndrome miccional
- Pérdida de peso no voluntaria o la detención de la talla
- Antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal, celiaca o ulcera péptica
- Anorexia
- Eritema nodoso

Signos de alarma en el examen físico

- Evidencia de pérdida de peso
- Dolor a la presión localizado en los cuadrantes superior o inferior derechos
- Distensión o un efecto masa localizados
- Hepatomegalia y esplenomegalia
- Dolor a la presión en el ángulo costovertebral o en la columna vertebral
- Anomalías perianales (úlceras perirrectales y/o fisuras anales)
- Hematoquecia

Exploraciones complementarias iniciales¹

Estudios de laboratorio basal

- Hemograma
- Bioquímica sanguínea
- Velocidad de sedimentación globular
- Sedimento
- Parásitos en heces
- Heces: sangre oculta, leucocitos, eosinófilos

Estudio de imagen basal

- Ecografía abdominal y pélvica (No está justificada la realización de una radiografía simple de abdomen, siendo su indicación excepcional)

¹Con los datos actuales no deben incluirse exploraciones para descartar enfermedad celiaca o *Helicobacter pylori* en el estudio inicial basal. En un segundo o tercer nivel asistencial, y según la sospecha clínica, podrían realizarse **estudios complementarios específicos**, entre los que destacan: serología enfermedad celiaca, biopsia intestinal, detección de antígeno en heces *Helicobacter pylori*, endoscopia, C¹³ Urea en aire espirado para determinación del *Helicobacter pylori*, test de lactosa +/- proteína de vaca, pHmetría 24 horas, tránsito intestinal superior, enema opaco, manometría anorrectal, colonoscopia, tomografía axial computarizada y otras exploraciones. Cápsula endoscópica. Laparoscopia

Los trastornos funcionales se definen como una combinación variable de síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes, no explicados por alteraciones bioquímicas y estructurales. Los trastornos funcionales pediátricos relacionados con dolor abdominal y sus características, siguiendo los criterios de Roma III, se citan a continuación.

Dispepsia funcional

Criterios de diagnóstico: deben cumplirse al menos una vez por semana al menos dos meses antes

del diagnóstico y deben de incluir todos los criterios siguientes:

- Dolor persistente o recurrente o molestias centradas en el abdomen superior (sobre el ombligo).
- Sin evidencia de que la dispepsia sea aliviada exclusivamente con la defecación o asociada con el comienzo de un cambio en la frecuencia de las heces o en su forma.
- Sin evidencia de enfermedad orgánica (inflamatoria, anatómica, metabólica o neoplásica) que pudiera explicar los síntomas.

TABLA III. Principales enfermedades orgánicas relacionadas con el dolor abdominal crónico.

- Intolerancia a carbohidratos: lactosa, fructosa, sorbitol, deficiencia de sacarasa/maltasa
- Estreñimiento
- *Helicobacter pylori*
- Enfermedad celiaca
- Parásitos: giardia y criptosporidium, blastocystis hominis
- Infección bacteriana intestinal: campylobacter, yersinia, clostridium difficile
- Infección urinaria
- Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastritis, duodenitis
- Esofagitis, gastritis y colitis eosinófila
- Anomalías anatómicas: malrotación, membrana, estrechez, duplicaciones intestinales, invaginación recurrente
- Anomalías genitourinarias: hidronefrosis, estenosis unión pieloureteral, nefrolitiasis, quiste ovárico, embarazo
- Enfermedad hepatobiliar/pancreática: hepatitis, colecistitis, quiste de colédoco, pancreatitis
- Fiebre mediterránea familiar
- Metabólicos: diabetes mellitus, intoxicación por plomo, aminoacidopatías

Síndrome del intestino irritable

Criterios de diagnóstico: deben cumplirse al menos una vez por semana al menos dos meses antes del diagnóstico y deben incluir todos los criterios siguientes:

- Molestia o dolor abdominal asociado a dos o más de las siguientes características, al menos 25% del tiempo: mejora con la defecación, comienza asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones, comienza asociado con un cambio en la forma de las heces.
- Ausencia de enfermedad orgánica (inflamatoria, anatómica, metabólica o neoplásica) que expliquen los síntomas.

TABLA IV. Factores de riesgo

Factores favorecedores o predisponentes

- Individuales:
 - Dificultad para la expresión del lenguaje (alexitimia)
 - Características temperamentales del niño (perfeccionistas, responsables)
 - “Amplificación somatosensorial”
 - Cambios organización personal de la vida (factor edad)
 - Ansiedad de separación de la figura materna
- Familiares:
 - Trastornos del vínculo
 - Negación conflictos
 - Dificultad resolución problemas
 - Inadecuación aportes afectivos
 - Sobreprotección excesiva

Factores precipitantes

- Acontecimientos vitales estresantes o “life events”
 - Pérdida o duelo
 - Nacimiento de un hermano
 - Fracasos escolares
 - Frustración amorosa
 - Acoso o violencia escolar
 - Maltrato o abusos
- Mecanismo de “identificación proyectiva”: dolor abdominal en algún familiar cercano

Factores mantenedores

- Ganancia primaria y secundaria
- Distorsiones cognitivas
- Alteraciones perceptivas
- Factores iatrogénicos
- Antigüedad del cuadro
- Comorbilidad

Apoyan el diagnóstico:

- Frecuencia anormal de las deposiciones: 4 o más deposiciones por día y 2 o menos deposiciones por semana.
- Consistencia anormal de las heces: si son grumosas o duras, blandas o líquidas.
- Anomalías en la defecación: si existe un esfuerzo excesivo, urgencia defecatoria o sensación de evacuación incompleta.
- Sensación de plenitud o distensión abdominal.

Migraña abdominal

Criterios de diagnóstico: deben cumplirse dos o más veces en los doce meses precedentes y deben de incluir todos los criterios siguientes:

- Intensos episodios paroxísticos de dolor abdominal agudo, de una hora o más de duración.
- Intervalos libres de semanas a meses.
- El dolor interfiere con la actividad habitual.
- El dolor se asocia con dos o más de los siguientes síntomas: anorexia, náuseas, vómitos, cefalea, fotofobia y palidez.
- Ausencia de enfermedad orgánica (inflamatoria, anatómica, metabólica o neoplásica) que expliquen los síntomas.

Criterios de apoyo son la historia familiar de migraña y una historia de cinetosis.

Dolor abdominal funcional

Criterios de diagnóstico: deben cumplirse al menos una vez por semana al menos dos meses antes del diagnóstico y deben de incluir todos los criterios siguientes:

- Dolor abdominal continuo o episódico.
- Criterios insuficientes para encuadrarlo en otros trastornos gastrointestinales que puedan explicar el dolor abdominal.
- Ausencia de enfermedad orgánica (inflamatoria, anatómica, metabólica o neoplásica) que expliquen los síntomas.

Síndrome de dolor abdominal funcional: los criterios deben cumplirse al menos una vez por semana al menos dos meses antes del diagnóstico y deben incluir niños con dolor abdominal funcional en al menos 25% del tiempo o más de lo siguiente:

- Interfiere con la actividad normal diaria.
- Síntomas somáticos adicionales como cefalea, dolor miembros o dificultades para dormir.

TRATAMIENTO

Trastorno orgánico, psicossomático o funcional se implican en un número no despreciable de pacientes, y debería ser tenido en cuenta desde el punto de vista terapéutico.

1. Tratamiento DAC orgánico: se aplicara en tratamiento etiológico correspondiente según la enfermedad orgánica diagnosticada.

2. Tratamiento DAC por somatización: le corresponde al Paidopsiquiatra establecer el tratamiento y colaboración con el pediatra de atención primaria u hospitalario.
3. Tratamiento DAC funcional: debe seguir un modelo asistencial biopsicosocial. La mayoría de los niños, en particular en atención primaria, mejoran con medidas sencillas, con provisión de confianza, reconfortándolos y con el tiempo. Es muy importante:
 - Establecer una relación de confianza niño-padres-profesional sanitario por la recurrencia y cronicación del dolor (29% mantienen episodios de dolor tras varios años de seguimiento). La cronicidad del dolor funcional depende más de las características de los padres que del niño.
 - Resumir los síntomas del niño y explicar con términos sencillos que, aunque el dolor es real y frecuente, pocos de ellos sufren una enfermedad orgánica.
 - Puede compararse con la cefalea, un trastorno funcional que experimenta la mayoría de los adultos, y que muy raras veces se asocia con una enfermedad grave.
 - Aportar ejemplos, claros y apropiados para la edad, de los procesos que se asocian con la hiperalgesia, como las cicatrices en fase de curación, y las interacciones del cerebro y el intestino, como la diarrea y los vómitos que pueden experimentar los niños en situaciones estresantes (p. ej., antes de un examen o de una competición deportiva importante).
 - Establecer unos objetivos de tratamiento razonables, dirigido sobre todo a la recuperación de un funcionalismo normal, más que a la desaparición completa del dolor.

Aunque la mayoría de los niños mejoran con medidas sencillas, se ha recomendado una amplia gama de intervenciones: dietéticas, farmacológicas y psicossociales. a) *Modificaciones dietéticas:* faltan pruebas de alta calidad sobre la efectividad de las intervenciones dietéticas. Los suplementos de fibra, las dietas sin lactosa o los suplementos con lactobacillus no han demostrado una eficacia. b) *Medidas farmacológicas:* las pruebas son insuficientes acerca de su

beneficio. Hay pocos motivos para su uso fuera de ensayos clínicos. Los médicos pueden decidir prescribir los fármacos en niños con síntomas graves que no han respondido al tratamiento simple. Y c) *Medias psicosociales* (terapias cognitivas conductuales y familiar). Son las únicas medidas que pueden ser útiles para los niños con dolor abdominal crónico o recurrente.

Tratamiento de la dispepsia funcional

La tasa de respuesta al placebo es alta. Puede ser útil la retirada de AINEs y alimentos que agravan los síntomas (café, picantes, comidas grasas). Puede realizarse un tratamiento empírico con antagonistas de los receptores de histamina 2, inhibidores de la bomba de protones y sucralfato, aunque no hay evidencia científica del beneficio de estos fármacos. En ocasiones un procinético, antiemético o antidepresivo tricíclico a dosis bajas puede mostrar una discreta eficacia.

Tratamiento de síndrome de intestino irritable

El tratamiento suele empezar con cambios en la dieta. Pueden limitarse los alimentos con alto contenido en grasa, y en los niños con síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento puede administrarse una dieta rica en fibra, aunque no hay evidencia que los suplementos de fibra disminuyan la frecuencia de ataques de dolor. No debe restringirse la lactosa a menos que las pruebas de laboratorio documenten la malabsorción de la misma pues no hay evidencia que su supresión disminuya los síntomas. Tasa alta de respuesta a placebo, no obstante, cuando los síntomas persisten a pesar de cambios de la dieta, pueden utilizarse diversos fármacos. Hay evidencia que el tratamiento durante 2 semanas con aceite de peppermint (no disponible en España) puede ser beneficioso. El tratamiento anticolinérgico puede utilizarse con predominio de diarrea o con deposiciones variables. Los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina constituyen la siguiente línea de tratamiento.

Tratamiento migraña abdominal

Prevención de los episodios. Evitar los desencadenantes alimentarios, luminosos y emocionales. Los

fármacos más utilizados son el propranolol, la ciproheptadina, sumatriptan y pizotifen con resultados variables.

Tratamiento del dolor abdominal funcional

Al igual que con los otros trastornos funcionales la terapéutica empieza con el restablecimiento de la confianza de los padres y el niño. Puede emplearse una modificación en la dieta pero en general la mejoría es mínima. La intervención sobre los factores psicosociales es lo más importante, asociado o no a antidepresivos tricíclicos. Existen resultados favorables con la utilización de citalopram.

PUNTOS A RECORDAR

1. El origen orgánico del dolor abdominal crónico o recurrente no es frecuente en los niños, pero debe mantenerse siempre un alto índice de sospecha.
2. La detección de los síntomas y signos de alarma es prioritario para detectar organicidad.
3. Una valoración diagnóstica adicional no es necesaria si el niño no presenta síntomas o signos de alarma.
4. La presencia de una historia psicosocial "patológica" no descarta organicidad.
5. Es frecuente la persistencia de los síntomas tras varios años de seguimiento.
6. La cronicidad del dolor funcional depende más de las características de los padres que del propio niño.
7. No es posible aplicar un tratamiento específico pues no existe una clara evidencia de su beneficio.

BIBLIOGRAFÍA

1. AAP Subcommittee and NASPGHAN Committee on chronic abdominal pain. Chronic abdominal pain in children: a technical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenter Nutr* 2005; 40: 249-61.
2. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Chronic Abdominal Pain; North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology, and Nutrition. Chronic abdominal pain in children. *Pediatrics* 2005; 115: 812-5.

3. Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1000 school children. *Arch Dis Child* 1958; 33: 165-70.
4. Baber KF, Anderson J, Puzanovova M, Walker LS. Rome II versus Rome III classification of functional gastrointestinal disorders in pediatric chronic abdominal pain. *J Pediatr Gastroenter Nutr.* 2008; 47: 299-302.
5. Berbel O, Ortuño J, Pereda A. Dolor abdominal crónico y dolor abdominal recurrente. *An Pediatr Contin* 2006; 4: 205-12.
6. Berbel O, Ochando O, Ortuño J, Pereda A. Dolor abdominal funcional: "criterios para un cambio". *Pediatrka* 2007; 27: 5-8.
7. Berbel O, Ochando O, Ortuño J, Pereda A. Orientación al diagnóstico y tratamiento del dolor abdominal crónico y dolor abdominal recurrente en el niño y adolescente. *Pediatrka* 2007; 27: 9-17.
8. Gieteling MJ, Bierma Zeinstra SMA, Passchier J, Berger MY. Prognosis of chronic or recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenter Nutr.* 2008; 47: 316-26.
9. Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C, Macarthur C. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23: CD003019.
10. Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C, Macarthur C. Pharmacological interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23: CD003017.
11. Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C, Macarthur C. Psychosocial interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23: CD003014.
12. Ochando G, Millán MC, Pereda A. Dolor abdominal de origen psicossomático. *An Pediatr Contin* 2006; 4: 213-8.
13. Pereda A, Berbel O, Maluenda C. Dolor abdominal crónico y recurrente en el niño y adolescente. En: Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica, 2ª edición. Madrid: Ergon; 2008. p. 41-50.
14. Ramchandani PG, Hotopf M, Sandhu B, Stein A, ALSPAC Study Team. The epidemiology of recurrent abdominal pain from 2 to 6 years of age: results of a large, populationbased study. *Pediatrics* 2005; 116: 46-50.
15. Rasquin-Weber A, Imán PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; 45: 60-8.
16. Rasquin A, di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006; 130: 1527-37.

INTRODUCCIÓN Y CONCEPTO

La enfermedad celíaca (EC) consiste en una intolerancia a las proteínas del gluten (gliadinas, secalinas, hordeínas y, posiblemente, aveninas) que cursa con una atrofia severa de la mucosa del intestino delgado superior.

Como consecuencia, se establece un defecto de utilización de nutrientes (principios inmediatos, sales y vitaminas) a nivel del tracto digestivo, cuya repercusión clínica y funcional va a estar en dependencia de la edad y la situación fisiopatológica del paciente. Esta intolerancia es de carácter permanente, se mantiene a lo largo de toda la vida y se presenta en sujetos genéticamente predispuestos a padecerla. Parece que la ausencia de lactancia materna, la ingestión de dosis elevadas de gluten, así como la introducción temprana de estos cereales en la dieta de personas susceptibles, son factores de riesgo para su desarrollo.

Un régimen estricto sin gluten conduce a la desaparición de los síntomas clínicos y de la alteración funcional, así como a la normalización de la mucosa intestinal.

Las características clínicas de la EC difieren considerablemente en función de la edad de presentación. Los síntomas intestinales y el retraso del crecimiento son frecuentes en aquellos niños diagnosticados dentro de los primeros años de vida. El desarrollo de la enfermedad en momentos posteriores de la infancia viene marcado por la aparición de síntomas extraintestinales. Se han descrito numerosas asociaciones de EC con otras patologías, muchas con base inmunológica, como dermatitis herpetiforme (considerada, realmente, como la enfermedad celíaca de la piel), déficit selectivo de IgA, diabetes mellitus tipo I o tiroiditis y hepatitis autoinmune, entre otras.

La EC puede mantenerse clínicamente silente e incluso en situación de latencia con mucosa intestinal inicialmente normal consumiendo gluten en algunos sujetos genéticamente predispuestos. La malignización es la complicación potencial más grave y viene determinada por la presencia mantenida de gluten en la dieta, incluso en pequeñas cantidades. Por tanto, una dieta estricta sin gluten constituye la piedra angular del tratamiento de la EC y debe ser recomendada durante toda la vida, tanto a los enfermos sintomáticos como a los asintomáticos.

PATOGENIA

La mayoría de los modelos descritos sobre la patogenia de la EC la consideran una enfermedad inmunológica en la que concurren factores genéticos y ambientales, de modo que se requiere la combinación de ambos factores para que se inicie la enfermedad. Se ha encontrado una fuerte asociación entre los genes que codifican para moléculas HLA de clase II y la EC, concretamente con los haplotipos HLA-DR17 (DR3) y HLA-DR11 (DR5/DR7). Dicha asociación está relacionada con la molécula DQ2, común en ambos haplotipos. DQ2 es un heterodímero a/b situado en la superficie de células implicadas en la respuesta inmune, codificado por los alelos DQA1*0501 B1*0201. Dichos alelos están presentes en el 95% de los enfermos celíacos, comparado con el 20% en grupos control. La mayor parte del resto de los pacientes celíacos negativos para DQ2 portan la molécula DQ8 (DQA1*0301 B1*0302).

Recientemente se ha encontrado que el alelo 10 del gen MICB (MICB*10), un gen de estructura similar a los genes de clase I, también contribuye a la susceptibilidad para la enfermedad celíaca. Este gen codi-

fica las moléculas MICB que se expresan en los enterocitos del intestino delgado que son específicamente reconocidos por células, lo que podría explicar el aumento significativo de los linfocitos en el epitelio intestinal.

Desde hace tiempo se sabe que en el suero de los pacientes celíacos pueden detectarse anticuerpos contra gliadina (AAG). Se ha demostrado que la producción de AAG de tipo IgA e IgG está aumentada, tanto en las secreciones intestinales como en el suero de pacientes celíacos. También se ha descrito un aumento de otros anticuerpos alimentarios, probablemente como consecuencia del aumento de la permeabilidad de la membrana intestinal. Además, en la EC se producen anticuerpos dirigidos contra algunas proteínas de la matriz celular de origen fibroblástico, como son los anticuerpos antireticulina y los anticuerpos antiendomiso. Recientemente se ha identificado la transglutaminasa tisular (TGt) como el principal antígeno frente al cual se dirigen los anticuerpos antiendomiso.

Todos estos anticuerpos, especialmente los de clase IgA, se utilizan como marcadores inmunológicos para el diagnóstico de EC. Sin embargo, ninguno es específico y sus niveles no siempre están directamente relacionados con el estado de la mucosa intestinal.

La presencia de autoanticuerpos en sueros de pacientes celíacos, junto con la fuerte asociación con los productos de los genes HLA II y las características de inflamación local de la porción del yeyuno, sugieren que la EC podría tener una base autoinmune. Sin embargo, no se trata de una enfermedad autoinmune clásica, ya que los autoanticuerpos desaparecen y el daño tisular de la mucosa intestinal revierte completamente al eliminar el gluten de la dieta.

Aunque no se conoce el mecanismo molecular preciso por el cual se produce la EC, la identificación de la TGt como el autoantígeno frente al cual se dirigen principalmente los anticuerpos tisulares ha permitido conocer nuevos datos que explican algunos de los sucesos que acontecen en la enfermedad. La TGt pertenece a una familia heterogénea de enzimas dependientes del calcio que cataliza la formación de enlaces entre proteínas. Está ampliamente distribuida en el organismo humano, encontrándose asociada a las fibras que rodean el músculo liso y las células endo-

teliales del tejido conectivo. La TGt interviene en el ensamblaje de la matriz extracelular y en los mecanismos de reparación tisular, actuando las gliadinas del trigo como sustrato de estas reacciones. En tejidos lesionados, como la mucosa del intestino delgado de la EC no tratada, los niveles de TGt aumentan.

Existen datos que apoyan que la TGt actúa de forma específica sobre los péptidos de las gliadinas, produciendo residuos cargados negativamente por desamidación de una glutamina a glutámico. Esta actividad produce complejos entre el autoantígeno (TGt) y la gliadina que actúa como transportadora, generándose epítopos nuevos capaces de unirse muy eficazmente a las moléculas DQ2 o DQ8 (ambas con preferencia por cargas negativas) expresadas en la superficie de las células presentadoras de antígeno intestinales y que son reconocidos por células T derivadas del intestino de pacientes celíacos. El estímulo de estas células T CD4+ (cooperadoras), específicas para gliadina, por el complejo TGtgliadina actúa sobre las células B para la producción de anticuerpos frente a TGt y frente a gliadina. Este modelo explica por qué la mayoría de los pacientes celíacos son portadores de HLA-DQ2 (95%) o, en su defecto, de DQ8. También explica la existencia de autoanticuerpos frente a antígenos tisulares, cuyos niveles fluctúan en función de los antígenos de la dieta (gliadina), sin necesidad de la existencia de homología entre las gliadinas y el autoantígeno. Si la cooperación con células B específicas para la formación de anticuerpos antiTGt proviniese de células T específicas para TGt y no de células T específicas para gliadina, la respuesta inmune sería crónica y no estaría regulada por la gliadina, como de hecho ocurre en la EC.

CLÍNICA

La sintomatología clásica incluye diarrea malabsortiva, vómitos, cambios de carácter, falta de apetito, estacionamiento de la curva de peso y retraso del crecimiento. El abdomen prominente y las nalgas aplanadas completan el aspecto característico de estos enfermos y permite sospechar el diagnóstico con facilidad (Tabla I). Sin embargo, cada vez son más frecuentes las formas clínicas sin manifestaciones digestivas, tanto en el niño como en el adulto.

TABLA I. Manifestaciones clínicas según la edad de presentación.

SÍNTOMAS		
Niños	Adolescentes	Adultos
Diarrea	Frecuentemente asintomáticos	Dispepsia
Anorexia	Dolor abdominal	Diarrea crónica
Vómitos	Cefalea	Dolor abdominal
Dolor abdominal	Artralgias	Síndrome de intestino irritable
Irritabilidad	Menarquía retrasada	Dolores óseos y articulares
Apatía	Irregularidades menstruales	Infertilidad, abortos recurrentes
Introversión	Estreñimiento	Parestesias, tetania
Tristeza	Hábito intestinal irregular	Ansiedad, depresión, epilepsia, ataxia
SIGNOS		
Niños	Adolescentes	Adultos
Malnutrición	Aftas orales	Malnutrición con o sin pérdida de peso
Distensión abdominal	Hipoplasia del esmalte	Edemas periféricos
Hipotrofia muscular	Distensión abdominal	Talla baja
Retraso pónderoestatural	Debilidad muscular	Neuropatía periférica
Anemia ferropénica	Talla baja	Miopatía proximal
	Artritis, osteopenia	Anemia ferropénica
	Queratosis folicular	Hipertransaminemia
	Anemia por déficit de hierro	Hipoesplenismo

No obstante, nunca se iniciará la exclusión de gluten de la dieta sin realizar previamente una biopsia intestinal. Cuando la enfermedad evoluciona sin tratamiento, pueden aparecer formas graves (crisis celíaca), con presencia de hemorragias cutáneas o digestivas (por defecto de síntesis de vitamina K y otros factores K dependientes a nivel intestinal), tetania hipocalcémica y edemas por hipoalbuminemia. Puede producirse también una severa deshidratación hipotónica, gran distensión abdominal por marcada hipopotasemia y malnutrición extrema. Al estado de crisis celíaca puede llegarse si no se realizan un diagnóstico y tratamiento adecuados.

Formas no clásicas

Las manifestaciones digestivas pueden estar ausentes u ocupar un segundo plano (Tabla I). A veces, su presentación en niños mayores es en forma de estreñimiento, asociado o no a dolor abdominal de tipo cólico, de distensión abdominal o aparición brusca de

edemas, generalmente coincidiendo con algún factor precipitante (infección, cirugía, etc.). El retraso de talla o de la pubertad pueden también ser datos evocadores. Otra forma aislada de presentación es una anemia ferropénica, debida a la malabsorción de hierro y folatos en el yeyuno. En celíacos no tratados se ha descrito hipoplasia del esmalte dentario.

También se ha referido la tríada epilepsia, calcificaciones intracraneales occipitales bilaterales y enfermedad celíaca, que responde al tratamiento con dieta exenta de gluten.

Formas silentes

La enfermedad puede cursar durante varios años de modo asintomático, como se ha comprobado en familiares de primer grado de evolución deberán presentar atrofia de vellosidades celíacos. Por ello, es necesario un atento seguimiento clínico de estas familias, incluyendo marcadores serológicos (antireaparición de la lesión al reintroducirlo. cuerpos antitrans-

glutaminasa de clase IgA) e incluso biopsia intestinal, si fuera necesario.

Formas latentes

El término enfermedad celíaca latente debe reservarse para aquellos individuos que, consumiendo gluten, con o sin síntomas, tienen una biopsia yeyunal normal o sólo con aumento de linfocitos intraepiteliales. En su evolución deberán presentar atrofia de vellosidades intestinales, con normalización anatómica tras la retirada del gluten de la dieta y reaparición de la lesión al reintroducirlo. Suelen ser familiares en primer grado de pacientes celíacos y, dado el alto riesgo de desarrollar la enfermedad, deber ser controlados periódicamente.

Enfermedades asociadas

Suelen preceder a la enfermedad celíaca, aunque también pueden manifestarse simultáneamente e incluso después del diagnóstico (Tabla II). Los pacientes que las padecen son considerados grupos de riesgo ya que su asociación se produce con una frecuencia superior a la esperada. A continuación se exponen los grupos de riesgo más frecuentes:

- **Familiares de primer grado.** Constituyen un grupo de riesgo elevado en el que la prevalencia de enfermedad celíaca entre el 10 y el 20%. Clínicamente pueden permanecer asintomáticos o con formas clínicas de expresión leve.
- **Dermatitis herpetiforme.** Se presenta en niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes en forma de lesiones vesiculares pruriginosas en piel normal o sobre placas maculares localizadas simétricamente en cabeza, codos, rodillas y muslos. El diagnóstico se realiza mediante la demostración por inmunofluorescencia directa de depósitos granulares de IgA en la unión dermoepidérmica de piel sana, presentando en la mayoría de los casos una lesión severa de la mucosa intestinal.
- **Diabetes mellitus tipo 1.** Aproximadamente un 8% de los pacientes con diabetes tipo 1 asocian una enfermedad celíaca.
- **Déficit selectivo de IgA.** Aproximadamente el 4% de los pacientes celíacos presentan además un déficit selectivo de IgA.

TABLA II. Grupos de riesgo.

Familiares de primer grado

- **Pacientes con enfermedades asociadas**

Enfermedades autoinmunes:

- Dermatitis herpetiforme
- Diabetes tipo I
- Déficit selectivo de IgA
- Tiroiditis
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Síndrome de Sjögren
- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedad de Addison
- Nefropatía por IgA
- Hepatitis crónica
- Cirrosis biliar primaria
- Artritis reumatoide
- Psoriasis, vitiligo y alopecia areata

Trastornos neurológicos y psiquiátricos:

- Encefalopatía progresiva
- Síndromes cerebelosos
- Demencia con atrofia cerebral
- Leucoencefalopatía
- Epilepsia y calcificaciones

Otras asociaciones:

- Síndrome de Down
- Fibrosis quística
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Williams
- Enfermedad de Hartnup
- Cistinuria

- **Síndrome de Down.** La asociación con enfermedad celíaca es superior al 15%.
- **Enfermedades tiroideas.** La asociación de la enfermedad celíaca con tiroiditis autoinmune es frecuente tanto en niños como en adultos.
- **Enfermedad hepática.** La elevación de transaminasas es un hallazgo frecuente en pacientes celíacos activos debiéndose controlar su paulatina normalización después de iniciar una dieta sin gluten.

MARCADORES SEROLÓGICOS

La descripción y observación de las nuevas formas clínicas oligo o monosintomáticas está en estre-

cha relación con el desarrollo de los marcadores serológicos o anticuerpos circulantes en pacientes con EC y dirigidos frente a distintos antígenos.

Los anticuerpos anti gliadina (AAG) se determinan mediante técnicas de ELISA que son técnicamente fáciles, reproducibles y baratas. Los AAG de clase IgG son sensibles, pero muy poco específicos, con un alto porcentaje (30-50%) de falsos positivos. Los de clase IgA son muy sensibles (superior al 90%) con una especificidad variable según la población a la que se aplique; puede ser superior al 85-90% en pacientes con patología digestiva. En general existe una gran variabilidad en la eficacia de los AAG, dependiendo de los test utilizados y de los autores.

Los anticuerpos anti endomisio (AAE) se detectan en la *muscularis mucosae* del esófago de mono o sobre cordón umbilical por métodos de inmunofluorescencia; su presencia se relaciona más estrechamente con el daño de la mucosa, en los pacientes celíacos, que los AAG. La sensibilidad y especificidad de los AAE es superior al 90%; la especificidad es discretamente inferior en adultos en comparación con los pacientes pediátricos. Su sensibilidad varía según los grupos de población y la edad, siendo menos sensibles que los AAG en niños menores de 2 años y en los adolescentes y similar o superior a los AAG en los otros grupos de edad.

La puesta a punto de un método enzimático para la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa tisular (anti-TGt) ha extendido su uso en la práctica clínica ya que combina la alta eficacia de los AAE –sensibilidad y especificidad > 90%– con las ventajas metodológicas de los AAG (ELISA).

Tanto los anticuerpos tisulares, AAE y anti-TGt, como los AAG disminuyen hasta niveles por debajo del valor de referencia al excluir el gluten de la dieta; sin embargo, ocasionalmente, pueden persistir AAE positivos a títulos bajos, siendo los AAG negativos lo que podría ser indicativo de un proceso inflamatorio persistente a nivel del intestino delgado. Los anti-TGt tienen un comportamiento similar a los AAE. Por ello estos marcadores son de utilidad en la monitorización del tratamiento dietético, ya que transgresiones mínimas pueden, aunque no en todos los casos, ser detectadas mediante una elevación de los AAG y en menor medida a través de los AAE y de los anti-TGt.

En aquellos pacientes sometidos a provocación con gluten, en ausencia de manifestaciones clínicas y/o de otras alteraciones biológicas, la elevación de uno o varios de estos marcadores se asocia con una recaída histológica, permitiendo establecer la indicación de la biopsia postprovocación.

La determinación de otros marcadores como los anticuerpos antirreticulina o antiyeyunales no tiene ningún interés práctico adicional.

En general, los marcadores serológicos son de gran utilidad como indicadores de EC en aquellos pacientes con formas subclínicas de la enfermedad, pero no pueden ser utilizados como único criterio diagnóstico. Probablemente, los anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular son los que muestran mejor capacidad diagnóstica, ya que reflejan con mayor exactitud el estado de la mucosa intestinal.

DIAGNÓSTICO

Los **marcadores serológicos** son de utilidad en la monitorización del tratamiento dietético, ya que transgresiones mínimas pueden, aunque no en todos los casos, ser detectada mediante una elevación de los mismos. En aquellos pacientes sometidos a provocación con gluten, en ausencia de manifestaciones clínicas y/o de otras alteraciones biológicas, la elevación de uno o varios marcadores se asocia con una recaída histológica, permitiendo establecer la indicación de la biopsia postprovocación. También son útiles en pacientes con formas subclínicas y para el despistaje en poblaciones de riesgo, pero no pueden ser utilizados como único criterio diagnóstico. La prueba de provocación con gluten únicamente se realizará cuando existan dudas sobre la certeza del diagnóstico.

El **estudio genético** tiene un valor predictivo negativo, de tal forma que la ausencia de HLA-DQ2 o DQ8 permite excluir la EC con un 99% de certeza. Tiene utilidad clínica en alguna de las situaciones siguientes:

- Excluir susceptibilidad genética en familiares de primer grado de un paciente celíaco.
- Excluir EC en pacientes sintomáticos con serología negativa y biopsia normal.
- Seleccionar individuos de alto riesgo entre familiares de pacientes celíacos, pacientes con enfer-

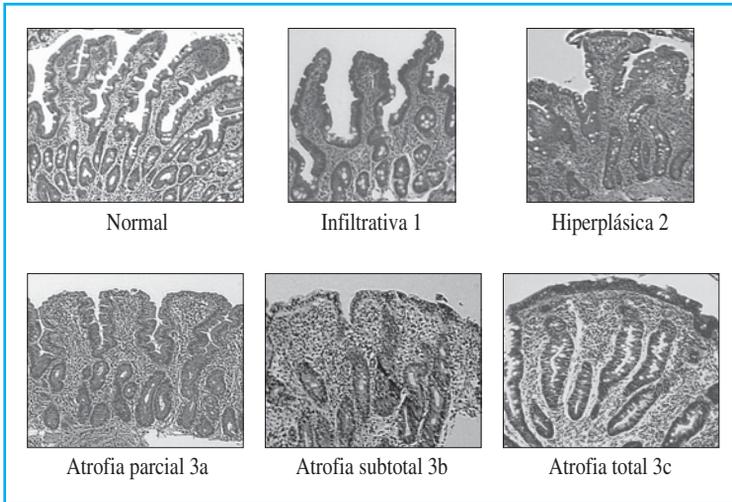


FIGURA 1. Tipos de lesión según Marsh.

medades asociadas a EC (DMID, síndrome de Down, enfermedad tiroidea autoinmune, etc), con autoanticuerpos positivos y biopsias normales.

- Pacientes con biopsia intestinal compatible con EC y serología dudosa o negativa.
- Celíaca latente.
- Pacientes asintomáticos a los que se ha retirado el gluten sin biopsia intestinal previa.
- Personas con anticuerpos positivos que rechacen la biopsia.

La prueba de oro para establecer el diagnóstico definitivo consiste en la práctica de una **biopsia duodeno-yeyunal** (tomada mediante capsula peroral o por endoscopia), que se efectuará en el momento de realizar el diagnóstico de sospecha y antes de iniciar la dieta sin gluten, previa normalidad del estudio de coagulación (Fig. 1).

CRITERIOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Marsh 0

Mucosa preinfiltrativa (hasta un 5% de los pacientes con dermatitis herpetiforme muestran un aspecto macroscópico normal en la biopsia intestinal). Si la serología es positiva y el enfermo es DQ2 o DQ8 se recomienda un seguimiento y plantear una nueva biopsia en 1-2 años si los datos clínicos lo sugieren. En tal caso puede investigarse la presencia de anti-

transglutaminasa en el sobrenadante de la mucosa (centros especializados).

Marsh 1

Incremento en el número de linfocitos intraepiteliales (LIEs) [en adultos > 25%]. Para establecer el diagnóstico de este estadio es imprescindible llevar a cabo inmunotinciones específicas para CD3. Existen claras evidencias de que los pacientes con este tipo de lesión pueden presentar síntomas similares a otras formas histológicamente más avanzadas, principalmente flatulencia o distensión abdominal, anemia ferropénica y osteopenia/osteoporosis. La actitud en estos casos de “ENTERITIS LINFOCÍTICA” debe ser la siguiente:

1. Si el paciente tiene anticuerpos positivos: retirar el gluten y valorar la respuesta clínica e histológica (repetir la biopsia a los 24 meses). La desaparición de las lesiones permite confirmar y validar el diagnóstico de enfermedad celíaca.
2. Si el paciente tiene anticuerpos negativos, pero es DQ2 o DQ8, antes de retirar el gluten debe realizarse un correcto diagnóstico diferencial de otras causas de ENTERITIS LINFOCÍTICA, incluyendo de manera muy especial la presencia de infección por *Helicobacter pylori* (Hp) y/o la toma de AINE. Si el paciente es Hp positivo debe inten-

tarse su erradicación y repetir el análisis histológico a los 4-6 meses. Si la alteración histológica persiste, retirar el gluten y evaluar respuesta clínica e histológica (repetir la biopsia a los 12-18 meses). La desaparición o mejoría franca de las lesiones permite confirmar y validar el diagnóstico de enfermedad celíaca.

Marsh 2

Hiperplasia de criptas. Además del incremento de los LIEs, hay un incremento en la profundidad de las criptas, sin una reducción concomitante en la altura de las vellosidades. Ante la presencia de este tipo de lesión en un paciente con serología positiva a DQ2 o DQ8 (+) debe retirarse el gluten y evaluar la respuesta clínica e histológica (repetir la biopsia a los 24 meses). La desaparición o mejoría franca de las lesiones permite confirmar y validar el diagnóstico de enfermedad celíaca.

Marsh 3

Atrofia vellositaria. (A) parcial. (B) Subtotal. (C) Total. Este tipo de lesión considerada como “clásica” supone la presencia de marcados cambios en la mucosa, pese a lo cual algunos pacientes se muestran asintomáticos, siendo clasificados como subclínicos o silentes. Si bien este tipo de lesión es característica, no es diagnóstica por sí sola, dado que puede verse en otras entidades, incluyendo giardiiasis, intolerancias alimentarias en niños (por ejemplo: alergia a las proteínas de la leche de vaca), enfermedad del injerto contra el huésped, isquemia crónica del intestino delgado, esprúe tropical, déficit de IgA especialmente cuando se asocia a estados de sobrecrecimiento bacteriano, y otras deficiencias inmunes. Por lo tanto, en pacientes seronegativos (incluso en DQ2-DQ8 +), deben considerarse estas entidades antes de retirar el gluten de la dieta.

Marsh 4

Hipoplasia. Cursa con atrofia total de vellosidades y representa el estadio final de la enfermedad. Aparece en un pequeño subgrupo de pacientes. No suelen responder al régimen sin gluten y pueden desarrollar complicaciones malignas. En algunos de estos casos aparece una banda de colágeno en la mucosa

y submucosa (esprúe colágeno). Estos pacientes pueden no responder a otras terapias como corticoides, inmunosupresores o quimioterapia.

TRATAMIENTO

No hay tratamiento farmacológico. La única actitud terapéutica es la supresión de la dieta de todos los productos que tienen gluten, concretamente todos los productos que incluyen harinas de cebada, centeno, avena y trigo. Aunque se ha puesto en entredicho la toxicidad de la avena, no se dispone de estudios concluyentes.

Tras la exclusión de gluten de la dieta, la recuperación histológica completa no se produce de forma inmediata; en adultos puede incluso tardar más de 2 años, y en niños no se produce antes del año de tratamiento dietético. Por ello puede ser necesario excluir temporalmente la lactosa de la dieta, hasta la recuperación de las enzimas de la pared intestinal, especialmente de la lactasa. Igualmente y dependiendo del grado de malabsorción y/o de malnutrición del paciente, el tratamiento dietético inicial puede ser necesario el recomendar una dieta hipoalérgica, hipercalórica o pobre en fibra. Los suplementos de hierro y/o otros minerales no suelen ser necesarios, excepto en situaciones de deterioro nutricional importante.

En la tabla III se detallan los alimentos prohibidos o aptos para enfermos celíacos. Hay que tener en cuenta que las harinas se utilizan ampliamente en la industria alimentaria.

Recientemente, se ha publicado en el Diario Oficial de la Unión Europea (*REGLAMENTO (CE) No 41/2009 DE LA COMISIÓN de 20 de enero de 2009 sobre la composición y etiquetado de productos alimenticios apropiados para personas con intolerancia al gluten*), cuyo contenido se resume a continuación:

Composición y etiquetado de productos alimenticios para las personas con intolerancia al gluten

1. Los productos alimenticios para personas con intolerancia al gluten, constituidos por uno o más ingredientes procedentes del trigo, el centeno, la cebada, la avena o sus variedades híbridas, que hayan sido tratados de forma especial para eliminar el gluten, no contendrán un nivel de gluten

TABLA III.

Alimentos sin gluten	Alimentos con gluten	Alimentos que pueden contener gluten
<ul style="list-style-type: none"> - Leche y derivados: quesos, requesón, nata, yogures naturales y cuajada. - Todo tipo de carnes y vísceras frescas, congeladas y en conserva al natural, cecina, jamón serrano y jamón cocido calidad extra. - Pescados frescos y congelados sin rebozar, mariscos frescos y pescados y mariscos en conserva al natural o en aceite. - Huevos. - Verduras, hortalizas y tubérculos. - Frutas. - Arroz, maíz y tapioca así como sus derivados. - Todo tipo de legumbres. - Azúcar y miel. - Aceites y mantequillas. - Café en grano o molido, infusiones y refrescos. - Toda clase de vinos y bebidas espumosas. - Frutos secos crudos. - Sal, vinagre de vino, especias en rama y grano y todas las naturales. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pan y harinas de trigo, cebada, centeno, avena o triticale. - Productos manufacturados en los que en su composición figure cualquiera de las harinas ya citadas y en cualquiera de sus formas: almidones, almidones modificados, féculas, harinas y proteínas. - Bollos, pasteles, tartas y demás productos de pastelería. - Galletas, bizcochos y productos de pastelería. - Pastas italianas (fideos, macarrones, tallarines, etc.) y sémola de trigo. - Bebidas malteadas. - Bebidas destiladas o fermentadas a partir de cereales: cerveza, agua de cebada, algunos licores, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> - Embutidos: chorizo, morcilla, etc. - Productos de charcutería. - Yogures de sabores y con trocitos de fruta. - Quesos fundidos, en porciones, de sabores. - Patés diversos. - Conservas de carnes. - Conservas de pescado con distintas salsas. - Caramelos y gominolas. - Sucedáneos de café y otras bebidas de máquina. - Frutos secos fritos y tostados con sal. - Helados. - Sucedáneos de chocolate. - Colorante alimentario

que supere los 100 mg/kg en los alimentos tal como se venden al consumidor final.

2. El etiquetado, la publicidad y la presentación de los productos mencionados en el apartado 1 llevarán la mención «contenido muy reducido de gluten». Pueden llevar el término «exento de gluten» si el contenido de gluten no sobrepasa los 20 mg/kg en total, medido en los alimentos tal como se venden al consumidor final.
3. La avena contenida en alimentos para personas con intolerancia al gluten debe ser producida, preparada o tratada de forma especial para evitar la contaminación por el trigo, el centeno, la cebada, o sus variedades híbridas y su contenido de gluten no debe sobrepasar los 20 mg/kg.
4. Los productos alimenticios para personas con intolerancia al gluten constituidos por uno o más ingredientes que sustituyan el trigo, el centeno, la cebada, la avena o sus variedades híbridas, no contendrán un nivel de gluten que supere los 20 mg/kg en los alimentos tal como se venden al consumidor final. El etiquetado, la presentación y la publicidad de esos productos deberá llevar la mención «exento de gluten».
5. En caso de que los productos alimenticios para personas con intolerancia al gluten contengan tan-

to ingredientes que sustituyen el trigo, el centeno, la cebada, la avena o sus variedades híbridas como ingredientes procedentes del trigo, el centeno, la cebada, la avena o sus variedades híbridas que hayan sido tratados de forma especial para eliminar el gluten, se aplicarán los apartados 1, 2 y 3 y no se aplicará el apartado 4.

6. Los términos «contenido muy reducido de gluten» o «exento de gluten» mencionados en los apartados 2 y 4 deberán aparecer muy cerca del nombre comercial del producto.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Si el cumplimiento dietético es estricto, se ha comprobado que a los 10 años de la dieta el riesgo de enfermedades neoplásicas y probablemente también de enfermedades autoinmunes es similar al de la población general.

El pobre cumplimiento o las transgresiones dietéticas conllevan un riesgo especialmente de enfermedades neoplásicas del tracto digestivo, como carcinomas esofágicos y faríngeos, adenocarcinomas de intestino delgado y linfomas no Hodgkin.

Por otra parte, se ha observado que uno de cada 20 pacientes diagnosticados en la edad adulta desarrollan un linfoma de células T en los 4 años siguientes al diagnóstico. Enfermedades no neoplásicas pero de gran morbilidad están también en relación con la enfermedad celíaca no tratada; así junto a enfermedades de tipo autoinmune, pueden observarse alteraciones del metabolismo óseo, problemas en relación con la reproducción, alteraciones neurológicas y psiquiátricas. Estas observaciones justifican tanto el diagnóstico precoz como la exclusión, estricta y de por vida, del gluten en la dieta del paciente celíaco. Tras el diagnóstico, el seguimiento clínico de por vida de estos pacientes es igualmente imperativo y cumple un doble objetivo: la vigilancia del correcto cumplimiento dietético y la detección de posibles complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arranz E, Garrote JA. HLA en la enfermedad celíaca. *An Pediatr Contin* 2004; 2: 163-6.
2. Carlsson A, Agardh D, Borulf S, Grodzinsky E, Axelson I, Ivarsson SA. Prevalence of celiac disease: before

and after a national change in feeding recommendations. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 553-8.

3. Case S. The glutenfree diet: How to provide effective education and resources. *Gastroenterology* 2005; 128: S128-S134.
4. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, et al. Detection of Celiac Disease in Primary Care: A Multicenter Case-Finding Study in North America. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1454-1460.
5. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2356-9.
6. Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, Macneil J, Mack D, Patel D, Moher D. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005; 128(4 Suppl 1): S57-67.
7. Esteve M, Rosinach M, Fernández-Bañares F, et al. Spectrum of gluten sensitive enteropathy in first degree relatives of coeliac patients: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut* 2006; 55: 1739-45.
8. Galbe J, Grupo PrevInfad/PAPPS. Cribado de enfermedad celíaca. (Internet). Informe 2007. URL: www.papps.org.
9. Green PH. Where are all those patients with celiac disease? *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1461-3.
10. Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Eng J Med* 2007; 357: 1731-43.
11. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 119.
12. Ivarsson A. The Swedish epidemic of coeliac disease explored using an epidemiological approach –some lessons to be learnt. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 425-40.
13. Libro Blanco de la Enfermedad Celíaca. Isabel Polanco (Dirección y Coordinación). Ed: ICM. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. 2008.
14. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-354.
15. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005; 293: 2343-51.

16. Polanco I, Martín Esteban M, Larrauri J. Relación de los anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular con la situación morfológica de la mucosa intestinal en niños con enfermedad celíaca. *Pediatrka* 2001; 21: 4354.
17. Polanco I. Enfermedad celíaca. Un reto diagnóstico. Madrid: Alpe Editores; 2005.
18. Polanco I, Arranz E. Nuevos avances en el tratamiento de la enfermedad celíaca. *An Pediatr Contin.* 2006; 4: 46-9.
19. Polanco I, Román E. Marcadores serológicos en la enfermedad celíaca. *An Pediatr Contin.* 2006; 4: 176-9.
20. Polanco I, Roldán B, Arranz M. Protocolo de prevención secundaria de la enfermedad celíaca. Madrid, Servicio de Prevención de la Enfermedad. Instituto de Salud Pública. Dirección General de Salud Pública y Alimentación; 2006.
21. Polanco I y Grupo de Trabajo sobre "Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca". Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
22. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med* 2006; 119: 355.e9-355.e14.
23. Reglamento (CE) No 41/2009 de la Comisión de 20 de enero de 2009 sobre la composición y etiquetado de productos alimenticios apropiados para personas con intolerancia al gluten. *Diario Oficial de la Unión Europea.*
24. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981-2002.
25. Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006; 55: 1037-46.
26. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schimitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of working group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-911.
27. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 190-195.

Enfermedad de Hirschsprung

Julio de Manueles Jiménez¹, Luis de la Rubia Fernández²

¹Hospital Clínico Universitario, Salamanca. ²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hirschsprung (EH) fue descrita por primera vez en 1888 en dos lactantes por el pediatra de Copenhague Harald Hirschsprung. Eran estreñimientos graves acompañados de una dilatación e hipertrofia del colon, sin una obstrucción mecánica que justificara el estreñimiento y se consideró que la zona dilatada era el asiento primario de la enfermedad. Más tarde pudo verse una ausencia congénita de células ganglionares, en el plexo mientérico de Auerbach y en el submucoso de Meissner, de la pared del recto y otros tramos del colon en sentido proximal, a una distancia variable e incluso del intestino delgado. Otro hallazgo importante fue la hiperplasia de fibras nerviosas colinérgicas en la capa muscular circular, *muscularis mucosae* y mucosa, con una actividad alta de la acetilcolinesterasa, al mismo nivel que la zona aganglionar. Estos trastornos de innervación serían responsables de una dismotilidad intestinal consistente esencialmente en una falta de relajación que impediría el normal tránsito y evacuación del contenido intestinal.

La EH o aganglionismo se considera uno de los trastornos conocidos como disganglionismos que incluyen también el hipoganglionismo y la displasia neuronal intestinal. Es una enfermedad genética relativamente frecuente, pero de transmisión compleja por lo que el mendelismo no es siempre aparente. La patogenia, aunque es cada vez más conocida, tiene aún muchos puntos oscuros.

Los recién nacidos pueden presentar un síndrome obstructivo con riesgo de colitis, sepsis y perforación por lo que el diagnóstico tiene que ser precoz para realizar el tratamiento. En algunos pacientes el cuadro sólo muestra un estreñimiento de aparición

neonatal con eliminación tardía del meconio y su diagnóstico y tratamiento son más tardíos. Son puntos importantes del diagnóstico el enema con contraste y la manometría rectoanal, y esencial la biopsia rectal que lo confirma al no encontrarse células ganglionares, con hipertrofia de troncos nerviosos e incremento inmunohistoquímico de acetilcolinesterasa. Su tratamiento después de un cuidadoso preoperatorio es quirúrgico y esta dirigido a colocar el intestino normal junto al ano, tras reseca la zona aganglionar. Desde 1948 en que se hicieron las primeras intervenciones con éxito (*Swenson*) se han desarrollado en estos sesenta años diversas técnicas que han permitido el descenso de la morbilidad y mortalidad y mejorar la calidad de vida. Las más modernas, laparoscópicas y transanales, ahorran dolor, días de estancia, cicatrices y dinero, aunque algunos resultados a largo plazo aún están pendientes.

EPIDEMIOLOGÍA

Clasificación

El límite inferior del aganglionismo, el esfínter anal interno, es constante. El límite superior es variable y sirve para clasificar la enfermedad. La EH más frecuente es la de *segmento corto* donde el aganglionismo no se extiende más allá del sigma (80% de los casos). Un pequeño número de esta clase son de *segmento ultracorto* o yustanales, cuando el aganglionismo ocupa sólo el recto distal, por debajo del suelo de la pelvis. Es de *segmento largo* cuando el aganglionismo es proximal al sigma (20%); en una minoría de este grupo el defecto ocuparía todo el colon (EH *colónica*) o todo el intestino (EH *intestinal*). Las formas en las que una porción de colon está agangliónico proximal a un segmento normal son muy controvertidas.

Frecuencia

Se estima la incidencia en 1 caso por 5.000 nacidos vivos aunque varía en diferentes grupos étnicos: 1, 1.5, 2.1 y 2.8 por 10.000 nacidos en hispanicos, caucasicos, afroamericanos y asiaticos, respectivamente. En algunos grupos cerrados como los menonitas de Pensilvania llega a 1 por 500. La incidencia por sexos puede variar según la extensión del aganglionismo o por su asociación a diferentes síndromes: El aganglionismo de segmento corto es cuatro veces más frecuente en varones pero poco más de una vez en los de segmento largo; en la EH asociada a S. de Down la ratio niño/niña puede llegar a 10/1. Existirán antecedentes familiares en un 7% y llegarán a un 20% en una EH de segmento largo.

Asociaciones

La EH ocurre de forma aislada en el 70% de los casos y la mayoría son formas de segmento corto. En el 30% aparece junto a otras anomalías congénitas. En un 12% existe una cromosomopatía, casi siempre S. de Down y en el otro 18% habría otras alteraciones sindrómicas o distintas alteraciones aisladas. El reconocimiento de todas estas asociaciones tiene mucha importancia para el pronóstico, consejo genético y exploración de genes candidatos. Entre los síndromes podemos mencionar: S. de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 y carcinoma medular del tiroides familiar, neuroblastoma con o sin S. de hipoventilación, S. de Waardenburg y anomalías pigmentarias, S. de Mowat-Wilson, S. de Goldberg-Shprintzen, S. de Kaufman-McKusick, S. de Bardet-Biedl, S. de Smith-Lemli-Opitz, S. de hipoplasia de cartilago y cabellos, S. con defectos distales en las extremidades, S. de Joubert, S. de Jeune, y otros. También se han descrito numerosas anomalías aisladas, en todos los sistemas y aparatos, junto a la EH: gastrointestinales (las más frecuentes), neurológicas, gènito-urinarias, sistema músculo esquelético, cardiacas, dismorfias faciales, dermatológicas, del metabolismo de las grasas, resistencia a la insulina y otras. Toda esta patología acompañante conlleva la realización de diferentes estudios radiológicos, ecográficos, de cariotipo, genéticos, incluso a veces hay que consultar a expertos en dismorfología y síndromes.

ETIOPATOGENIA

La etiología es desconocida aunque se considera multifactorial. Un ambiente intrauterino adverso y en muchas ocasiones factores genéticos incidirían sobre la proliferación, maduración, migración y apoptosis, de las células del sistema nervioso entérico. La patogenia se explicaría por una detención de la migración céfalocaudal de los precursores neuronales, derivados de la cresta neural, a lo largo del intestino durante la embriogénesis. Los neuroblastos tendrían que situarse a lo largo del intestino entre la 4ª semana de gestación y la 12ª en la que alcanzan el recto fetal. Esto no sucede en la EH en una extensión mayor cuanto más pronto se interrumpe la migración. Según esta patogenia la EH sería una neurocrestopatía. También se ha apuntado que alteraciones moleculares de la matriz extracelular de la pared intestinal, impedirían que las células procedentes de la cresta neural la colonizaran o que las células ganglionares se destruyeran por fenómenos inmunitarios. Algunos autores consideran que la EH sería una desorganización del desarrollo que afectaría no sólo la dinámica migratoria sino la inervación de la musculatura de la pared intestinal y la de la musculatura vascular, y que la incorrecta inervación del músculo liso alteraría la viabilidad de las células ganglionares.

Los procesos axonales hipertróficos de los nervios extrínsecos que entran y se dispersan en el intestino estimulando la contracción, al no existir la oposición de las células ganglionares, provocan una obstrucción funcional del tramo agangliónico. Se ha encontrado un déficit de óxido nítrico –por una óxido nítrico sintasa disminuida– que podría contribuir a la espasticidad de las regiones agangliónicas. El intestino anterior a la zona agangliónica se dilata y se hipertrofia (megacolon) por el cúmulo de heces y gases y un peristaltismo inútil para vencer la obstrucción intestinal distal debida a la contracción tónica constante.

GENÉTICA

La EH aislada, la más frecuente, parece ser una malformación con un patrón complejo de herencia, con baja penetración sexo dependiente y variable expresión (según la longitud del segmento agangliónico). En las formas sindrómicas de EH se han des-

crita todas las formas de herencia mendeliana. Se han descrito hasta el momento once genes en diferentes cromosomas cuyas mutaciones pueden estar relacionados con la enfermedad: RET, GDNF, NTN, EDNRB, EDN3, ECE1, S0X10, ZFHX1B, PHOX2B, TCF-4, NTRK-3. Las interacciones de estos genes cada día son más conocidas y muchos pacientes tendrían mutaciones en varios genes. Los mecanismos genéticos y moleculares son objeto de intensa investigación y aparecen reiteradamente en las publicaciones actuales. Hasta ahora las mutaciones más importantes son las del gen RET (Receptor transmembrana de la tirosinacinas), situado en el brazo largo del cromosoma 10, que se detectan hasta en un 50% de los casos familiares de EH y hasta en un 20% de los esporádicos, estando más relacionado con el trastorno de segmento largo. Este gen sería un gen clave para la EH, sus mutaciones además de estar relacionadas con varios tipos de neoplasias (protooncogén) juegan un papel sobresaliente en la formación del sistema nervioso entérico. Actuaría asociado al GDNF (Factor neurotrófico derivado de la glia) que es necesario para la supervivencia de muchos tipos de neuronas. El gen EDNRB (Receptor de la endotelina B) se considera otro gen mayor, más relacionadas sus mutaciones con la EH de segmento corto, y que también interactuaría con el gen RET.

CLÍNICA

Los síntomas varían según la edad, extensión del área afectada y la presencia de complicaciones. La longitud del segmento agangliónico no está relacionada necesariamente con la edad de presentación ni con la gravedad de los síntomas. El síntoma principal que nos hace sospechar la enfermedad es el **estreñimiento** de aparición temprana en un recién nacido a término. Esta sospecha nos permite actualmente hacer un diagnóstico en el neonato o en el lactante pequeño y el correspondiente tratamiento precoz. El 99% de los recién nacidos a término eliminan el meconio en las primeras 48 horas de vida, los prematuros lo eliminan más tarde pero en estos la EH es rara. El 90% de los enfermos eliminan el meconio después de las 24 horas y el 60% después de las 48 horas, pero sólo la mitad de los niños a término que no eliminan el meconio en las primeras 48 horas tiene EH. Todos los

enfermos, incluso los que eliminaron el meconio normalmente, tendrían estreñimiento que sería menos expresivo en los lactados a pecho.

Los recién nacidos y lactantes pequeños con EH presentan casi siempre clínica de **obstrucción intestinal**: Distensión abdominal progresiva, que se alivia con estimulación rectal o enemas cuidadosos, y vómitos que pasan de claros a biliosos. La inspección anal y el estudio radiológico permiten orientar el cuadro; algunos autores desaconsejan el tacto rectal si se puede hacer un enema con contraste pronto, pues poco se puede aprender de aquella maniobra y se pueden alterar los resultados de la radiología. El cuadro de obstrucción nos hace pensar además de la EH en problemas mecánicos: bridas congénitas, malformaciones anorectales, fíleo meconial, S. del meconio espeso, atresia intestinal, microcolon izquierdo o tumores, o problemas funcionales: hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, alteraciones electrolíticas del potasio, hipercalcemia o hipermagnesemia, y en raras alteraciones nerviosas o musculares.

A veces el cuadro que aparece en primer lugar, y más en neonatos, es una **enterocolitis** después de un estreñimiento que no llamó demasiado la atención. Esta enterocolitis se produce porque, a medida que el intestino se dilata, aumenta la presión intraluminal que hace disminuir la perfusión sanguínea de la pared alterándose la mucosa y sus mecanismos de barrera y transporte. El estancamiento permite la proliferación bacteriana (*Clostridium difficile*, estafilococo, anaerobios, coliformes) y la actuación de antígenos alimentarios. Los síntomas de la enterocolitis son: fiebre, diarrea, a veces con sangre, distensión abdominal y letargia. La situación puede evolucionar rápidamente a una sepsis y perforación intestinal. La enterocolitis es más frecuente en los pacientes que tienen una trisomía 21, tal vez por tener un déficit de células T citotóxicas e Interferón o porque pendientes de otros problemas frecuentes en estos niños pasara desapercibido el diagnóstico de EH, además su hipotonía podría justificar el estreñimiento. Se ha apuntado que algunos pacientes con EH tendrían una mucosa más vulnerable genéticamente determinada. Recientemente se ha visto un deterioro de los leucocitos C18 y de las células T reguladoras, que podría estar ligado a una predisposición genética (gen ITGB-2) para

la enterocolitis. La enterocolitis es responsable de la existencia de un 30% de mortalidad en esta enfermedad congénita.

Aunque la mayoría de los niños presentan síntomas en los primeros meses de vida y el meconio se haya eliminado tarde, si el cuadro sólo es un estreñimiento moderado, se retrasará el diagnóstico de EH. La historia muestra una dificultad creciente en la eliminación de las heces, abdomen distendido, se pueden palpar masas fecales en fosa iliaca izquierda y aún más lejos, incluso en todo el abdomen. Cuando se hace el tacto rectal el recto está vacío y muchas veces al retirar el dedo se produce una emisión explosiva de gases, heces líquidas y en migajas, de olor fétido. Al contrario de lo que pasa en el estreñimiento común, en los niños con EH la aparición del estreñimiento es anterior a la introducción de alimentos sólidos y es raro, el ensuciamiento por la caída repetida de las heces, encontrar la ampolla rectal ocupada por bolas fecales y, en los niños más mayores, los gestos retentivos de las heces y el rechazo del inodoro. Por otro lado en los niños con EH suele haber síntomas obstructivos y una nutrición deficiente que son raros en el estreñimiento común. De cualquier forma si un estreñimiento, en el lactante o más tarde, que no puede atribuirse a un problema mecánico, no se resuelve con medidas dietéticas, ablandadores fecales, laxantes, tendremos que pensar en la existencia de un aganglionismo. Aunque es excepcional, algunos casos pueden presentarse como perforaciones inexplicables de apéndice o ciego.

Otros síntomas y signos

Podemos encontrar una gran dilatación abdominal con adelgazamiento de la pared abdominal y una red venosa visible, desnutrición, anorexia, vómitos e incluso un retraso del crecimiento. En raros casos puede existir una enteropatía proteica exudativa, hipoproteinemia y edemas.

DIAGNÓSTICO

Debido al riesgo de que en la enfermedad de Hirschprung se presenten complicaciones graves, es importante realizar, especialmente en el periodo neonatal, el diagnóstico diferencial con situaciones de estreñimiento funcional. Aunque recientemente se han

identificado marcadores proteicos en suero de pacientes con EH que podrían servir para realizar un despistaje precoz, en la mayor parte de los centros, los procedimientos diagnósticos habituales son:

1. Rx simple de abdomen

Es de escasa utilidad ya que sólo ofrece signos sugestivos de obstrucción distal (ausencia de aire en recto y dilatación de asas intestinales en el área proximal a la zona agangliónica).

2. Enema opaco

Ofrece más información que la Rx simple y, aunque su sensibilidad (70%) y especificidad (83%) son inferiores a las otras pruebas diagnósticas, suele ser la primera a realizar. Resulta útil para el cirujano, ya que le permite localizar la zona de transición y establecer la extensión del segmento agangliónico. A fin de evitar falsos negativos, debe ser realizado cuidadosamente, sin preparación previa y sin haber realizado maniobras de desimpactación. Los hallazgos característicos son:

- Presencia de la denominada “zona de transición”, en la que se observa el cambio de calibre entre la zona agangliónica y la dilatada. En menores de 30 días de vida y en los casos de afectación extensa, ésta zona es difícil de observar.
 - Inversión del índice rectosigma (diámetro recto/diámetro sigma), que en éstos casos es < 1.
 - El segmento agangliónico, suele aparecer estrecho (menor de 1/3 del diámetro de la pelvis menor) y en muchos casos tiene una apariencia dentada como resultado de contracciones no peristálticas.
 - Existe un retraso en la eliminación de contraste. Por ello, en los casos de duda, debe realizarse un control postevacuación 24 horas más tarde.
- Por último, en aquellos casos en los que sospeche enterocolitis, el enema no debe ser realizado por el riesgo de perforación que conlleva.

3. Manometría rectal

Tiene alta sensibilidad (91%) y especificidad (94%), y resulta muy útil en los casos de segmento agangliónico ultracorto. Debido a la contracción mantenida del área afecta, existe de forma característica

una ausencia del reflejo anal inhibitorio. Existe discordancia entre autores sobre su fiabilidad cuando se realiza en neonatos a término y prematuros, aunque la utilización de instrumentos más adecuados está aumentando la confianza de la exploración en estos pacientes.

4. Estudio histológico

Establece el diagnóstico de certeza. Aunque la técnica considerada como patrón-oro es la biopsia quirúrgica que incluya capa muscular (sensibilidad y especificidad 100%), habitualmente se realiza por succión; que además de disminuir complicaciones (infección, sangrado, perforación) evita la anestesia general y las suturas. Ofrece (especialmente en menores de 3 años) mayor sensibilidad (93%) y especificidad (98%) que los otros procedimientos diagnósticos. Se toman 2-3 muestras a 2-3 cm del margen anal (unión mucocutánea). Esto permite evaluar los casos de segmento ultracorto y evita la zona de 1-3 cm junto al ano que fisiológicamente carece de células ganglionares.

El diagnóstico se establece por la ausencia de células ganglionares en la submucosa y el plexo mientérico junto con la presencia de fibras colinérgicas hipertróficas, en las que mediante tinción histoquímica se demuestra un aumento de la actividad de la acetilcolinesterasa. Esta última puede conducir a falsos negativos cuando se realiza en neonatos y prematuros en los que el plexo submucoso está poco desarrollado. Existen otras tinciones histoquímicas (enolasa neuroespecífica, like-neuropéptido Y, óxido nítrico sintetasa, lactato deshidrogenasa, succínico deshidrogenasa...) que ofrecen buenos resultados según los diferentes autores, pero su uso no está generalizado.

TRATAMIENTO

Una vez confirmado el diagnóstico, el tratamiento siempre es quirúrgico. El objetivo final es reseca el segmento afecto, llevando el intestino con células ganglionares hasta el ano preservando la continencia. Por ello es muy importante preparar el colon para la cirugía, vaciándolo de heces mediante irrigaciones de suero salino y maniobras de dilatación anal. De ésta manera evitaremos la aparición de posibles episodios de enterocolitis y dejaremos un colon de calibre nor-

mal, previo a la cirugía. El procedimiento quirúrgico puede variar en función de las preferencias del cirujano. Sin embargo debido a la situación clínica previa y a la extensión del segmento afecto, habrá que tener en cuenta diferentes posibilidades:

- En aquellos casos que la dilatación del colon es importante o tras recuperarse de un episodio de enterocolitis, se debe realizar colostomía de descarga como paso inicial. El tiempo hasta la corrección definitiva puede variar, oscilando entre 46 meses después.
- En los casos de EH de segmento ultracorto limitada al esfínter anal interno, también llamada acalasia, existen varias opciones terapéuticas como pueden ser las dilataciones forzadas, la esfinterotomía o la aplicación de infiltraciones de toxina botulínica.
- Para los casos más habituales (afectación de rectosigma), se han realizado durante años las técnicas clásicas (Swenson, Duhamel, Soave). Todas ellas requieren varias intervenciones. Pero el desarrollo y perfeccionamiento de las técnicas de laparoscopia pediátrica han permitido realizar la corrección definitiva en una sola intervención desde el momento del diagnóstico; con resultados a largo plazo, tanto de funcionalidad como de complicaciones, muy similares las técnicas clásicas. En los últimos años va ganando adeptos la técnica descrita por De la Torre, que no es mas que una variación de la técnica descrita por Soave, realizada por vía transanal.
- En situaciones de aganglionismo completo de colon, se tiende a realizar anastomosis directa del ileon terminal sano con el ano, evitando la realización de reservorios. En los raros casos de aganglionismo total o situaciones muy extensas que afecten a intestino delgado, el cuidado previo requiere importantes medidas de soporte (alimentación parenteral y/o enteral continua) de cara a preparar al paciente en las mejores condiciones posible para un futuro trasplante intestinal.

Por último, en la actualidad se encuentra en fases preliminares la investigación con células madre autólogas utilizadas para colonizar el colon agangliónico de niños con EH, y en el horizonte la manipulación genética.

PRONÓSTICO

La aparición en más de la mitad de los casos de complicaciones inmediatas o tardías hace que el pronóstico no sea tan halagüeño como en otras intervenciones pediátricas. Entre las complicaciones próximas a la intervención, y por orden de frecuencia, nos encontraríamos con excoriaciones perianales, íleo prolongado, deshiscencias, obstrucción intestinal e infecciones. Entre las tardías, que son las que van a condicionar la calidad de vida del paciente, destacan:

1. Enterocolitis

Dependiendo de las series, la desarrollan del 5-42% de pacientes y es la mayor responsable de la mortalidad. Esta se ha relacionado con las estenosis anastomóticas, malnutrición perioperatoria, EH de segmento largo, enterocolitis previa a la intervención y malformaciones asociadas (frecuente en S. de Down). En estos momentos se están haciendo estudios para comprobar si la administración postoperatoria de probióticos reduce la incidencia de enterocolitis.

2. Incontinencia fecal

Es habitual observar deposiciones líquidas en número de 5-10 al día e incontinencia en el periodo postoperatorio inmediato. Es debido a la disfunción del esfínter y a la pérdida de superficie absorbente tras la resección del colon. La tendencia es hacia la normalización entre los 6 meses y el año siguiente a la cirugía en el 75-95%.

3. Estreñimiento

Afecta al 8-20% de pacientes y puede aparecer en los meses siguientes a la intervención, siendo más frecuente en aquellos en los que se realizaron técnicas quirúrgicas que conservan mayor cantidad de tejido agangliónico (Duhamel). Inicialmente debe ser manejado con tratamiento conservador (laxantes orales o enemas de limpieza). En casos de persistencia suele ser necesario realizar de nuevo estudios complementarios (biopsia, enema opaco, manometría) y en función de los resultados aplicar maniobras terapéuticas que van desde dilataciones forzadas, inyecciones de toxina botulínica, miomectomía o revisión quirúrgica.

4. Enuresis

Aunque habitualmente es considerada una complicación poco frecuente, revisiones recientes del tema cifran esta posibilidad en un 5 a 26% de pacientes. Es atribuida a lesión quirúrgica de la innervación pélvica o a neuropatías. El empleo de laparoscopia y el abordaje transanal de esta patología tratan de evitar esta complicación.

Un pequeño número de pacientes necesitan reintervención, pero a pesar de tantas complicaciones, el seguimiento por un equipo multidisciplinario (pediatra, cirujano pediátrico, psicólogo, fisioterapeuta pediátrico) consiguen que casi todos los pacientes tengan una buena continencia en la edad adulta y es excepcional que los varones sufran impotencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Amiel J, SproatEmison, GarciaBarcel— M, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, Pelet A, Arnold S, Miao X, Griseri P, Brooks AS, Antinolo G, de Pontual L, ClementZiza M, Munnich A, Kashuk C, West K, Wong KKY, Lyonnet S, Chakravarti A, Tam PKH, Ceccherini I, Hofstra RMW, Fernandez R: Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J. Med. Genet.* 2008; 45: 1-14.
- Belknap W: The pathogenesis of Hirschsprung disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2002; 18: 74-81.
- CattoSmith AG, Trajanovska M, Taylor RG. Longterm continence after surgery for Hirschsprung's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2273-2282.
- Dasgupta R y Langer J: Evaluation and management of persistent problems after surgery for Hirschsprung disease in a child. *J. Pediatr.Gastroenterol.* 2008; 46: 13-19
- de Lorijn F, Kremer LCM, Reitsma JB, Benninga MA. Diagnostic tests in Hirschsprung disease: A systematic review. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 496-505.
- Harricharan RN, Georgeson KE. Hirschsprung disease. *Semin Pediatr Surg* 2008; 17: 266-275.
- Kessman J : Hirschsprung's Disease. *Diagnosis and Management.* *Am. Fam. Physician.* 2006;74: 1319-22 y 1327-8
- McAlhany A y Popovich D: Hirschsprung disease. *Newborn Infant. Nurs. Rev.* 2007; 7: 151-154
- Theocharatos S, Kenny SE. Hirschsprung's disease: current management and prospects for transplantation of enteric nervous system progenitor cells. *Early Hum Dev* 2008; 84: 801-804.

Estreñimiento y encopresis

Francisco Sánchez Ruiz¹, Juan José Gilbert¹, Pedro Bedate Calderón²,
Beatriz Espín Jaime³

¹Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ²Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ³Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

INTRODUCCIÓN

El estreñimiento es un problema frecuente en la edad pediátrica. Su prevalencia estimada varía entre el 0,3% y el 8% de la población infantil. Es además un motivo de consulta frecuente, puede representar el 3-5% de las visitas al pediatra y hasta un 25% de los niños enviados a la consulta de gastroenterología pediátrica. No existe unanimidad en la definición de estreñimiento, clásicamente se ha definido como la disminución en la frecuencia de la emisión de heces, cualquiera que sea su consistencia o volumen; en la actualidad para su definición se aceptan los criterios de Roma III. Se habla de estreñimiento funcional cuando no existe una etiología orgánica (lo cual constituye la inmensa mayoría de los casos), anteriormente se definían dos entidades clínicas que a menudo se superponían, eran el estreñimiento funcional y la retención fecal funcional, los criterios de Roma III engloban estas dos entidades en el concepto de estreñimiento funcional. El diagnóstico incluye al menos 2 de los siguientes criterios que deben presentarse al menos 1 vez por semana durante un periodo mínimo de 2 meses previos al diagnóstico en un niño con al menos 4 años de edad (y con criterios insuficientes para ser diagnosticado de síndrome de intestino irritable):

- Menos de tres deposiciones a la semana.
- Al menos un episodio de incontinencia fecal por semana.
- Existencia de posturas o actitudes retentivas para evitar la defecación.
- Defecación dolorosa.
- Heces de gran diámetro en el recto o palpables a nivel abdominal.
- Deposiciones excesivamente voluminosas que obstruyen el WC.

Varios autores han querido establecer el ritmo normal de emisión de heces por día para que sirva de orientación. Según Navarro, los recién nacidos y lactantes alimentados con lactancia materna suelen tener al menos dos deposiciones al día. El lactante con alimentación complementaria tendrá al menos tres por semana, y el niño mayor, dos por semana.

La encopresis, definida como el escape involuntario de heces en niños mayores de 4 años, es una complicación frecuente de la retención fecal, a menudo es una frecuente forma de presentación del estreñimiento y puede ser un marcador fiable de la severidad del mismo y de la efectividad del tratamiento.

FISIOPATOLOGÍA

El conocimiento de la motilidad colónica, los mecanismos de la defecación y la continencia permiten una mejor comprensión del estreñimiento y sus consecuencias.

Organización de la motilidad digestiva

La motilidad colónica se encuentra bajo la dependencia de una organización compleja, en la que el músculo liso es el efector terminal. El sistema nervioso intrínseco está representado por los plexos mioentéricos y submucosos (Fig. 1). Este sistema ejerce un efecto inhibitor permanente sobre la musculatura lisa.

El SNC, por medio de las vías simpáticas y parasimpáticas, modula y controla los plexos intrínsecos. Los neuromediadores más importantes implicados en la transmisión de estos estímulos están representados por la acetilcolina (ACHE) y la noradrenalina.

Motilidad colónica

El colon es recorrido por dos tipos de ondas de contracción: *las contracciones lentas* de abrazo y pro-

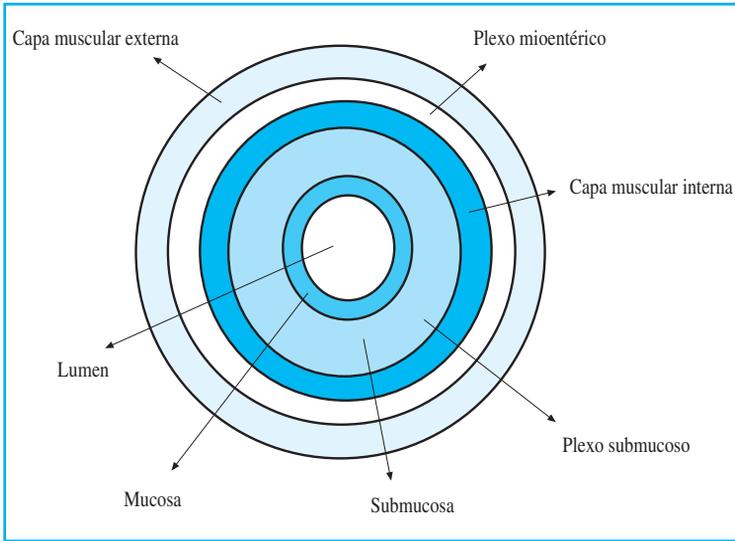


FIGURA 1. Organización de la musculatura e inervación intrínseca del tubo digestivo (Tomado de: Navarro J, Christophe F. *La constipation chez l'enfant*. Paris: Laboratoires Zyma; 1995).

pulsión del bolo fecal y *las contracciones de masa* que recorren en sentido oroanal todo el colon varias veces al día (al despertar y tras las comidas).

El papel del colon es triple: *mantener la flora bacteriana, reabsorber agua y regular el tránsito*. La reabsorción de agua y sodio se realiza en el colon derecho. El colon transverso asegura el transporte del bolo fecal, mientras que el colon izquierdo almacena las heces. La “*charniere*” rectosigmoidea es una zona

particular, dotada de una actividad motora segmentaria local intensa; juega un papel de freno a la progresión de materia hacia el recto, lugar de paso y almacenaje temporal previo a la defecación.

Mecanismos de la continencia

El aparato esfinteriano (Fig. 2) está compuesto de dos entidades bien distintas: el *esfínter interno* y el *externo*. El primero o esfínter liso, es el responsa-

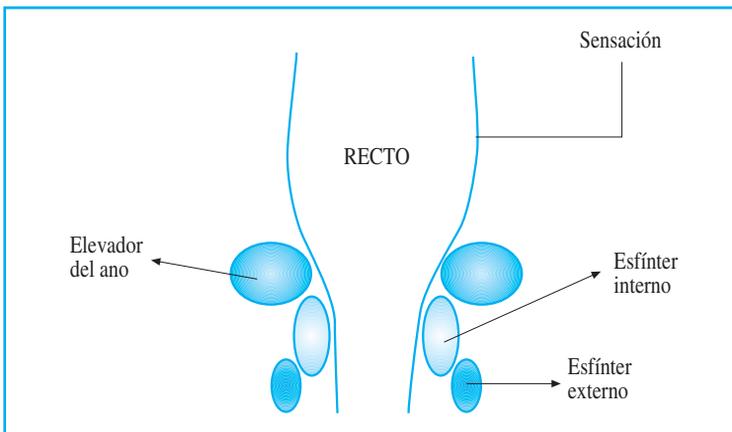


FIGURA 2. Aparato rectoesfinteriano (Tomado de: Navarro J, Christophe F. *La constipation chez l'enfant*. Paris: Laboratoires Zyma; 1995).

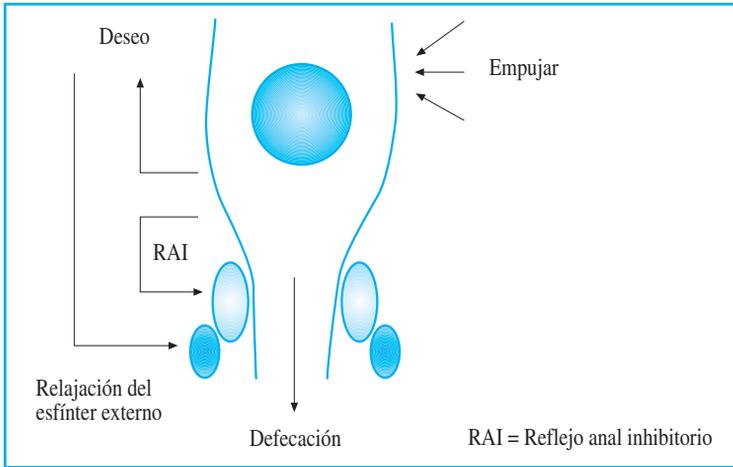


FIGURA 3. Defecación (Tomado de: Navarro J, Christophe F. *La constipation chez l'enfant*. Paris: Laboratorios Zyma; 1995).

ble del 80% del tono del esfínter anal. Este tono es en gran parte de origen miógeno. El externo es estriado y permite la contracción voluntaria, por medio de impulsos sacros (S2-S4); es el esfínter de urgencias. El recto juega el papel de reservorio de heces.

Las propiedades viscoelásticas del músculo liso rectal le dan la capacidad de adaptación a un volumen importante. Los receptores parietales vehiculan la sensación de deseo de defecación a través de las fibras aferentes. La angulación anorrectal mantenida por los músculos elevadores tiene una importancia capital y pueden ser considerados como un verdadero tercer esfínter.

Es la distensión rectal la que da origen a la sensación de deseo, que provoca la descarga de los tres reflejos locales de la defecación. La contracción rectal propulsora (reflejo anorrectal), seguida de la relajación del esfínter interno (reflejo anal inhibitorio, RAI), propulsa el contenido rectal hacia el canal anal donde analiza el contenido (sólido, líquido, gaseoso). La contracción voluntaria del esfínter externo (reflejo anal excitador, RAE) permite mantener la continencia, hasta la desaparición del deseo de defecación.

El RAI es de origen parietal, como testimonia su ausencia en la enfermedad de Hirschsprung. Es innato y está presente desde el nacimiento e incluso en el prematuro. En cambio, el RAE es adquirido y por lo tanto aprendido.

Defecación

La defecación se inicia con la sensación de deseo producida por la distensión de la pared rectal (Fig. 3). La transmisión del impulso nervioso, producida por esta distensión en sentido distal, a través de los plexos mioentéricos de la pared rectal, produce la relajación del esfínter anal interno (RAI). El incremento de la presión intraabdominal desciende el suelo pélvico, aumentando la presión intrarrectal, que unido a la contracción colónica y a la relajación voluntaria del esfínter anal interno permite la expulsión de las heces y el vaciamiento fecal.

Estreñimiento

Cada elemento considerado anteriormente puede ser la causa del estreñimiento: *colon derecho y aumento de la reabsorción de agua; colon transversal y alteración de la propulsión; colon izquierdo y sigmoide con almacenamiento inapropiado; aumento de la actividad segmentaria, anomalías de la relajación del esfínter externo y de la musculatura puborrectal*, especialmente cuando hay presencia de dolor, que ocasiona la contracción voluntaria del esfínter anal externo, de los músculos del suelo pélvico y la acomodación del recto al aumento de volumen, lo que puede dar lugar a una distensión del recto con alteración de la sensación del deseo de defecación, por modificaciones en las propiedades elásticas del

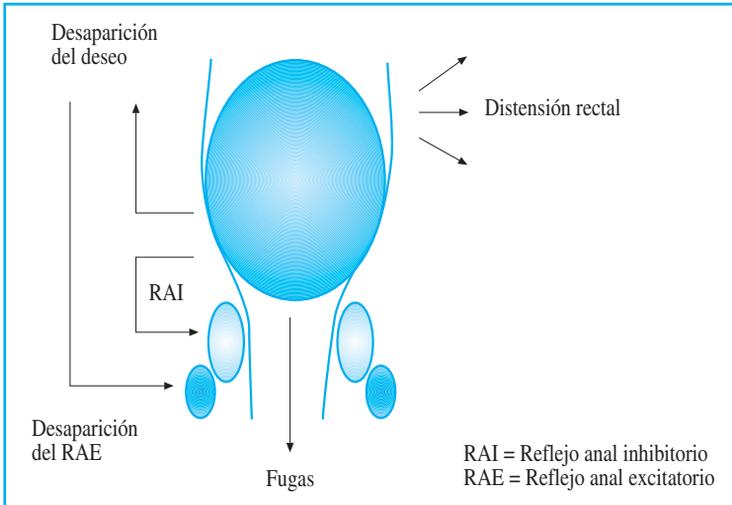


FIGURA 4. Encopresis (Tomado de: Navarro J, Christophe F. *La constipation chez l'enfant*. Paris: Laboratorios Zyma; 1995).

músculo liso, pudiendo dar lugar a encopresis (Fig. 4).

ETIOLOGÍA

El 95% de los casos de estreñimiento son de origen idiopático. No hay un único mecanismo responsable del estreñimiento funcional. Varios factores van a contribuir, como por ejemplo: *constitucionales* y *hereditarios*, *psicológicos* y *educacionales*, *dolor a la defecación*. No olvidar los factores dietéticos; el

niño con estreñimiento bebe poco líquido, tiene un régimen desequilibrado, rico en proteínas de carbono con escasas fibras. Las causas orgánicas de estreñimiento incluyen trastornos neurológicos, endocrinos y metabólicos (Tabla I).

Causas orgánicas

- Raras (5% de los casos).
- Investigar la enfermedad de Hirschsprung.
- El examen clínico riguroso debe orientar hacia

TABLA I. Causas de estreñimiento con o sin encopresis

<p>Idiopáticas (90-95%)</p> <hr/> <p>Secundario a trastornos endocrinos y metabólicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipotiroidismo - Acidosis renal - Diabetes insípida - Hipercalcemia <hr/> <p>Secundario a lesiones anales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fisuras anales - Localización anterior del ano - Estenosis anal y atresia anal 	<p>Estreñimiento neurogénico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastornos de la médula espinal (mielomeningocele, tumor, etc.) - Parálisis cerebral, hipotonía - Enfermedad de Hirschsprung - Pseudoobstrucción intestinal crónica <hr/> <p>Inducido por drogas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metilfenidato - Fenitoína - Imipramina - Fenotiacidas - Antiácidos - Medicación con codeína
--	---

los exámenes complementarios Ampolla rectal vacía al tacto rectal.

Causas funcionales

- Las más frecuentes (95%).
- Examen clínico normal. Ampolla rectal llena al tacto rectal.
- No exámenes complementarios.

CLÍNICA

Lo más frecuente es que los padres consulten por la disminución de la emisión de heces, en ocasiones en el contexto de un cuadro doloroso. La sintomatología puede ser magnificada por los padres, y el papel del médico es en ese momento el de tranquilizar y desdramatizar la situación: *los padres vigilan con ansiedad las heces cotidianas de su hijo, desconociendo la fisiología*. A veces existen algunas estrías sangrantes con las heces, especialmente en presencia de fisuras, donde la característica dolorosa es predominante. Otras veces, el niño se presenta con una diarrea crónica (falsa diarrea del estreñimiento), que no debe olvidarse ni malinterpretarse, a fin de evitar tratamientos intempestivos. El tacto rectal, al palpar el fecaloma, establece el diagnóstico. Ante la existencia de una sintomatología de dolor abdominal recurrente (DAR), el interrogatorio y la exploración abdominal pueden evocar el diagnóstico de estreñimiento. La *encopresis secundaria* puede ser el síntoma revelación de un estreñimiento en el niño de 4 a 12 años; así mismo, el prolapso rectal es raro y aparece en el 3% de los estreñimientos.

En ocasiones, el estreñimiento es descubierto por la consulta de *enuresis o infecciones urinarias de repetición*. El estreñimiento con megarrecto puede ser el origen de una compresión de vías urinarias, produciendo anomalías en la micción y favoreciendo la infección. Ante toda infección urinaria, cuya etiología no se encuentre, habrá que investigar la existencia de un estreñimiento, y a la inversa, deberemos solicitar un sedimento urinario en un niño con estreñimiento y fiebre de foco desconocido.

Por otra parte, en todos aquellos niños que no responden al tratamiento con laxantes y fibras, hay que sospechar una IPV.

Examen clínico

1. Interrogatorio

Permite en un primer tiempo desglosar los diferentes componentes patogénicos más frecuentemente implicados y diferenciar el estreñimiento ocasional en el preescolar (fisura, cambio de régimen de vida, problemas familiares, hospitalización, etc.) del estreñimiento crónico. Los antecedentes familiares (enfermedad de Hirschsprung) deben ser investigados, al igual que los antecedentes quirúrgicos del niño. El régimen de vida y el modo de alimentación (harinas, espesantes, fibras), así como los tratamientos prescritos y la automedicación, deben ser precisados (antitusígenos, derivados opiáceos, atropínicos, etc.).

En la medida de lo posible, se determinará la sintomatología, el comienzo de la aparición del estreñimiento y las circunstancias desencadenantes. Un estreñimiento de comienzo muy precoz debe hacer pensar en una causa orgánica. El aspecto de las heces es importante, ya que las heces acintadas pueden hacer pensar en una estenosis del canal anal; la presencia o no de sangre; la existencia de abombamiento abdominal, de vómitos, alternancia de vómitos y diarrea, de dolores abdominales o astenia, así como la existencia o no de trastornos miccionales (enuresis, infección urinaria, disuria).

2. Examen físico, valoración del estado nutricional

Toda anomalía nos debe hacer pensar en una causa orgánica. La exploración del *abdomen* va encaminada a buscar la presencia

o no de abombamiento, y la palpación puede encontrar la existencia de fecalomas. El examen del sacro y de la región glútea irá dirigido a descartar anomalías del raquis y/o fistulas. La visualización del ano permite ver su posición, midiendo la distancia ano-vagina en las niñas y ano-escroto en los niños, y la distancia vagina/escroto-cóccix, que debe ser superior a 0,34 en las niñas y 0,46 en el niño. A su vez, el ano puede ser asiento de una infección local y/o fisura. *El tacto rectal debe hacerse de forma sistemática*. Ello permitirá apreciar el diámetro del canal anal, el tono del esfínter y eventualmente palpar la existencia de un fecaloma en el recto. La presencia de un despeño diarreico después de un tacto rectal, dejando la

TABLA II. Hallazgos clínicos más frecuentes que diferencian la enfermedad de Hirschsprung del estreñimiento funcional.

	Estreñimiento funcional	Enf. de Hirschsprung
<i>Inicio al nacimiento</i>	Raro	Frecuente
<i>Enterocolitis</i>	No	Posible
<i>Encopresis</i>	Frecuente (4 años)	Rara
<i>Tamaño de las heces</i>	Grandes	Acintadas o normales
<i>Retraso ponderal</i>	Raro	Frecuente
<i>Ampolla rectal</i>	Llena	Vacía
<i>Tono del esfínter</i>	Variable	Elevado

ampolla rectal vacía, nos hará sospechar la existencia de enfermedad de Hirschsprung. En la tabla II podemos ver los hallazgos clínicos más frecuentes que diferencian la enfermedad de Hirschsprung del estreñimiento funcional.

El interrogatorio y el examen clínico nos permiten orientarnos sobre la necesidad de realizar o no exámenes complementarios de entrada. Lo más frecuente es el niño con buen estado nutricional, sin abombamiento abdominal, que presenta estreñimiento después de un tiempo con tránsito normal. Esto nos hará pensar en un estreñimiento funcional.

En este caso, investigaremos las causas yatrogénicas, bien por la ingesta de medicación o por errores en la alimentación, como es la utilización muy precoz de leche de vaca y el escaso aporte de fibras en el niño preescolar. La infección urinaria asociada debe ser sistemáticamente investigada, en particular en las niñas.

DIAGNÓSTICO

Con una buena anamnesis y un minucioso examen físico se puede hacer el diagnóstico sin necesidad de ninguna prueba complementaria. Si sospechamos la existencia de una causa orgánica, realizaremos de forma orientada las determinaciones analíticas (hormonas tiroideas, electrolitos, calcio, urocultivo, etc.), los estudios radiológicos, la manometría anorrectal y/o la biopsia rectal.

El estudio radiológico no está indicado en el estreñimiento no complicado. La radiografía simple de abdomen puede ser útil para valorar una retención fecal y la existencia o no de alteraciones de la columna lumbosacra, o en aquellos niños que, o bien por ser

muy obesos o por negativa, es imposible hacer una buena exploración abdominal y tacto rectal.

La *manometría anorrectal* no está indicada en la evaluación del niño con estreñimiento moderado; sólo está indicada (Fig. 5) en los niños con estreñimiento severo, en los que debe excluirse la existencia de enfermedad de Hirschsprung. Si no existe reflejo anal inhibitorio o es anómalo, debe realizarse enema de bario y biopsia rectal con tinción de acetilcolinesterasa (ACHE).

Con el enema opaco, lo que intentamos es valorar la extensión de la estenosis de la zona aganglioníca, con diversos grados de dilatación de la zona preestenótica en la enfermedad de Hirschsprung. La biopsia rectal nos va a confirmar el diagnóstico. Se valora con tinción para ACHE y muestra una ausencia de células ganglionares y aumento de fibras ACHE.

TRATAMIENTO

Estreñimiento ocasional

Debe ser tratado a fin de no mantener la situación y dejar que se produzca un estreñimiento crónico con su cortejo de complicaciones (Tabla III).

La ausencia de fístula o infección anal permite desdramatizar el síntoma e insistir en los consejos dietéticos e higiénicos. Estas medidas suelen ser suficientes, aunque se podrá ayudar temporalmente con la prescripción de un tratamiento medicamentoso (lubricantes u osmóticos). La fisura anal es a veces el origen de un episodio agudo y por lo tanto debe ser tratada enérgicamente. El tratamiento es esencialmente local (baños antisépticos, higiene después de cada deposición y aplicación de una crema cicatrizante o con corticoides), así como tratar la posible existencia

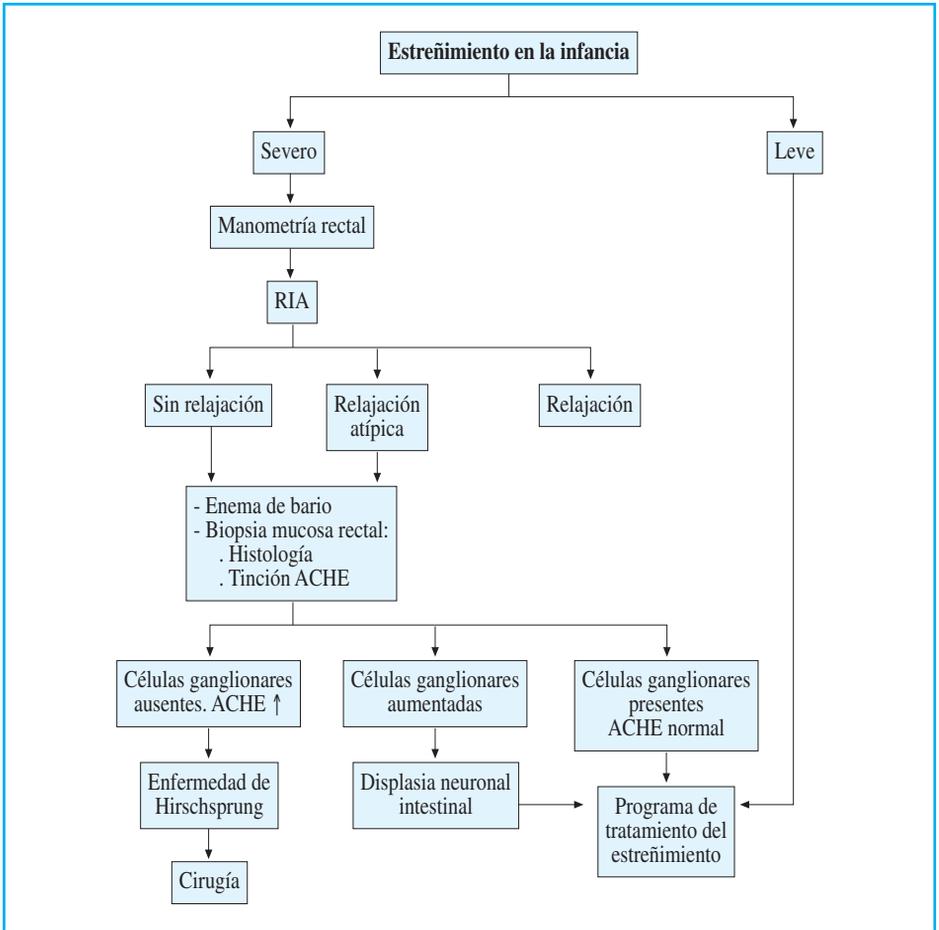


FIGURA 5. Estreñimiento en la infancia (Tomado de: Loening-Baucke V. Chronic constipation in children. *Gastroenterology* 1993; 105: 1557-1564).

de una sobreinfección. Paralelamente se debe insistir en los consejos dietéticos. La prescripción temporal de un laxante puede ablandar las heces y disminuir el dolor, evitando cronificar la situación. Este tratamiento debe durar entre 3 semanas y un mes.

Estreñimiento crónico

El tratamiento va a tener 4 fases: *educación, desimpactación, prevención de reacumulación de heces y reconducir hacia un hábito intestinal normal* (Fig. 6).

1. Educación

La explicación al niño y a los padres de las nociones de fisiología, lo más simple posible, detallando los mecanismos de la defecación con ayuda de esquemas, debe permitir desmitificar y desdramatizar la situación. Después de la instauración de un clima de confianza, es preciso insistir sobre la importancia de un tratamiento a largo plazo.

El objetivo a seguir (desaparición del dolor, obtención de heces diarias, suprimir la fuga de heces) y las

TABLA III. Estreñimiento. Esquema terapéutico.

1. ESTREÑIMIENTO OCASIONAL

- Dietético
- Tratamiento del factor desencadenante (fisura, etc.)
- Osmóticos o lubricantes

2. ESTREÑIMIENTO CRÓNICO**A. Entrevista a largo plazo**

1. Explicar el estreñimiento, el tratamiento y sus objetivos
2. Desdramatizar y tranquilizar
3. Restaurar la confianza
4. Corregir los errores: régimen dietético
5. Reaprender la defecación:
 - Horas fijas (después de las comidas)
 - Evitar los lavabos hostiles (colegio, gimnasio, etc.)
6. Responsabilizar al niño si es mayor

B. Obtener un recto vacío

Posibilidades de acción:

- Enemas de fosfatos hipertónicos
- PEG (polietilenglicol) oral
- Evacuación bajo anestesia general

C. Instaurar tratamiento a largo plazo

1. Objetivos:
 - Obtener una deposición al día o cada dos días
 - Desaparición de la fuga de heces
2. Medios:
 - Reglas higiénicas-medidas dietéticas
 - Laxantes osmóticos, lubricantes, procinéticos

medidas terapéuticas deben ser expuestas, argumentadas y discutidas para adaptarlas al modo de vida del niño. Los consejos dietéticos e higiene son explicados a los padres, pero también al niño a fin de responsabilizarlo.

2. Desimpactación

Se utilizan enemas de fosfatos hipertónicos, a dosis de 3-5 ml/kg/12 horas. En muchos niños, 1 ó 2 enemas suelen ser suficientes para alcanzar una buena limpieza, aunque a veces son necesarios de 3 a 5 días. Está contraindicado efectuarlo más de 5 días, por la posibilidad de provocar trastornos hidroelectrolíticos (hipernatremia, hipocaliemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia). En aquellos niños con megarrecto o megacolon que no responden a los enemas de fosfatos, podrán utilizarse enemas de aceite mineral. Los enemas de suero salino isotónico no son efectivos.

También ha demostrado efectividad para conseguir la desimpactación fecal el uso de una dosis de 1-1,5 g/kg/día de polietilenglicol 3350 oral durante 3 días. Si con esto no se logra la desimpactación, el niño debe ser hospitalizado para lavado oral, uti-

lizando una solución de polietilenglicol y electrolitos. Como se administran volúmenes de 30-40 ml/kg/hora, es recomendable dar metoclopramida a 0,5 mg/kg/día, antes de comenzar el lavado. Los supositorios de glicerina no tienen ninguna utilidad, una vez que hay distensión rectal, de manera que rara vez sirven para los mayores de 6 meses. Los supositorios de bisacodilo son útiles para los niños con estreñimiento sin impactación fecal, ya que en este caso, al ponerlo se coloca dentro de la masa fecal y nunca se disuelven o alcanzan la mucosa. De forma excepcional se puede recurrir a la desimpactación manual bajo anestesia.

3. Prevención de acumulación de heces

Una vez que se ha confirmado la evacuación rectal, el desafío es mantener el recto vacío. Esto se logra mediante el hábito dietético y la defecación regular, acompañado de laxantes para lograr unas deposiciones completas todos los días. Las medidas dietéticas pueden por sí solas conseguir resultados satisfactorios. La ración de fibras debe ser suficiente. Los suplementos o fibras comerciales purificadas no son recomendables para niños por debajo de

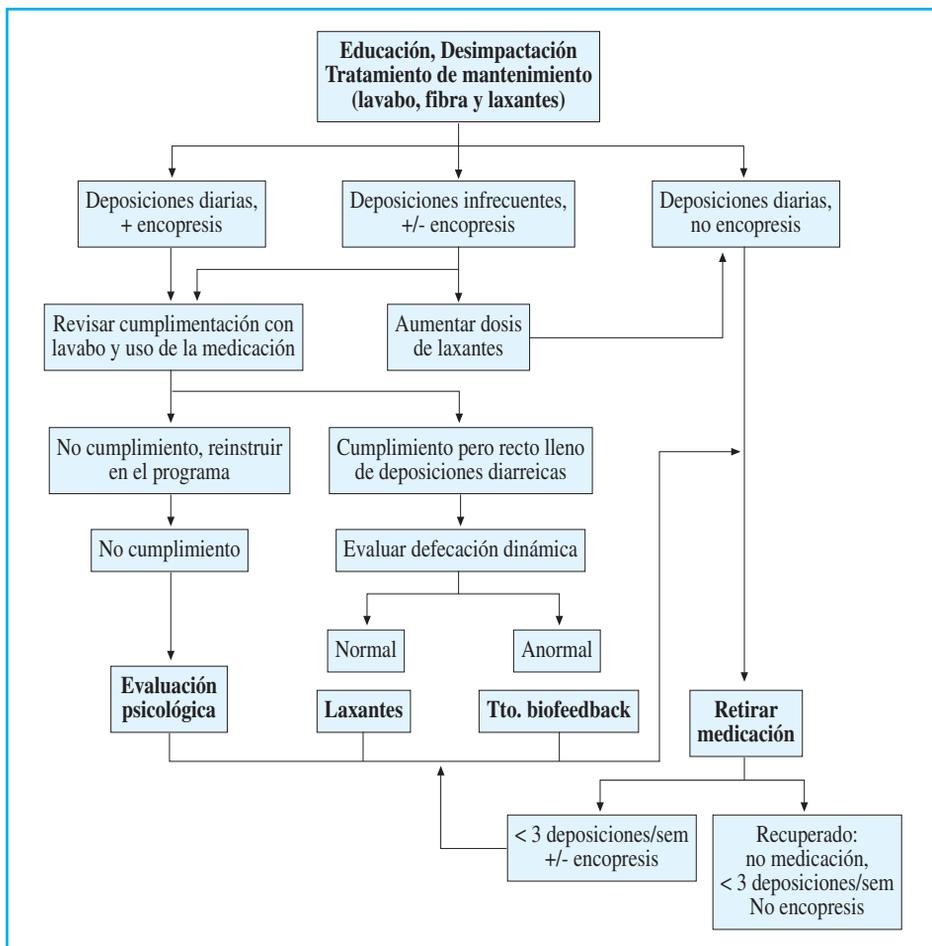


FIGURA 6. Algoritmo terapéutico del estreñimiento en la infancia (Tomado de: Loening-Baucke V. *Chronic constipation in children. Gastroenterology* 1993; 105: 1557-1564).

los 4 años. Las dosis recomendadas son: 4 a 6 años = 9-11 g/día; 7 a 10 años = 1.215 g/día; 11 a 14 años = 16-19 g/día.

La fibra la vamos a encontrar en numerosos alimentos que pueden ser utilizados en niños por debajo del año de edad, tales como papillas de frutas, verduras y cereales. A los padres de los niños mayores hay que insistirles sobre la necesidad de que les den alimentos ricos en fibras, tales como cereales integra-

les, frutas, verduras y legumbres, sin olvidar que deben tomar abundantes líquidos (Tablas IV y V).

En la mayoría de los niños la defecación diaria es mantenida por la administración de laxantes. Estos deben ser usados de acuerdo a la edad, peso corporal y gravedad del estreñimiento (Tabla VI). Las dosis se irán ajustando para inducir de 1 a 2 deposiciones al día, que sean lo suficientemente blandas para asegurar un completo vaciamiento, así como para preve-

TABLA IV. Contenido de fibra por alimentos.

Alimentos	g de fibra / 100 g	Alimentos	g de fibra / 100 g
<i>Legumbres y verduras</i>		<i>Galletas</i>	
- Judías blancas	25,4	- De centeno	12
- Garbanzos	12	- De avena	3-4
- Lentejas	11,7	- Integrales	6
- Habas	6-8	- Dulces	1-2
- Guisantes	12		
- Espinacas	6,3	<i>Frutas frescas</i>	
- Acelgas	5,7	- Frambuesa y moras	7,4
- Puerro	3,9	- Plátano	3
- Judías verdes	3,9	- Chirimoya	2,4
- Zanahoria	3	- Higo fresco	2,2
- Maíz	5,7	- Manzana y limón	2
- Patata	2	- Pera	2,3
- Tomate	1,5	- Naranja	2
		- Manzana	2
<i>Cereales</i>		<i>Frutas secas</i>	
- Salvado de trigo sin refinar	44	- Albaricoque seco	24
		- Coco seco	23,5
<i>Cereales de desayuno</i>		- Higos secos	18,5
- De salvado	26	- Ciruelas secas	13,4
- Salvado integral	27	- Cacahuetes	8,1
- Copos de avena	14	- Almendras	14,3
- Cornflakes®	3	- Nueces	5,2
- Muesli	22	- Pasas	6,8
- Arroz integral	0,5		
<i>Pan</i>			
- Integral	8,5		
- Germen de trigo	4,6		
- Marrón	5,1		
- Blanco	2,7		

Tomado de: Hernández M. Alimentación infantil. 2ª ed. Madrid: Díaz de Santos; 1993.

nir la fuga de heces y el dolor. Una vez que se ha conseguido la dosis adecuada, el tratamiento debe continuar durante un tiempo aproximado de 3 meses, con el fin de que el colon recupere su tono normal. La dosis puede ser reducida en dosis decrecientes.

El uso de una mezcla de probióticos una vez conseguida la desimpactación fecal podría también tener efectos beneficiosos sobre los síntomas del estreñimiento además de conseguir un descenso del dolor abdominal, no obstante aun se requieren más ensayos clínicos para confirmar estos resultados.

4. Recomendaciones para alcanzar un hábito de defecación en el niño

El intento de enseñanza debe desaconsejarse en los niños menores de 2 años y medio. Primero hay que alcanzar un patrón intestinal normal y sólo entonces se comenzará el entrenamiento. En cambio, en el niño mayor, el hábito de la defecación es muy importante.

Será animado a sentarse en el servicio durante un tiempo entre 5-10 minutos, de 2 a 3 veces al día, preferentemente después de las comidas, a fin de aprovechar el reflejo gastrocólico.

TABLA V. Porcentaje de fibra total (FT), insoluble (FI) y soluble (FS) en algunos alimentos

Alimentos	FT	FI	FS
– Arroz	0.58	0.44	0.14
– Pan	1.76	0.53	1.23
– Pastas	2.67	1.14	1.53
– Tomates	1.73	1.18	0.55
– Patatas	1.65	0.80	0.85
– Garbanzos	11.31	7.01	4.30
– Lentejas	9.00	6.66	2.34
– Alubias secas	18.74	9.81	8.93
– Naranjas	2.10	0.73	1.37
– Manzanas	1.70	1.00	0.70
– Plátanos	1.10	0.40	0.70

Tomado de: Hernández M. Alimentación infantil. 2ª ed. Madrid: Díaz de Santos; 1993.

Tratamiento con biofeedback

Este tipo de tratamiento es un método efectivo para los niños con estreñimiento crónico de tipo funcional que no responden a las medidas terapéuticas convencionales, y no debe estar restringido sólo a aquellos pacientes con tránsito normal y anomalías del suelo pélvico.

CONSIDERACIONES FINALES

El tratamiento requiere una importante paciencia y esfuerzo por parte del niño y de los padres. Los aspectos claves para educar a padres y niños se resumen en los siguientes puntos:

1. Paciencia, paciencia, paciencia. Son necesarios meses de tratamiento y de toma de conciencia.
2. Ningún tratamiento será efectivo a menos que se logre la evacuación completa.
3. Como el tono muscular del colon se puede recuperar en la infancia, no existe dependencia de los laxantes a largo plazo.
4. La mayoría de los fracasos terapéuticos se deben a medicación inadecuada o a que se ha suspendido demasiado pronto.
5. En la modificación de la conducta destaca el hábito de defecación regular y recompensar el esfuerzo más que el éxito. El esfuerzo es producto del niño; el éxito, del tratamiento.
6. Las fibras alimentarias son efectivas para mejorar la eficacia de la evacuación únicamente después de restaurado el tono muscular del colon y del recto.
7. No se debe intentar la enseñanza del control de esfínteres hasta restaurar la percepción de recto lleno y que la defecación sea indolora. Y nunca antes de los 2 años y medio de edad.

TABLA VI. Fármacos utilizados.

Compuesto	Nombre comercial	Dosis
<i>Lubricantes (aceites minerales)</i>		
– Parafina líquida (> 6 meses)	Hodernal® Líquido 5 ml/4 g	1-3 ml/kg/día
<i>Osmóticos</i>		
– Lactulosa	Duphalac® Sol 200 y 800 ml	1-2 ml/kg/día
– Lactitol	Emportal® Sobres 10 g	0,25 g/kg/día
<i>Estimulantes</i>		
– Fósforo, magnesio	Eupeptina® Polvo 65 g	< 1 año (1-2 cucharas/12 horas) 1 a 5 años (4 cucharas/8 horas)
– Cisapride	Arcasin®, Fisiogastrol®, Prepulsid®, Susp 1 mg/ml.	0,2 ml/kg/día (máximo 10 mg por dosis)
– Senósidos A+B sal cálcica (senna)	Puntual® Gotas, 30 mg/ml	5 gotas/25 kg de peso/día
– Bisacodilo	Dulco-Laxo®Supos 10 mg	½-1 supositorio/día

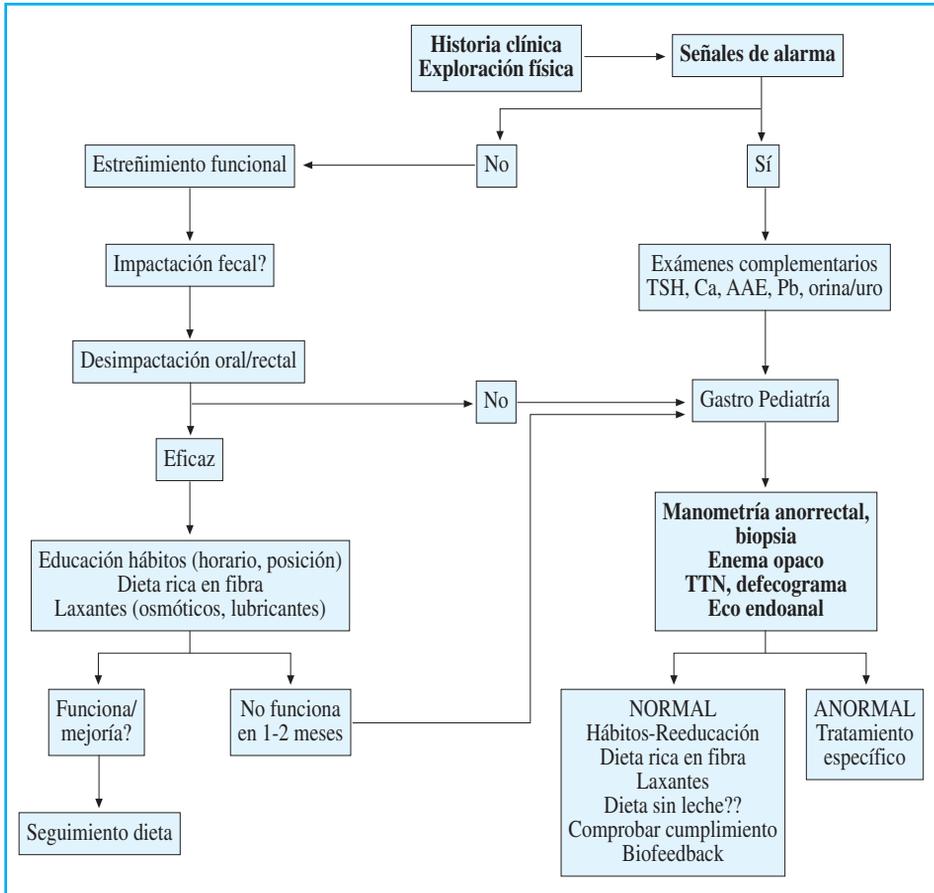


FIGURA 7. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del estreñimiento en la infancia.

BIBLIOGRAFÍA

- Loening-Baucke V. Chronic constipation in children. *Gastroenterology* 1993; 105: 1557-1564.
- Navarro J, Christophe F. La constipation chez l'enfant. Paris: Laboratoires Zyma; 1995.
- Argüelles F, Polanco I. Manual de gastroenterología pediátrica. 2ª ed. Granada: Ed. Comares; 1996.
- Roma E, Adamidis D, Nikolara R, Constantinopoulos A, Messaritakis J. Diet and chronic constipation in children: the role of fiber. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 169-174.
- Loening-Baucke V. Incontinencia urinaria e infección del tracto urinario y su resolución con el tratamiento del estreñimiento crónico de la infancia. *Pediatrics* (ed. esp.) 1997; 44: 112-116.
- Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1998; 339: 1100-4.
- Loening-Baucke V. Constipation in children. *N Engl J Med* 1998; 339: 1155-6.
- Molina M, Prieto G, Velasco A, Sarriá JM, Polanco I. Anorectal manometric: findings in children with chronic constipation. *Pediatrka* 1998; 3: 115-120.
- Ghosh A, Griffiths DM. Rectal biopsy in the investigation of constipation. *Arch Dis Child* 1998; 79: 266-68.

10. Abi-Hanna A, Lake AM. Constipación y encopresis en la infancia. *Pediatrics in Review* (ed. esp.) 1998; 19: 66-74.
11. Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment, and longterm follow up. *Gut* 1993; 34: 1400-1404.
12. Poenaru D, Roblin N, Bird M, Duce S, Groll A, Pietak D, et al. The paediatric bowel management clinic: initial results of a multidisciplinary approach to functional constipation in children. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 843-848.
13. Chiotakakou-Faliakou E, Kamm MA, Roy AJ, Storrie JB, Turner IC. Biofeedback provides longterm benefit for patients with intractable, slow and normal transit constipation. *Gut* 1998; 42: 517-521.
14. Baker S, Liptak G, Colletti R, Croffie J, DiLorenzo C, Ector W. Evaluation and treatment of constipation in infants and children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 405-7, e1-e13.
15. Rasquin A, DiLorenzo C, Forbes D, Guraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006; 130: 1527-37.
16. Bekkali NL, Bongers ME, Van den Berg MM, Liem O, Benninga MA. The role of a probiotics mixture in the treatment of childhood constipation: a pilot study. *Nutr J* 2007; 4: 6-17.
17. Benninga M, Candy DC, Catto-Smith AG, Clayden G, Loening-Baucke V, Lorenzo CD, et al. The Paris consensus on childhood constipation terminology (PACCT) Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 273-5.
18. Thomson MA, Jenkins HR, Bisset WM, Heuschkel R, Kalra DS, Green MR, Wilson C, Geraint M. Polyethylene glycol 3350 plus electrolytes for cronic constipation in children: a double blind, placebo controlled, crossover study. *Arch Dis Child* 2007; 92: 996-1000.
19. Van den Berg MM, Benninga MA, DiLorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2401-09.
20. Youssef NN, Peters JM, Henderson W, et al. Dose response of PEG 3350 for the treatment of childhood fecal impaction. *J Pediatr* 2002; 141: 410-4.

DEFINICIÓN

Desde el punto de vista fisiológico el fallo de medro se identifica con la incapacidad para sostener una velocidad de crecimiento normal, tanto en peso como en talla, en niños menores de 3 años de edad (para algunos autores el límite de edad sería 2 años). En niños mayores de 3 años la reducción en la velocidad de crecimiento suele denominarse como fallo de crecimiento o maduración sexual retardada.

De forma más concreta existen varias definiciones aceptadas de fallo de medro:

1. Niño menor de 2 años de edad con peso por debajo de los percentiles 3 ó 5 para la edad, en más de una ocasión.
2. Niño menor de 2 años de edad con peso inferior al 80% del peso ideal para la edad.
3. Niño menor de 2 años de edad cuyo peso cae dos percentiles, a lo largo del tiempo, en una gráfica de crecimiento estandarizada.
4. Ganancia de peso menor de lo esperado para la edad.
 - 26-31 g/día entre 0 y 3 meses.
 - 17-18 g/día entre 3 y 6 meses.
 - 12-13 g/día entre 6 y 9 meses.
 - 9-13 g/día entre 9 y 12 meses.
 - 7-9 g/día entre 1 y 3 años.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el crecimiento no es continuo de forma que más del 20% de los niños sanos pueden presentar periodos de falta de crecimiento de hasta 3 meses de duración. Por lo tanto un único registro de peso y talla es insuficiente para poder catalogar a un niño. Se ha objetivado que el 5% de los lactantes a término sanos suben o bajan un percentil desde el nacimiento hasta las 6 semanas de edad; desde esta edad y hasta el año otro 5% cruzarán dos percentiles e incluso un 1% cruzarán tres.

Una situación aún no resuelta se refiere al tiempo que debe permanecer el niño en una de las situaciones descritas en las definiciones para considerarlo como verdadero fallo de medro en lugar de una variante de la normalidad; muchos autores sugieren que deben considerarse al menos 2 ó 3 meses, si bien no existe consenso. La observación de la trayectoria del crecimiento a lo largo del tiempo junto con la proporcionalidad entre peso, talla y perímetro cefálico ayuda a encuadrar a los niños en una de las siguientes categorías:

1. Niño con somatometría normal al nacimiento que posteriormente presenta desaceleración en el peso, seguido semanas o meses más tarde por desaceleración en la estatura y, por último, del perímetro cefálico. Corresponde al término “stunting” (atrófico) y es característico de una nutrición inadecuada.
2. La disminución proporcionada de peso y talla, “wasting” (consumido, delgado) también refleja una ingesta inadecuada de nutrientes, pero también puede ser el resultado final de enfermedades genéticas y endocrinológicas.
3. Somatometría normal al nacimiento con desaceleración simultánea de peso y talla después de los 2 años, pero manteniendo una velocidad de crecimiento normal, sugiere talla corta genética (familiar) o retraso constitucional de crecimiento.
4. Disminución de la talla de manera desproporcionada al peso es característico de enfermedades endocrinológicas.
5. Desaceleración del crecimiento de la cabeza antes de la desaceleración del peso o la talla, sugestivo de trastorno neurológico.
6. La disminución del perímetro cefálico de manera desproporcionada al peso y a la talla (micro-

cefalia) desde RN o muy precozmente sugiere infecciones intrauterinas (TORCH), exposición a teratógenos, y síndromes congénitos.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del fallo de medro es muy variable dependiendo de la definición aceptada y de la población estudiada. En algunas zonas rurales afecta al 10% de los niños. En Estados Unidos, el 1-5% de los ingresos hospitalarios y el 10% de los niños vistos en centros de medicina primaria presentan fallo de medro. Cuando se considera una población indigente, este porcentaje se eleva al 15-25% de los ingresos de niños menores de 2 años.

Según datos de UNICEF, a nivel mundial el 40% de niños menores de 5 años presentan esta alteración en el crecimiento, y se ha demostrado que son más los factores ambientales que los genéticos (raciales) los que influyen en esta situación. La importancia del problema radica en que posteriormente estos niños presentarán alteraciones cognitivas, disminución en la capacidad para trabajar, aumento de morbilidad y mortalidad, y de riesgo obstétrico.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

El control del crecimiento no es homogéneo a lo largo de la vida y estas diferencias deben conocerse para interpretar las alteraciones en el mismo. En la vida fetal, la inmadurez de los receptores para la hormona del crecimiento hace que la influencia de la GH en el crecimiento fetal sea limitada; por tanto, el control hormonal del crecimiento intrauterino parece estar mediado fundamentalmente por la insulina y los factores de crecimiento insulínico. En los primeros meses tras el parto se asiste a un cambio en los mediadores hormonales del crecimiento, y a partir de los 6-12 meses de vida el control del crecimiento pasa a depender de la GH. En la pubertad, el crecimiento responde a la acción conjunta de la GH y los esteroides sexuales, habiéndose demostrado una correlación positiva entre los niveles de esteroides gonadales, GH e IGF-1. En todas estas etapas de crecimiento la homeostasis del sistema endocrino junto con la nutrición tiene un papel fundamental. En condiciones normales, los nutrientes consumidos deben ser digeridos, absorbidos y utilizados para satisfacer las demandas

metabólicas. La energía no utilizada en los procesos vitales servirá para el crecimiento esquelético, ganancia ponderal y más tarde para la fertilidad. Desde la perspectiva etiológica, cualquier alteración orgánica o funcional en estos procesos disminuirá la disponibilidad de nutrientes y podrá alterar el crecimiento normal (Tabla I).

Además de las causas orgánicas, muchos son los factores psicosociales de riesgo para el crecimiento. Obviamente, la pobreza y la limitación en el acceso a los nutrientes son de mayor importancia, pero también diferentes creencias culturales o religiosas, técnicas de alimentación erróneas y otras que deben ser reconocidas y reconducidas para evitar la perpetuación de la malnutrición.

La falta de un ambiente adecuado para la crianza da lugar al síndrome de privación materna, en el que a la falta de nutrientes se suma una inhibición en la producción de hormona de crecimiento. Estas situaciones de falta de afecto se han asociado a condiciones como edad (padres muy jóvenes), inmadurez emocional de los progenitores, circunstancias de la gestación (embarazo no deseado, ilícito, etc.), depresión, alcoholismo y otras drogas, problemas matrimoniales, enfermedad mental y estrés familiar (económico o social). Estos factores psicosociales son responsables del 85% de los casos de fallo de medro, según algunas publicaciones, aunque cada día se duda más de la idoneidad de separar el fallo de medro en orgánico y social.

Dentro de las formas no orgánicas se consideran:

1. Trastornos alimentarios posttraumáticos: secundarios a atragantamientos, traumatismos orofaríngeos ligados a técnicas diagnósticas o terapéuticas.
2. Anorexias infantiles.
 - *Clasificación psicósomática (Kreislner et al):*
 - A. Primarias:
 - Complicación de un periodo de inapetencia transitorio en el postparto inmediato a veces perpetuado por una madre ansiosa que trata de forzar la alimentación. Aparecen desde los primeros días o semanas.
 - Anorexia neonatal activa y de inercia: aparente voluntad de no comer en un niño muy pequeño; pronóstico severo.

TABLA I. Causas de fallo de medro, según su mecanismo fisiopatológico.
Ingesta inadecuada de nutrientes

- Técnica de alimentación inadecuada
- Alteración relación cuidador-niño
- Pobreza, dificultades económicas
- Ingesta inadecuada de nutrientes (exceso de *soft drinks*, zumos, preparación inadecuada de la fórmula, negligencia, comida basura)
- Inadecuado conocimiento por parte de padres y cuidadores acerca de la dieta del lactante
- Hipogalactia materna, lactación insuficiente
- Reflujo gastroesofágico severo
- Problemas psicosociales
- Disfunción madre-hijo
- Problemas mecánicos (paladar hendido, obstrucción nasal, hipertrofia adenoidea, lesiones dentales)
- Anomalía en la succión o deglución

Disminución apetito. Incapacidad para ingerir grandes cantidades

- Problemas psicosociales-apatía
- Hipo o hipertonia, debilidad muscular
- Enfermedad cardiopulmonar
- Anorexia secundaria a infección crónica o inmunodeficiencia
- Parálisis cerebral
- Tumores del SNC, hidrocefalia
- S. genéticos
- Anemia
- Estreñimiento crónico
- Trastornos gastrointestinales (dolor postprandial en RGE, obstrucción gastrointestinal)
- Anomalías craneofaciales (labio leporino, fisura palatina, micrognatia)

Alteraciones en la absorción o aumento de pérdidas

- Malabsorción (intolerancia a la lactosa, fibrosis quística, enfermedad celíaca, cardiopatía, malrotación, enfermedad inflamatoria intestinal, alergia a PLV, parásitos)
- Cirrosis, AVBEH
- Vómitos severos (gastroenteritis prolongada, HT intracraneal, insuficiencia suprarrenal, fármacos)
- Obstrucción intestinal (estenosis pilórica, hernia, malrotación, invaginación)
- Diarrea infecciosa
- Enterocolitis necrotizante, síndrome de intestino corto

Requerimientos aumentados de nutrientes o utilización ineficaz

- Hipertiroidismo
- Cáncer
- Enfermedad inflamatoria crónica intestinal
- Artritis reumatoide juvenil y otras enfermedades crónicas
- Enfermedades sistémicas crónicas o recurrentes (TBC, infección urinaria, toxoplasmosis)
- Metabolopatías (hipercalcemia, enfermedades de depósito, errores innatos del metabolismo)
- Insuficiencia respiratoria crónica (fibrosis quística, displasia broncopulmonar)
- Cardiopatía congénita o adquirida

Tomado de Kirkland RT. Etiology and evaluation of failure to thrive (undernutrition) in children younger than two years. [Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2009 [acceso 11 de febrero de 2009]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>

B. Anorexia común precoz. Se inicia en el segundo trimestre con la introducción de nuevos alimentos y favorecida por cambios en la vida cotidiana de los niños, enfermedades, viajes, vacunaciones, etc.

C. Anorexia mental compleja de la primera infancia, con formas psicóticas, depresivas y fóbricas.

- *Clasificación de Chatoor o psicoevolutiva:*
 - A. Trastornos de la homeostasis: comienzo antes de los 3 meses. Son niños con dificultad para establecer tomas con regularidad y tranquilos con padres que comprenden mal, y responden peor, a las necesidades del bebé.
 - B. Trastornos por alteración del vínculo (inseguro): comienzo entre 2 y 8 meses; inter-

TABLA II. Orientación diagnóstica teniendo en cuenta el comienzo y el parámetro nutricional afectado.

Comienzo	Posibilidades diagnósticas
<ul style="list-style-type: none"> - Antes del nacimiento - Desde el nacimiento - En algún momento de la lactancia 	<ul style="list-style-type: none"> - Malnutrición intrauterina (puede ser irrecuperable) - Patología congénita: FQ - Patología relacionada con la ingesta: EC, IPV
Parámetro afectado	Posibilidades diagnósticas
<ul style="list-style-type: none"> - PC, P y T - Talla afectada con PC y P normales - Peso afectado con T y PC normales 	<ul style="list-style-type: none"> - Indica patología intrauterina - Patología endocrina <ul style="list-style-type: none"> - Anomalías de crecimiento de hueso y cartílago - Mala nutrición de larga evolución <ul style="list-style-type: none"> - Ingesta inadecuada - Enfermedades gastrointestinales - Enfermedades crónicas de otros sistemas - Malnutrición primaria sin patología subyacente

acción padres-hijo inadecuada con padres con respuestas caótica.

C. Anorexia infantil: conflicto entre la madre (cuidador) y el hijo que comienza entre los 6 meses y los 3 años, coincidiendo con el periodo de evolución hacia la autonomía alimentaria.

VALORACIÓN DEL PACIENTE

Cualquiera que sea la causa del retraso en el desarrollo (orgánica o no orgánica), su instauración suele ser gradual, y en la mayoría de los casos no se percibe su comienzo. Por ello, la valoración del paciente con fallo de medro hay que iniciarla con la *historia clínica* completa, indagando sobre síntomas que sugieran enfermedad, incluyendo datos sobre la dinámica familiar (pobreza, irritabilidad del niño, malos tratos...), seguida de una *exploración física*, una encuesta nutricional y la existencia o no de *dificultades alimentarias*.

Con frecuencia nos encontramos ante un niño con una actitud anómala frente a la comida y un incremento insuficiente de peso y talla para mantener los parámetros estándares sin que evidenciamos una causa etiológica clara.

Historia clínica

Es importantísimo tener en cuenta varios hechos:

1. ¿Cuándo comenzó?

2. ¿Qué parámetro está más afectado: el peso, la talla, el perímetro cefálico?

3. Existencia de factores intercurrentes.

La valoración del paciente afecto de fallo en el medro, para poder llegar a un diagnóstico diferencial, abarca toda la pediatría, ya que cualquier alteración de cualquier sistema puede producir disminución del crecimiento del peso y la talla; no obstante, una buena historia clínica y una buena exploración física nos van a excluir la mayor parte de los diagnósticos.

En la tabla II recogemos datos referentes al comienzo y los parámetros a tener en cuenta a la hora de realizar una orientación diagnóstica.

Por otra parte, la coexistencia de fallo de medro con determinados factores intercurrentes nos ayuda a decidir qué tipos de exploraciones complementarias se deben solicitar o que tipo de medidas habrá que instaurar.

Factores intercurrentes

- **Prematuridad.** No tiene por qué producir fallo de medro, pero a veces debido a alguna secuela neurológica, cardiorrespiratoria o digestiva puede llegar a un cierto grado de desnutrición. En cualquier caso, un tercio de los prematuros no alcanzarán percentiles normales de peso hasta los 24 meses; la talla normal, hasta los 40 meses, y el perímetro cefálico normal, hasta los 18 meses.

- **Retraso del crecimiento intrauterino.** El pronóstico de crecimiento va a estar en relación con la causa prenatal que originó dicho retraso, pudiendo diferenciar dos tipos:
 - *Retraso de crecimiento intrauterino asimétrico:* peso desproporcionadamente menor que talla y perímetro cefálico; mayor posibilidad de alcanzar desarrollo normal.
 - *Retraso de crecimiento intrauterino simétrico:* mal pronóstico respecto a su desarrollo posterior.
- **Sintomatología digestiva.** La existencia de vómitos, alteración en las deposiciones, dolores abdominales, anorexia, hemorragia digestiva..., nos obligará a descartar determinada patología gastrointestinal que pudiera ser la causa del fallo de medro: reflujo gastroesofágico, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, alergia alimentaria, hepatopatías, fibrosis quística, infección por *Helicobacter pylori*...
- **Infecciones recurrentes.** En caso de ser importantes, nos puede obligar a descartar la existencia de inmunodeficiencias.
- **Sintomatología respiratoria.** En estos casos es sumamente importante descartar fibrosis quística, y también pensar que en algún caso la causa del retraso de crecimiento puede ser una alergia alimentaria.
- **Síntomas neurológicos.** Muchas de las alteraciones neurológicas, y sobre todo los retrasos psicomotores graves que en la mayoría de los casos se asocian con algún grado de malnutrición.
- **Malformaciones congénitas.** Cardiopatías, nefropatías, ...

Exploración física

Debe estar orientada a identificar signos de alguna enfermedad orgánica subyacente, signos de malos tratos, deprivación y alteraciones en el desarrollo psicomotor. A este respecto, habrá que tener en cuenta la presencia de signos clínicos que evidencien la posible existencia de déficit de algún nutriente determinado, como puede ser las caries dentales, lesiones angulares labiales, palidez..., tal y como quedan reflejadas en la tabla III.

Habrà que realizar:

- Exploración por aparatos.

TABLA III. Signos clínicos que evidencian la posible existencia de déficit de algún nutriente determinado.

Signo	Deficiencia
Bocio	Yodo
Caries dental	Flúor
Craneotabes, rosario costal	Vitamina D
Debilidad muscular	Tiamina
Gingivitis peridental	Vitamina C
Lesiones angulares labiales	Niacina, riboflavina
Palidez conjuntival	Hierro

- Intentar reconstruir una tabla de crecimiento, ya que un punto único carece de valor para iniciar un estudio de fallo de medro. Y además, una serie de exploraciones especiales:
- Antropometría: peso, talla, índice de masa corporal (BMI), índice nutricional (IN), índices de Waterlow I y II, medida de los pliegues (tricipital, subescapular, bicipital, suprailíaco) y medida de perímetros (cefálico, braquial, muñeca, cintura/cadera).
- Estudio de la edad ósea y eventualmente, en niños mayores, de la densidad mineral ósea.
- Estudios de composición corporal por bioimpedancia.
- Cálculo del gasto energético, si es posible mediante calorimetría indirecta, o bien por las fórmulas que disponemos: OMS, Schofield...

Encuesta dietética

Es fundamental el conocimiento de la cantidad ingerida de nutrientes y compararla con los requerimientos aconsejados, pudiendo realizarlo con distintos métodos: registro diario alimentario (la madre o el niño van anotando cada uno de los alimentos consumidos, cantidad de ellos e incluso marcas comerciales). En algunos casos se puede requerir pesar con exactitud cada ración, o concretar el tamaño de la ración mediante fotografía de raciones, o bien, *recuerdo de la ingesta realizada con anterioridad* (encuesta de 24 horas, encuesta de frecuencia de consumo),

o el registro de consumo alimentario de 3 días no consecutivos y que incluya un festivo, valorando posteriormente: kilocalorías, macronutrientes (HC, lípidos, colesterol, proteínas y fibra) y micronutrientes (minerales y vitaminas).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las pruebas complementarias no sugeridas por la valoración clínica inicial carecen de valor informativo, y sólo alrededor de 1,4% de las pruebas de laboratorio van a ser útiles para evaluar el fallo de medro. En cualquier caso, como ya hemos expuesto anteriormente en la falta de medro, la historia clínica suele conducir al diagnóstico; por ello, sólo tras la evaluación del paciente está justificada la realización de exploraciones complementarias.

Y por otra parte, con el paciente ya orientado hacia una posible etiología se solicitarán exploraciones específicas, como pueden ser: sangre oculta en heces, tuberculina, estudio de inmunoglobulinas, *Helicobacter pylori*, electrolitos en sudor, anticuerpos anti gliadina y antiendomisio, etc.

La conducta a seguir ante un niño con fallo de medro queda reflejada en la figura 1.

TRATAMIENTO

En los casos de niños con fallo de medro de origen orgánico, el tratamiento deberá ir dirigido a la enfermedad que lo ha provocado.

En los casos de origen no orgánico, el tratamiento es más difícil y a veces requiere la intervención de un equipo multidisciplinario con especialistas en nutrición, psicólogos y gastroenterólogos pediátricos, intentando entre todos mejorar el estado nutritivo del niño mediante:

- Monitorización del crecimiento del niño antes y después de iniciado el tratamiento.
- Administración de una cantidad suficiente de calorías y nutrientes.
- Tratamiento específico de deficiencias.
- Apoyo psicológico al niño y la familia.
- Apoyo económico.
- Tratamiento de posibles complicaciones.

Teniendo en cuenta que la inadecuada ingesta calórica es el factor que más contribuye al fallo de medro, independientemente de su origen, nuestro obje-

tivo fundamental debe ser el proporcionar los nutrientes adecuados. Podemos plantearnos el tratamiento atendiendo a cinco aspectos:

1. Asesoramiento nutricional
2. Modificación del comportamiento
3. Tratamiento de deficiencias nutricionales secundarias.
4. Tratamiento farmacológico.
5. Hospitalización, si precisa.

1. Asesoramiento nutricional

Hay que tener en cuenta los requerimientos calóricos diarios para conseguir una recuperación óptima de peso, que los podemos conocer con la siguiente fórmula:

$$\text{Requerimientos calóricos / kg / día} = 120 \text{ kcal / kg} \times (\text{peso ideal para la edad (kg)} / \text{peso actual (kg)})$$

Para ello hay que establecer un plan dietético que aporte sus necesidades: Recomendar alimentos que respeten los gustos y las costumbres; establecer normas de higiene para preparar las dietas; realizar estimaciones frecuentes de la ingesta calórica; recomendar una dieta variada y completa; respetar las costumbres culinarias de la familia; respetar los gustos de cada niño; ofrecer alimentos que “entren por los ojos” as’ como “trucos” e ideas para enriquecer los alimentos; leche siempre con cereales; aportar los cereales enriquecidos; los alimentos siempre con salsas; rebosar las carnes y los pescados; en los purés añadir cereales, cremas, huevo, leche... untar el pan con aceite o mantequilla.

No: forzar, chantajear, amenazar, delegar, distraer.

Sí: Comer en familia, evitar TV, ajustar horarios, evitar picoteo.

Si esto falla habrá que utilizar suplementos nutricionales (pudines, zumos, batidos...), pero nunca deben de reemplazar la dieta. La pauta de su empleo es la siguiente: niños de 1 a 3 años: polímeros de glucosa: 15%. Batidos y pudines: 1 kcal/ml. (máximo 200 kcal/día) y niños mayores de 3 años: polímeros de glucosa: 25%. Batidos y postres: 1,52 kcal/ml. 400-800 kcal/día

Si también esto falla se planteará la instauración de nutrición enteral (con sonda nasogástrica o con gastrostomía, sea nocturna o a lo largo de todo el día), y el último paso será la implantación de nutrición

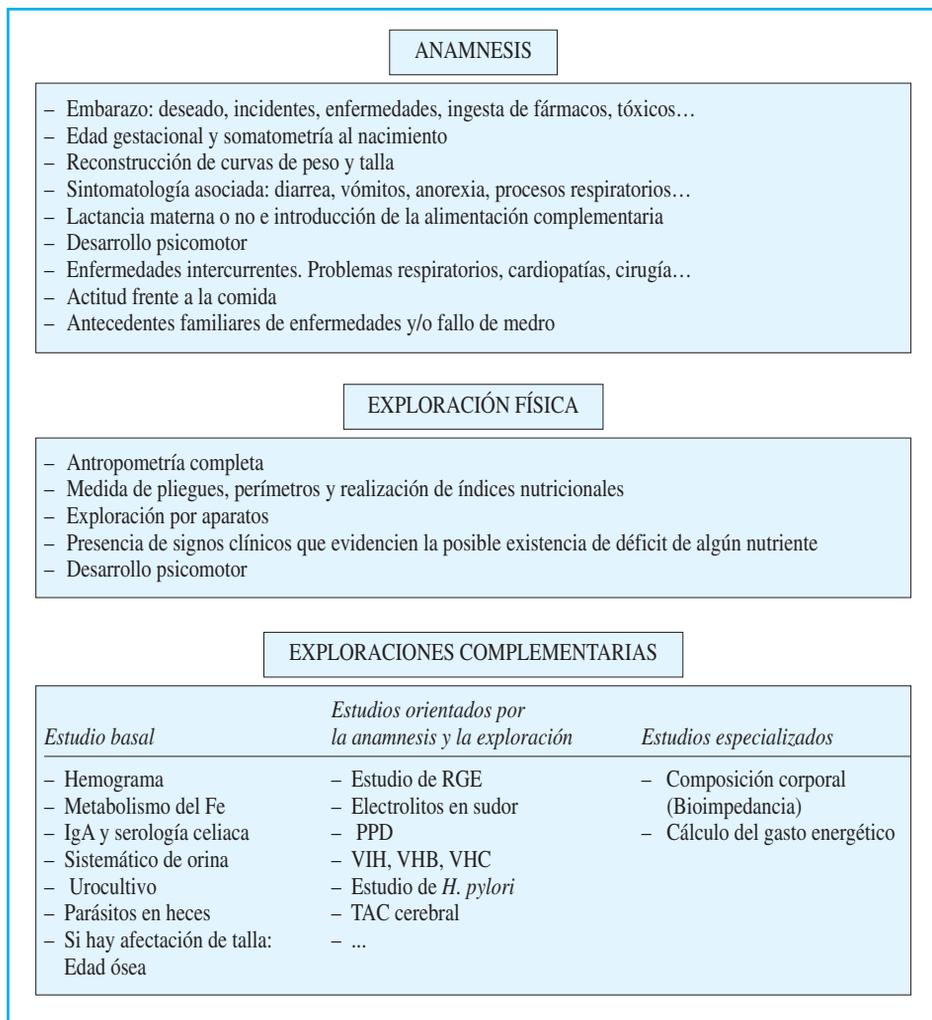


FIGURA 1. Actuación ante un niño con fallo de medro.

parenteral, no siendo frecuente llegar a esta medida terapéutica en los niños con fallo de medro.

2. Modificación del comportamiento

Comenzar con explicar a los padres o a los encargados de comedores escolares qué es el desmedro, ya que el ámbito en el que mueve el niño a la hora de realizar la ingesta es la familia, en menores de 2 años,

y la familia o el comedor escolar en el resto de las edades.

Hay que disminuir la ansiedad de los padres respecto a la alimentación de sus hijos y, asimismo, habrá que enseñarles normas de comportamiento con el niño, creando un ambiente acogedor en las comidas y, si a pesar de ello hay problemas, pedir ayuda psico-social.

3. Tratamiento de las deficiencias nutricionales secundarias

Con frecuencia estos niños tienen ferropenia debido a las dietas caprichosas y desequilibradas que muy habitualmente tienen los niños afectados de fallo de medro. En otros casos, pero mucho menos frecuentemente podemos encontrar déficit de otros oligoelementos.

La administración de suplementos vitamínicos no suele estar indicada.

4. Tratamiento farmacológico

La eficacia de los antianoréxicos no está demostrada y tan solo disponemos de algunos datos sobre la eficacia de la Ciproheptadina, pero también se conocen datos de la posibilidad de provocar efectos secundarios a medio y largo plazo. En 1974 Fomon lo utilizó en algunos casos, pero posteriormente en el 93 no justificaba esta utilización.

En los 80, Magazzu comunicó como la administración de Domperidona en niños sin patología orgánica, mejoraba su estado nutritivo, basado en que el vaciado gástrico retrasado podría serla causa del desmedro

Por último, alguna medicación utilizada en estos niños como es el Megestrol, se ha desaconsejado por falta de eficacia real y por sus posibles efectos secundarios.

5. Hospitalización

No es frecuente tener que llegar a la hospitalización, salvo en algunos casos de fallo de medro orgánico que precise la hospitalización para estudio o tratamiento de la enfermedad.

Por otra parte, en algún caso de fallo no orgánico, la hospitalización tendría como objetivo el romper el círculo vicioso tensión familiar-rechazo de la alimentación-aumento de la tensión familiar.

PRONÓSTICO

Independientemente de la causa podemos decir que el fallo de medro que ocurre antes del año de vida puede dar lugar a un trastorno conductual o psicológico posterior. Algunos autores afirman que a largo plazo puede ocurrir una pérdida desde 1,5 a 4,2 puntos del coeficiente intelectual, lo cual es suficiente

para ser considerado un problema importante a nivel poblacional

Si el fallo de medro ocurre antes de los 6 meses el riesgo de trastorno conductual o psicológico es mucho mayor, encontrando un 14-60% dificultades para aprendizaje, dificultad para lenguaje verbal y posibles trastornos de la alimentación como pueden ser la pica y la anorexia. Por otra parte, frente a autores que asocian el antecedente de fallo de medro con posteriores situaciones emocionales adversas, hay otros que no encuentran esta asociación.

Por otra parte, desde el punto de vista del desarrollo ponderoestatural debemos de ser optimistas ya que en nuestro medio el 75% de los niños con fallo de medro alcanzan percentiles normales, siendo este porcentaje menor en medios menos favorecidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Corbett SS, Drewett RFTo what extent is failure to thrive in infancy associated with poorer cognitive development? A review and metaanalysis". *J Child Psychol and Psychiatr* 2004; 45: 64-154
2. Block RW, Krebs NF. Failure to thrive as a manifestation of child neglect. *Pediatrics* 2005; 116: 1234-7
3. Christian CW, Blum NJ. Nelson's Essentials of Pediatrics. 5th edition, Section V, Chapter 21, Elsevier; 2005,
4. Dalmau J. Evaluación del niño con fallo de medro. *Pediatrka* 2004; 24: 9-14.
5. Doherty CP, Reilly JJ, Paterson WF, Donaldson MDC, Weaver LT. Growth Failure and Malnutrition. En: Walker, Durie, Hamilton, WalkerSmith, Watkins (eds.) *Pediatric Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management.* 3th Edition. Ontario. BC Decker; 2000. p. 12-27.
6. Garcia Careaga M, Kerner JA. A gastroenterologist 's approach to failure to thrive. *Pediatric Annals* 2000; 29: 558-567.
7. Kirkland RT. Etiology and evaluation of failure to thrive (undernutrition) in children younger than two years. [Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2009 [acceso 11 de febrero de 2009]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
8. Mackner, Laura M. 1; Black, Maureen M. 2; Starr, Raymond H. Jr 1 Cognitive development of children in poverty with failure to thrive: a prospective study through age 6. *Journal of Child Psychology*

- & Psychiatry & Allied Disciplines. 2003; 44: 743-751.
9. Rayo AI, Ferrer C, Moreno JM, Urruzuno P, y cols. Anorexia Infantil/ Fallo de Medro. Guías de Actuación Conjunta Pediatría Primaria Especializada, 2007. Grupo GastroSur, Madrid. Disponible en: http://www.mcmpediatria.org/imagenes/secciones/Image/_USER_/Anorexia FdM_GastroSur_2007.pdf
 10. Schwartz DI. Failure to thrive: an old nemesis in the new millennium. Pediatrics in Review 2000; 21: 257-264.
 11. Vasundhara T. En: Willie R, Hyams JS. Gastroenterología Pediátrica. 2ª Ed. McGrawHill Interamericana Editores. Ed. española. 2001; p. 59-73.
 12. Wright CM. Identification and management of failure to thrive: A community perspective. Arch Dis Child 2000; 82: 5-9.
 13. Wright CM, Parkinson KN, Drewett RF. How does maternal and child feeding behaviour relate to weight gain and failure to thrive? Data from a prospective birth cohort. Pediatrics 2006; 117: 1262

Fibrosis quística

Héctor Escobar Castro¹, Amaia Sojo Aguirre², David Gil Ortega³,
José María Nadal Ortega³

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ²Hospital de Cruces, Bilbao.

³Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

La fibrosis quística (FQ), es una enfermedad genética, de herencia autosómica recesiva, presente en todo el mundo, pero más frecuente en la raza caucásica, donde una de cada 25 personas es portadora heterocigota sana. La incidencia en nuestro medio se estima en torno a 1 por 4.500 RN vivos. La enfermedad está causada por mutaciones de un solo gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7, que codifica una proteína de 1.480 aminoácidos, llamada proteína reguladora del manejo de iones en las membranas (CFTR). Esta proteína, se comporta como un canal de cloro, controlado por AMPc, que regula directamente los movimientos de las partículas de cloruro e indirectamente los movimientos del sodio y agua, dando lugar a la producción de un moco anómalo y espeso en todos los órganos, especialmente en los pulmones, páncreas, intestino, hígado, glándulas sudoríparas y conductos deferentes en los varones, con interferencia en su funcionamiento.

Hasta el momento se han identificado unas 1.600 mutaciones, pero hay una más prevalente, presente aproximadamente en el 75% de todos los pacientes a nivel mundial, la denominada $\Delta F508$ que se expresa por la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508. Esta mutación, como las otras, impide a la CFTR ejercer su función y produce defectos de traducción, del tráfico intracelular o en el canal del ión de su acción transportadora de cloro. El resultado final es el mismo con todas las mutaciones: la imposibilidad de transportar cloruro que conlleva una secreción insuficiente de líquido con una inadecuada hidratación de macromoléculas y la alteración de las propiedades fisicoquímicas de las secreciones de los órganos afectados. Las macromoléculas se precipitan y se

espesan en el interior de los conductos y su eliminación dificultosa acaba con la distensión y obstrucción de los mismos.

DIAGNÓSTICO

Los criterios actuales se basan en rasgos clínicos compatibles (fenotipo), como son la enfermedad sinopulmonar, las anomalías gastrointestinales y nutricionales, los síndromes pierde sal, y la azoospermia obstructiva o la historia de enfermedad en hermanos y primos o el cribado neonatal positivo, junto con una prueba de laboratorio que evidencie disfunción de la proteína CFTR como es una concentración de cloro en sudor superior a 60 mmol/L o la detección de 2 mutaciones reconocidas o la demostración de alteración en el transporte iónico a través del epitelio nasal (diferencia potencial nasal).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clásicamente se ha considerado que la FQ es un trastorno genético que da lugar a una enfermedad severa en los primeros años de la vida cuyas manifestaciones más comunes son la malabsorción intestinal con diarrea crónica, la malnutrición y la neumopatía crónica, pero actualmente se conoce como un trastorno complejo que produce un amplio abanico de expresiones clínicas que pueden aparecer a cualquier edad y también de forma atípica. Las manifestaciones más sobresalientes que sugieren el diagnóstico de la enfermedad están expresadas en la Tabla I.

La afectación digestiva es prácticamente total y se alteran las tres funciones principales: digestión, absorción y motilidad, siendo la malabsorción el síntoma capital. Entre las manifestaciones digestivas más frecuentes se encuentran el íleo meconial que apare-

TABLA I. Características clínicas de la fibrosis quística en la infancia.

Enfermedad sino-pulmonar crónica manifestada por

- Colonización/infección bronquial persistente por gérmenes típicos: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* o *Burkholderia cepacia*
- Tos y expectoración crónica
- Anormalidades persistentes en la radiografía de tórax: bronquiectasias, infiltrados, atelectasias, hiperinsuflación
- Obstrucción de las vías aéreas con sibilancias y atrapamiento aéreo
- Pólipos nasales y anomalías radiológicas de los senos paranasales
- Acropaquias

Alteraciones gastrointestinales y nutricionales

- Intestinales: fleo meconial, prolapso rectal, síndrome de obstrucción intestinal distal
- Pancreáticas: insuficiencia pancreática exocrina, pancreatitis recurrente
- Hepáticas: enfermedad hepática crónica con alteraciones clínico-analíticas o evidencia histológica de cirrosis biliar focal o cirrosis multilobular
- Nutricionales: malnutrición, hipoproteinemia y edema, complicaciones secundarias a deficiencias vitamínicas

Síndromes por pérdida de sal

- Alcalosis metabólica crónica
- Pérdida aguda de sal

ce en el 15% de los RN como forma de presentación de la enfermedad, los trastornos de la motilidad o presencia de fenómenos obstructivos como el síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID) cuya prevalencia aumenta paralelamente a la edad y que se debe a la impactación del contenido intestinal viscoso y el prolapso rectal que aparece en un 20% de los casos. Las heces voluminosas, las deposiciones frecuentes, el tono muscular disminuido, el grado de desnutrición, la distensión y relajación del colon, el aumento de presión intraabdominal secundaria a la disten-

sión intestinal, la tos y la hiperinsuflación pulmonar facilitan el prolapso, y el tratamiento correcto con enzimas suele prevenirlo. La insuficiencia pancreática (IP) aparece en el 85-90% de los pacientes se desarrolla desde el nacimiento o el primer año de vida, condicionando una malabsorción de grasas con esteatorrea y deficiente absorción de vitaminas liposolubles y oligoelementos, siendo la manifestación clínica fundamental la inadecuada ganancia ponderal junto a la existencia de distensión abdominal y deposiciones abundantes, pálidas, fétidas y aceitosas. Habitualmente para el estudio de la función pancreática se utilizan métodos indirectos como la determinación en las heces de elastasa y grasa. Unas formas de presentación clínica relativamente frecuentes, son la pérdida severa de iones por el sudor en épocas estivales, con alteraciones del equilibrio ácidobase de instauración aguda (deshidratación hiponatrémica, alcalosis metabólica, hipokalemia e hipocloremia) o crónica (alcalosis hipoclorémica con cuadro de posturación, anorexia y desmedro) y el síndrome de anemia, hipoproteinemia y edemas que aparece sobre todo en el recién nacido.

Otra manifestación, poco frecuente, es la colopatía fibrosante con lesiones de la superficie de la mucosa intestinal que producen una fibrosis progresiva y estenosis y que se ha relacionado con el uso de suplementos pancreáticos a altas dosis. La afectación hepatobiliar relacionada con la fibrosis quística, aparece en el 18-37% de los pacientes con un espectro variado de alteraciones de la vía biliar y la vesícula (microvesícula, litiasis, estenosis de colédoco) y del parénquima hepático (colostasis, esteatosis, cirrosis biliar focal que puede avanzar a una cirrosis multilobulillar), en el curso de la enfermedad. La diabetes relacionada con fibrosis quística, cuya incidencia y prevalencia aumentan con la edad, está causada por una insulinoopenia progresiva secundaria a la pérdida gradual de tejido pancreático y la pancreatitis aguda o recurrente que aparece en general en pacientes con suficiencia pancreática (SP) o que conservan una función residual.

La FQ diagnosticada en la edad adulta difiere considerablemente de la forma de presentación en la infancia y se esquematiza en la Tabla II. El 90% de los pacientes presentan clínica respiratoria con

TABLA II. Presentación clínica de la fibrosis quística en el adulto.
Síntomas y signos gastrointestinales y hepáticos

- Pancreatitis aguda recurrente
- Cirrosis
- Litiasis biliar
- Hipertensión portal con varices esofágicas
- Ictericia

Síntomas y signos respiratorios

- Infecciones pulmonares recurrentes
- Tos crónica
- Sinusitis
- Poliposis nasal

Otros síntomas y signos

- Infertilidad
- Golpe de calor
- Despistaje genético de familiares

una alteración de la función pulmonar leve-moderada o incluso normal, y tan solo un 15% tienen IP. Además, aunque la mayoría de los pacientes presentan bronquiectasias difusas, la colonización bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* es menos frecuente, predominando otros gérmenes como el *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, complejo *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomona maltophilia* y *Achromobacter xylosoxidans*. A veces se diagnostica la enfermedad por los rasgos fenotípicos clínicos asociados con dos mutaciones del gen CFTR o por presentar pancreatitis recurrente o en el curso de un estudio por infertilidad al detectarse una azoospermia con ausencia bilateral de conductos deferentes.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Test del sudor

Es una excelente herramienta diagnóstica y siempre debe realizarse por un método validado. Mide la concentración de cloruro en el sudor y concentraciones >60 mmol/L confirman el diagnóstico. Sin embargo, los resultados deben ser interpretados siempre por expertos en el contexto de cada paciente. Así,

TABLA III. Situaciones en las que se debe realizar un test del sudor.
1. Indicaciones respiratorias

- Tos persistente
- Sinu-bronconeumopatía recidivante
- Infección pulmonar por *P. aeruginosa*
- Atelectasias
- Bronquiectasias
- Poliposis nasal
- Hemoptisis
- Acropaquias

2. Indicaciones digestivas

- Síndrome obstrucción intestinal RN (íleo meconial)
- Retraso en la expulsión de meconio
- Ictericia colestática
- Prolapso rectal
- Esteatorrea
- Síndrome íleo meconial equivalente
- Invaginación intestinal recurrente
- Pancreatitis recurrente o crónica
- Hepatopatía crónica / hipertensión portal

3. Otras causas

- Retraso pondero-estatural
- Deshidratación hiponatémica
- Alcalosis metabólica
- Hipoproteinemia / edemas
- Déficit de vitaminas A, E y K
- Sudor salado
- Azoospermia
- Antecedentes familiares de FQ

niños con FQ menores de 3 meses de edad pueden tener cifras entre 40 y 60 mmol/L y en algunos adultos se han descrito valores entre 40-60 mmol/L e incluso < 60 mmol/L. Para confirmar el diagnóstico por este método se precisan dos determinaciones positivas. Las indicaciones para realizarlo se pueden ver en la Tabla III. Es importante además tener en cuenta que existen otras enfermedades que pueden dar resultados positivos como son: insuficiencia adrenal o estrés, anorexia nerviosa, disfunción autonómica, displasia ectodérmica, eczema, fucosidosis, deficiencia glucosa-6fosfatodeshidrogenasa, glucogenosis tipo I, hipopa-

ratitoidismo, hipotiroidismo, malnutrición por diversas causas incluyendo la infección por HIV, diabetes insípida nefrogénica, síndrome nefrótico, pseudohipoposteronismo y también errores en la realización de la prueba.

Diferencia de potencial nasal

Una prueba diagnóstica alternativa o complementaria es la medición de la diferencia de potencial nasal (DPN) transepitelial. Los pacientes con FQ presentan una DPN más negativo que los individuos sanos, con escaso solapamiento entre ambas poblaciones (media DPN en FQ, 46 mV vs DPN población sana, 19 mV). Esta técnica, sin embargo, no es fácil ya que requiere personal experto, consume tiempo y además deben realizarse controles de calidad frecuentes y es necesario establecer los valores de referencia en cada laboratorio.

Estudio genético

Para el diagnóstico se requiere la demostración de la existencia de dos mutaciones responsables de la alteración de la proteína CFTR, si bien es cierto que el estudio completo del gen sólo se realiza en unos pocos laboratorios especializados. La mutación F508del es la más frecuente (aproximadamente 75% en población de origen europeo) y solamente otras cuatro (G542X, G551D, N1303K y W1282X) están representadas en casi todas las poblaciones con una frecuencia que oscila entre el 1 y 2.5%. En España, las más frecuentes son: F508del (52% y más frecuente aún en el norte peninsular), G542X (7.95%), N1303K (3.33%) y R334W (2.05%).

Cribado neonatal

El diagnóstico temprano mediante el cribado supone una oportunidad para mejorar los cuidados y los resultados de la enfermedad y permite intervenir para modificar su curso natural y se realiza con la combinación de la tripsina inmunoreactiva (TIR) y el análisis de la mutación genética. Este diagnóstico precoz permite un control de la enfermedad desde el inicio, lo que conlleva un mejor pronóstico, menor riesgo de desarrollar complicaciones y menores costes derivados del tratamiento, siendo los primeros beneficios objetivados los nutricionales.

TRATAMIENTO

Evidentemente es muy complejo al tratarse de una enfermedad multiorgánica, crónica y progresiva y es por ello que es preciso que sea realizado en centros especializados con atención y manejo multidisciplinarios. Desde el punto de vista respiratorio las bases son la limpieza mecánica de las secreciones purulentas del tracto respiratorio y el tratamiento antibiótico enérgico de las infecciones pulmonares con otras terapéuticas adyuvantes, siendo el trasplante pulmonar la última opción en los pacientes que tienen una enfermedad pulmonar incompatible con su supervivencia a pesar de haber recibido un tratamiento médico intensivo. Desde el punto de vista digestivo general se basa en 3 pilares fundamentales: tratamiento sustitutivo de la IP, tratar la hepatopatía si la hubiera y soporte nutricional.

Manejo de la afectación respiratoria

1) Antibióticos

Son un pilar básico y permiten reducir el número de gérmenes patógenos que producen la infección y desencadenan la respuesta inflamatoria en el tracto respiratorio. El tratamiento antimicrobiano rara vez logra erradicar los gérmenes patógenos, por lo que el objetivo terapéutico ha de ser controlar, más que curar, la infección. La elección de los antibióticos se determinará según el tipo de germen y sus sensibilidades, y la ruta de administración de los fármacos, intravenosa, oral o inhalada, se decidirá en función de la gravedad de la exacerbación respiratoria. El tratamiento i.v. es el más efectivo en las exacerbaciones moderadas y graves y habitualmente se emplean dos antibióticos a altas dosis durante 14 a 21 días debido a que su combinación disminuye el riesgo de aparición de resistencias, pudiéndose también administrarse para intentar frenar un deterioro insidioso clínico y de la función respiratoria cuando no hay resultados eficaces con otras terapias. El régimen más habitual en las exacerbaciones por *P. aeruginosa* es un aminoglucósido más una cefalosporina de tercera generación como la cefotaxidima y si los gérmenes son resistentes a la ceftazidima deberán utilizarse otros antibióticos β -lactámicos activos (Meropenem, Imipenem). El ciprofloxacino suele reservarse para la administración oral debido a la escasez de fármacos antipseudomonas dispo-

nibles por esta vía y al elevado índice de resistencias que ocasiona su utilización continuada. Si el *S. aureus* o el *H. influenzae* colonizan las vías respiratorias, además de la *P. aeruginosa*, deben añadirse fármacos que cubran estos gérmenes o sustituir alguno de los iniciales por otro que sea activo frente a ellos. Los antibióticos i.v. no necesitan administrarse necesariamente en el hospital, por lo que en muchas ocasiones, cuando el estado clínico del paciente y las circunstancias socioculturales lo permiten, el tratamiento puede hacerse en domicilio, que reduce el número de ingresos y mejora notablemente la calidad de vida. En los enfermos que precisan frecuentes ciclos es recomendable colocar vías centrales de acceso periférico, que ofrecen comodidad con riesgo mínimo de complicaciones.

Tanto el tratamiento oral como el inhalado se utilizan en exacerbaciones leves o moderadas, entendiendo por ellas las que cursan con aumento de tos y volumen de expectoración sin un cambio significativo de la función pulmonar. Son pocos los fármacos disponibles por vía oral frente a la *P. aeruginosa* y los más empleados son las quinolonas (ciprofloxacino, moxifloxacino...) y menos frecuentemente el sulfametoxazol-trimetoprim y cloramfenicol. El principal problema que presenta el ciprofloxacino es la rápida generación de resistencias a las 3 o 4 semanas de tratamiento, aunque suelen recuperar la sensibilidad de forma posterior. No se ha demostrado la efectividad del tratamiento de mantenimiento con antibioterapia oral para prevenir o retrasar el deterioro de la función respiratoria, existiendo dudas razonables de que pueda producir cambios en la flora respiratoria normal, favoreciendo la emergencia de patógenos multirresistentes. La indicación principal de los antibióticos inhalados es la terapia de mantenimiento y se piensa que también pueden jugar papel en el tratamiento de las exacerbaciones leves y moderadas, aunque no existen estudios publicados que lo garanticen, los más empleados son la colimicina y la tobramicina que se administran nebulizados. La mayoría de los estudios no demuestran un beneficio clínico significativo cuando se añaden los antibióticos aerosolizados al tratamiento i.v. estándar.

2) Broncodilatadores

La eficacia de los broncodilatadores inhalados es discutida, pero aun así se recomienda su utilización

si con ello se consigue mejoría clínica o funcional. Se deben utilizar antes de la fisioterapia para favorecer la eliminación de las secreciones y antes de la administración de antibióticos inhalados. Pueden ser especialmente beneficiosos en los pacientes atópicos y en aquellos con síntomas sugestivos de hiperreactividad bronquial. Los anticolinérgicos parecen ser igual de eficaces que los β -agonistas en la producción de broncodilatación aunque no existen estudios concluyentes al respecto.

3) Agentes que alteran las propiedades del esputo

Mucolíticos, DN-asa y suero salino hipertónico: Las terapias mucolíticas tradicionales, como la N-acetilcisteína, no se han demostrado útiles. En los últimos años se ha comercializado la DN-asa recombinante humana, fármaco que reduce la viscoelasticidad del esputo al hidrolizar el DNA extracelular liberado por los polimorfonucleares y las bacterias, la mayoría de los estudios sugieren que puede ser útil en algunos pacientes con afectación pulmonar moderada, enlenteciendo el deterioro de la función pulmonar. El suero salino hipertónico al 7% inhalado, para crear un ambiente hiperosmolar y aumentar el líquido pericelular, es una alternativa que se emplea cada vez con mayor frecuencia.

4) Fármacos antiinflamatorios

La terapia antiinflamatoria debería ser teóricamente útil en prevenir el deterioro de la función pulmonar ya que las vías aéreas presentan una gran inflamación como respuesta a la infección bacteriana persistente. Los corticoides orales se han demostrado útiles pero su uso no se contempla en la actualidad debido a sus efectos secundarios indeseables y su utilidad por vía inhalada está en estudio. El ibuprofeno ha sido también utilizado y en los últimos años. Se ha demostrado la eficacia de la azitromicina, y de fármacos, como las estatinas y el metotrexate, en la reducción del número e intensidad de las exacerbaciones respiratorias.

5) Fisioterapia respiratoria

Tiene como objetivo limpiar las vías respiratorias de secreciones viscosas y espesas que contienen

altas concentraciones de bacterias, citocinas y productos bacterianos. Puede realizarse por diferentes métodos como el tradicional de percusión del tórax, el ejercicio físico, la utilización de dispositivos mecánicos como el “flutter” y técnicas específicas de respiración o de tos, no existiendo estudios concluyentes sobre qué sistema es más eficaz. Se debe comenzar lo más precozmente posible aunque la afectación pulmonar sea leve y es fundamental concienciar al paciente y familia para que se convierta en hábito de vida. El ejercicio físico desempeña un papel primordial, favorece la limpieza de las vías aéreas, mejora los parámetros cardiovasculares y proporciona bienestar psicológico.

Manejo de la afectación digestiva

1) Suplementación enzimática

La IP requiere suplementación enzimática para conseguir las mínimas pérdidas fecales de grasas, vitaminas, proteínas y ácidos biliares, mejorando así la digestión y la absorción de alimentos y vitaminas liposolubles. Deben administrarse extractos pancreáticos gastroprotegidos que evitan la inactivación de las enzimas por la secreción clorhidropéptica del estómago, siendo preciso conseguir la dosificación adecuada, sin olvidar la importancia que tiene tomarlos en el momento y forma adecuados.

El Comité de Consenso de la Fundación Americana de FQ indicó las siguientes recomendaciones para la administración de enzimas pancreáticos:

- 500-2.500 unidades de lipasa /kg de peso y comida o
- < 10.000 unidades de lipasa por / kg de peso y día o
- < 4.000 unidades de lipasa por gramo de grasa de la dieta.

Se recomienda que con los aperitivos o snacks se administre la mitad de la dosis calculada para las comidas principales. En cualquier caso, la dosificación debe ajustarse siempre de forma individualizada en cada paciente, según el grado de esteatorrea y según la ingesta alimentaria y nunca debe sobrepasarse la dosis de 10.000 unidades de lipasa/kg/día. Una dosificación adecuada permite una dieta sin restricciones, variada y con el aporte energético necesario para cubrir todas las necesidades del paciente. En caso

de no conseguir controlar la esteatorrea puede ser necesario recurrir a estrategias adicionales para disminuir la acidez gástrica o aumentar la alcalinización duodenal o actuar sobre las sales biliares. Además, dado que la esteatorrea puede producir un déficit de vitaminas liposolubles se deben administrar éstas, fundamentalmente A (5.000-10.000 U /día), D (400-800 U /día) y E (50-200 U /día), siendo menores las necesidades de vitamina K, salvo en los casos de colestasis, infecciones y toma frecuente de antibióticos. La dosificación, no obstante, debe adecuarse individualmente de acuerdo a los niveles séricos de cada vitamina.

2) Otras medidas

La enfermedad hepática es tratada habitualmente con ácido ursodeoxicólico para fluidificar la bilis y evitar, o al menos enlentecer, la progresión a cirrosis. Las complicaciones derivadas de la hipertensión portal se tratarán según los procedimientos habituales y el trasplante se indicará cuando exista una insuficiencia hepática terminal. La prevención del SOID se basa fundamentalmente en optimizar la suplementación enzimática y regular el hábito intestinal y en caso de producirse, en la utilización de soluciones de lavado con polietilenglicol.

3) Tratamiento nutricional

Mantener un estado nutricional adecuado es pilar fundamental del tratamiento ya que la nutrición repercute en la calidad de vida y en la supervivencia. Desde el momento del diagnóstico debe prevenirse la malnutrición, no sólo clínica sino subclínica, iniciando con énfasis la educación nutricional de los padres y pacientes y asegurando una ingesta adecuada para lograr un balance positivo de energía en todo momento, tanto en los períodos de remisión como en las exacerbaciones.

En los pacientes con FQ existen múltiples causas que favorecen un balance energético negativo: factores genéticos, ingesta disminuida, pérdidas aumentadas, aumento del gasto energético, inflamación tisular mantenida e infección crónica con exacerbaciones frecuentes. Muchos tienen un adecuado estado nutricional que se va deteriorando lentamente de forma poco evidente, ya que es frecuente que durante las sucesi-

vas exacerbaciones infecciosas haya períodos cortos, pero repetidos, de ingestas deficitarias que coincidan además con un gasto energético particularmente elevado y por ello resulta fundamental ser conscientes de esta situación y prestar especial atención a la recuperación nutricional durante y después de las reagudizaciones. Lo deseable es que el niño y el adulto puedan satisfacer sus necesidades nutricionales con una dieta normal, equilibrada, variada, agradable y adecuada para su edad y como suelen estar aumentadas es importante instruir a padres, cuidadores y pacientes en el conocimiento del aporte calórico de los distintos alimentos, para que puedan ingerir de forma espontánea alimentos apetecibles y suplementos calóricos de forma natural.

En todos los casos, el aporte de calorías debe ser elevado, del 110 al 200% de las recomendaciones de ingesta diaria de las personas normales, con una distribución de macronutrientes aproximada en forma de 15-20% de la energía recomendada como proteínas, 40-48% como carbohidratos y 30-35% como grasa. Se debe evitar las restricciones de grasas que hacen la dieta menos calórica y menos agradable y la tendencia actual es ofrecer dietas con aportes elevados que aumentan la cantidad de calorías, mejoran el sabor de los menús y aportan triglicéridos de cadena larga y ácidos grasos esenciales.

Un grupo de expertos, a petición de la Fundación Americana de FQ, clasificó a los pacientes en cinco categorías según sus necesidades de aporte nutricional y propuso líneas de actuación concretas para cada grupo.

Suplementos nutricionales: Las indicaciones para su empleo precisan una valoración individual de cada paciente. En general, pueden estar indicados cuando sea necesario conseguir mayores aportes calóricos que los que el paciente es capaz de ingerir con la alimentación natural. Los suplementos líquidos suelen aportar de 1 a 2 calorías por ml, lo que permite proporcionar en un pequeño volumen muchas calorías. Existen también presentaciones sólidas en forma de barras con buen sabor y de gran densidad energética. Los suplementos deben valorarse en pacientes con infecciones frecuentes, cuando hay insuficiencia respiratoria, en los fracasos del desarrollo con percentiles inferiores al P15 y en los casos de nutrición

deficiente con disminución de la velocidad de crecimiento. Deben indicarse de forma individualizada, administrándolos dos o tres veces al día por boca o en forma de nutrición enteral nocturna por sonda nasogástrica o a través de gastrostomía cuando se prevea que la suplementación va a ser necesaria durante largo tiempo. Una pauta orientativa puede ser: para niños de 1 a 3 años de 200 a 400 calorías al día; de 3 a 8 años de 400 a 800 calorías al día y de 8 años en adelante de 400 a 1.000 calorías al día. La utilización de suplementos es una práctica habitual y existen numerosos preparados comerciales que pueden usarse tanto en niños como en adultos.

Nuevas estrategias terapéuticas

En los últimos años se trabaja en nuevos antibióticos inhalados, enzimas pancreáticas y se encuentran en fase de estudio nuevas alternativas como el tratamiento génico con la incorporación de genes que permitan la síntesis de un CFTR funcional, el tratamiento molecular diseñado específicamente según el tipo de mutación o tratamientos con sustancias para aumentar el rendimiento de los otros transportadores de iones. La inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, por sus siglas en inglés) suele indicarse para revertir la infertilidad en hombres con FQ.

BIBLIOGRAFÍA

1. BalfourLynn IM. Cystic fibrosis papers of the year 2007. *J R Soc Med* 2008; 101: suppl 1: S10-4.
2. Castellani C, Cuppens H, Macek JrM, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of Cystic Fibrosis* 2008; 7: 179-96.
3. Donaldson SH. Hydrator Therapies for Cystic Fibrosis Lung Disease. *Pediatric Pulmonology* 2008; 43: S18-S23.
4. Flume PA. A Role for Aerosolized Antibiotics. *Pediatric Pulmonology* 2008; 43: S29-S34.
5. Garber E, Desai M, Zhou J et al. and the CF Infection Control Study Consortium. Barriers to Adherence to Cystic Fibrosis Infection Control Guidelines. *Pediatric Pulmonology* 2008; 43: 900-7.
6. Gooding I, Westaby D. Gastrointestinal diseases in CF. In: Margaret Hodson, Duncan Geddes, Andrew Bush (eds). *Textbook of Cystic Fibrosis*, 3th ed: London, Hodder Arnold; 2007: 209-24.



7. Mishra A, Greaves R, Smith K et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis by Sweat Testing: AgeSpecific Reference Intervals. *J Pediatr* 2008; 153: 758-63.
8. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic Fibrosis: A Review of Epidemiology and Pathobiology. *Clin Chest Me* 2007; 28: 279-88.
9. Starling VA, Stark LJ, Robinson KA et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: Results of systematic review- *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 832-9.
10. Watson H, Bilton D, Truby H. A Randomized Controlled Trial of a New Behavioral HomeBased Nutrition Education Program, "Eat Well with CF," in Adults with Cystic Fibrosis. *J Am Diet Assoc.* 2008; 108: 847-852.



Gastritis. Ulcus gástrico y duodenal

M^a Luz Cilleruelo Pascual¹, Sonia Fernández Fernández²

¹Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. ²Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

CONCEPTO

La enfermedad úlcero-péptica es un trastorno inflamatorio crónico de la mucosa gástrica y duodenal. La úlcera péptica es una lesión profunda de la mucosa que penetra en la muscularis mucosae mientras que la erosión es más superficial y no afecta a la muscularis. En nuestro medio, la úlcera es un hallazgo poco frecuente en el niño con síntomas dispépticos; en hospitales de referencia no se supera la cifra de 4 a 6 casos nuevos diagnosticados al año.

PATOGENIA

La inflamación de la mucosa gástrica y duodenal es el resultado del desequilibrio entre factores agresivos y defensivos de la mucosa gástrica. Dependiendo del grado de desequilibrio se desarrollará una gastritis de intensidad variable y, en casos más graves, una ulceración franca de la mucosa, pudiendo coexistir o no ambas lesiones.

Dentro de los factores agresivos o citotóxicos están el ácido clorhídrico, la pepsina, medicamentos como la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los ácidos biliares y el *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Los mecanismos defensivos o protectores de la mucosa gástrica reflejan la capacidad del huésped para protegerse de los efectos nocivos de los factores agresivos. Entre estos mecanismos citoprotectores encontramos la capa de moco, que protege a las células epiteliales del ácido clorhídrico y de la pepsina, y la secreción de bicarbonato que da lugar a una disminución de la acidez bajo la capa de moco, proporcionando una protección adicional a las células epiteliales. Las prostaglandinas defienden la mucosa inhibiendo directamente la secreción ácida a nivel de las células parietales, aumentando la producción

de bicarbonato y moco y mejorando el flujo sanguíneo de la mucosa.

El ácido clorhídrico se produce en las células parietales u oxínticas del cuerpo y fundus gástrico como respuesta a una serie de estímulos. Durante la fase cefálica de la digestión se estimula el vago que libera acetilcolina; durante la fase gástrica, la distensión del estómago por el bolo alimenticio, el aumento del pH >3 y ciertos aminoácidos producto del inicio de la digestión de las proteínas hacen que se libere gastrina por parte de las células G del antro y acetilcolina y, finalmente, durante la fase intestinal, la digestión proteica en curso libera gastrina. A su vez, la gastrina y la acetilcolina estimulan las células entrocromafin-like de la lámina propia para que produzcan histamina en zonas próximas a las células parietales, favoreciendo así la producción de ácido mediante un mecanismo paracrino. La vía final común de la producción de ácido en la célula parietal, independientemente de cual haya sido el estímulo, es la bomba de protones (H⁺/K⁺ ATPasa). Dicho enzima cataliza el bombeo de hidrogeniones fuera del citoplasma hacia la luz del canalículo secretorio a cambio de iones potasio. La salida de hidrogeniones permite que se acumule en la célula iones hidroxilo que, mediante la acción de la anhidrasa carbónica, se transforman en bicarbonato; éste pasa al torrente sanguíneo y es la fuerza que dirige la entrada de cloro a la célula y posteriormente a la luz gástrica donde se une a los hidrogeniones para formar ácido clorhídrico. Estos mecanismos de transporte están representados en la Figura 1.

En el recién nacido a término la acidificación gástrica se produce inmediatamente tras el nacimiento. La secreción ácida basal aumenta durante los prime-

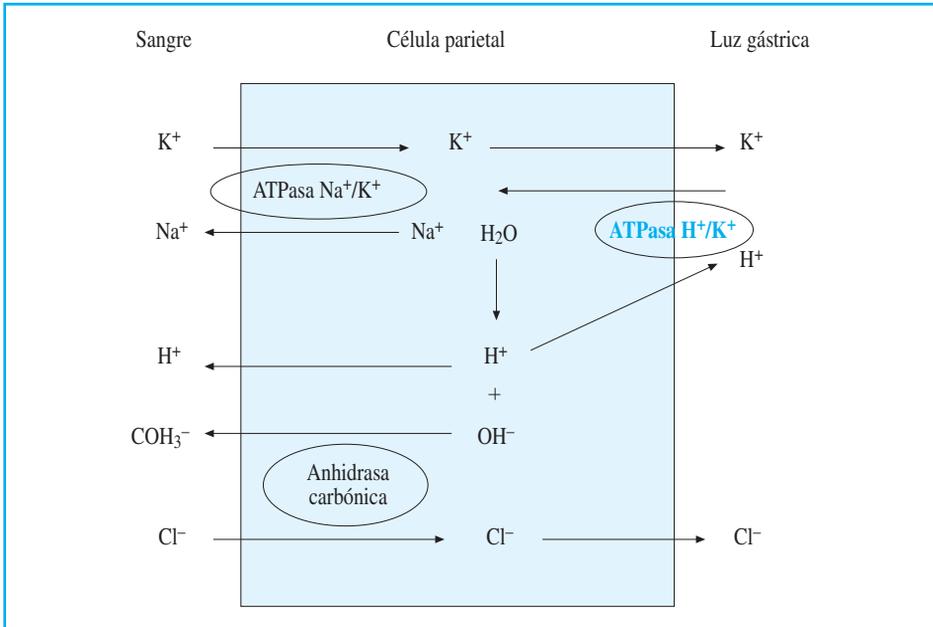


FIGURA 1. Mecanismos de producción de ácido: procesos de transporte.

ros meses de vida, independientemente de la edad de gestación, alcanzando los niveles del adulto a los 4-6 meses de edad. La úlcera duodenal se asocia, con mayor frecuencia que la gástrica, a un aumento en la producción de ácido. No obstante, la hipersecreción de ácido por sí sola no es previsible que cause ulceración, salvo en los raros casos de síndrome de Zollinger-Ellison,

CLÍNICA

El dolor epigástrico recurrente es el síntoma característico de la enfermedad úlcero-péptica y en muchos casos existe una historia familiar de enfermedad ulcerosa. En niños mayores de 10 años los síntomas son similares a los del adulto, sin embargo, el niño pequeño es incapaz de localizar el dolor y puede presentarse con anorexia e irritabilidad, sobre todo durante las comidas, e incluso hemorragia digestiva. Los síntomas suelen ser episódicos repitiéndose cíclicamente con periodos de remisión de semanas o meses. En las series de niños con úlcus duodenal se estima que, en

el episodio inicial, el 90% de los afectados manifiestan dolor abdominal, el 37% melena, el 10% vómitos y el 5% hematemesis. Sólo en el 7% de los casos de dolor abdominal de tipo funcional los síntomas despiertan al niño durante la noche mientras que esto ocurre en el 60% de los afectos de úlcera péptica. Hay que diferenciar entre el despertar nocturno y la dificultad en conciliar el sueño, que es más característica del dolor abdominal de origen funcional.

En general, los síntomas de la enfermedad péptica pueden englobarse en el término dispepsia, definida como un síndrome de síntomas no específicos, continuos o intermitentes, relacionados con el tracto digestivo superior. En la valoración del paciente dispéptico es importante realizar una adecuada historia clínica con una cuidadosa encuesta dietética, en la que pueden identificarse alimentos que empeoran o desencadenan los síntomas. Debe interrogarse acerca de la ingesta de medicaciones potencialmente ulcerogénicas y, asimismo, es útil tener en cuenta si la administración de fármacos que inhiben la secreción áci-

da mejora la sintomatología. La exploración física suele ser poco reveladora y el dolor a la palpación a nivel de epigastrio parece relacionarse mal con la existencia de patología.

Se consideran síntomas de alarma en la historia clínica: Pérdida de peso, presencia de sangre en heces, vómitos significativos, dolor nocturno que despierta al niño e historia familiar de enfermedad úlcero-péptica.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Estaría indicada la realización de hemograma con velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, test de función hepática, amilasa, lipasa y hemorragias ocultas en heces. En función de los síntomas clínicos que predominen y los hallazgos de la exploración física se efectuarán pruebas más dirigidas para descartar las entidades que se muestran en la Tabla I y que constituyen el diagnóstico diferencial de la dispepsia. Entre estas exploraciones se encuentran el tránsito digestivo, la ecografía abdominal, la pHmetría intraesofágica de 24 horas, los estudios de motilidad y la valoración psicológica. No debe olvidarse que, tras el conjunto de síntomas propios de la dispepsia, el paciente puede estar iniciando un trastorno de la conducta alimentaria.

Si tras la valoración de las características de los síntomas y la normalidad de las exploraciones complementarias, el paciente se diagnostica de dispepsia, podría realizarse un tratamiento empírico inicial con inhibidores de los receptores H_2 durante 2 a 4 semanas. Si el niño no mejora o si los síntomas reaparecen al suspender la medicación estaría indicada la realización de una gastroscopia. La decisión de realizar esta exploración va a depender de la frecuencia e intensidad de los síntomas y si estos alteran de forma significativa las actividades del paciente. La gastroscopia se llevará a cabo inicialmente en casos de sangrado digestivo, hallazgos patológicos en el tránsito digestivo, disfagia, rechazo completo de la alimentación y vómitos persistentes.

En la endoscopia deben describirse tanto la normalidad como los hallazgos visualizados y su localización anatómica. Las lesiones más frecuentes son: mucosa eritematosa, nodularidad, engrosamiento de los pliegues gástricos, erosión y úlcera. La erosión

TABLA I. Causas de enfermedad úlcero-péptica

Enfermedad úlcero-péptica primaria

- Asociada a *H. pylori*
- No asociada a *H. pylori* o idiopática
- Estados de hipersecreción ácida:
 - Síndrome de Zollinger-Ellison
 - Hiperplasia o hiperfunción de las células G
 - Gastrinoma
 - Mastocitosis sistémica
 - Síndrome de intestino corto
 - Hiperparatiroidismo
 - Fibrosis quística

Enfermedad úlcero-péptica secundaria

- Enfermedad de Crohn con afectación digestiva alta
- Úlceras de estrés. Úlceras neonatales
- Gastropatía traumática o por prolapso
- Gastropatía inducida por drogas
- Gastritis alérgica. Gastritis eosinofílica
- Gastropatía secundaria al uso de inhibidores de la bomba de protones
- Gastritis en la enfermedad celíaca
- Gastritis en la enfermedad granulomatosa crónica
- Gastritis colágena
- Infecciosa: CMV (enfermedad de Menétrier), influenza A, herpes simple. Epstein-Barr, micoplasma, anisakiasis, *G. lamblia*, candidiasis
- Gastropatía urémica. Gastritis en la hipertensión portal
- Gastritis crónica varioliforme
- Gastritis en la enfermedad de injerto frente a huésped
- Gastritis en la Púrpura de Schöoëlein-Henoch
- Gastropatía secundaria a ingesta de cáusticos
- Gastropatía secundaria a reflujo biliar
- Gastritis en la anemia pernicioso y otras enfermedades autoinmunes
- Gastritis inducida por ejercicio
- Gastritis en las enfermedades granulomatosas
- Gastropatía secundaria a radiación

tiene habitualmente una base blanquecina y está rodeada de eritema. La ulceración presenta una base más profunda y de bordes más prominentes que la erosión.

Para el estudio histopatológico deben tomarse biopsias de la lesión y/o de la mucosa que la rodea. Se recomienda extraer al menos dos biopsias de antro gástrico, localización que proporciona la máxima eficacia diagnóstica en el niño, aunque también pueden obtenerse de la unión entre el antro y cuerpo (mayor frecuencia de localización de metaplasia), el cuerpo gástrico y el cardias.

En la gastritis se observa un infiltrado inflamatorio crónico de linfocitos, monocitos y células plasmáticas, acompañado o no de neutrófilos, que marcan el grado de actividad de la inflamación. Asimismo, pueden encontrarse folículos linfoides muy sugestivos de infección por *H. pylori*. La atrofia gástrica se define como la pérdida de las glándulas de la mucosa que son reemplazadas por tejido fibroso o por células metaplásicas intestinales. Debe distinguirse de la “pseudoaatrofia” que se produce cuando existe un intenso infiltrado inflamatorio y edema que presiona las glándulas, hallazgos reversibles cuando cede la inflamación. La atrofia gástrica, aunque infrecuente, puede encontrarse en el niño sobre todo asociada a la infección por *H. pylori*. Se recomienda un seguimiento prolongado de estos pacientes dado que no se conoce su evolución en el paciente pediátrico.

Aunque la erradicación del *H. pylori* da lugar a la curación de la gastritis, la asociación entre gastritis por *H. pylori* y epigastralgia recurrente es muy débil. Por este motivo, los comités de expertos no aconsejan la búsqueda rutinaria de la infección por *H. pylori* mediante métodos diagnósticos no invasivos (serología, test del aliento con urea C¹³, antígeno de *H. pylori* en heces). Si los síntomas del niño son lo suficientemente importantes como para sospechar enfermedad orgánica, el paciente debe remitirse para completar el estudio, dentro del cual se valorará la realización de una gastroscopia.

CLASIFICACIÓN

Enfermedad úlcero-péptica primaria

La localización más frecuente de este tipo de úlceras es el duodeno y asocian una gastritis crónica. Dentro de ellas se consideran las producidas por el *H. pylori*. El *H. pylori* es una bacteria espiral, flagelada, Gram negativa que causa la mayoría de las gastritis encontradas en la valoración endoscópica de los niños

con epigastralgia recurrente. La primoinfección por *H. pylori*, aunque raramente diagnosticada, se adquiere en la infancia dando lugar a una gastritis aguda que cursa con hipoclorhidria y un periodo transitorio de síntomas dispépticos. Después de un intervalo de semanas se desarrolla una gastritis crónica, con o sin infiltrado de neutrófilos, que es de predominio antral. La acidez gástrica retorna a la normalidad y la gastritis sigue un curso asintomático en la mayoría de los casos. La evolución posterior es muy variable y depende de factores tanto de la bacteria como del huésped. Los pacientes con gastritis de predominio antral presentan una mayor producción de ácido y tienen riesgo de desarrollar úlcera duodenal. Por el contrario, los pacientes con gastritis de predominio en cuerpo gástrico producen menos ácido, lo que les predispone al desarrollo de úlcera gástrica. En este caso, y en un porcentaje bajo de individuos, puede desarrollarse atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia y, finalmente, carcinoma gástrico. Desde el punto de vista endoscópico, en la gastritis por *H. pylori* es característica la existencia de nodularidad en el antro gástrico que puede persistir meses o incluso años tras la erradicación del germen.

Existen úlceras *H. pylori* negativas cuya causa es desconocida por lo que también se denominan idiopáticas. El carácter diferencial respecto a las anteriores es que no se observa nodularidad, la gastritis está prácticamente ausente y con cierta frecuencia se presentan en forma de hemorragia digestiva.

Las enfermedades en las que se produce una hipersecreción ácida son infrecuentes en los niños. Los ejemplos de estas situaciones se enumeran en la Tabla I.

Enfermedad úlcero-péptica secundaria

Ocurren en presencia de factores ulcerogénicos identificables, diferentes a la existencia del *H. pylori*. Suelen ser de carácter agudo y la localización es más frecuente en estómago que en duodeno. Un listado de sus causas se enumera en la Tabla II.

La aspirina y los AINES causan lesión directa de la mucosa gástrica pero también, y lo que es clínicamente más relevante dado que por vía parenteral producen los mismos efectos, van a alterar los mecanismos protectores a través de una disminución en la

TABLA II. Diagnóstico diferencial de la dispepsia.**Dispepsia funcional****Dispepsia orgánica:**

- Enfermedad úlcero-péptica
- Reflujo gastroesofágico
- Enfermedad de la mucosa gastroduodenal: enfermedad de Crohn, gastritis eosinofílica
- Alteraciones de la motilidad gastroduodenal
- Pancreatitis
- Colecistitis
- Colelitiasis
- Alteraciones de la motilidad: gastroparesia, pseudoobstrucción, disquinesia biliar

secreción de bicarbonato. Ambos fármacos causan daño microvascular y retrasan la cicatrización del epitelio. El principal motivo de preocupación es el uso prolongado de AINES. Aunque el ácido no parece jugar un papel directo en el desarrollo de la ulceración, la supresión ácida con inhibidores de la bomba de protones (IBP) reduce el riesgo de ulceración y sangrado en estos casos. Asimismo, se recomienda la erradicación del *H. pylori* en niños que precisen tratamiento con AINES a elevadas dosis o a largo plazo. Otras drogas capaces de producir lesiones gástricas son el ácido valproico, dexametasona, agentes quimioterápicos, el cloruro potásico, hierro, cisteamina (utilizada en el tratamiento de la cistinosis), tratamiento prolongado con flúor y el alcohol.

La llamada gastropatía traumática o por prolapso se produce durante episodios de náuseas y vómitos intensos o repetidos que ocasionan una hemorragia subepitelial en el fundus y parte proximal del cuerpo gástrico. Al mismo tiempo se producen erosiones en la unión gastroesofágica, el llamado Síndrome de Mallory-Weiss. Aunque estas situaciones tienden a resolverse de forma rápida pueden causar una pérdida de sangre significativa.

TRATAMIENTO**Disminución de los factores agresivos:****Neutralización ácida**

Los antiácidos están indicados en niños de cualquier edad a 0,5 ml/kg/dosis una y tres horas tras las

comidas y antes de acostarse. Dadas las múltiples dosis diarias que se precisan para que estos fármacos sean eficaces, el cumplimiento del tratamiento es, a nivel práctico, muy difícil, por lo que se usan para el alivio temporal de los síntomas. Habitualmente estos fármacos combinan las sales de aluminio y magnesio para disminuir los efectos secundarios de estreñimiento y diarrea respectivamente que poseen estas sustancias.

Los antagonistas de los receptores H_2 compiten con la acción de la histamina de forma muy selectiva y reversible. El más utilizado es la ranitidina. En el niño pequeño la ranitidina puede administrarse en forma de comprimidos efervescentes o como fórmula magistral a concentración de 15 ó 20 mg por mililitro. Su mayor inconveniente es el desarrollo de taquifilaxia con el uso prolongado. No tiene efecto sobre el *H. pylori* por lo que puede retirarse 48 horas antes de la realización de los test dirigidos a su diagnóstico.

Los IBP actúan inhibiendo irreversiblemente la vía final común de la formación de ácido. Son los anti-secretores más potentes y su uso no genera tolerancia. Para ejercer su acción precisan que las bombas de protones estén activas, por lo que deben administrarse 30 minutos antes del desayuno. Consiguen un efecto estable el tercer día del tratamiento, observándose siempre un pH gástrico más elevado durante el día que durante la noche. Incluso cuando se administra una segunda dosis antes de la cena, no se puede evitar el descenso del pH nocturno debido a la producción de una secreción muy ácida, aunque de escaso volumen.

La mayoría de los estudios con IBP están realizados en niños con enfermedad por reflujo gastroesofágico, sin embargo, en la práctica, son utilizados en otros trastornos ulceropépticos.

Los principales fármacos de este grupo son el omeprazol, pantoprazol, lansoprazol y esomeprazol. Cada uno de estos fármacos ha ido mejorando el perfil de eficacia antisecretora. Las cápsulas tienen una cubierta que se deshace en el pH ácido del estómago donde se liberan los gránulos que hay en su interior. Estos gránulos tienen una cubierta resistente al ácido y cuando llegan a las porciones proximales del intestino, con un pH más alcalino, se libera el profármaco y se absorbe. Si el niño no es capaz de tragar la cápsula es necesario abrirla y los gránulos deben ser

TABLA III. Fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad úlcero-péptica

Fármaco	Dosificación	Formulación
<i>Antagonistas H₂</i>		
Ranitidina	8-10 mg/kg/día cada 12 horas Máximo 150 mg 2 dosis al día	Comprimidos 150 y 300 mg Comprimidos efervescentes 150 y 300 mg
<i>Inhibidores bomba protones</i>		
Omeprazol ¹	1 mg/kg/día (0,7-3,3 mg/k/d) Máximo 20 mg 2 dosis al día	Comprimidos 20 mg y 40 mg
Lansoprazol ²	15 mg < 30 kg 30 mg > 30 kg	Cápsulas y comprimidos bucodispersables 15 y 30 mg
Pantoprazol ³	0,6-0,9 mg/kg/d Dosis máxima 40 mg al día	Comprimidos de 20 y 40 mg
Esomeprazol ⁴	- 1-11 años: 10 mg < 20 kg 10-20 mg > 20 kg - 12-17 años: 20-40 mg	Sobres 10 mg Comprimidos de 20 y 40 mg Comprimidos gastrorresistentes (mups) 20 y 40 mg
<i>Agentes citoprotectores</i>		
Sucralfato	40-80 mg/kg/día Máximo 1 gramo 4 dosis al día	Tabletas 1 gramo Sobres 5 ml / 1 gramo

¹Omeprazol: Aprobado en niños mayores de un año. ²Lansoprazol comprimidos bucodispersables: La evaluación de la farmacocinética en niños de 1 a 17 años fue similar a la del adulto a las dosis indicadas en la tabla. ³Pantoprazol: Existen pocos estudios en la edad pediátrica. ⁴Esomeprazol: Aprobado en niños mayores de un año.

ingeridos sin masticar en un vehículo ácido, como el yogur o zumo de fruta. Si no se administra de esta manera, la cubierta de los gránulos se disolverá en el pH prácticamente neutro del esófago y el fármaco será destruido en el estómago. Existe la posibilidad de reconstituirlos de forma líquida en una solución de bicarbonato sódico al 8,4%. Sin embargo, un estudio reciente ha puesto en entredicho la biodisponibilidad del omeprazol administrado de esta manera. Otra alternativa es el uso de las formas flas (bucodispersables) y los comprimidos gastrorresistentes (*mups: multiple unit pellet system*) que pueden disolverse en agua o zumos de frutas (Tabla III).

Esomeprazol está aprobado en España para el tratamiento de la ERGE en niños a partir de 1 año.

Hasta el momento actual no se han descrito casos de atrofia gástrica atribuible a la utilización de IBP.

Su uso prolongado o a elevadas dosis puede causar hiperplasia de las células parietales que desaparece a las semanas de la interrupción del tratamiento.

Los nuevos IBP en desarrollo no precisarán para ejercer su acción que las bombas de protones estén activas, por lo que conseguirán una completa inhibición de la secreción desde el primer día del tratamiento.

Mejora de los factores defensivos: Agentes citoprotectores

El sucralfato forma un gel pegajoso que se adhiere a las proteínas de la mucosa lesionada; de esta forma la protege al mismo tiempo que aumenta el flujo sanguíneo y la producción de moco y bicarbonato. No sólo actúa a nivel del pH ácido del estómago sino también, y de forma eficaz, en esófago y duodeno. Debe tomarse con el estómago vacío y evitarse la ingestión

de leche y antiácidos ya que se une a ellos y se neutralizaría su efecto. Esta afinidad hace que pueda alterarse la absorción de otras sustancias como la digoxina, ciprofloxacino, fenitoína, ranitidina y vitaminas liposolubles. Está contraindicado en niños con insuficiencia renal.

Disminución de los factores agresivos y mejora de los factores defensivos: Erradicación del *H. pylori*

Debe efectuarse un tratamiento erradicador en pacientes con úlcera por *H. pylori*. En el caso de gastritis sin úlcera, puede ofrecerse el tratamiento, informando al paciente y a su familia que la desaparición del germen, y la consiguiente curación de la gastritis, no conllevan necesariamente la resolución de los síntomas.

El tratamiento recomendado para la erradicación del *H. pylori* es la triple terapia. Consiste en un fármaco que neutraliza la acidez gástrica, como el subcitratato de bismuto o un IBP, y dos antibióticos, la amoxicilina y el metronidazol o la claritromicina en pautas de 10 a 14 días. El fracaso del tratamiento se relaciona con la falta de cumplimiento y, sobre todo, con las resistencias antibióticas. En nuestro medio, la resistencia al metronidazol es elevada, pero lo es aún más a la claritromicina, lo que limita enormemente su uso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blecker U, Gold BD. Gastritis and peptic ulcer disease in childhood. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 141-146.
2. Bourke B, Ceponis P, Chiba N, Czinn S, Ferraro R, Fischbach L et al. Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference: Update on the approach to the *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: an evidencebased evaluation. *Canadian J Gastroenterol* 2005; 19: 399-408.
3. Chelimsky G, Czinn S. Peptic ulcer disease in children. *Pediatrics in Review* 2001; 22: 349-354.
4. Croxall JD, Perry CM, Keating GM. Esomeprazole in gastroesophageal reflux disease in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2008; 10: 199-205.
5. Croom KF, Scott LJ. Lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents. *Drugs* 2005; 65: 2129-2135.
6. Dohil R, Hassall E. Gastritis, gastropathy and ulcer disease. R. Wyllie and JS Hyams Ed. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*, 2006; 373-407.
7. Hassall E, Kerr W, ElSerag HB. Characteristics of children receiving proton pump inhibitors continuously for up to 11 years duration. *J Pediatr* 2007; 150: 262-267.
8. Litalien C, Théorêt Y, Faure C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children. *Clin Pharmacokinetics* 2005; 44: 441466.
9. Rowland M, Bourke B, Drumm B. Gastritis and peptic ulcer disease. Walker, Durie, Hamilton, Walker-Smith, Watkins Ed. *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 2000; 383-404.
10. Sachs G, Shin JM, Vagin O, Lambrecht N, Yakubov I, Munson K. The gastric H, K ATPase as a drug target. Past, present and future. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: S226-S242.

Infección por *Helicobacter pylori* en niños

M^a José Martínez Gómez, Mayra Perdomo Giraldi

Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid

DEFINICIÓN

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es un bacilo gram negativo capaz de producir diversos trastornos y especialmente patología digestiva en la población general. La infección por *H. pylori* en los niños puede dar lugar a gastritis crónica y con menos frecuencia a úlcera gástrica y duodenal, aunque en menor proporción que en el adulto.

EPIDEMIOLOGÍA

H. pylori es una de las causas más frecuentes de infección bacteriana crónica. Afecta a la población mundial y a todas las edades. En países desarrollados la infección es excepcional en el primer año de vida, baja en la infancia y aumenta posteriormente con la edad. En países en vías de desarrollo la prevalencia ya es alta al final del primer año de vida y puede afectar a la mayor parte de la población al final de la adolescencia.

Se ha observado que la colonización por *H. pylori* depende de diversos factores como la virulencia del microorganismo, la susceptibilidad del huésped y condicionantes ambientales como el nivel socioeconómico.

Las posibles **vías de transmisión** son:

- De persona a persona: hay mayor incidencia de infección por Hp en niños cuya madre o padre están infectados
- Fecal-oral: se ha demostrado una alta incidencia en poblaciones en vías de desarrollo.
- Oral-oral: se ha aislado *H. pylori* de la saliva y de la placa dental, lo que podría sugerir que la cavidad bucal sea un reservorio natural de la bacteria.

En nuestro medio la tasa de prevalencia de *H. pylori* en niños sanos es de alrededor del 22%, similar a la de otros países de nuestro entorno geográfico.

CLÍNICA

El dolor abdominal, generalmente de localización epigástrica y con menos frecuencia periumbilical, constituye el motivo de consulta habitual. Puede acompañarse de vómitos en aproximadamente la tercera parte de los niños y, en menor proporción, de anorexia con pérdida de peso, pirosis y sensación de plenitud postprandial.

La infección se ha relacionado también con talla baja y retraso puberal en niñas preadolescentes, con urticaria crónica y con púrpura trombocitopénica idiopática, sin que hasta el momento se hayan podido demostrar los mecanismos implicados en estos casos.

Tanto en adultos como en niños infectados por *H. pylori* se ha detectado una mayor prevalencia de anemia ferropénica, por lo que se recomienda la investigación de infección por *H. pylori* en todos aquellos pacientes con anemia de causa desconocida refractaria al tratamiento con ferroterapia oral.

La prevalencia de determinados factores de patogenicidad, como la citoxina asociada al gen *cagA* (*cagA*) y la toxina vacuolizante asociada al gen *vaca* (*vacA*), relacionados con la aparición de úlcera y cáncer gástrico en adultos, es significativamente menor en los niños y aumenta proporcionalmente con la edad, lo que explica la menor incidencia de úlcera péptica en la población pediátrica.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Ante unos síntomas sugestivos de patología orgánica asociada a *H. pylori* se pueden realizar diversos estudios para confirmar la sospecha clínica y orientar el tratamiento.

La infección por *H. pylori* en niños puede constatararse por técnicas no invasivas, como el test del aliento con urea marcada con carbono 13 (C¹³), la detec-

ción de anticuerpos en suero, saliva y orina, y la determinación de antígeno en heces.

Sin embargo, la endoscopia digestiva alta resulta imprescindible para determinar el tipo de enfermedad gastroduodenal producida por la bacteria, y para la toma de muestras de biopsias que posibiliten el examen histológico, cultivo microbiológico, estudio de sensibilidad a antibióticos y, optativamente, test de ureasa rápida.

Métodos no invasivos

Test del aliento con urea marcada (TAU)

Este test se basa en la capacidad del *H. pylori* de producir ureasa, una enzima extremadamente potente que hidroliza la urea administrada, liberándose CO₂ marcado que se excreta en la respiración. En niños es preferible usar como marcador la urea con C¹³ por ser un isótopo natural no radiactivo que puede emplearse sin riesgo de efectos secundarios. La prueba es muy sencilla y puede realizarse en todas las edades incluidos los lactantes en los que se puede obtener la muestra a través de mascarilla, aunque los resultados pueden ser menos fiables en niños menores de 6 años. El procedimiento consiste en la obtención de una muestra basal de aire espirado previo ayuno de al menos 6 horas. A continuación se administra una toma de urea C¹³ a dosis de 1,5-2 mg/kg de peso corporal (máximo 75 mg). Con fines prácticos en la actualidad se recomienda la administración de 50 mg de urea -C¹³ a los niños con peso igual o inferior a 35 kg, y de 100 mg a los que exceden ese peso.

Según la técnica de lectura utilizada el TAU se considera positivo cuando el resultado es igual o mayor de 4 partes por mil (ppm) de exceso de C¹³ en el aire espirado si la determinación es por espectrofotómetro de masas, y valores iguales o mayores de 2,5 ppm de C¹³ si es por espectrocolorimetría.

La prueba tiene una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de infección por *H. pylori* cercanas al 100% y debe repetirse a las 4 semanas después de finalizar el tratamiento, ya que es el método más fiable de seguimiento y control de la infección.

Detección de anticuerpos

La respuesta inmunológica sistémica generada por *H. pylori* permite su detección mediante dife-

rentes métodos serológicos. Los más empleados son los que utilizan técnicas ELISAEIA, aunque otras técnicas como el Inmunoblot permiten la identificación de anticuerpos circulantes frente a proteínas *cagA* y *vacA* como marcadores de virulencia de las cepas de *H. pylori*.

Aunque en adultos la serología tiene una sensibilidad superior al 90%, en niños por infección por debajo de los 6 años no supera el 60%, lo que limita su aplicación en esas edades como método diagnóstico. Además, la disminución del título de anticuerpos tras la erradicación es lenta y varía de unos individuos a otros, lo que también condiciona su uso como método de control postratamiento. No obstante, es innegable su utilidad en estudios epidemiológicos de amplios grupos de población.

La detección de anticuerpos de *H. pylori* en orina mediante ELISA ofrece la misma fiabilidad que la serología, por lo que resulta igualmente útil y más práctico para estudios poblacionales a gran escala.

Se han detectado también anticuerpos en otras muestras de obtención simple como la saliva y la placa dental, aunque en estos casos no está muy clara su utilidad.

Detección del antígeno fecal

La determinación del antígeno de *H. pylori* en las heces de los niños infectados utilizando técnicas con antígenos policlonales aportó inicialmente una sensibilidad y especificidad altas, entre 80-90%, como método diagnóstico y de control después del tratamiento. Sin embargo, en estudios posteriores los resultados obtenidos no han validado este procedimiento con la misma fiabilidad.

Actualmente la aplicación de técnicas basadas en antígenos monoclonales ha aumentado significativamente la sensibilidad y especificidad en la detección del antígeno fecal del *H. pylori*.

PCR fecal

Recientemente se han realizado estudios de detección del DNA del *H. pylori* en muestras de heces mediante reacción de polimerasa en cadena (PCR) que han demostrado su utilidad en el diagnóstico de infección activa por *H. pylori* en edades pediátricas con una especificidad de 100% pero con una sensibi-

TABLA I. Fármacos de uso frecuente en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en niños.

Fármaco	Dosis diaria	Dosis máxima
Amoxicilina	50 mg/kg/ en 2 dosis	1 g/12 horas
Claritromicina	20 mg/kg/ en 2 dosis	500 mg/12 horas
Metronidazol	20 mg/kg/ en 2 dosis	500 mg/12 horas
Omeprazol	1 mg/ kg en 2 dosis	40 mg/12 horas
Bismuto	8 mg/kg en 2 dosis	480 mg/12 horas
Tetraciclina	50-100 mg en 2 dosis	100 mg/12 horas

alidad alrededor del 60% por lo que no sustituye al antígeno fecal como método de diagnóstico.

Métodos invasivos

Endoscopia digestiva alta

La exploración endoscópica es el método más sensible y específico para el diagnóstico de infección por *H. pylori*. Esta técnica permite visualizar la mucosa gástrica, cuyo aspecto puede variar desde leve eritema a intensa nodularidad, característica de infección por *H. pylori*, mucho más frecuente en niños que en adultos. En determinados casos, el hallazgo endoscópico corresponde a una úlcera duodenal y con menos frecuencia, a un úlcus gástrico.

La endoscopia además hace posible la **toma de muestras de biopsia** para diferentes estudios:

- **Test de ureasa rápida:** Eventualmente se puede realizar en la misma sala de endoscopia y permite detectar en pocos minutos la presencia de *H. pylori* en una muestra de mucosa gástrica obtenida durante la exploración.
- **Examen histológico:** En la mayoría de los casos, revela la existencia de una gastritis antral superficial, con menos intensidad en la respuesta de neutrófilos como marcador de actividad y mayor proporción de gastritis linfocítica en comparación con los adultos; la identificación del bacilo se consigue mediante la tinción de Giemsa.
- **Cultivo microbiológico:** Permite la identificación de las diferentes cepas y la posibilidad de investigar resistencias microbianas y detectar factores de patogenicidad como *cagA* y *vacA*.
- **Reacción de polimerasa en cadena (PCR):** Detecta el DNA del *H. pylori* en muestras de mucosa gástrica con una alta especificidad pudiendo

llegar a ser más sensible que otros procedimientos aplicados a las tomas de biopsia; identifica mutaciones asociadas a resistencias antimicrobianas y hace posible estudios de virulencia de la bacteria y de sensibilidad a antibióticos. De momento no es un método disponible de forma estandarizada.

TRATAMIENTO

Una vez diagnosticada la infección por *H. pylori*, debe plantearse la posibilidad de tratamiento a todos aquellos pacientes que presenten síntomas gastroduodenales y enfermedad ulcerosa. En los casos muy sintomáticos pero sin patología demostrada se debe valorar la conveniencia o no de tratar, ya que la medicación no está exenta de efectos secundarios y, por otro lado, no está indicada una terapia indiscriminada en todos los pacientes. La realización previa de cultivo microbiológico y estudio de resistencias antibióticas en las muestras de mucosa gástrica obtenidas a través de la endoscopia garantizan mayores probabilidades de curación.

El tratamiento ideal es aquel que consigue tasas de erradicación superiores al 90%, con la menor duración posible para asegurar el cumplimiento, y con mínimos efectos secundarios. En niños, lo mismo que en adultos, se recomienda **como primera línea de tratamiento la triple terapia** que consiste en administrar de forma asociada dos antibióticos y un antisecretor, generalmente un inhibidor de la bomba de protones (IBP) o sales de bismuto (B). Los fármacos de uso más frecuente se resumen en la Tabla I.

La combinación de omeprazol, claritromicina y amoxicilina (OCA) que inicialmente permitía en los niños unas tasas de erradicación en torno al 90%, ha

TABLA II. Pautas de tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en niños.

<i>Primera opción</i>	Triple terapia	BAM/ OAM/ OCM
<i>Segunda opción</i>	Terapia cuádruple Terapia secuencial	BOMT (> 8 años) O+A / O+C+Tn o M
<i>Tercera opción</i>	Terapia rescate	OAL / OAR

A= amoxicilina, B= bismuto, C= claritromicina, M= metronidazol, O= omeprazol, T= tetraciclina, Tn= tinidazol, L= levofloxacino, R= rifampicina

dejado de ser la terapia de primera elección debido al aumento de resistencias microbianas frente a claritromicina, tras el uso frecuente de macrólidos en los últimos años.

En un estudio realizado en nuestro medio, la combinación de subcitrate de bismuto, amoxicilina y metronidazol (BAM) administrada durante 2 semanas consiguió un 85% de erradicación de la bacteria, superior a la obtenida con la pauta de tratamiento con OCA durante el mismo período de tiempo. Asimismo los resultados obtenidos en numerosos hospitales pediátricos europeos administrando triple terapia con omeprazol o con bismuto asociados a dos antibióticos han demostrado mayor eficacia del bismuto frente al omeprazol.

En la actualidad se recomiendan pautas de triple terapia que incluyan metronidazol y un segundo antibiótico en combinación con un IBP o con subcitrate de bismuto (Tabla II).

La **cuádruple terapia** con bismuto asociado a omeprazol (o ranitidina en caso de mala tolerancia al omeprazol), metronidazol y tetraciclina (BOMT) constituye la **segunda opción terapéutica** de elección y en algunos estudios se recomienda como tratamiento de primera línea, pero debido a los efectos adversos de la tetraciclina sobre el esmalte dentario, no está indicado en niños menores de 8 años, a los cuales se debe administrar como segunda opción otra triple terapia con dos antibióticos distintos a los previamente administrados.

Recientemente los buenos resultados obtenidos con la **terapia secuencial** avalan su uso también como opción de segunda línea en el manejo de la infección por *H. pylori* y consiste en dar omeprazol y amoxicilina durante 5 días y a continuación seguir con ome-

prazol, claritromicina y tinidazol otros 5 días más, con unas tasas de erradicación cercanas al 90%. De momento en nuestro medio se utiliza metronidazol en lugar de tinidazol por permitir una mejor dosificación en la edad pediátrica.

En los casos de infección persistente por *H. pylori*, una **tercera línea de tratamiento o terapia de rescate** con levofloxacino o rifabutín (derivado semisintético de rifampicina) asociados con omeprazol y amoxicilina en triple terapia, está dando buenos resultados en adultos pero su aplicación en niños tiene todavía sus limitaciones y solo debe administrarse después de estudios de sensibilidad antimicrobiana.

La elección de la pauta terapéutica más adecuada debe hacerse teniendo en cuenta las tasas locales de resistencias antimicrobianas. En caso de no erradicación, debe investigarse siempre el cumplimiento terapéutico, hacer estudios de resistencias bacterianas e instaurar el tratamiento según antibiograma (Fig. 1).

Es conveniente que la medicación se administre después de las comidas, para que esté en contacto con el bacilo el mayor tiempo posible, a excepción del subcitrate de bismuto, que puede recomendarse media hora antes o después de la ingesta de alimentos, y del omeprazol, que conviene darlo inmediatamente antes del desayuno, y en el caso de niños pequeños, mezclando el contenido de la cápsula con algún alimento ácido como zumo de fruta o yogur para mantener la integridad de los gránulos y garantizar su disolución y absorción a nivel intestinal.

Existen discrepancias en cuanto a la duración del tratamiento y aunque en los niños infectados por *H. pylori* se han obtenido buenas tasas de erradicación con pautas de dos semanas, numerosos estudios euro-

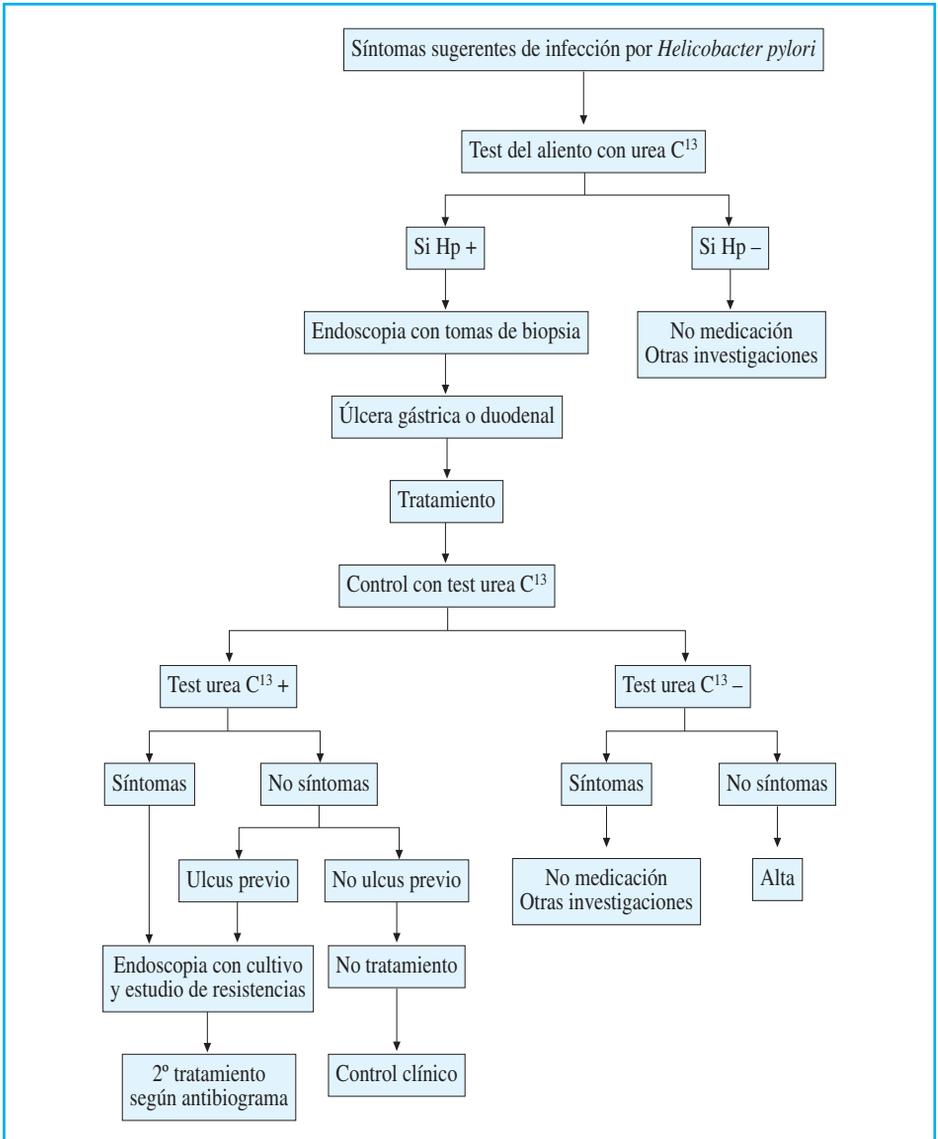


FIGURA 1. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de la infección por *Helicobacter pylori* en niños.

peos confirman la validez de pautas de tratamiento de una semana de duración.

En los últimos años se está promoviendo el uso de probióticos como el *Lactobacillus reuteri* como **trata-**

miento coadyuvante junto con la triple terapia, ya que reducen los principales efectos adversos de la medicación (náuseas, diarrea, alteraciones del gusto) y por otro lado, pueden inhibir el crecimiento del helicobacter y

su adhesión al epitelio de las células gástricas, permitiendo unas tasas de erradicación más elevadas.

COMPLICACIONES

Aunque no se ha reportado ningún caso de adenocarcinoma gástrico asociado a *H. pylori* en edades pediátricas, no cabe duda de que en estos pacientes pueden desarrollarse a largo plazo lesiones precancerosas, como atrofia y metaplasia de la mucosa gástrica. En algunos niños infectados por la bacteria existe además la predisposición para el desarrollo de linfoma MALT (tejido linfoide asociado a mucosa) a nivel gástrico.

BIBLIOGRAFÍA

- Alarcón T, Martínez MJ, Madruga D, Domingo D, LopezBrea M. One week vs two weeks triple therapy in paediatrics patients: impact of treatment duration and metronidazole resistance. *Rev Esp Quimioter* 2000; 13: 55.
- Alarcón T, Martínez MJ, Urruzuno P, Cilleruelo ML, Madruga D, Sebastián M et al. Prevalence of CagA and VacA Antibodies in children with *Helicobacter pylori* Associated peptic ulcer compared to prevalence in pediatric patients with active or nonactive chronic gastritis. *Clin Diag Lab Immunol* 2000; 7: 842-844.
- Chey W, Wong B, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *AM J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-1825
- Daugule I, Rowland M. *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter* 2008; 13(Suppl 1): 41-46.
- Drumm B, Koletzko S, Oderda G. On behalf of the European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 207-213.
- Egan BJ, Katicic M, O'Connor HJ, Morain CA. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2007; 12 (Suppl 1): 31-37
- Falsafi T, Favaedi R, Mahjoub F, Najafi M. Application of stoolPCR test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 484-488.
- Gold B, Colleti R, Abbott M, et al. The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 490-497.
- Kato S, Ritsuno H, Ohnuma K, Iiyima K, Sugiyama T, Aska M. Safety and efficacy of oneweek triple therapy for eradicating *Helicobacter pylori* in children. *Helicobacter* 1998; 3: 278-282.
- Kurugoglu S, Mihmanli I, Celkan T, Aki H, Aksoy H, Korman U. Radiological features in paediatric primary gastric MALT lymphoma and association with *Helicobacter pylori*. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 82-87.
- LópezBrea M, Martínez MJ, Domingo D, Sánchez I, Alarcón T. Metronidazol resistance and virulence factors in *Helicobacter pylori* as markers for treatment failure in a paediatric population. *FEMS Immunology Med Microbiology* 1999; 24: 183-188.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, ElOmar E, Graham D et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *GUT* 2007; 56: 772-781.
- Martínez Gómez MJ, Urruzuno P, Cilleruelo ML et al. Test del aliento con UreaC13 en el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en niños. *Ann Esp Pediatr* 1995; supl. 69: 56-57.
- MouradBaars P, Chong S. *Helicobacter pylori* infection in Pediatrics. *Helicobacter* 2006; 11(Suppl. 1): 40-45
- Veres G, Pehlivanoglu E. *Helicobacter* infection in Pediatrics. *Helicobacter* 2007; 12(Suppl 1): 38-44.

ASPECTOS GENERALES DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA

1. Introducción

La hemorragia gastrointestinal en el niño, constituye una entidad poco frecuente y en la mayoría de los casos sin consecuencias graves. Sin embargo, es un cuadro clínico aparatoso que generalmente provoca alarma en el entorno del paciente, tanto en la familia como en el profesional sanitario. En el niño, a medida que más pequeño es, los mecanismos de compensación de una pérdida aguda de volumen son menos eficaces que en el adulto, lo que le hace más vulnerable ante una hemorragia importante.

El papel del pediatra ante una hemorragia digestiva se centra en evaluar la magnitud de las pérdidas y sus consecuencias hemodinámicas, en la identificación del origen y etiología del sangrado y en un tratamiento efectivo que impida el sangrado continuado cuya solución definitiva puede ser médica o quirúrgica.

2. Incidencia

En adultos la hemorragia digestiva alta presenta una incidencia de 100:100.000 personas/año y la baja de alrededor de 20:100.000 personas/año, con una disminución llamativa en la franja de edad de 16-30 años (23/1.000.000 personas/año para el total de hemorragias digestivas). En los niños no disponemos de datos de incidencia, aunque obviamente esta debe ser mucho menor. La proporción de casos de hemorragia digestiva alta en la infancia es inferior a la de hemorragia digestiva baja. Algunas series de EEUU indican que el sangrado rectal supone el 0,3% de las urgencias pediátricas asistidas en un hospital terciario durante un periodo de 10 meses. En las unidades de cuidados intensivos pediátricos, y debido a la idiosincrasia de

los pacientes ingresados en ellas, el riesgo de hemorragia por lesión aguda de la mucosa gastrointestinal es más elevado, entre el 6 y 20% de los mismos.

3. Formas de presentación

La hemorragia digestiva, se denomina Alta (HDA) si el origen del sangrado se encuentra por encima del ángulo de Treitz, mientras que a la que tiene lugar por debajo de aquél, se le llama Baja (HDB). La manifestación clínica habitual de una hemorragia digestiva es la eliminación de sangre a través de un orificio natural (boca o ano). El sangrado puede presentarse de forma continua o intermitente y su expresión clínica dependerá del lugar de origen, de la cuantía de la hemorragia y del tiempo que permanece en contacto la sangre en el tubo digestivo antes de ser eliminada al exterior: Un contacto más o menos prolongado de la sangre con el jugo gástrico o el contenido intestinal origina la reducción de la hemoglobina a hematina, responsable, esta última, de un color oscuro de la sangre eliminada. En función de estos factores podemos distinguir diversas formas de presentación:

- **Hematemesis:** Sangre expulsada por la boca, generalmente con el vómito, que indica que la lesión es proximal al ligamento de Treitz, pudiendo estar localizada en el esófago, estómago o duodeno. La sangre expulsada varía desde un color rojo rutilante, que indicaría sangrado proximal (esofágico) o un sangrado masivo sin tiempo a la conversión de la hemoglobina en hematina, hasta un color negro, a veces en “posos de café”, consecuencia de la exposición de la hemoglobina al jugo gástrico o duodenal.
- **Melena:** Sangre expulsada por el recto, mezclada o no con las heces, de color negro, aspecto alquitranado y muy mal oliente. Puede presentar-

se en forma aislada o acompañada de hematemesis. Indica que la sangre ha estado expuesta a la acción del contenido gastrointestinal durante un periodo lo suficientemente prolongado como para que una proporción significativa de la hemoglobina haya sido reducida a hematina. En el adulto se calcula que la sangre procedente del duodeno o yeyuno necesita de una permanencia de aproximadamente 8 horas en el tubo digestivo y volúmenes superiores a 100-200 cc. para manifestarse como melena. La melena es habitualmente indicativa de sangrado en segmentos proximales al yeyuno, pero puede provenir de regiones inferiores del intestino delgado y aún del colon derecho (cuando el tránsito intestinal es lento).

- **Rectorragia:** Emisión de sangre por ano, cualquiera que sea su origen digestivo.
- **Hematoquezia:** Indica expulsión por el recto de sangre roja, rutilante, fresca y brillante, mezclada o no con sangre negra, que sugiere que la lesión se localiza en zona distal al ángulo de Treitz, habitualmente en íleon o colon proximal. Más raramente, un sangrado abundante originado por encima del ángulo de Treitz asociado a un tránsito intestinal acelerado puede aparecer en el recto como sangre no modificada. La eliminación de gotas o estrías de sangre rojas que cubren la deposición es propia de lesiones ubicadas en la región anorrectal. Si la sangre se acompaña de diarrea hay que pensar en un cuadro inflamatorio o infeccioso que compromete la mucosa intestinal (síndrome disentérico, colitis por enfermedad inflamatoria crónica, invaginación intestinal)
- **Hemorragia digestiva oculta:** Es aquella hemorragia digestiva no visible macroscópicamente, detectándose entonces la sangre por hallazgos químicos o microscópicos al analizar el material fecal. La sangre puede proceder de cualquier parte del aparato digestivo. Clínicamente se suele manifestar por anemia ferropénica secundaria a la pérdida crónica de sangre.
- **Hemorragia digestiva de origen oscuro:** Es la hemorragia de origen desconocido que persiste o recurre después de realizada una endoscopia alta y otra baja. Puede manifestarse como hemorragia visible o como hemorragia digestiva oculta.

TABLA I. Etiología de la hemorragia digestiva alta.

Recién nacido

Sangre materna deglutida
 Úlcera de estrés
 Gastritis hemorrágica
 Enfermedad hemorrágica del RN

Lactante

Esofagitis
 Gastritis
 Ingesta de salicilatos
 Ingesta de ácidos/álcalis
 Varices esofágicas
 Úlcera de estrés

Preescolar

Esofagitis
 Gastritis
 Duodenitis
 Ingesta de salicilatos
 Ingesta de ácidos/álcalis
 Varices esofágicas
 Úlcera de estrés
 Úlcus duodenal
 Desgarros de la mucosa gastroesofágica
 Trastornos de la coagulación
 Vasculitis

Escolar y preadolescente

Las causas anteriores en la edad preescolar
 Malformaciones vasculares
 Ectasia antral
 Ectopias de mucosa gástrica en esófago
 Desgarros de la mucosa gastroesofágica
 Trastornos de la coagulación
 Vasculitis

4. Etiología

Son múltiples las causas inflamatorias, por erosión acidopéptica, malformativas, tumorales o vasculares que puede originar una hemorragia digestiva en el niño. Su etiología es habitualmente benigna y varía en función de la edad, dato fundamental a tener en cuenta para la orientación diagnóstica en este proceso (Tablas I y II). Desde un punto de vista general, se puede afirmar que en aproximadamente un 10% de los

TABLA II. Evaluación diagnóstica. Anamnesis.

- Edad
- Tos o epistaxis
- Otros síntomas digestivos
- Aspecto de la sangre emitida
- Relación con las heces. Características de éstas
- Ingestión de fármacos gastrolesivos o cuerpos extraños
- Ingestión de fármacos, alimentos, aditivos y colorantes alimentarios
- Antecedentes de enfermedad digestiva o hepática, aguda o crónica
- Síntomas extradigestivos
- Antecedentes familiares

casos la hemorragia será secundaria a una enfermedad sistémica (trastornos hematológicos, septicemias, enfermos graves en UCIP, etc.). En el resto, habitualmente se comprueba la existencia de lesiones locales en el tubo digestivo, siendo más frecuentes las lesiones a nivel distal (10%-20% hemorragia digestiva alta, 30%-40% en intestino delgado, 50% en región colorrectal).

5. Valoración general del niño con hemorragia digestiva

La evaluación de un niño con sospecha de sangrado digestivo requiere una aproximación sistemática mediante una anamnesis y exploración clínica reglada que delimite: 1) Si se trata de un sangrado digestivo verdadero o por el contrario de una falsa hemorragia o de un sangrado extradigestivo, 2) El grado de repercusión hemodinámica secundario a la pérdida hemática, 3) El origen y la causa más probable del sangrado digestivo. El uso juicioso de técnicas complementarias, cuya indicación vendrá guiada por los datos de la anamnesis y exploración clínica, ayudará a delimitar en muchos casos la etiología de la hemorragia digestiva y el abordaje terapéutico más adecuado.

Falsas hemorragias

Entre las causas de falsa hemorragia se encuentran algunos alimentos como espinacas, remolacha, tinta de cefalópodos, morcilla, dulces como regaliz o

chocolate negro, diversos aditivos y colorantes alimentarios, refrescos y fármacos como el bismuto, rifampicina, ampicilina, carbón activado, hierro etc. Todos ellos pueden conferir una coloración rojiza u oscura a las heces o al vómito que pueden plantear dudas con una hemorragia digestiva verdadera. La colonización de las heces por *Serratia marcescens* puede originar una coloración rosada del pañal que puede inducir a confusión con sangre. En caso de duda es de utilidad determinar a través de pruebas de laboratorio la presencia de sangre verdadera en el contenido del vómito o las heces. Mención especial merece la presencia de sangre en el vómito o heces del recién nacido como consecuencia de la deglución de sangre materna a su paso por el canal del parto o a través de una fisura del pezón en el neonato amamantado. La prueba de Apt-Downey se basa en la propiedad de la hemoglobina fetal, mayoritaria en el recién nacido, de resistir, al contrario de lo que ocurre con la hemoglobina adulta, a la desnaturalización alcalina. Esta prueba nos permitirá diferenciar la sangre fetal de la sangre materna con facilidad y a la cabecera del paciente. El procedimiento consiste en enjuagar la sábana o pañal manchado de sangre o una deposición muy sanguinolenta con agua abundante para obtener una solución de hemoglobina con sobrenadante rosado bien diferenciado. Esta solución se centrifuga y se decanta el sobrenadante. A 5 partes del sobrenadante se le añade una parte de hidróxido sódico 0,25 N. En 1-2 minutos cambia el color; si el color nuevo es amarillo parduzco (hemoglobina desnaturalizada por el álcali) la sangre es de origen materno y por el contrario si la coloración permanece rosada la sangre procede del niño. Esta prueba no debe realizarse con sangre desnaturalizada (melena o sangre en poso de café) ya que la oxihemoglobina ha sido convertida a hematina y puede ser falsamente interpretada como hemoglobina adulta.

Sangrado de origen extradigestivo

Es una causa frecuente de falsas hemorragias digestivas, como ocurre en caso de sangre deglutida cuyo origen puede estar en la boca (aftas, amigdalitis, gingivitis, traumatismo dental o mucoso) o en la mucosa nasal (epistaxis). Se pueden manifestar como falsas hematemesis cuando la sangre deglutida es

vomitada o como melena cuando es expulsada por vía rectal. La exploración clínica cuidadosa buscando puntos sangrantes a nivel nasofaríngeo o de la mucosa oral generalmente aclarará el origen del sangrado. Una hematuria o la menstruación pueden dar lugar a confusión con hematoquecia.

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

La hemorragia digestiva alta se origina como consecuencia del sangrado a nivel esofagogastroduodenal. Entre las causas principales de HDA se encuentran las erosiones y/o úlceras de la mucosa y el sangrado secundario a varices esofagogástricas. Con menor frecuencia la etiología radica en un trastorno generalizado de la coagulación, en tumores o en malformaciones vasculares gastroduodenales. La HDA es menos frecuente que la HDB y suele presentarse de forma más aguda y con mayor compromiso hemodinámico, dado que las pérdidas suelen ser superiores. La manifestación clínica habitual es la hematemesis o la melena, aunque ocasionalmente un sangrado copioso asociado a un tránsito intestinal acelerado puede dar como manifestación la emisión de sangre roja por vía rectal y otras veces, la presentación es en forma de hemorragia oculta. La historia clínica cuidadosa, el examen físico completo y un limitado número de pruebas complementarias orientan acerca de la causa y su gravedad. El examen endoscópico y, en menor medida, las técnicas radiológicas e isotópicas completan la evaluación diagnóstica, y, en algunos casos, la terapéutica.

1. Evaluación y diagnóstico

1.1. Anamnesis

La anamnesis se centrará en aquellos datos que nos orienten hacia la existencia de antecedentes familiares de enfermedades hereditarias que cursen con sangrado digestivo o en antecedentes personales que delimiten la posible etiología del sangrado actual. En la Tabla II se indica los aspectos más importantes a tener en cuenta en la recogida de la información.

1.2. Exploración clínica

Se debe practicar una exploración completa del paciente, en la que se incluirá la búsqueda de signos

de inestabilidad hemodinámica consecuencia del sangrado digestivo o de datos sugestivos de enfermedad de base que justifique dicho sangrado

Valoración hemodinámica

La estimación del volumen de las pérdidas valorado por los datos aportados por la familia tiende a sobreestimar la gravedad de la hemorragia. Un buen indicador de la cuantía de la misma es la frecuencia y la calidad del pulso. El incremento ortostático de la frecuencia cardíaca es señal de hipovolemia y persistencia de la hemorragia. La hipotensión en el niño pequeño es de aparición tardía y suele indicar pérdida importante de volumen y mal pronóstico. La toma de presión en decúbito y en sedestación con hipotensión ortostática es un dato más útil y precoz. Una situación de pérdida de volumen importante se manifestará por depresión del sensorio (agitación, confusión), palidez, signos de hipoperfusión periférica con extremidades frías y relleno capilar lento. En la Tabla III se indica una clasificación de la gravedad de la hemorragia en función de la repercusión hemodinámica valorada por signos clínicos habituales.

Evaluación de signos sugestivos de la etiología del sangrado

- Aspecto general: Coloración de la piel, si es icterica o se acompaña de lesiones cutáneas (petequias, telangiectasias, púrpuras, pigmentaciones, eritema nodoso),
- Exploración nasofaríngea, buscando signos de sangrado procedentes de la nariz (rinitis, traumatismos) o de las amígdalas (hipertrofia, congestión amigdalal).
- Palpación y percusión abdominal tratando de buscar organomegalias, masas, distensión ó dolor a la palpación.
- Exploración perianal y ano-rectal, realizando no solo inspección, sino también tacto rectal cuidadoso, que nos ayudará a poner en evidencia sangre en recto que no hubiera sido expulsada.
- El examen de las heces nos puede ayudar a aclarar el origen o la zona de sangrado, de forma que ante un sangrado agudo, las características de las heces serían por lo general en forma de melena o hematoquecia. Si se evidencia sangre oculta en

**TABLA III. Valoración hemodinámica.
Grado de afectación.**
Grado I

- Pérdida sanguínea <15%
- PA normal
- Incremento del pulso 10-20%
- Relleno capilar conservado

Grado II

- Pérdida sanguínea 20-25%
- Taquicardia >150 ppm
- Taquipnea 35-40 rpm
- Relleno capilar prolongado
- Disminución de la PA
- Hipotensión ortostática
- Diuresis > 1 ml/kg/h

Grado III

- Pérdida sanguínea 30-35%
- Signos del grado II
- Diuresis < 1ml/kg/hora

Grado IV

- Pérdida sanguínea 40-50%
- Pulso no palpable
- Paciente comatoso

**TABLA IV. Pruebas de laboratorio útiles en la
evaluación de una HDA.**

- Hemograma completo
- Estudio de coagulación
- Función hepática (AST, ALT, FA, GGT)
- Gasometría e ionograma
- Glucosa, BUN, creatinina

previo. Se observa trombocitopenia en sangrados graves asociados a consumo de plaquetas o por hiperesplenismo secundario a hipertensión portal. Las enfermedades inflamatorias agudas producen a menudo trombocitosis. Un volumen corpuscular medio bajo indica hemorragia crónica o déficit de hierro. Las pruebas de coagulación alteradas sugieren hemofilia, CID, déficit de vitamina K o enfermedad hepática. La alteración de la bioquímica hepática indica disfunción hepatocelular o enfermedad de la vía biliar. La elevación del BUN sanguíneo con niveles normales de creatinina (aumento del cociente BUN/creatinina > 30) se produce por la depleción de la volemia y absorción de proteínas, indicando acumulación de sangre en intestino delgado. Un valor BUN/creatinina < 30 en el contexto de un sangrado por vía rectal (melena o hematoquecia) es más sugestivo de hemorragia digestiva baja.

las heces se pensará en esofagitis o enfermedad inflamatoria intestinal. Si la presencia de sangre es masiva irá a favor de un úlcus gastroduodenal o de varices esofágicas.

1.3. Pruebas complementarias

A) Pruebas de laboratorio

La hematemesis franca raramente requiere confirmación de la realidad del sangrado. En caso de duda debe confirmarse que se trata de un verdadero sangrado mediante pruebas específicas como la ortoluidina, el guayaco o la aglutinación de látex marcado con anticuerpos antihemoglobina A humana. Las pruebas de laboratorio útiles para la evaluación de una HDA se exponen en la Tabla IV. El hematocrito es valorable tras un periodo de unas 24 horas después del sangrado inicial, cuando se ha restaurado la volemia. Valores iniciales bajos pueden indicar sangrado

B) Aspirado gástrico

Es útil para confirmar el sangrado, definir la actividad y gravedad del mismo, prevenir la dilatación gástrica y evacuar la sangre y coágulos existentes, además de preparación para el examen endoscópico. La existencia de varices esofágicas no constituye una contraindicación para el sondaje nasogástrico. El retorno de un aspirado claro o bilioso descarta la existencia de un sangrado activo en esófago o estómago pero no descarta un sangrado transpilórico ya que entre un 15-20% del sangrado originado más allá del píloro no llega a estómago. Debe evitarse el aspirado vigoroso porque puede producir pequeñas erosiones en la mucosa gástrica. El mantenimiento de una sonda nasogástrica abierta sin aspiración permite monitorizar la actividad e intensidad del sangrado y prevenir la dila-

tación gástrica por la hemorragia. El lavado gástrico con suero salino frío carece de utilidad y está formalmente contraindicado por el riesgo de hipotermia, alteración de la hemostasia local y disminución de la oxigenación de la mucosa. Si fuese necesario realizar lavados para fines diagnósticos (preparación previa para endoscopia) se utilizará suero salino a temperatura ambiente.

C) Endoscopia digestiva alta

La forma más directa y con mayor rendimiento para localizar el punto de sangrado es la endoscopia. Se denomina endoscopia alta o esofagogastroduodenoscopia, ya que permite visualizar, con un equipo adecuado y en manos de un endoscopista con experiencia, hasta casi el inicio de las asas yeyunales. Esta indicada en niños con sangrado persistente o recurrente, cuando se sospecha la existencia de varices esofágicas y en hemorragia intensas, en la que el diagnóstico y la intervención terapéuticas precoces son esenciales. Lo ideal es realizarla en las primeras 12-24 horas del inicio del sangrado. El diagnóstico de certeza del origen de sangrado suele establecerse en el 90-95% de los casos. La exploración endoscópica nos puede proporcionar los siguientes hallazgos exploratorios:

- Signos directos:
 - Lesión que sangra activamente: Bien a chorro e intermitente como ocurre en la arteria sangrante o bien rezumante, como en el caso de las lesiones venosas.
 - Visualización de signos de hemostasia reciente: Coágulo sobre la lesión, indicativo de hemorragia reciente.
- Signos indirectos: Lesión que no es visualizada, pero existen datos para señalar la localización del punto sangrante: reflujo de sangre por el píloro o gran coágulo que ocupa el bulbo, indicando que la lesión asienta en el duodeno.
- Diagnóstico por exclusión: Se establece tal diagnóstico cuando después de explorar el tramo gastroduodenal no se encuentra lesión sangrante. Indica que la lesión se encuentra más allá de la zona estudiada.
- Diagnóstico no establecido: En aquellos casos en los que por exceso de sangre o por fallos del

TABLA V. Criterios de Forrest.

Forrest I a	Sangrado a chorro. Recidivan 80-87%
Forrest I b	Sangrado babeante. Recidivan 40%
Forrest II a,b,c	Vaso visible-coágulo-base negra. Recidivan 4-44%
Forrest III	Sin sangrado ni estigmas

instrumental no se estableció el origen del sangrado.

- Diagnóstico falso: Por errónea interpretación de la lesión sangrante, atribuyendo la hemorragia a una lesión que no es la responsable de la misma.

La endoscopia no solo permita localizar el punto de sangrado, sino que también posibilita, con arreglo a los criterios de Forrest, (Tabla V) establecer un pronóstico de recidiva.

D) Otras exploraciones

Radiología

- Radiografía simple de abdomen: tiene un papel limitado en el estudio de la hemorragia digestiva, aunque puede ser útil en caso de ingesta de cuerpo extraño o sospecha de perforación u obstrucción intestinal.
- Tránsito digestivo superior: no está indicado en las hemorragias agudas porque tiene baja sensibilidad y dificulta la realización e interpretación de las pruebas diagnósticas. Su uso se limita al estudio de sangrado crónico. Puede ser de utilidad en el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal y de los tumores.
- Ecografía: tiene un papel muy limitado en la evaluación inicial del paciente sangrante. La ecografía doppler es de utilidad cuando existe enfermedad hepática, hipertensión portal o grandes malformaciones vasculares.
- TAC y RMN: están reservadas habitualmente para los casos de sospecha de malformaciones vasculares y masas tumorales o inflamatorias.

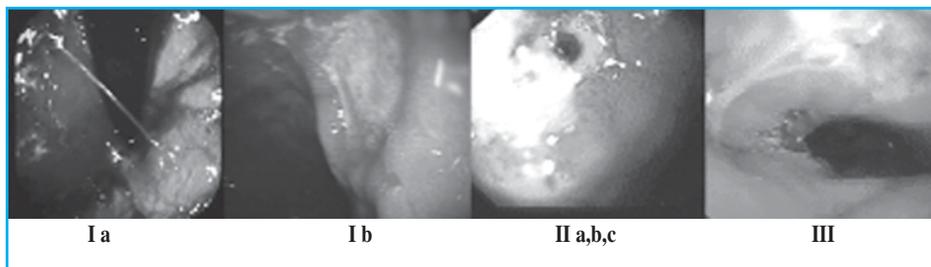


FIGURA 1. Imágenes que ilustran los criterios de Forrest.

Métodos isotópicos

Son técnicas no invasivas especialmente útiles en sangrados subagudos o intermitentes.

- Escintigrafía con tecnecio 99 que detecta mucosa gástrica ectópica. Es útil en el estudio de hemorragia digestiva baja por divertículo de Meckel. Su utilidad en caso de hemorragia digestiva alta se limita a las duplicaciones gástricas.
- Escintigrafía con eritrocitos marcados con Tecnecio 99: Permite localizar sangrados intermitentes siempre que el volumen sea superior a 0.1ml/minuto y sirve de orientación para la endoscopia y la angiografía

Arteriografía

Puede ser de utilidad en caso de sangrado copioso sin localización endoscópica precisa, identifica el punto sangrante cuando el volumen de pérdida es superior a 0,5 ml/minuto. Es particularmente útil en la evaluación de las malformaciones vasculares, hipertensión portal con varices sangrantes y hemorragia de la vía biliar (hemobilia).

Laparoscopia y laparotomía exploradora

Raramente están indicadas en una hemorragia digestiva alta. Su única indicación sería en los casos de sangrado masivo y en los casos de perforación en donde estaría absolutamente contraindicada la exploración endoscópica.

2. Manejo terapéutico del paciente con hemorragia digestiva alta

El manejo va a depender de la situación clínica, de la cuantía de la hemorragia y de las posibilidades

terapéuticas que existan en función de la sospecha etiológica. Los objetivos fundamentales son: 1) Mantenimiento/recuperación de la estabilidad hemodinámica, 2) Tratamiento médico de los factores patogénicos que puedan actuar perpetuando el sangrado, 3) En caso de fracaso del tratamiento médico, tratamiento intervencionista que asegure una hemostasia definitiva.

2.1. Estabilización hemodinámica

En aquellos casos en los que tras la valoración inicial se constata inestabilidad hemodinámica o shock será preciso el tratamiento inicial en una unidad de cuidados intensivos. No obstante, en muchas ocasiones, y hasta el traslado del enfermo a dicha unidad, las primeras actuaciones a realizar en el servicio de urgencias son:

- Mantenimiento de una adecuada oxigenación: oxígeno en mascarilla o gafas nasales.
- Canalización de dos vías venosas o una vía central.
- Extracción sanguínea para pruebas de laboratorio y pruebas cruzadas.
- Expansión rápida de la volemia, inicialmente con líquidos isotónicos hasta disponer de hemoderivados.
- Corrección de los trastornos electrolíticos y metabólicos.

2.2. Tratamiento farmacológico

En la actualidad los grupos farmacológicos que se utilizan en el tratamiento de la hemorragia digestiva alta son:

Supresores de la secreción ácida

La hemorragia secundaria a lesión mucosa se produce cuando la solución de continuidad alcanza una

estructura vascular. Existen evidencias que indican que el ácido gástrico y la pepsina alteran el mecanismo normal de formación del coágulo en la lesión sangrante y aceleran el proceso de fibrinólisis. A un valor de pH gástrico de 6 se prolonga el tiempo de formación del agregado plaquetario y del coágulo de fibrina, mientras que a un $\text{pH} \leq 5$ estos procesos hemostáticos están completamente abolidos. El empleo de fármacos anti-secretores se basa en su capacidad de aumentar el pH intragástrico (de forma ideal, a un valor superior a 6 de forma sostenida) para optimizar los mecanismos hemostáticos sobre la lesión. Así pues, la utilización de fármacos que aumentan el pH gástrico tiene su fundamento en que indirectamente mejoran los mecanismos hemostáticos locales. Para los distintos fármacos que inhiben la secreción ácida, inhibidores de receptores H_2 , inhibidores de la bomba de protones o antiácidos de acción local, se remite al lector a otro capítulo de este Libro, donde son especificados.

Reductores del flujo esplácnico

Tienen su fundamento en su capacidad para inducir vasoconstricción del territorio esplácnico lo que origina una menor presión venosa a dicho nivel y por tanto un efecto favorable para reducir el sangrado. Su máxima utilidad es en el tratamiento de la hemorragia secundaria a las varices esofagogástricas de la hipertensión portal, aunque también pueden ser efectivas en otros sangrados de origen no arterial (esofagitis, gastritis, duodenitis). Habitualmente los sangrados arteriales por úlcera o malformación vascular no responden al tratamiento con reductores del flujo esplácnico. Más adelante se indican los distintos fármacos utilizados en la actualidad así como su modo de empleo.

Citoprotectores

Tienen un papel secundario en el manejo farmacológico de la hemorragia digestiva aguda. En este grupo se incluyen el sucralfato y el misoprostol. El primero es una sal de sulfato de aluminio y sacarosa que tapiza las superficies mucosas dañadas y es quelante de la pepsina y sales biliares. El misoprostol es un análogo de las prostaglandinas con efecto citoprotector que se utiliza sobre todo como profilaxis en pacientes que reciben antiinflamatorios no esteroideos.

2.3. Tratamiento intervencionista

Endoscopia terapéutica

La endoscopia permite la aplicación de diversos métodos como ligadura o esclerosis de varices, coagulación térmica o eléctrica y fotocoagulación por láser. Está indicada en sangrados que no responden a la terapéutica médica convencional. Las complicaciones más frecuentes son necrosis, perforación y estenosis.

Taponamiento con balón

Es una de las terapias iniciales de las varices sangrantes. Se basa en el uso de sondas con balones esofágicos y gástricos que realizan una presión directa en la variz sangrante y disminuyen el flujo a través de las colaterales portosistémicas. Existen dos tipos básicos de sondas: las que poseen sólo un gran balón gástrico (Linton-Nachlas) y las que poseen tanto balón gástrico como esofágico (Sengstaken-Blakemore). Se trata de una técnica efectiva en el control de la hemorragia, pero constituye una medida temporal (el balón esofágico debe retirarse a las 12-24 horas) y con una importante tasa de resangrado cuando se retira. Debe plantearse el tratamiento endoscópico si persiste el sangrado.

Cirugía

El niño con sangrado digestivo alto raramente requiere cirugía. Debe considerarse la indicación quirúrgica en sangrado grave que precisa transfusiones sanguíneas repetidas. Las indicaciones fundamentales son: úlcera duodenal con sangrado arterial, varices sangrantes intratables, perforación y duplicaciones.

3. Manejo específico en función de la situación clínica y etiología

Las dos causas principales de sangrado digestivo alto son las lesiones de la mucosa y las derivadas de la hipertensión portal (varices esofágicas, ectasia antral). Revisaremos el tratamiento específico de cada una de estas entidades.

3.1. Hemorragias de origen no varicoso

El tratamiento médico, en muchas ocasiones no va a ser necesario o en todo caso, conservador y limitado en el tiempo ya que el 70% de las hemorragias

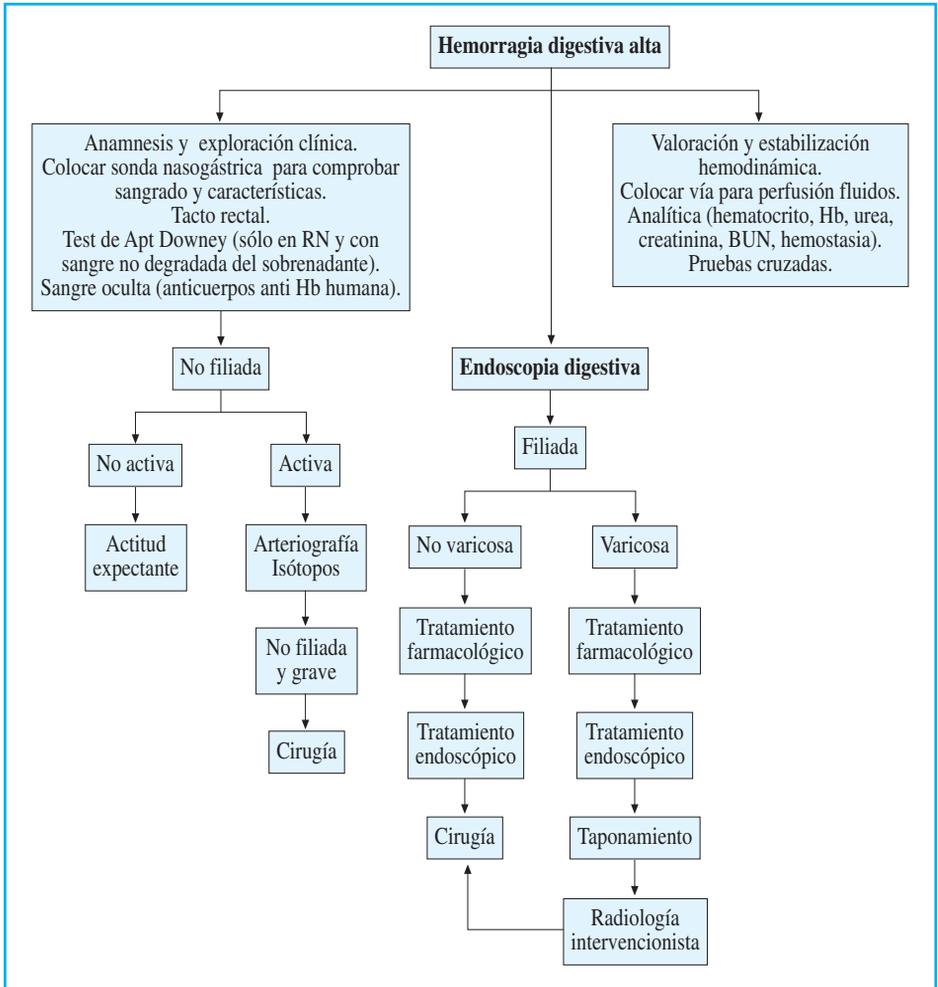


FIGURA 2. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la hemorragia digestiva alta.

secundarias a lesión de la mucosa gastroduodenal se solucionan espontáneamente, elevándose esta cifra al 85% con tratamiento médico. El 15% restante es tributario de tratamientos endoscópicos. Si se demuestra que existe infección por *H. pylori* estará indicada su erradicación para evitar recurrencias, sin embargo, no es necesaria la erradicación aguda en pacientes con HD grave.

a) Hemorragia leve

Mínimo sangrado alto, con nula repercusión hemodinámica. Éste podría ser el caso de niños que en el curso de un episodio de emesis presentan una pequeña hematemesis de sangre roja o en poso de café. Suelen corresponder a pequeñas laceraciones de la mucosa gastroesofágica. La actitud del pediatra consiste en colocar una sonda nasogástrica, comprobar

que no existe sangrado activo, atender a la causa desencadenante, probar tolerancia oral unas horas y, si cede el sangrado, realizar un seguimiento durante 48 h más. En esta circunstancia, no sería necesario administrar fármacos que eleven el pH gástrico. Está indicada la administración de protectores de mucosa como el sucralfato.

b) Hemorragia moderada

Es la hemorragia activa que se ha comprobado a través de sonda nasogástrica y que presenta signos de leve-moderada afectación hemodinámica. El manejo del paciente con este tipo de hemorragia consiste en la estabilización hemodinámica y en la administración por vía IV de fármacos antisecretores. Una vez estabilizado hemodinámicamente, debe procederse a realizar endoscopia alta. El tratamiento endoscópico es de elección en toda úlcera gastroduodenal que presente hemorragia en los grados I y II de Forrest, cuando se aprecie un vaso visible no sangrante, o coágulo que no se desprende con el lavado. Asimismo, son indicaciones opcionales del tratamiento endoscópico la úlcera esofágica, la esofagitis y las malformaciones vasculares (vaso aberrante o enfermedad de Dieulafoy y las angiodisplasias).

Modalidades de la endoscopia terapéutica

- Tópicas: tejidos en textura gomosa, factores de coagulación, taponamiento ferro-magnético y colágeno.
- Mecánicas: hemoclips y balones.
- De inyección: la hemostasia se consigue mediante el efecto vasoconstrictor de los fármacos y compresión del vaso por edema local secundario. Las sustancias que se utilizan son: etanol 98%, polidocanol, adrenalina, morruato sódico, trombina y solución glucosada hipertónica.
- Térmicas: electrocoagulación mono y bipolar, sondas térmicas, y métodos sin contacto Argón (Gas y Láser) y ND:YAG (Neodinium: Yttrium Aluminium Garnet). Este último ha demostrado ser más eficaz que el Láser Argón, ya que un 10% de su energía calórica llega a 4 mm de profundidad. La mayoría de los autores, sostienen que el tratamiento de elección

sería la inyección de adrenalina y polidocanol aunque no se ha demostrado diferencias de eficacia con la electrocoagulación bipolar y sonda térmica.

Otras técnicas

- Angioterapia: la arteriografía como método terapéutico se convierte en un procedimiento importante para el manejo del paciente con HD cuando el tratamiento médico y endoscópico resulta ineficaz. La realización de una arteriografía de urgencia en el caso de una hemorragia severa, cuando han fallado el resto de las medidas terapéuticas, puede tener dos variantes: el tratamiento a través de catéter de una lesión identificada previamente o bien el diagnóstico y tratamiento de una lesión no identificada previamente. A través del catéter, podemos realizar el tratamiento, bien mediante la infusión de vasopresina intraarterial o bien mediante embolización.
- Tratamiento quirúrgico: el tratamiento quirúrgico está indicado para aquellos pacientes cuya hemorragia no se controla con métodos endoscópicos o arteriográficos o existe una hemorragia masiva que no puede ser controlada con medidas médicas.

c) Hemorragia severa (shock)

Esta situación, por fortuna, muy poco frecuente en la infancia obliga al ingreso del paciente en UCI. Una vez recuperado del shock, proceder como en el caso de la hemorragia moderada. En el 10-20% de los casos de las hemorragias graves, la endoscopia terapéutica no logra la hemostasia permanente, siendo la causa más frecuente de fracaso terapéutico el acceso inadecuado a la lesión. Posteriormente será necesaria una estrecha vigilancia del paciente por si hubiera recidiva del sangrado.

3.2. Hemorragia de origen varicoso

Las hemorragias por varices esofágicas son, al igual que las hemorragias graves de otro origen, poco frecuentes en la edad pediátrica, aunque potencialmente muy peligrosas y pueden comprometer seriamente al niño. El tratamiento de la hemorragia vari-

cosa engloba tres aspectos: prevención primaria del primer sangrado en un niño con varices esofágicas conocidas, tratamiento del episodio de sangrado agudo, y la profilaxis secundaria de la recidiva una vez controlado el sangrado agudo.

Prevención del primer episodio de sangrado

Debe realizarse ante un paciente que es diagnosticado por primera vez de varices esofágicas. Se utilizan fármacos que disminuyen la circulación del territorio esplácnico. El fármaco más utilizado es el propranolol, cuya dosis estimada está en 1-2 mg/kg/día, en 2-4 administraciones. En niños su eficacia ha sido recientemente cuestionada. Se puede valorar su administración individualizada teniendo en cuenta que se trata de un tratamiento de duración indefinida y que los pacientes con él tienen disminuidos los mecanismos de compensación (p.e. aumento de frecuencia cardiaca) ante una hipovolemia.

Tratamiento del episodio agudo

Las hemorragias secundarias a varices sangrantes constituyen el cuadro más dramático de las HDA dado que suelen ser profusas y con frecuencia difíciles de controlar. La estabilización hemodinámica del paciente en una unidad de cuidados intensivos es fundamental para asegurar el éxito del tratamiento.

– El tratamiento farmacológico se basa en la administración de vasoconstrictores esplácnicos. Los fármacos utilizados en la actualidad son: vasopresina, somatostatina, octeótrido, y nitroglicerina. El octeótrido, análogo a la somatostatina, se prefiere a ésta como droga de elección en esta patología. Se administra vía IV iniciándose con una dosis de 1 µg/kg en “bolus”, seguido de una infusión de 1 g/kg/hora, incrementándose la dosis cada 8 horas si no hay reducción del sangrado, hasta 4-5 g/kg/hora en infusión continua. Si no hay sangrado en las siguientes 24 horas, la dosis puede ser disminuida a la mitad cada 12 horas. Los efectos secundarios incluyen náuseas, dolor abdominal, diarrea, bradicardia e hiperglicemia y suelen resolverse espontáneamente. La dosis máxima es de 50 µg/hora. La vasopresina, se administraría IV, en bolus de 0,3 U/kg, durante 20 minutos, y posteriormente a 0,3 U/kg/h en infusión con-

tinua. Su aplicación clínica en el niño es limitada, debido a sus frecuentes e importantes efectos secundarios. La nitroglicerina, se administra vía IV. Se inicia con una perfusión continua de 0,25-0,5 µg/kg/min., con incrementos posteriores de 0,5 µg/kg/min. cada cinco minutos, hasta una dosis máxima de 1-2 µg/kg/min. procurando mantener una presión sistólica superior a 90 mm Hg.

- El tratamiento endoscópico se basa en: 1) Inyección de sustancias esclerosantes como etanolamina, polidocanol y cianocrilato (indicado sobre todo en varices gástricas), 2) Aplicación de bandas elásticas en la base de la variz yugulándola. Esta técnica es la de mayor uso en la actualidad, preferida a la esclerosis por su menor número de complicaciones.
- En la hemorragia difícilmente controlable por otros medios, la utilización, siempre en manos expertas, de la sonda de Sengstaken-Blakemore podrá contribuir al cese temporal de la hemorragia.

Profilaxis de la recidiva

Mediante fármacos (propranolol) y mediante técnicas como la derivación portosistémica percutánea intrahepática (TIPS) y la embolización transhepática percutánea de la vena coronaria gástrica. En el caso de fracaso de estos tratamientos y como última solución, se recurrirá al trasplante hepático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abi-Hanna D, Williams SJ, Gillespie PA, Bourke MJ. Endoscopic band ligation for nonvariceal non-ulcer gastrointestinal haemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 510-4.
2. Adams EC, Laytnan KM. Inmunocemical confirmación of gastrointestinal bleeding. *Ann Clin Lab Sci*. 1974; 4.
3. Aljebreen AM, Fallone CA, Barkun AN. Nasogastric aspirate predicts high risk endoscopic lesion in patients with acute upper-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 172-8.
4. Argüelles M, Quero A, Argüelles A. Hemorragia digestiva alta. En: Argüelles Martín F, editor. Urgencias gastrointestinales en el niño. Barcelona: Prous Science; 2000. p. 73-76.
5. Chak AG, Cooper GS, Lloyd LE, Kolz CS, Barnhart BA, Wong RCK. Effectiveness of endoscopy in patients

- admitted to the intensive care unit with upper GI haemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2000; 53: 6-13.
6. Chung IK, Ham JS, Kim HS. Comparison of the haemostatic efficacy of the endoscopic hemoclip method with hypertonic saline-epinephrine injection and a combination of the two for the management of bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 13-8.
 7. Eroglu Y, Emeric KM, Withington PF, Alonso EM. Octreotide therapy for control of acute gastrointestinal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 41-7.
 8. Faubion W A, Perrault J. Gastrointestinal bleeding. En: Walker, Durie, Hamilton, Walker-Smith, Watkins (eds.). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 3rd Ed. Ontario: Mosby; 2000. p. 164-178.
 9. Feu F, Brullet E, Calvet J, Fernández-Llamazares et al. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la hemorragia digestiva alta aguda no varicosa. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 70-85.
 10. Gilger MA. Gastroenterologic endoscopy in children: Past, present and future. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 429-34.
 11. Heikenen JB, Polh JF, Werlin SL, Bucuvalas JC. Octreotide in pediatric haemorrhage. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 600-9.
 12. Lacroix J, Nadeau D, Laberge S et al. Frequency of upper gastrointestinal bleeding in paediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1992; 20: 35-42.
 13. Lin HJ, Lee FY, Kang WM, Tsai YT, Lee SD, Lee CH. Heat probe thermocoagulation and pure alcohol injection in massive peptic ulcer haemorrhage: a prospective, randomised controlled trial. *Gut* 1990; 31: 753-7.
 14. Loh DL, Munro FD. The role of laparoscopy in the management bleeding. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 266-267.
 15. López-Herce C, Calvo R, Lorente A, Jaimovich J, Baltoado A, editors. *Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos*, 1ª edición. Madrid, Editorial Pubmed, 2001; 2: 1-10.
 16. McKiernan PJ. Treatment of variceal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2001; 11: 789-812.
 17. Meadows N. Hemorragia gastrointestinal. En: Walker-Smith JA, Hamilton JR, Walker WA, editors. *Gastroenterología Pediátrica Práctica*, 2ª ed. Madrid: Ergon; 1996. p. 49-55.
 18. Mougenot JF, Duche M. Hemorragies digestives. En: Navarro J, Schmitz J, editors. *Gastroenterologie Pédiatrique*. París: Flammarion Medicine-Sciences; 2000. p. 612-28.
 19. Peters JM. Management of gastrointestinal bleeding in children. *Gastroenterol* 2002; 5: 339-413.
 20. Pennazio M. Small-bowel endoscopy. *Endoscopy*. 2004; 36: 32-41.
 21. Quero A, Argüelles M, Ramírez G, Herrerías E. Hemorragia digestiva baja. En: Argüelles Martín F, editor. *Urgencias gastrointestinales en el niño*. Barcelona: Prous Science; 2000. p. 87-97.
 22. Shshidhar H, Langhans N, Grand Richard J. Propamolol in prevention of portal hypertensive haemorrhage in children : A pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 12-17.
 23. Sifakas C, Fox VL, Nurko S. Use of octreotide for treatment of severe gastrointestinal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 356-9.
 24. Squires R, Coletti RB. Indications for pediatric gastrointestinal endoscopy: A medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 107-10.
 25. Teach SJ, Fisher GR. Rectal Bleeding in the pediatric emergence department. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 1252-8.
 26. Wong RM, Ota S, Katoh A, Yamanchi A, Arai K, Yaneiko K, et al. Endoscopic ligation for non-variceal esophageal upper gastrointestinal haemorrhage. *Endoscopy* 1998; 30: 774-7.
 27. Vingiani AM, et al. Endoclips versus heater probe in preventing early recurrent bleeding from peptic ulcer: a prospective and randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 147-51.
 28. Yuuan L, Weihong S, Yugiang N, Huisheng W, Qingzhu D. Efect of intragastric pH in control of peptic ulcer bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 148-54.

Hemorragia digestiva baja

José Manuel Ramos Espada¹, Alfonso Rodríguez Herrera², Gustavo Silva García³

¹Complejo Hospitalario Universitario Xeral-Ciés. Vigo. ²Instituto Hispalense de Pediatría. Sevilla. ³Hospital de Valme. Sevilla.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia digestiva baja en el niño, con presencia de sangre en las heces, aún siendo pequeña, provoca una alarma generalmente en los familiares y a veces en el personal sanitario que atiende al niño, aunque en la mayoría de las veces no tiene consecuencias graves. Suelen referir cantidades de sangre pequeñas desde negruzcas hasta las más frecuentes rojas o rojizas.

Es uno de los motivos más frecuente que ocasionan consultas en los servicios de urgencias pediátricos hospitalarios. Los mecanismos de compensación en el niño, sobre todo en el lactante y preescolar, son menos eficaces que en el niño mayor y el adulto, lo que hace al paciente pediátrico en estas edades, más vulnerable ante una hemorragia digestiva importante

La evaluación rápida del paciente, con una exploración clínica adecuada, nos pondrá de manifiesto que en la mayoría de los casos, no se necesitará tratamiento urgente, pudiendo definir en el transcurso del estudio, con las pruebas pertinentes, el diagnóstico y el posterior tratamiento adecuado a la entidad clínica responsable.

Las diversas entidades clínicas que provocan la hemorragia digestiva baja, han sido mejor diagnosticadas a lo largo de los últimos años, con el empleo de endoscopia, técnicas de radioimagen, cápsula endoscópica, sonda de doble balón etc., contribuyendo a una importante disminución de los casos que quedan sin diagnóstico.

DEFINICIÓN

Por hemorragia digestiva baja (HDB), se entiende toda pérdida valorable de sangre por lesiones que afectan al tubo digestivo más allá del ángulo de Treitz.

Tomada esta referencia anatómica, clínicamente la hemorragia se presentará en forma de melena, hematoquecia, rectorragia y sangre oculta en heces, que cursará con pérdidas mayores o menores de sangre, cuyas características pueden variar dependiendo del lugar de origen, de la rapidez de aparición o del volumen de la misma.

- **Melena:** Depositiones de sangre expulsada por el recto negruzca, untuosas, alquitranada y malolientes mezcladas con material fecal, que suelen provenir de tramos altos del tubo digestivo, siendo más negra cuanto más tiempo permanezca en el mismo.
- **Hematoquecia:** Depositiones de sangre rutilante, roja, fresca y brillante que puede preceder a la defecación, ir mezclada con ella o ser independiente de aquélla. En general su origen obedece a lesiones localizadas por debajo del ángulo de Treitz, aunque a veces proviene de sangrados altos abundantes que provocarían aceleración del tránsito intestinal y por tanto mínimo contacto con los fermentos digestivos, apareciendo por el recto como sangre no modificada.
- **Rectorragia:** Emisión de sangre por vía rectal, cualquiera que sea su origen digestivo.
- **Sangre oculta:** La sospecha de pequeñas pérdidas de sangre en el material fecal por el recto, que no son objetivables macroscópicamente, podremos diagnosticarlas mediante la positividad de los test de laboratorio (Guayaco) o análisis microscópicos de las heces. Puede provenir de cualquier parte del aparato digestivo.
- **Hemorragia de origen oscuro:** Es la hemorragia de origen desconocido que persiste o recurre,

después de realizada endoscopia alta y baja. Puede presentarse como hemorragia oscura, manifestándose entonces con anemia ferropénica y/o pruebas positivas para sangre en heces y como hemorragia de origen desconocido pero visible.

- **Falsa hemorragia:** tinción de heces de color rojo que simula la emisión de sangre. El colorante natural E-120, ácido carmínico puede conferir un aspecto al material fecal que lo haga difícil de distinguir de la sangre. Esta incluido en la lista de aditivos de la unión europea, con la calificación de Ingesta Diaria Admitida (IDA). Se emplea en conservas vegetales, mermeladas, helados, productos cárnicos, lácteos, como el yogur y el queso fresco, y bebidas, tanto alcohólicas como no alcohólicas. Las heces así teñidas suelen adquirir un aspecto mas rosado con la exposición al aire, en lugar de más oscuro como ocurre con la sangre.

EPIDEMIOLOGÍA

La hemorragia digestiva baja es más frecuente que la procedente del aparato digestivo superior, lo que ocasiona la realización de un número importante de colonoscopias superiores a las que realizamos por otras causas, según nuestra experiencia, comparada así mismo por otros gastroenterólogos pediátricos del país.

La incidencia dentro de la Pediatría extrahospitalaria es menos conocida que en el adulto, sin embargo Teach y Fischer afirman que un 0,3% de las visitas que se realizan a las consultas de urgencias extrahospitalaria en EE.UU. en un periodo de diez meses, fueron debidas a sangrados por vía rectal. En las unidades de cuidados intensivos pediátricos y debido a la idiosincrasia del los pacientes ingresados en estas unidades, el riesgo de lesiones de la mucosa gastrointestinal es más elevado, entre el 6 y 20% de los mismos.

Tanto la frecuencia como el número de causas de la hemorragia digestiva baja, van a estar condicionadas en gran medida por la edad de presentación que tenga el paciente pediátrico, lo que facilitará el estudio etiológico. Una gran mayoría de autores están de acuerdo en dividir en cuatro apartados los grupos de edades de presentación: periodo de recién nacido

o neonatal, periodo de lactante que se extiende generalmente hasta los 12-18 meses, periodo de edad preescolar hasta los 6 ó 7 años y periodo escolaradolescente, con lo que podremos realizar un enfoque diagnóstico más racional y sobre todo seleccionar de una manera más adecuada los métodos diagnósticos disponibles actualmente.

ANAMNESIS

En la obligada entrevista que hemos de tener con los padres, a los que preguntaremos especialmente por los antecedentes de poliposis colónicas familiares, enfermedades hemorrágicas, úlceras gastroduodenales, hepatopatías, etc., en los niños indagar acerca de la posible presencia de patologías que afecten al árbol bronquial y/o al área otorrinolaringológica, que afectan con gran frecuencia a los niños en el periodo de lactantes y en edad preescolar, que con frecuencia ocasionan síndromes febriles, epíxtasis y posteriormente hemorragia gastrointestinal.

Valorar los episodios de rectorragia, y la recurrencia de los mismos, relacionándolos con la edad y las características de las heces, descartando siempre la ingestión de ciertos alimentos o medicamentos que puedan alterar el color de las heces, que serían rojizas ante la ingestión de algunos dulces, ponches de frutas, remolacha, algunos laxantes y rifampicina, o de color más negruzco tras la ingestión de alimentos como regaliz, espinacas, morcilla o medicamentos como el carbón activado, hierro, colorante alimentario E-120, etc. Utilizaremos preferentemente, para detectar sangre oculta en las heces, las técnicas que detectan exclusivamente hemoglobina de origen humano.

Investigar si es la primera vez que tuvo la rectorragia y si esta se asocia a síntomas como vómitos, dolor abdominal, fiebre, tenesmo (enfermedad inflamatoria), dolor al defecar (fisura rectal), o se asocia a hallazgos dermatológicos con presencia de petequias, púrpuras, angiomas, manchas o pigmentaciones en la piel, etc., al objeto de tratar de aclarar el origen, la cantidad y la duración del sangrado, o por el contrario si ya tuvo episodios previos, tratando de relacionarlos con la edad de presentación y con las características de las heces, valorando la recurrencia de los episodios.

Es importante preguntar por el tipo de hemorragia, tratando de aclarar el origen, la magnitud y la duración del sangrado, que con frecuencia es difícil de objetivar tanto por el paciente o sus familiares, que ante un pequeño sangrado en general lo magnificará, como por el médico.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Se debe practicar una exploración física completa en la que se incluirá la búsqueda de signos que puedan aparecer como consecuencia de la hemorragia digestiva baja.

- Valoración del estado general, del estado hemodinámico vigilando la frecuencia cardiaca, presión arterial y perfusión capilar, del color de la piel, que si es pálida y coincidente con signos de anemia nos indicará que la pérdida de sangre puede haber sido importante, así como de la posible ictericia y pigmentaciones. Exploración nasofaríngea buscando signos de sangrado procedentes de la nariz (rinitis, traumatismos), o de las amígdalas (hipertrofia, congestión amigdalal).
- Con la palpación y percusión abdominal descartaremos la presencia de organomegalias, masas, distensión y dolor a la palpación en los diferentes órganos. Es obligada la exploración de la zona perianal y ano rectal, no solo con la inspección visual, sino también con cuidadosos tactos que nos ayuden a descubrir posibles fisuras, fístulas, induraciones o pólipos, no olvidando la posible aparición de hemorragia vaginal en las niñas. Es recomendable practicar la exploración del area genital en presencia de al menos otro miembro del personal.
- Es importante realizar el examen de las heces que nos puede dar la pista acerca del origen o de la zona de sangrado. Ante la presencia de un sangrado agudo, se presentarán en forma de melena o hematoquecia, si sospechamos sangre oculta pensaremos que pueda proceder de esófago o de una posible enfermedad inflamatoria intestinal.

ETIOLOGÍA

El elevado número de causas que pueden producir hemorragia digestiva baja y su relativa frecuencia, van a estar condicionadas por la edad de presentación del paciente

Periodo de recién nacido o neonatal (Tabla I)

Una de las causas más frecuente en este periodo es la **enfermedad hemorrágica del recién nacido**, que observamos en niños sanos entre el segundo y cuarto día de vida, en su forma primitiva se presenta clínicamente con extravasaciones de sangre por vía nasal, digestiva o umbilical etc., debida a déficits temporales de factores dependientes de vitamina K, que remite fácilmente con el tratamiento parenteral de dicha vitamina. En su forma secundaria se presenta en neonatos pretérmino, de bajo peso, con sufrimiento fetal durante el parto, presentando clínicamente un cuadro semejante al de la coagulación intravascular diseminada. También es frecuente la **deglución de sangre materna** procedente del canal del parto o de fisuras de los pezones de la madre, ambas cosas producen no solo vómitos de sangre digerida, sino más frecuentemente melenas. El diagnóstico diferencial de de esta hemorragia lo facilitará el test de Apt-Downey

La **enterocolitis necrotizante** afecta sobre todo a niños prematuros que han sufrido estrés perinatal presentando un cuadro clínico característico con distensión abdominal, vómitos biliosos, sangre en heces y mal estado general, síntomas y hallazgos exploratorios que suelen preceder a los signos de aire en la pared intestinal y a veces a la perforación.

Hay una serie de cuadros quirúrgicos que se presentan en este periodo, siendo los más importantes los **vólvulos de intestino** delgado por malrotación intestinal, las **duplicaciones entéricas** y las **úlceras agudas pépticas de estrés**. El **vólvulo** va a cursar con vómitos biliosos, distensión abdominal y melenas en general, lo que hace sospechar un cuadro de obstrucción intestinal alta con la posibilidad de complicaciones como obstrucción vascular del intestino delgado. En las duplicaciones entéricas son características, sobre todo en los recién nacidos, los cuadros de melenas. Los cuadros de **úlceras por estrés** se producen fundamentalmente en niños que tienen graves infecciones, hipoglucemias, deshidrataciones, traumatismo de parto etc., que ingresan en las Unidades UCI neonatales, se localizan en duodeno y más esporádicamente en estómago cursando con hematemesis o melenas. Raramente pueden aparecer cuadros con melenas cuya etiología correspondería a malformaciones vasculares.

TABLA I. Entidades que cursan con hemorragia digestiva baja en orden de frecuencia.

Recién nacidos		Lactantes	
<i>Más frecuente</i>	<i>Menos frecuente</i>	<i>Más frecuente</i>	<i>Menos frecuente</i>
- Sangre materna deglutida	- Gastritis hemorrágica	- Fisura anal	- Divertículo Meckel
- E. hemorrágica del recién nacido	- Diarrea infecciosa	- Intolerancia a PLV	- Hiperplasia folicular linfoide
- Enterocolitis necrotizante	- Malform. vasculares	- Invaginación intestinal	- Duplicación intestinal
- Úlcera de estrés		- Sangre materna deglutida	- Lesiones vasculares
- Colitis por IPLV		- Diarreas infecciosas	- Enf. Hirschsprung
- Vólvulo intestinal			
Preescolares		Escolares	
<i>Más frecuente</i>	<i>Menos frecuente</i>	<i>Más frecuente</i>	<i>Menos frecuente</i>
- Fisura anal	- E.I.I. (< 4 años)	- Esofagitis, gastritis, úlcus	- Varices esofágicas
- Colitis infecciosa	- Angiodisplasias	- Diarrea/colitis infecciosa	- Úlceras medicamento
- Pólipo juvenil	- Hiperplasia folicular linfoide	- E.I.I.	- Fisuras anales
- Invaginación intestinal	- Hemorroides	- Pólipos	- MalloryWeiss
- Púrpura de S-Henoch	- Abuso sexual		
- Divertículo de Meckel	- Traum. varices recto		
- E.I.I. (> 45 años)	- Dermatitis estaf. perianal		

Por último describimos los cuadros clínicos que cursan con **colitis inducida por proteínas de leche de vaca** que van a cursar con la presencia de vómitos, moco y sangre entremezclada en las heces, debiendo solicitar coprocultivos que descarten la presencia de gérmenes patógenos infecciosos comunes, antes de indicar una fórmula hidrolizada, que solucionará la sintomatología en pocos días.

Periodo de lactante (Tabla I)

Los cuadros más frecuente en esta edad que causan hemorragia digestiva baja, son en primer lugar la presencia de fisuras anales que en la mayoría de los casos las favorecen el estreñimiento, cursan con dolor rectal, a veces rectorragia entremezclada, ocasionando a la larga un círculo vicioso consistente en que a mayor estreñimiento, mayor dolor rectal con la consiguiente inhibición del reflejo para defecar.

La segunda causa por frecuencia es la **alergia las proteínas de la leche de vaca y/o soja** (sea o no IgE mediada), provocan enterocolitis que pueden cursar con diarrea con sangre (hematoquecia), vómitos, dolor

abdominal y retraso pondoestatural, evidenciando al practicar colonoscopias una mucosa colónica friable y eritematosa.

Otro cuadro importante es la presencia de una **invaginación intestinal**, que deberemos sospechar en un lactante sano con dolores cólicos abdominales bruscos, sudoración, inquietud, palidez, irritabilidad, masa palpable en hemiabdomen derecho con heces con aspecto de jalea de grosella, que a veces salen espontáneamente o tras la realización del tacto rectal. En la actualidad es de gran ayuda la ecografía abdominal para verificar el diagnóstico.

Menos importantes son cuadros como la **deglución de sangre materna** por los pezones fisurados de la madre, las diarreas de tipo infeccioso que cursan con fiebre, vómitos y rectorragia sobre todo en aquellos lactantes infectados por gérmenes como *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* etc.

Las causas menos frecuentes vienen determinadas por cuadros como **Divertículo de Meckel**, que provoca episodios de sangre rectal de carácter indoloro, que pueden ser masivos y conducir a shock o episo-

dios mínimos de sangrado pero de forma repetida, es doblemente más frecuente en niños que en niñas. La **hiperplasia folicular linfoide del colon** que cursa con lesiones de carácter benigno, descubiertas al realizar colonoscopias y biopsias, en pacientes que presentan rectorragia de carácter leve en alguna de sus deposiciones que atribuimos a esta entidad, cuando no encontramos otros cuadros que justifiquen el sangrado, son cuadros autolimitados y de resolución espontánea.

También son poco frecuentes las **duplicaciones intestinales, las lesiones vasculares y la enfermedad de Hirschsprung**. Las **duplicaciones intestinales**, más frecuentes en el íleon y yeyuno, pueden presentar vómitos, dolor abdominal y hemorragia aguda y ser el punto de partida de una invaginación o un vólvulo, requieren resección quirúrgica. Las lesiones vasculares que cursarán con melenas generalmente intermitentes requiriendo un importante esfuerzo diagnóstico. La enfermedad de Hirschsprung por inervación anormal del intestino con una longitud afecta variable, cursando a esta edad con crisis de estreñimiento crónico, que sin diagnóstico temprano puede provocar una dificultad para el medro, dilatación del intestino proximal y distensión abdominal que en algunos casos puede disminuir el flujo sanguíneo aumentar la proliferación bacteriana y conducir a enterocolitis, asociada con sepsis y signos de obstrucción intestinal. La cirugía de descarga con colostomías temporales es lo indicado al principio.

Periodo de edad preescolar hasta los 6 ó 7 años (Tabla I)

Excluidas las **hemorragias de origen infeccioso**, describimos otros cuadros como las **fisuras anales**, enfermedad proctológica frecuente en la infancia, suele tener, mas allá del período de lactante, una localización posterior, a veces recubierta de un capuchón cutáneo (ectopión cutáneo). La hemorragia es mínima, unas gotas de sangre que recubren las heces o manchan el papel al limpiarse. Habitualmente ocurren por el paso de heces anchas y duras por el canal anal que se acompaña de dolor y a veces de tenesmo, irritabilidad y dolor cólico. La identificación de una o varias fisuras en la inspección del canal anal con el niño en la posición adecuada contraindica hacer un tacto rectal. La **criptitis**, secundaria a diarrea y más

comúnmente a estreñimiento, es causa de defecación muy dolorosa, tenesmo y espasmo del esfínter anal interno. Con frecuencia aparece sangre roja al final de la deposición.

La dermatitis estafilocócica perianal, cuadro de sobreinfección que se produce sobre la piel macerada, puede cursar con emisión de sangre roja, que puede aparentar que es de origen intestinal.

La aparición de pequeñas rectorragias, recubriendo y mezcladas con las heces, aisladas pero recidivantes, sin defecación dolorosa en un niño por lo demás sano, expresa en la mayoría de los pacientes, la presencia de un **pólipo juvenil**. Con frecuencia se trata de pólipos únicos localizados en el rectosigma. La colonoscopia con polipectomía confirman el diagnóstico. Ocasionalmente los pólipos son hamartomatosos (S. de Peutz-Jeghers) y las lesiones mucocutáneas orientan el diagnóstico en el examen físico del paciente.

La invaginación intestinal, previamente mencionada, aunque más frecuente en los primeros 2 años, puede ocurrir también más allá de esta edad. La exploración de la misma se puede realizar mediante ecografía o con el empleo de enmas de aire o bario, que podrán además resultar terapéuticos. En estos niños debe investigarse la presencia de pólipos, duplicaciones intestinales o un divertículo de Meckel, desendocárdicos de la invaginación intestinal. Tanto la duplicación intestinal con mucosa gástrica heterotópica, como el divertículo de Meckel son causa de la aparición de sangre, roja brillante u oscura, habitualmente sin dolor abdominal. Estas hemorragias pueden ser particularmente importantes con anemia del niño e incluso shock.

Las lesiones digestivas de la **púrpura reumatoide de Henoch-Schönlein**, aparecen en el 30% de los pacientes, las hemorragias intraparietales, que afectan preferentemente al yeyuno e íleon y más raramente al duodeno y colon, preceden a veces a la aparición de la púrpura. Pueden manifestarse con la aparición de melenas y/o rectorragias acompañadas con frecuencia de dolor abdominal y vómitos. La endoscopia, raras veces indicada, muestra una mucosa edematosa y congestiva con petequias.

Un cuadro similar a una colitis aguda infecciosa con dolor abdominal y diarrea sanguinolenta pue-

de preceder o complicar un **síndrome hemolítico-urémico**, realizando el diagnóstico por pruebas de laboratorio.

La aparición de sangre roja por el recto, de forma aguda o más frecuentemente de manera crónica, puede ser la manifestación de una malformación vascular del tubo digestivo. Estas anomalías son una causa rara de sangrado rectal en los niños. Las lesiones vasculares son de 3 tipos: a) **Angiodisplasias**: aparecen en la enfermedad de von Willebrand y en pacientes con insuficiencia renal con diálisis; b) **Telangiectasias**: se observan en el S. de Rendu-Osler-Weber, S. de Turner, y en el pseudoxantoma elástico; c) **Hemangiomas cavernosos difusos**: son las malformaciones vasculares que con más frecuencia causan hemorragia digestiva y pueden ocurrir en el S. de blue rubber bleb nevus, S. de Maffucci y en el S. de Klippel Trenaunay-Weber. La colonoscopia resulta rentable en estos pacientes ya que en más de la mitad de los casos los angiomas, de dimensión variable, aparecen en el colon. También el angiotac tiene indicación sobre todo en los casos en los que el sangrado es intermitente. En muchas ocasiones el diagnóstico de las malformaciones vasculares puede hacerse por otros signos físicos y/o la historia familiar.

La **hiperplasia nodular linfóide del intestino**, también es un cuadro menos frecuente, que puede ser también causa de la aparición de rectorragias recidivantes en este período de la vida. La colonoscopia demuestra las lesiones características que en el estudio anatomopatológico de las biopsias confirman la presencia de agregados linfoides. En la mayoría de los casos no se asocia a otras patologías y no tiene ninguna repercusión hematológica. Ocasionalmente se ha observado en pacientes con alergia alimentaria, déficits inmunológicos y enfermedad de Hirschsprung. Asimismo puede ser un hallazgo casual en niños a los que se realiza una colonoscopia por otras indicaciones y nunca han tenido un sangrado digestivo.

La aparición de sangre en las heces, frecuentemente mezclada con moco, puede estar causada por la presencia de una enfermedad inflamatoria del intestino, **E. de Crohn** y **colitis ulcerosa**. Aunque poco frecuente a esta edad, no es excepcional. La asociación con otros síntomas debe hacer sospechar su presencia. La colonoscopia con toma de biopsias establece

el diagnóstico en la colitis ulcerosa y en le E. de Crohn con afectación cólica.

Una entidad importante en el niño por su repercusión psíquica y social es el **abuso sexual**, siendo la forma más frecuente los malos tratos sexuales cometidos por miembros de la familia del menor (incesto) y por personas ajenas a la familia pero conocidas por el menor, aumentando en los últimos años las denuncias por abusos sexuales. Las relaciones sexuales incluyen la penetración oral, vaginal o rectal, con la posibilidad de una rectorragia.

Causas de hemorragia digestiva baja en el niño escolar y adolescente (Tabla I)

La mayoría de las causas referidas en el grupo de edad anterior pueden ser también causa de hemorragia digestiva baja en este período de la vida. Sin embargo, la frecuencia es diferente y aparecen otras entidades causales. Excluidas las de origen **infeccioso, la colitis ulcerosa y la E. de Crohn** son la causa más frecuente a esta edad. La presencia de pequeñas o moderadas cantidades de sangre roja u oscura mezclada con heces blandas y frecuentemente mucosas sugiere este diagnóstico.

La presencia de dolor abdominal y diarrea sanguinolenta en un niño que recibe o acaba de recibir antibióticos, sugiere una **colitis asociada a antibióticos**, la determinación de toxina de Clostridium Difficile es positiva. El diagnóstico puede hacerse con una rectoscopia que muestra la presencia de placas blanco-amarillentas en la mucosa. Ocasionalmente esta entidad aparece en niños que no han tomado antibióticos.

Los **pólipos hiperplásicos**, poco frecuentes a esta edad, pueden ocasionar rectorragia. La aparición de melena o rectorragia puede asociarse a la presencia de una **poliposis familiar, S. de Gardner y S de Peutz-Jeghers**.

La aparición de melena en un niño escolar o adolescente, orienta inicialmente a una hemorragia digestiva alta, causada por una **esofagitis péptica o enfermedad ulcerosa** especialmente cuando se asocia a dolor epigástrico y/o subxifoideo. Sin embargo conviene tener presente que la hemorragia alta, procedente del esófago, estómago o duodeno, cuando es importante, puede producir la aparición de sangre roja por el ano. Similares situaciones pueden ocurrir en el niño

TABLA II. Indicaciones de colonoscopia en el contexto de hemorragia digestiva baja.

Generalmente indicada	Generalmente contraindicada	Valoración individual de la indicación
<ul style="list-style-type: none"> – Rectorragia recidivante – Rectorragia significativa con gammagrafía con Tc99 negativa – Valoración de formaciones no bien caracterizadas con pruebas de imagen – Diarrea persistente no filiada 	<ul style="list-style-type: none"> – Megacolon tóxico – Resección intestinal reciente – Sospecha de perforación intestinal – Preparación intestinal defectuosa o no realizada 	<ul style="list-style-type: none"> – Hematoquecia – Seguimiento evolutivo de EII – Valoración del desarrollo de displasia – Endoscopia asistida por laparotomía en polipectomías múltiples y displasias vasculares – Valoración de extensión proximal de lesiones anales por enfermedad o trauma

con sangrado por *varices esofágicas y/o gástricas* por hipertensión portal. Aproximadamente en el 10% de las hemorragias digestivas bajas, con emisión de sangre roja abundante por el ano, mezclada ó no con heces más o menos melénicas, ocurren por encima del ángulo de Treitz. Una cuidadosa historia clínica y exploración física orientarán, la mayoría de las veces, a un diagnóstico de sospecha correcto. En ocasiones, la causa de un sangrado rectal no puede ser identificada a pesar de realizar un examen clínico adecuado, estudios radiológicos y colonoscopia.

CONDUCTA DIAGNÓSTICA

La actitud diagnóstica ante una hemorragia digestiva baja variará en función de la edad del paciente y de las características de la hemorragia. En muchas ocasiones, especialmente cuando se trata de un sangrado activo, es conveniente identificar la localización de la misma, es decir si se trata de una hemorragia digestiva alta o tiene un origen cólico. En estos pacientes la colocación de una sonda de aspiración gástrica permite el examen del aspirado, no necesaria si el paciente dejó de sangrar.

La ausencia de sangre y presencia de bilis en el aspirado descartan una hemorragia anterior al ligamento de Treitz. Cuando no hay bilis, aunque no exista sangre, no se puede excluir una hemorragia de origen duodenal y si el sangrado es abundante, será necesario realizar una endoscopia alta. Si la endoscopia no revela el origen de la hemorragia la

colonoscopia es el siguiente examen a realizar. En aquellos pacientes que una vez realizadas las exploraciones previas no se establece la causa del sangrado la escintigrafía con hemafíes marcados o con Tecnecio 99 es de utilidad para detectar pequeños sangrados, excepto cuando este es intermitente o se localiza en la zona de proyección hepática o esplénica. Si este proceder no resulta positivo es necesaria la realización de una arteriografía que identificará la localización de la hemorragia y a veces la causa siempre que su ritmo no sea inferior a 0,5 ml/minuto. La gammagrafía con leucocitos marcados, puede evidenciar hallazgos inflamatorios característicos de la presencia de una enfermedad inflamatoria intestinal y orientar sobre las áreas a biopsiar en el caso de que se indique una colonoscopia. El sangrado asociado a emisión de moco puede ser inducido por infecciones, cuadros inflamatorios o determinados pólipos. La calprotectina fecal es un marcador en heces que se emplea para el seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

En otras ocasiones, cuando el sangrado ha ocurrido previamente o se trata de *sangrados intermitentes* la actitud diagnóstica varía en función de los datos obtenidos en la historia clínica y el examen físico. En primer lugar se establecerá si estamos ante una rectorragia o una melena. La rectorragia, una vez descartada la presencia de fisura anal secundaria a estreñimiento, hace aconsejable la práctica de una colonoscopia parcial o total, según la clínica.

La identificación de una melena cuyo origen no puede ser orientado por la anamnesis y el examen físico, requiere la realización de una endoscopia alta, tránsito baritado esofagogastrointestinal y gammagrafía intestinal con Tecnecio 99, que aporta una especificidad y sensibilidad del 95 y 85% respectivamente para detectar una ectopia gástrica (divertículo de Meckel o duplicación intestinal). Los resultados falsamente negativos son debidos a una escasa superficie gástrica ectópica, a la hipoperfusión por una torsión o invaginación o a la dilución del marcador por una hemorragia digestiva severa. En los raros casos en que estos exámenes no conduzcan al diagnóstico y las melenas son frecuentes o importantes será necesario realizar una laparotomía exploradora con enteroscopia.

Recientemente se han propuesto otras técnicas diagnósticas exploratorias como la utilización de la **cápsula endoscópica**, en su versión pediátrica útil en niños mayores de 5 años, que permite la exploración integral de todo el tubo digestivo, estando indicado su utilización en la identificación de la hemorragia de origen desconocido y en el estudio de la enfermedad de Crohn yeyunoileal, con el inconveniente, por el momento, de que no recoge muestras de biopsia, en caso de lesiones visibles de posible hemorragia. La **enteroscopia por pulsión de doble balón** que avanza hinchando y deshinchando ambos balones, es un complemento del estudio de la cápsula, cuando ésta no aclara el diagnóstico. Indicada en hemorragias de origen desconocido en otras lesiones yeyuno-ileales, en poliposis y en el estudio del dolor abdominal recidivante. Utilizada en el adulto.

TRATAMIENTO

Ante una hemorragia digestiva baja importante, tendremos que estabilizar al paciente, valorando la posibilidad de tratar una hipovolemia y shock, con líquidos endovenosos, derivados hemáticos y medicación adecuada para la reanimación, siendo lo más adecuado el tratamiento en unidades de cuidados intensivos pediátricos.

Por la etiología múltiple del sangrado rectal, la mayoría de las veces el tratamiento será médico, aunque en ocasiones y dependiendo de la evolución del proceso, será quirúrgico, por ello deberemos tener una íntima colaboración no solo con el radiólogo, sino

también con el cirujano infantil para llegar al diagnóstico y el tratamiento más adecuado.

Ante un lactante alimentado al pecho o con fórmula, que presente moco sanguinolento en heces, descartaremos la presencia de patógenos comunes, realizando un coprocultivo. Indicaremos entonces un tratamiento de prueba con un hidrolizado de caseína por la sospecha de colitis por proteínas de leche de vaca, esperando una respuesta favorable dentro de los 10-15 días siguientes, si persiste valorar la exploración sigmoidocolonoscópica. En el caso de lactancia materna, la exclusión de proteínas de leche de vaca deberá realizarse en la madre.

En el niño mayor sano con proctorragia leve sin anemia, debe descartarse por frecuencia la enfermedad anal, fisuras, diarreas infecciosas, oxiuros, y constipación. En todos estos casos el tratamiento específico y a veces local con pomadas y baños de asiento mejoran dichos cuadros. El empleo de antibióticos tópicos, con apoyo a veces de su uso sistémico, será el tratamiento de elección en la patología anal estafilocócica. Valorar así mismo una sigmoidoscopia si persiste o recurre la hemorragia.

Si la emisión de sangre se debe al daño mucoso inducido por un prolapso rectal recidivante se deberá instruir a los padres en el procedimiento de reducción manual del mismo. Debe insistirse en la adecuada lubricación de la zona en el momento de aplicar presión con los dedos para reducir el prolapso.

Los cuadros de colitis de tipo eosinofílica, responden bien a la supresión de los diversos antígenos agresores. El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal no solo se hará según su etiología, sino del grado y nivel de afectación digestiva, será fundamentalmente de tipo médico. Cuando surgen complicaciones acompañadas de cuadros con grave afectación del tubo digestivo hay que valorar el tratamiento quirúrgico.

El tratamiento por vía colonoscópica fundamental es la polipectomía de los pólipos solitarios juveniles y de los malignos extremadamente raros en los niños, realizando su extracción mediante polipectomía con electrocauterio a través del endoscopio, analizándolos posteriormente bajo el punto de vista histológico para determinar su origen. La polipectomía debe realizarse con una potencia de corte/coagulación

adecuada al peso del niño. Opcionalmente puede inyectarse en el pedículo del pólipo adrenalina diluida 1/10.000 o colocarse un endoloop, para disminuir el riesgo de sangrado en segundo tiempo.

Si persistiera la hemorragia, descartada la presencia de pólipos, practicaríamos centellograma con tecnecio 99m, aplicando tratamiento con sonda de calor o rayo láser ante malformaciones vasculares. Si se localiza la fuente de la hemorragia mediante angiografía selectiva, la infusión directa de un agente vasoconstrictor puede detener la hemorragia. En el síndrome blue rubber blend nevus (rara asociación cutánea gastrointestinal y malformaciones venosas con frecuente sangrado que ocasionan anemia) se ha empleado el octeótrido que consigue disminuir el flujo sanguíneo gastrointestinal y por consiguiente de las malformaciones vasculares con mejores resultados que el tratamiento quirúrgico de las mismas.

El tratamiento quirúrgico estará indicado en las invaginaciones intestinales no reductibles, algunas malformaciones vasculares y en las graves complicaciones de la enfermedad inflamatoria intestinal. Para algunos pacientes en los que se necesite examinar la mucosa de intestino delgado, puede estar indicada una laparotomía exploradora, realizando una enterostomía, pasando el endoscopio a través del intestino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramachandran P, Gupta A, Vincent P, Sridharan S. Air enema for intussusception: is predicting the outcome important? *Pediatr Surg Int.* 2008; 24: 311-3.
2. de Ridder L, van Lingen AV, Taminiau JA, Benninga MA. Rectal bleeding in children: endoscopic evaluation revisited. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 19: 317-20.
3. Noble AJ, Drouin E, Tamblin R. Design of predictive models for positive outcomes of upper and lower gastrointestinal endoscopies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46: 409-13.
4. Ravelli A, Villanacci V, Chiappa S, Bolognini S, Manenti S, Fuoti M. Dietary protein-induced proctocolitis in childhood. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 2605-12.
5. Durno CA. Colonic polyps in children and adolescents. *Can J Gastroenterol.* 2007; 21: 233-9.
6. Hua MC, Kong MS, Lai MW, Luo CC. Perforated peptic ulcer in children: a 20 year experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45: 71-4.
7. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, Cohen SA, Abramson O, Ferry GD, Gold BD, Winter HS, Baldassano RN, Smith T, Heyman MB. Presentation and disease course in early compared to later onset pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 2092-8.
8. Sagar J, Kumar V, Shah DK. Meckel's diverticulum: a systematic review. *J R Soc Med.* 2006; 99: 501-5.

INTRODUCCIÓN

La ingestión de productos cáusticos sigue siendo un grave problema médicosocial y la prevención de estos accidentes es esencial para evitar las lesiones esofágicas que parecen estar más relacionadas con la lesión inicial que con los diferentes tipos de tratamiento utilizados. En nuestro país, alrededor de un 5% de todos los accidentes domésticos se producen por la ingestión de sustancias cáusticas.

Teniendo en cuenta que en un 30% de casos se producen quemaduras cáusticas, que un 50% aproximadamente van a determinar estenosis esofágicas y que representa un coste superior a 6.250 por paciente, es fácil comprender que este tema sea un grave problema de salud pública.

EPIDEMIOLOGÍA

La facilidad para adquirir soluciones de álcalis y ácidos para su uso en el hogar, así como la introducción de nuevos y potentes limpiadores alcalinos concentrados, ha producido un aumento de la frecuencia de las esofagitis corrosivas y una disminución del número total de ingestas.

Las cifras de incidencia real varían según la estructura sanitaria del país. En muchos trabajos se da la incidencia sobre el total de ingresados, en otros sobre el total de urgencias atendidas a nivel hospitalario, extrahospitalario, etc. Así en Francia alcanza hasta el 4,5% del total de ingresados por accidentes.

En áreas del norte de Europa la frecuencia anual alcanza unas cifras de 5/100.000 pacientes de menos de 16 años, siendo el 94% de ellos menores de 5 años.

En Estados Unidos anualmente se producen más de 5.000 casos de ingestión de sustancias químicas cáusticas; de éstos, el 50-80% ocurren en la infancia. En 12 años (1970-82) Estados Unidos redujo en un 30% el nú-

mero de ingestiones y un 35% la tasa de hospitalización. La causa residió en las restricciones en los permisos de fabricación y envasado de estos productos, así como el incremento de los cuidados por parte de los usuarios.

En nuestro país no existen datos epidemiológicos globales y tan sólo se conocen los datos representativos de determinadas zonas geográficas por publicaciones sobre el tema. Pérez Tejerizo indica una incidencia de 100 casos nuevos al año, lo que supone el 0,45% de todas las visitas que acuden a su hospital. Pedro Olivares, en el hospital infantil de La Paz, describía en 1992 el 2,5% de las urgencias atendidas en su hospital. En Galicia, de 12.686 accidentes infantiles, el 13,23% correspondieron a intoxicaciones. De ellas, el 43,09% (723 casos) eran debidas a productos de limpieza, de las cuales, 615 correspondían a sustancias cáusticas, con lo cual este tipo de accidente representa el 4,84% de todos niños atendidos por accidentes infantiles en esta región. La tendencia actual es a una estabilización en el número de causticados esofágicos graves en los últimos años, con una clara disminución del número de ingestiones. En el área metropolitana de Barcelona, en 8 años el servicio de gastroenterología del H. San Juan de Dios tuvo ocasión de tratar 249 casos por ingesta de cáusticos, que significaron 35 casos nuevos por año, representando el 0,07% del total de urgencias.

ETIOPATOGENIA

La práctica totalidad de las ingestiones en niños son de carácter accidental, al contrario de lo que suele suceder en los adultos, y están producidas por dos tipos de sustancias: los ácidos, y los álcalis.

Existen unos valores de pH que consideramos críticos. El pH por encima del cual las sustancias alcalinas tienen capacidad de producir lesiones cáusticas es igual o superior a 12, mientras que las sustan-

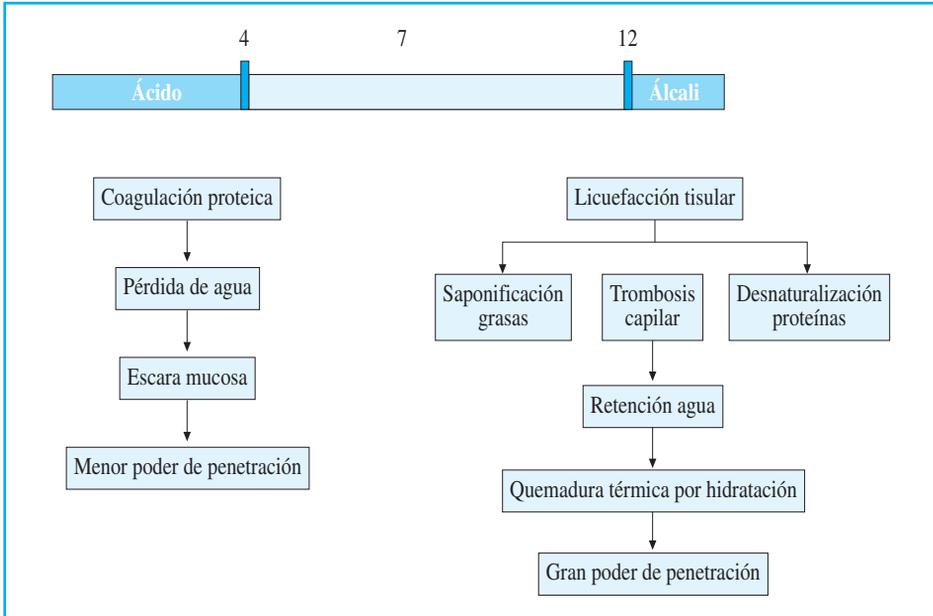


FIGURA 1.

cias ácidas pueden producir lesión esofágica con pH inferior a 4 (Fig. 1).

Los ácidos producen una necrosis por coagulación proteica, con pérdida de agua, formándose una escara firme y protectora que dificulta en parte la penetración, salvo en concentraciones elevadas.

Los álcalis provocan una necrosis por licuefacción, con desnaturalización de las proteínas, saponificación de las grasas y trombosis capilares. La retención de agua que provoca aumenta la quemadura por hidratación. Estas reacciones favorecen la profundización de las lesiones.

Es más frecuente que los ácidos se relacionen con lesiones gástricas que los álcalis, pero en la realidad los álcalis también originan severas lesiones gástricas, ya que con el espasmo pilórico asociado retienen la sustancia cáustica en la cavidad gástrica incrementándose la lesión.

Distinguimos 4 fases evolutivas:

- **1ª fase.** Del 1º al 3º día; es cuando se produce la necrosis con saponificación, trombosis vascular e intensa reacción inflamatoria. Por eso en esta

fase debe efectuarse el diagnóstico, sentar el pronóstico e iniciar las medidas terapéuticas.

- **2ª fase.** Del 3º al 5º día; está caracterizada por la ulceración.
- **3ª fase.** Del 6º al 14º día; se inician los fenómenos reparadores; el edema inflamatorio es sustituido por tejido de granulación. En este momento la pared es muy débil y no debe ser manipulada para evitar complicaciones
- **4ª fase.** Del 15º al 30º día; aunque puede prolongarse hasta el 45º día; se va consolidando la cicatrización y es aquí cuando se establece la estenosis esofágica y cuando estaría indicado el inicio de las dilataciones. Cuanto más grave es la quemadura, antes aparece la estenosis.

SINTOMATOLOGÍA

La clínica es enormemente variable, desde molestias orofaríngeas banales hasta el shock y la perforación temprana.

La ingestión del cáustico suele dar lugar a un dolor local inmediato y odinofagia. Con frecuencia

los pacientes presentan vómitos o náuseas inmediatas a la ingestión. Igualmente la lesión de la epiglotis, hipofaringe y faringe, bien directamente o por aspiración si el producto es cristalino, producirá disnea, estridor y ronquera. Si la lesión es muy grave y se produce perforación temprana, aparece dolor torácico intenso, enfisema subcutáneo, así como signos clínicos de shock y sepsis.

Si no se existe perforación, los síntomas agudos suelen remitir en 2 ó 3 días y la deglución comienza a regularizarse. Durante esta fase pueden aparecer complicaciones respiratorias, como neumonías o abscesos pulmonares, y también complicaciones sépticas a distancia, así como la progresión de las lesiones periesofágicas hacia el mediastino.

Evolutivamente, en las siguientes semanas puede aparecer obstrucción esofágica y disfagia, ya que el 80% de las estenosis se desarrollan en los 2 meses posteriores a la agresión esofágica. En algunos casos estos cambios progresan más gradualmente, retrasando la aparición de los síntomas durante varios meses.

La mayoría de los autores y nosotros mismos no hemos encontrado ninguna relación entre la presencia y/o ausencia de síntomas o signos clínicos con la presencia de causticación esofágica. Si bien es cierto que la incidencia de niños con quemaduras de tercer grado sin ningún síntoma o signo clínico es muy baja, y además el riesgo de lesión severa se incrementa proporcionalmente con el número de signos y síntomas.

Por lo tanto, la existencia de síntomas o signos clínicos no predice con exactitud la presencia ni la gravedad de una lesión, ni el desarrollo de una estenosis esofágica. La exploración endoscópica constituye la exploración más adecuada para el estudio de la posible afección esofágica tras la ingestión de una sustancia cáustica.

DIAGNÓSTICO

La existencia, localización e intensidad de la lesión provocada en el tracto gastrointestinal por la ingestión de sustancias químicas cáusticas depende de la cantidad, las propiedades físicas y la concentración del producto ingerido, así como del tiempo que el agente químico ingerido permanece en contacto con la superficie mucosa.

TABLA I. Diagnóstico.

- Anamnesis
- Muestra de un producto ingerido
- Radiografía simple tórax-abdomen
- Analítica sanguínea
- Endoscopia digestiva

Es importante lograr de los padres o acompañantes una muestra del producto ingerido, con lo cual tendremos una idea clara de su capacidad cáustica. Nuestra recomendación es que ante la sospecha de ingestión de un cáustico, se practique siempre la endoscopia digestiva, que es el único método que permite tanto un diagnóstico exacto de la lesión y su extensión, como un pronóstico y actitud terapéutica correcta (Tabla I).

Se efectuarán una serie de exámenes complementarios destinados a objetivar con exactitud el alcance de las lesiones. En primer lugar se solicitarán radiografías simples de tórax y abdomen y una analítica de sangre para comprobar si existe una acidosis metabólica, leucocitosis, hemólisis o signos de coagulopatía por consumo.

Pero la exploración fundamental, en sus vertientes diagnóstica, pronóstica y de decisión terapéutica, es la fibroesofagogastroscoopia.

La opinión mayoritaria es que la fibroscopia debe efectuarse de manera temprana entre las 12 y las 48 horas posteriores a la ingestión. De forma habitual se practica en las primeras 24 horas. Debe esperarse unas 6-12 horas tras la ingestión, para estabilizar al paciente y además porque si hubiera complicaciones graves éstas ya se habrán presentado. El periodo de observación no debe exceder las 72 horas, pues si recordamos la evolución natural de las lesiones, a partir de ese momento la escara y el tejido de granulación hacen que el esófago sea más friable y exista más riesgo de perforación.

Para la fibroscopia nuestra recomendación es que se practique bajo anestesia general. Otros autores tienen buena experiencia con sedación. Las contraindicaciones para practicar la endoscopia son la inestabilidad hemodinámica, sospecha de perforación, obs-

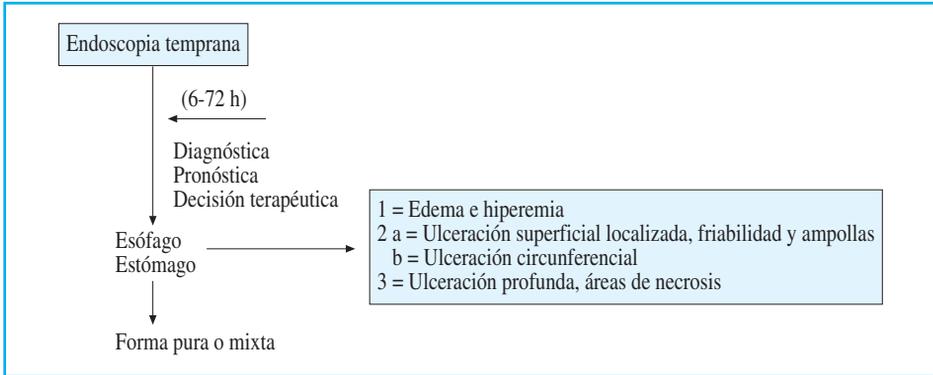


FIGURA 2.

trucción de la vía aérea superior y clínica de causticación graves con más de 6 horas postexposición ya que aumenta mucho el riesgo de perforación.

La prolongación de la exploración más allá de las lesiones esofágicas no reviste mayor riesgo siempre que se realice en las primeras 48 horas postingesta (Fig. 2).

La visualización del estómago nos informa tempranamente de la extensión y profundidad de la afectación gástrica; la valoración del estado del píloro también es importante para la elección de la ruta nutricional.

La endoscopia nos dirá si nos enfrentamos a una esofagitis cáustica aislada, a una gastritis o a una for-

ma mixta (Fig. 3). Si no existieran lesiones, se retirarán las medidas terapéuticas tempranas y el paciente será dado de alta.

Los criterios endoscópicos que utilizaremos en caso de lesión serán simples y universales; los más comúnmente utilizados en la literatura médica son los siguientes:

- Grado 0. Examen normal.
- Grado 1. Edema e hiperemia de la mucosa.
- Grado 2.
 - 2a) Ulceración superficial localizada, friabilidad y ampollas.
 - 2b) Ulceración circunferencial.

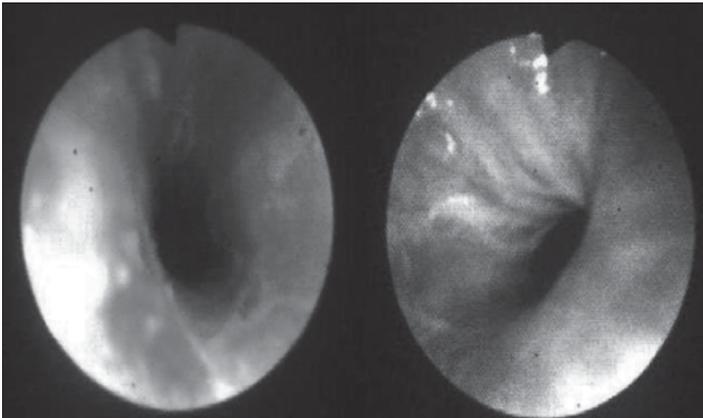


FIGURA 3.

TABLA II. Tratamiento.

Medidas generales
<ul style="list-style-type: none"> – Vía aérea – Fluidoterapia
Antibióticos
<ul style="list-style-type: none"> – Ampicilina 200 mg/kg/día IV o – Cefazolina 80 mg/kg/día IV o – Amoxicilina 50 mg/kg/día
Corticoides
<ul style="list-style-type: none"> – Dexametasona 1 mg/kg/día o – Prednisolona 2-6 mg/kg/día
Protectores - anti H₂ - IBP
<ul style="list-style-type: none"> – Sucralfato 1 g/1,73 m²/día – Omeprazol 0,1-2 mg/kg/día

- Grado 3. Ulceración profunda y áreas extensas de necrosis.

TRATAMIENTO

El enfoque terapéutico de las causticaciones esofágicas ha ido evolucionado en las últimas décadas desde el tratamiento de las complicaciones crónicas hasta el de la fase aguda, con la intención de prevenir las posibles complicaciones (Tabla II). Actualmente el 75% de los hospitales españoles disponen de protocolo específico ante la ingesta de cáusticos, aunque bien es cierto que a veces no son completos, ni precisos.

Medidas generales

El tratamiento inicial se dirige a mantener permeable la vía aérea, sustituir adecuadamente la depleción de volumen y superar la sepsis acompañante. Con frecuencia los pacientes presentan síntomas respiratorios en relación con las lesiones que puede producir el cáustico sobre la vía aérea, que en ocasiones obligan a la intubación y asistencia respiratoria del paciente.

Se evitará el lavado gástrico y el empleo de agentes eméticos para impedir una nueva exposición del esófago a los agentes cáusticos.

Los estudios en animales indican que la lesión producida por los cáusticos ocurre durante el primer minuto de contacto y los intentos de dilución o neutralización después de esta fase tienen un valor limitado o nulo. Por ello desaconsejamos los intentos de neutralización con leche, zumos cítricos, vinagre etc.

Una vez que los pacientes llegan al hospital, se inicia el tratamiento lo antes posible con antibióticos y esteroides, como se describe más adelante (Fig. 4). Una vez realizada la endoscopia y clasificada la intensidad de la lesión se actúa según la siguiente pauta:

1. Pacientes con lesiones de grado 1, se retira el tratamiento médico, se inicia la tolerancia oral y son dados de alta sin tratamiento alguno.
- 2ç En los pacientes con causticación esofágica grados 2 y 3, se continúa el tratamiento con esteroides, antibióticos e inhibidores de la bomba de protones, se instaura dieta absoluta durante la primera semana, excepto agua, recibiendo alimentación parenteral periférica. Después de la 1ª semana, si toleran el agua, se va incrementado la ingesta oral y retirando la alimentación parenteral. Siempre que el estado del paciente lo permita y pasada la primera semana, se utilizara la alimentación enteral, bien por vía oral o por gastrostomía. La nutrición parenteral también es fundamental para conseguir un adecuado estado nutricional, si el niño va a ser intervenido quirúrgicamente.

Tan pronto como sea posible, al paciente se le retiraran las vías de administración intravenosa y recibirá la dieta y la medicación por vía oral.

Antibióticos

La utilización de antibióticos, al reducir la infección mural y la formación posterior de tejido de granulación, constituye un factor importante en la disminución de la incidencia de estenosis. Recomendamos ampicilina, 100-200 mg/kg/día durante 3 semanas. El tratamiento debe iniciarse tempranamente por vía parenteral y tan pronto como sea posible cambiarlo a la vía oral; en este caso podremos usar amoxicilina con o sin ácido clavulánico, a razón de 30 mg/kg/día. Alternativamente y con un coste económico más alto, puede usarse cefazolina 80 mg/kg/día, durante la fase de administración intravenosa.

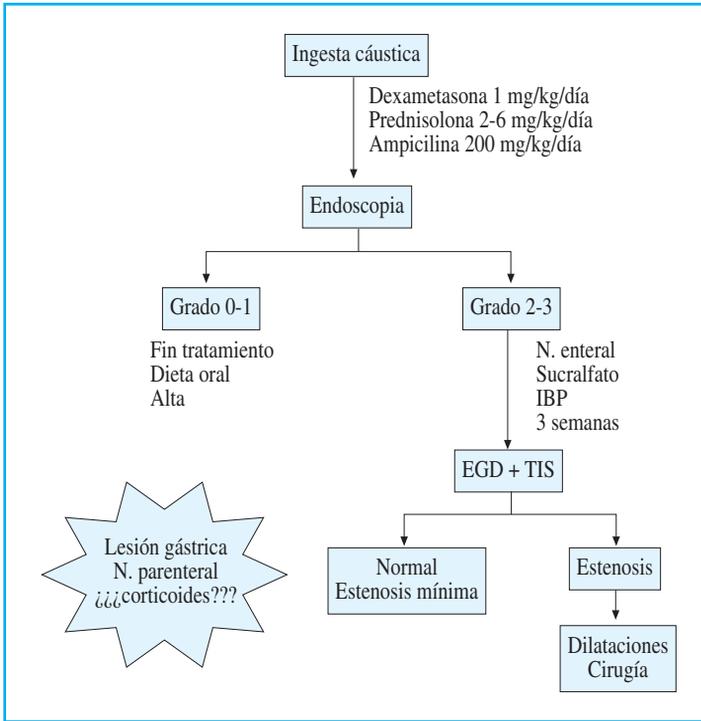


FIGURA 4.

Corticoides

Su utilización debe ser temprana, lo antes posible después de la ingestión, ya que es en las primeras horas tras la ingesta cuando mejor previene las estenosis, sobre todo en las quemaduras moderadas. En las quemaduras transmuralles existen discrepancias en cuanto a su uso.

Nosotros hemos demostrado en conejos y en niños que después de la causticación esofágica con hidróxido sódico, la administración temprana de altas dosis de dexametasona disminuye la tendencia a la formación de estenosis tanto desde el punto de vista radiológico como en los aspectos endoscópicos y evolutivos. Aunque algunos autores, discuten su uso en quemaduras de 3^{er} grado, pero la mayoría los utilizan.

Nosotros recomendamos el tratamiento temprano de las causticaciones esofágicas con altas dosis de esteroides; preferimos la dexametasona a razón de 1 mg/kg/día durante la primera semana y 0,75 mg/kg/día

durante la 2^a y 3^a semanas, para posteriormente iniciar la pauta de descenso. La primera semana por vía intravenosa, y después utilizamos la vía oral si el niño tolera la ingestión de líquidos y alimentos, al igual que hacemos con el tratamiento antibiótico.

Igualmente puede resultar útil el uso de prednisolona a razón de 2-6 mg/kg/día (1 mg de dexametasona = 6 mg metilprednisolona = 7,5 mg de prednisolona) también durante 3 semanas.

Otra medicación

Sucralfato, 1 g/1,73 m²/día por sus efectos citoprotectores de la mucosa lesionada, formando un complejo con las proteínas del tejido que va a proteger de otros factores agresivos.

Actualmente nos hemos decidido por los inhibidores de la bomba de protones para prevenir el efecto gástrico de los esteroides y evitar la lesión esofágica en caso de reflujo, usando rutinariamente Omeprazol 0,7-2 mg/kg/día.

Tratamientos experimentales

Heparina

La heparina en dosis 500 UI/kg/día tiene efectos anticoagulantes, antitrombóticos y protectores del endotelio, pero además juega un papel importante en la regulación de la inflamación, curación de las heridas, diferenciación y proliferación celular; también puede reforzar y regular las actividades de la colagenasa de las células epiteliales y de varios factores del crecimiento dependientes de la heparina que se piensa juegan un papel importante en el proceso natural de la regeneración y reparación de los tejidos.

Sucralfato unido a esteroides

El sucralfato es un citoprotector de la mucosa gastroduodenal y de las mucosas digestivas en general. Actúa localmente formando un complejo con las proteínas del tejido ulcerado que protege frente a factores agresivos. Tiene un efecto adsorbente de la pepsina y las sales biliares, y aumenta la síntesis y liberación de prostaglandinas en la mucosa, estimulando el recambio celular e incrementando la secreción de moco y bicarbonato.

El sucralfato ha sido utilizado como transportador unido a prednisona, utilizando una emulsión de prednisona/sucralfato 0,5 mg/kg/dosis en 5 ml de solución oral cada 6 horas, una vez realizada la endoscopia diagnóstica y mantenido durante 21 días con buenos resultados.

Tutor o stent intraesofágico

Algunos autores han utilizado un fiador o tutor intraluminal esofágico para disminuir la incidencia y severidad de las estenosis, usándolo aisladamente, sin otro tipo de terapia salvo antibióticos o asociado a corticoides.

Recientemente se han publicado resultados prometedores con diferentes tipos de tutores, algunos autoexpandibles.

La función básica de estos tutores sería permitir la cicatrización esofágica con una luz lo suficientemente amplia como para permitir la alimentación y relajar el espasmo esofágico que contribuye a la estenosis.

El tutor (stent) ideal debe ser fácil de insertar y mantener su posición en el esófago lesionado, debe permitir el paso de secreciones y alimento y debe ser fabricado con material no reactivo. Los resultados

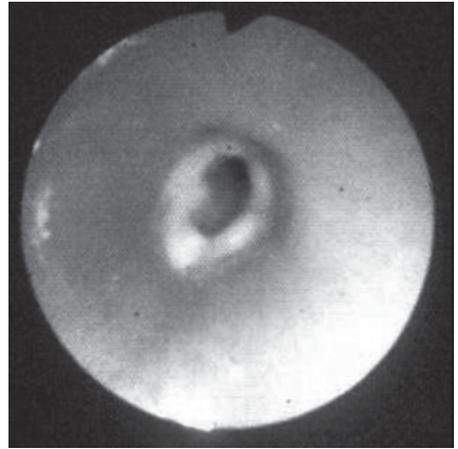


FIGURA 5.

publicados últimamente son francamente prometedores en cuanto a la conservación de un calibre esofágico suficiente para el paso de alimento, sobre todo en las quemaduras más intensas y extensas, pero no olvidemos que la función motora del esófago puede estar altamente alterada y causar disfagia en esófagos sin estenosis.

Dilatación esofágica

A pesar del tratamiento adecuado y agresivo de las lesiones esofágicas, muchas de ellas desarrollan granulación crónica, cicatrices y estenosis (Figs. 5 y 6). Es universalmente aceptado que el tratamiento inicial de las estenosis secundarias a causticación esofágica debe estar basado en la dilatación esofágica.

Se recomiendan iniciar las dilataciones después de la 3ª semana poscausticación y no más tarde de la 5ª semana.

Existen nuevas y numerosas técnicas de dilatación, pero preferimos las dilataciones con guía por su seguridad y bajo riesgo de perforación.

En niños se utilizan dilataciones retrógradas o anterógradas con los dilatadores de bujía. Los más recomendables, son aquellos con guía, tipo Savary-Gilliard, Rehbein o American Dilatation System, por su seguridad y facilidad de uso (Fig. 7).

Otros autores han obtenido buenos resultados con la dilatación con balón neumático. La experiencia del

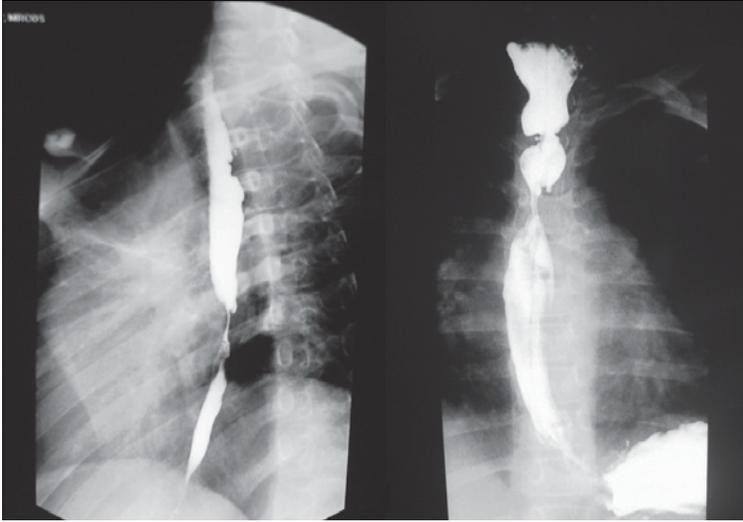


FIGURA 6.

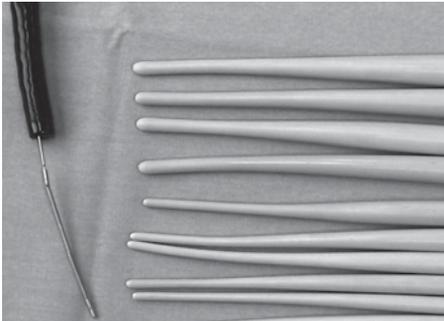


FIGURA 7.

médico que realiza la dilatación es más importante que el tipo de dilatador utilizado, y así, cuanto mayor experiencia se adquiere con un sistema, menos complicaciones se presentan y son también menores las indicaciones de cirugía. El ritmo y la periodicidad de las dilataciones varían en función de la tolerancia clínica y de la reaparición de la disfagia. Se recomienda iniciar las dilataciones después de la tercera semana posquemadura y practicar una dilatación semanal durante 34 semanas consecutivas y a continuación a demanda, dependiendo del grado de disfagia. La disfagia no siempre guarda relación con el grado de es-

tenosis, sino que esta íntimamente relacionada con la alteración de la función motora esofágica que produce la causticación; así, niños con poca estenosis pueden tener una disfagia intensa, mientras que pacientes con estenosis severas tienen sólo grados moderados de disfagia.

El paso repetido de las bujías de dilatación por la unión esofagogástrica modifica las condiciones anatómicas que se oponen al reflujo. Así, el reflujo péptico gastroesofágico agrava las lesiones cáusticas. De aquí el interés de la detección precoz del mismo y su tratamiento si existe en los pacientes causticados.

El resultado definitivo de las dilataciones esofágicas es diversamente apreciado, pero se acepta una buena evolución hasta en el 90% de los casos, a costa de un tratamiento muy prolongado y de medidas intermedias, con una o dos sesiones de dilatación anuales.

Aún no ha sido resuelto en qué momento se debe recurrir al reemplazamiento quirúrgico del esófago. Éste se discute desde el tercer mes de iniciadas las dilataciones si éstas no son radicalmente eficaces, o bien la indicación del tratamiento quirúrgico se establece en función del ritmo de las sesiones y de la constatación de su fracaso, generalmente no antes del 6º mes de tratamiento.

Tratamiento quirúrgico

El mejor abordaje es conservar el esófago si ello es posible, y todos nuestros esfuerzos deben ir encaminados en esta dirección. Los conductos realizados con estómago o intestino no cumplen la función del esófago y son sólo una solución secundaria.

Existen unos factores predictivos tempranos (Tabla III) a la hora de identificar a aquellos pacientes que no van a responder a las dilataciones, ahorrando dilataciones inútiles y complicaciones relacionadas; estos factores podríamos resumirlos en:

- Presentación diferida del paciente, sobre todo después de 1 mes.
- Quemadura faringoesofágica especialmente si requiere traqueotomía o ventilación asistida.
- Perforación esofágica o complicación inmediata.
- Estenosis mayor de 5 cm de longitud en el tránsito intestinal.
- Calibre de los dilatadores utilizados en las primeras dilataciones.

Algunos autores indican la necesaria realización de esofaguectomía inmediata en caso de quemaduras severas y señalan una mayor tasa de supervivencia.

Los procedimientos corrientemente utilizados son cuatro:

1. La interposición cólica.
2. La formación de un tubo gástrico.
3. Interposición de intestino delgado.
4. Esofagoplastia con parche cólico.

Antes de la utilización del parche cólico, el reemplazamiento esofágico más satisfactorio era el de colon. Derecho, izquierdo o transversal, cualquiera de ellos puede ser utilizado en posición anterógrada o retrógrada. La posición puede ser retrosternal o en el mediastino posterior. El colon actúa como conducto y para su funcionalidad es importante obtener una buena anastomosis sin redundancia de colon.

En niños, los puntos fundamentales de la intervención son los siguientes. El procedimiento debe ser realizado en un solo tiempo.

La anastomosis proximal es mejor realizarla en el cuello, y la distal indistintamente en el abdomen directamente al estómago o en el tórax, al esófago normal por encima del diafragma.

La conservación de la unión esofagogástrica ayuda a prevenir el reflujo, pero debe existir un esófago

TABLA III. Factores de mal pronóstico.

- Presentación diferida del paciente
- Quemadura faringoesofágica
- Perforación esofágica o complicación inmediata
- Estenosis radiológica > 5 cm de longitud
- Calibre de dilatador utilizado en la 1ª dilatación

distal normal para utilizar dicha técnica. Se debe obtener un buen pedículo vascular y el segmento cólico debe ser extendido entre el esófago proximal y distal, para prevenir la redundancia, aunque dado que el colon tiende a dilatarse y crecer más de lo que lo hace el niño, la redundancia ocurre frecuentemente. La posición más adecuada probablemente sea en el mediastino posterior con resección del esófago causticado. La posición subesternal evita la toracotomía, pero en niños pequeños el reducido espacio existente puede comprimir el colon debajo del esternón; si se realiza este acceso, debe tenerse en cuenta este problema. El esófago debe ser resecado porque si se cierra y se mantiene en su lugar puede acumular secreciones y aun desarrollar quistes y abscesos. Puede también aparecer un carcinoma sobre el esófago quemado no extirpado. En los niños con una larga esperanza de vida, la malignización puede aparecer de 15 a 20 años después del tratamiento.

PREVENCIÓN

Creemos que la estrategia de una prevención a todos los niveles, desde una fabricación de seguridad, normas de educación sanitaria, campañas de información específica y directa, así como envasado ideal, inviolable, económico y con poca cantidad de cáustico, es fundamental para la reducción de este tipo de accidentes.

Otro factor de riesgo importante es que los cáusticos son trasvasados o almacenados en envases de bebidas y refrescos. La administración tiene una alta responsabilidad por permitir el uso de propaganda atractiva para el niño y por no hacer cumplir o no tener una legislación de fabricación de "seguridad". En cuanto a las normas de educación sanitaria y prevención, las fundamentales deben ser:

1. Proteger al niño a expensas de una vigilancia atenta y se debe recurrir a medidas de protección pasiva.

2. Evitar la atracción del niño por estos productos con envases, colores y formas no atractivos.
 3. No manipular estos agentes delante de ellos, para evitar el mimetismo.
 4. Procurar disminuir el número de agentes de este tipo en el hogar y mantenerlos en un “armario para tóxicos” cerrado bajo llave.
 5. Estas sustancias se guardarán siempre en sus recipientes originales y nunca en frascos, botes y menos en envases que el niño confunda con refrescos y bebidas.
 6. Las sustancias cáusticas nunca se almacenaran en las proximidades de los alimentos.
 7. Los envases deben disponer de mecanismos seguros que imposibiliten su apertura por niños (envases de seguridad) bien con cierres basados en movimientos de presión y giro simultáneo, tapones de plástico con cierre a presión, etc. Lo ideal sería un envase inviolable, económico y con poca cantidad de tóxico.
 8. Los envases deben disponer de un etiquetado claro, con la composición y peligros del producto, así como el tratamiento en caso de ingestión.
6. Bautista A, Varela R, Villanueva A, Estévez E, Tojo R, Cadranel S. Effects of prednisolone and dexamethasone on alkali burns of the oesophagus in children. *Eur J Pediatr Surg* 1996; 6:198-203.
 7. Betalli P, Falchetti D, Giuliani S, Pane A, Dall'Oglio L, de Angelis GL, et al. Caustic ingestion in children: is endoscopy always indicated? The results of an Italian multicenter observational study. *Gastrointest Endosc* 2008; 68:434-639.
 8. Boukthir S, Fetni I, Mrad SM, Mongalgi MA, Deb-babi A, Barsaoui S. Corticothérapie forte dose Dans le traitement des oesophagites caustiques sévères chez l'enfant. *Arch Pediatr* 2004; 11: 13-17.
 9. De Ville J, Moulin D, Otte JB. Indications for and means of surgical treatment of corrosive esophagitis in children. En: *Pediatric thoracic Surgery*. Fallis JC, Filler RM, Lemoine G (eds.). Elsevier. New York/Paris, 1991; 139-46.
 10. Doğan Y, Erkan T, Cokuğras FC, Kutlu T. Caustic gastroesophageal lesions in childhood: an analysis of 473 cases. *Clin Pediatr* 2006; 45: 435-438.
 11. Gaudreault P, Parent M, McGuigan MA, Chicoine L, Lovejoy FH. Predictability of esophageal injury from signs and symptoms: a study of caustic ingestion in 378 children. *Pediatrics* 1983; 71: 767-70.
 12. Keskin E, Okur H, Koltuksuz U, Zorludemir Ü, Olcay I. The effect of steroid treatment on corrosive esophageal burns in children. *Eur J Pediatr Surg* 1991; 1: 33-58.
 13. López Delgado J, Ramos C, Romanos A. Estudio epidemiológico de las intoxicaciones en Sevilla. *Rev Esp Pediatr* 1975; 31: 471-80.
 14. Mutaf O. Treatment of corrosive esophageal strictures by long term stenting. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 681-685.
 15. Olivares P. Causticaciones esofágicas. *Acta Pediátrica* 1992; 50: 197-200.
 16. Panieri E, Rode H, Millar AJ, Cywes S. Oesophageal replacement in the management of corrosive strictures: When surgery indicated? *Pediatr Surg Int* 1998; 13: 336-340.
 17. Spitz L, Lakhoo K. Caustic Ingestion. *Arch Dis Child* 1993; 68: 1578.
 18. Suárez Cortina L, Olivares De Miguel F, Camarero Salces C, Lima Silva M, Escobar Castro H. Esofagitis cáustica en niños. *An Esp Pediatr* 1992; 36: 2057.
 19. Varea V. Protocolo diagnóstico-terapéutico. Ingesta de cáusticos. *Acta Pediátrica Española* 1992; 50: 1917.
 20. Varea V, Bautista A. Ingesta de cáusticos. En: Argüelles Martín F (ed.). *Urgencias gastrointestinales en el niño*. Barcelona: Prous Science; 2000. p. 5772.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atabek C, Surer I, Demirbag S, Caliskan B, Ozturk H, Cetinkursun S. Increasing tendency in caustic esophageal burns and longterm polytetrafluorethylene stenting in severe cases: 10 years experience. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 636-40
2. Baskin D, Urganci N, Abbasoğlu L, Alkim C, Yalçın M, Karadağ C, Sever N. A standardised protocol for the acute management of corrosive ingestion in children. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 824-828.
3. Bautista A, Broto J, Cadranel S. Endoscopic Management of stenosis and achalasia. En: Winter H, Murphy MS, Mougnot JF, Cadranel S. *Pediatric Gastrointestinal Endoscopy*. Textbook and Atlas. New York: BC Decker; 2006. p. 142-147.
4. Bautista A, Estevez E, Varela Cives, Villanueva A, Tojo R, Cadranel S. A Retrospective analysis of ingestion of caustic substances by children. Ten Year Statistics in Galicia. *Europ J Pediatr* 1997; 156: 410-414.
5. Bautista A, Tojo R, Varela R, Estevez E, Villanueva A, Cadranel S. Effects of prednisone and dexamethasone on alkali burns of the esophagus in rabbit. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 275-283.

Ingesta de cuerpos extraños

Carlos Maluenda Carrillo¹, Vicente Varea Calderón², Andrés Bodas Pinedo¹

¹Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ²Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

CONCEPTO

Cualquier objeto infrecuente en el aparato digestivo podría ser considerado un cuerpo extraño, sin embargo consideramos cuerpos extraños, a aquellos que poseen potencial lesivo o son insólitos en esta localización.

INTRODUCCIÓN

La ingestión de cuerpos extraños (CE) es un accidente muy frecuente en la infancia y representa la segunda causa de indicación de endoscopia urgente en pediatría, después de la hemorragia digestiva.

Por su importancia y frecuencia puede considerarse un problema de salud pública. El niño, impulsado por su curiosidad y afán de reconocer objetos, se los lleva a la boca y en cualquier descuido puede ingerirlos, de hecho el 80% de las ingestiones accidentales ocurre en la infancia. Dentro de la edad pediátrica la mayor incidencia se observa en niños menores de 5 años. La edad media según distintos autores está alrededor de los 3 años. Un diagnóstico rápido y un tratamiento oportuno, disminuyen la morbilidad y la estancia en un centro hospitalario.

Del total de cuerpos extraños ingeridos, un 80% son eliminados espontáneamente por las heces. A pesar de ello, hasta en el 60% de las ocasiones, los padres no detectan su eliminación.

Existen unos condicionantes anatómicos que facilitan la impactación de los cuerpos extraños. En primer lugar en el esófago, que es un órgano poco adaptable y con estrecheces fisiológicas, principalmente a nivel de: músculo cricofaríngeo, impronta aórtica y unión esofagogástrica. Cuando han pasado el esófago, las posibilidades de retención a nivel del píloro o de la válvula ileocecal son menores. Habitualmente se afirma que si los cuerpos extraños pasan el esó-

fago tienen el 95% de posibilidades de ser expulsados sin problemas. No debemos olvidar, sin embargo, que puede existir una patología intestinal previa que provoque la retención del cuerpo extraño.

Según las distintas series publicadas, la extracción mediante endoscopia se realiza en alrededor del 19% de los casos, siendo necesaria la extracción quirúrgica solamente en el 1% de los mismos.

En aproximadamente el 80% de las ocasiones el objeto es radiopaco, siendo las monedas el cuerpo extraño más frecuentemente ingerido.

Se ha observado que la mayoría de los niños acuden a un servicio de urgencias en las 36 primeras horas tras la ingestión, y que aproximadamente el 50% de los mismos están asintomáticos.

En la mayoría de los casos el motivo de consulta era que un testigo había presenciado o tenía una fuerte sospecha del accidente; cuando esto no era así, un inicio agudo de los síntomas o las circunstancias que lo rodeaban, hacían pensar en una ingestión accidental.

RIESGO ASOCIADO A LA INGESTIÓN DE UN CUERPO EXTRAÑO

El riesgo asociado a la ingestión de un cuerpo extraño depende de su: forma, localización, tamaño y composición.

Forma

Los objetos más frecuentemente ingeridos por los niños son monedas, agujas, alfileres, pilas de botón, partes de juguetes y canicas, siendo menos frecuente en la infancia los huesos de pollo y espinas de pescado. Cuando el cuerpo extraño ingerido es cortante o puntiagudo, además de que su extracción puede plantear problemas por esta circunstancia, tiene un riesgo mayor de perforación del tubo digestivo.

Localización y tamaño

Un porcentaje considerable de cuerpos extraños (alrededor de 20%) queda alojado en el esófago, con el consiguiente riesgo de aspiración y perforación. Por este motivo se considera que estos objetos deben ser extraídos, en todos los casos, en menos de 24 horas tras su ingesta.

En el momento del diagnóstico la mayoría de los objetos se encuentran en el estómago (60%).

En niños mayores, objetos de menos de 2 cm de anchura y hasta 5 cm de longitud pasan el píloro sin problemas. En niños pequeños y lactantes, el límite de la longitud es de 3 cm. Es recomendable extraer aquellos de tamaño superior al referido, así como los punzantes y/o cortantes.

En el 11% de los casos el cuerpo extraño se localiza en el momento del diagnóstico en el intestino delgado. Aunque se ha publicado, es muy raro que un cuerpo extraño produzca obstrucción a este nivel excepto, como decíamos, en aquellos casos que existe una patología intestinal previa.

Composición

Por su composición conviene diferenciar, por su frecuencia e importancia, la ingestión de: pilas de botón, imanes, impactación de bolo alimentario y narcóticos

Pilas de botón

Se encuentran en gran cantidad de elementos de uso habitual, como: relojes, cámaras fotográficas, juguetes, etc. Contienen mercurio, cinc, óxido de plata, litio, etc., y a veces hidróxido sódico o potásico.

Si la pila se abre puede liberarse material tóxico o muy corrosivo, que podría ocasionar necrosis de la mucosa. Además pueden producir lesiones por decúbito o quemaduras eléctricas de bajo voltaje. La extracción endoscópica se consigue hasta en el 99% de las ocasiones. En nuestra opinión son siempre indicación de extracción endoscópica independientemente de su localización.

Consideramos que en el momento actual las alternativas a la endoscopia para la extracción de cuerpos extraños, como las sondas de Foley y la utilización de imanes, han pasado a un segundo plano ante la mayor eficacia y seguridad de la endoscopia.

El mejor tratamiento es la prevención, informando a los padres del riesgo que supone la manipulación de este tipo de material por parte de los niños.

Imanes

La ingestión de imanes o la combinación de la ingestión de estos con objetos metálicos requiere un tratamiento urgente dado su tendencia a complicarse con perforaciones intestinales.

Impactación bolo alimentario

En estos casos, cuando el niño tiene dificultad de deglutir la saliva debe practicarse endoscopia de urgencia para evitar la aspiración y obstrucción respiratoria. Por el contrario, si no tiene dificultad en deglutir las secreciones, puede realizarse en las siguientes 12 horas. En general se consiguen extraer de forma completa, cuando esto no es posible, es necesaria una fragmentación previa. La administración de sustancias proteolíticas está contraindicada, por el riesgo de perforación esofágica. En algunas ocasiones el glucagón puede relajar el esfínter esofágico inferior y permitir la progresión del bolo impactado. Importante es reconocer, dentro de esta patología, la impactación alimenticia secundaria a esofagitis eosinofílica, entidad que está experimentando un importante crecimiento en nuestro entorno y que entre otras características puede presentarse con un cuadro de impactación alimentaria que en determinadas circunstancias requiriere desimpactación de urgencia.

Narcóticos

Aunque es poco frecuente, de momento en pediatría, se empiezan a ver adolescentes que transportan heroína o cocaína en bolsas que ingieren para burlar el control policial, lo cual conlleva un riesgo importante ya que la rotura dentro del tracto intestinal de alguna de estas bolsas podría producir una intoxicación aguda e incluso la muerte de la persona que la transporta. Su extracción, cuando sea necesaria, debe ser mediante cirugía y nunca por endoscopia.

CLÍNICA

Cuando el cuerpo extraño está alojado en el esófago puede producir dolor retroesternal, disfagia, odinofagia, regurgitación y sialorrea. Si se produce una

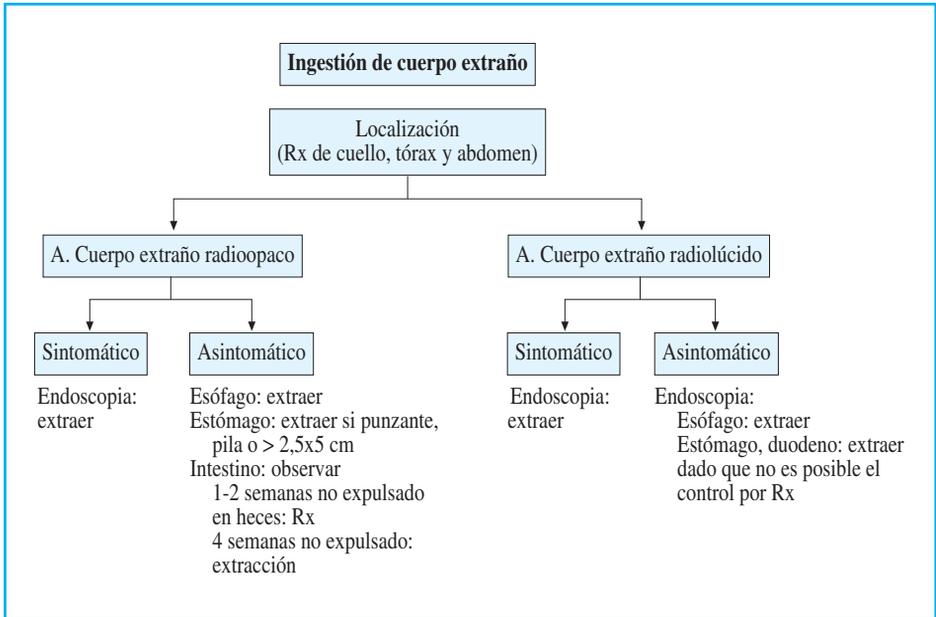


FIGURA 1. Manejo ingestión de cuerpos extraños en el tracto gastrointestinal en la infancia.

perforación esofágica, aparece dolor, enfisema subcutáneo, fiebre e incluso en ocasiones un cuadro séptico. En niños pequeños puede haber estridor y tos. Hay que tener en cuenta que en los casos en que el objeto está alojado en el esófago existe riesgo de aspiración, perforación y formación de fístulas.

Los objetos que quedan alojados en el estómago dan pocos síntomas, excepto en aquellos casos, poco frecuentes, en los que se produce una perforación o erosión de la cavidad gástrica.

Un objeto en el duodeno puede dar un cuadro oclusivo o seudooclusivo.

TRATAMIENTO

La extracción de los cuerpos extraños mediante endoscopia permite identificar el objeto, valorar el estado de la mucosa subyacente y comprobar si se ha producido alguna complicación, hechos que han permitido reducir enormemente la morbilidad y mortalidad de esta patología. Existen diversos factores de riesgo para la extracción endoscópica, entre los que destacamos: objetos punzantes o cortantes, presencia

de divertículos esofágicos, impactación esofágica de más de 24 horas y la localización en el tercio proximal de mismo.

En la figura 1 proponemos unas recomendaciones prácticas sobre el manejo de los cuerpos extraños en el tracto gastrointestinal en la infancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guideline for the management of ingested foreign bodies. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 802-6.
2. Gryboski J D. Mouth and Esophagus: Traumatic injury. En: Allan Walker W, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, eds. *Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, and management*. 3ª ed. B.C. Decker; 2000. p. 351-377.
3. Hernandez Anselmi E, Gutiérrez San Roman C, Barrios Fontoba JE, Ayuso González L, Valdés Dieguez E, Lluna González J, et al. Intestinal perforation caused by magnetic toys. *J Pediatr Surg*. 2007; 42: 13-6.
4. Kircher MF, Milla S, Callahan MJ. Ingestion of magnetic foreign bodies causing multiple bowel perforations. *Pediatric Radiol* 2007; 37: 933-6.



5. Martín de Carpi J, Gómez Chiari M, Castejón Ponce E, Masiques Mas ML, Vilar Escrigas P, Varea Calderón V. Aumento del diagnóstico de esofagitis eosinofílica en nuestro medio. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62: 333-9.
6. Puschel K, Bachmann D. Proving possession of drugs in so-called body stuffers. *J Forensic Leg Med*. 2007; 14: 96-8.
7. Spergel JM, BrownWhitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R, Liacouras CA. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48: 30-36.

INTRODUCCIÓN Y CONCEPTO

Definimos la pancreatitis como una enfermedad inflamatoria del páncreas exocrino, causada por la activación, liberación intersticial y autodigestión de la glándula por sus propias enzimas. Clínicamente, la pancreatitis aguda aparece como un inicio brusco de dolor abdominal asociado con la elevación de enzimas digestivas en la sangre y orina. Esto se produce cuando se activa de forma prematura el tripsinógeno que produciría en primer lugar un edema intersticial con necrosis de la grasa peripancreática, situación considerada como leve, y a continuación desarrollarse la forma grave con la presencia de una intensa necrosis de la grasa intra y peripancreática y necrosis del parénquima pancreático con posterior aparición de hemorragia.

La forma edematosa suele tener un curso leve y autolimitado, con una tasa de mortalidad baja, mientras que la forma necrotizante se caracteriza por un curso clínico fulminante y rápidamente progresivo, con dolor intenso, fallo renal, colapso circulatorio y posible evolución fatal en horas o días, con una mortalidad elevada. Esta forma grave, requiere una estrecha vigilancia y un tratamiento agresivo, ya que tienen una alta incidencia de sepsis y disfunción multiorgánica con muerte. En general, se considera que la prevalencia de pancreatitis aguda en el niño está aumentando.

ETIOLOGÍA

En el niño las causas son diversas, siendo las más comunes traumatismos, enfermedades multisistémicas, drogas, infecciones, idiopáticas y anomalías congénitas del sistema pancreaticobiliar, siendo las anomalías estructurales y las idiopáticas las que presentar un mayor porcentaje de recurrencia.

La forma sistémica está asociada con una enfermedad sistémica severa en alrededor del 20% de los casos, como en el caso del Síndrome hemolítico-urémico. También se observa después de un trasplante de un órgano y en cualquier situación que produzca una reducción de la oxigenación o alteración del flujo sanguíneo puede precipitar una pancreatitis aguda, como en el shock séptico, hemorrágico o en casos de cirugía cardíaca con *by-pass* de larga duración

Otra de las causas frecuentes de pancreatitis es la presencia de una coledocistitis que en ocasiones se observa en niños con malformaciones del árbol biliar. También las anomalías estructurales del páncreas aumentan el riesgo de presentar una pancreatitis aguda, siendo la anomalía más común, el páncreas divisum.

Las infecciones, tanto virales, bacterianas y parasitarias son causa de pancreatitis. La etiología viral es una causa frecuente de pancreatitis aguda (39%), en la que se incluyen parotiditis, enterovirus, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, hepatitis A, sarampión, rubéola, *Coxsackie* y virus *Influenzae*, incluso HIV. Las infecciones bacterianas también pueden ocasionalmente producir pancreatitis aguda e igualmente las infecciones por helmintos como el *Ascaris lumbricoides*.

Son muchos los fármacos que pueden inducir la aparición de pancreatitis aguda. Los mecanismos patogénicos son con frecuencia desconocidos o basados en evidencias muy débiles. La mayor evidencia en adultos incluye la azatioprina y 6-mercaptopurina, tiazidas, diuréticos, sulfonamidas, furosemida, estrógenos y tetraciclinas. También hay evidencia de pancreatitis en tratamientos con la L-asparaginasa, clorthalidona, corticoides, ácido etacrínico, fenformina, y procainamida. También la terapia con valproato se ha asociado con la aparición de pancreatitis, siendo ésta idiosincrásica.

Los traumatismos son responsables de cerca del 20% de los casos de pancreatitis aguda en niños. Pueden ser traumatismos cerrados, penetrantes que en ocasiones puede llevar a la ruptura del conducto pancreático que obliga a un tratamiento quirúrgico.

En todas las series se recogen casos de pancreatitis post colangiopancreatografía retrógrada (ERCP), técnica que como herramienta diagnóstica ha sido desplazada por la colangioresonancia, no así su aspecto terapéutico.

También existen metabolopatías que pueden condicionar la aparición de pancreatitis aguda y crónica. Como es el caso de: déficit hereditario de lipoproteína lipasa, déficit de apolipoproteína C-II, hipertrigliceridemia y quilomicronemia familiar, glucogenosis, cetoaciduria de cadenas ramificadas, homocistinuria, déficit de 3-hydroxy-3-metilglutaryl-CoA liasa, porfiria intermitente aguda, déficit de piruvato kinasa, cistinuria y otras aminoacidurias.

En las enfermedades del colágeno y vasculitis se observan en ocasiones pancreatitis por diferentes mecanismos, entre los que se citan: mecanismos inmunológicos *per se*, vasculitis que afectan los vasos pancreáticos y pancreatitis inducida por los fármacos utilizados en la enfermedad. Entre estas enfermedades, se pueden citar: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, poliarteritis nodosa, síndrome de Behçet, enfermedad de Kawasaki y síndrome hemolítico-urémico.

También se puede observar casos de pancreatitis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, tanto por la propia enfermedad como por el tratamiento con azatioprina.

FISIOPATOLOGÍA DE LA PANCREATITIS AGUDA

La pancreatitis es un proceso de autodigestión ocasionado por la activación precoz de las proenzimas que activan las enzimas digestivas dentro del páncreas. Se ignora cuál es el mecanismo preciso que inicia la secuencia de reacciones enzimáticas. Hay evidencia que la pancreatitis aguda se inicia en las células acinares, con un papel importante del Ca^{++} cuyo gradiente a través de la membrana plasmática desencadenaría la liberación de enzimas desde el polo api-

TABLA I. Factores de gravedad de la pancreatitis.

Clínicos

- Complicaciones
- Shock
- Hemorragia
- Insuficiencia renal
- Rotura de pseudoquistes
- Coma
- Absceso pancreático
- Edema pulmonar
- Hemorragia

Laboratorio

- Hipocalcemia
- Hiperglucemia
- Hipoxemia
- Hipoproteinemia
- Aumento de urea
- Leucocitosis
- PCR elevada
- Caída del hematocrito

cal. Además, se tiene conocimiento de que existen inhibidores de la tripsina y otras proteasas que también evitaría el inicio de las reacciones enzimáticas y también se conoce que el bicarbonato segregado por las células ductales juegan un papel como inhibidores de proteasas.

Las endotoxinas que provienen del intestino y los mediadores de la inflamación pueden actuar en la inflamación del páncreas. La producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF-alfa, interleukinas (IL1, IL6 y IL8) modularía el daño local y la respuesta inflamatoria sistémica, así como el fallo de órganos a distancia.

DIAGNÓSTICO

La pancreatitis aguda se puede presentar con un amplio espectro de síntomas y complicaciones. El diagnóstico puede ser difícil de efectuar a menos que se tenga un alto índice de sospecha.

Para efectuar un diagnóstico de certeza es necesaria una combinación de: síntomas y signos clínicos, test de laboratorio y técnicas de imagen.

TABLA II. Causas de hiperamilasemia

Pancreáticas	Salivares	Mixtas
Pancreatitis	Parotiditis	FQ de páncreas
Tumor pancreático	Traumatismo	Insuficiencia renal
Obstrucción conducto pancreático	Obstrucción conducto salivar	Embarazo
Obstrucción biliar	Carcinoma de pulmón	Tumor cerebral
Seudoquistes	Tumor de ovario	Quemaduras
Úlcus perforado	Quiste de ovario	Macroamilasemia*
Obstrucción intestinal	Tumor de próstata	
Apendicitis	Diabetes (cetoacidosis)	
Isquemia del mesenterio	CREP	

**Macroamilasemia: complejo amilasa-proteínas séricas, no descrita en niños.*

Clínica

La pancreatitis aguda en el niño tiene una presentación variable y síntomas que pueden ir del dolor abdominal leve a la afectación severa caracterizados por alteraciones metabólicas y shock.

El dolor abdominal es el síntoma más frecuente. El dolor puede ser brusco en el inicio o lento y gradual. Aunque la localización más frecuente del dolor es el epigastro, el dolor puede estar localizado tanto en el cuadrante derecho como izquierdo. En el adulto es típico que se irradie a la espalda, aunque en el niño no se observa más que en el 60% de los casos. La ingesta suele provocar aumento del dolor y vómitos. En los pacientes con afectación severa se pueden constatar otros síntomas como la taquicardia, fiebre e hipotensión. En la exploración, el niño puede tener sensación de enfermo, estar irritable o callado. Presenta dolorimiento con signo de rebote y disminución de ruido intestinal. En niños, es excepcional que se aprecie oscurecimiento de la piel en flancos y ombligo (signos de Grey Turner y Cullen) que son signos de pancreatitis hemorrágica, así como ascitis o derrame pleural con dificultad respiratoria, oliguria y anuria (Tabla I).

Test de laboratorio

La amilasa sérica se eleva en 12 horas y en los casos no complicados se mantiene elevada 25 días. Puede estar elevada hasta 3 veces el valor normal (330 U/L) lo que es considerado suficiente para el diagnóstico. La sensibilidad y especificidad de la amilasa en la pancreatitis aguda de la infancia es menor que

en el adulto. La hiperamilasemia es inespecífica y puede ser causada por otras alteraciones intraabdominales como (apendicitis, obstrucción intestinal y colecistitis aguda), enfermedades de las glándulas salivares como (parotiditis y síndrome de Sjogren) y en el caso de insuficiencia renal, por pobre aclaramiento renal de la amilasa. En la macroamilasemia se observa una elevación crónica de amilasa sérica y es debida a que la amilasa sérica que se une a una inmunoproteína y forma un complejo que al tener gran tamaño no es filtrado por el riñón (Tabla II). El grado de amilasemia no guarda relación con la gravedad de la pancreatitis ni con el curso clínico. Normalmente el 60% de la amilasa sérica es salivar y el resto pancreática. En el caso de dudas, la isoamilasa pancreática puede ser medida.

El nivel de la lipasa sérica esta habitualmente elevada en la pancreatitis aguda y se mantienen elevados durante más tiempo que los niveles de amilasa sérica. De cualquier forma, la lipasa tiene una sensibilidad y especificidad mayor que la amilasa.

La lipasa está presente en la mucosa intestinal, estómago, tejido adiposo, leucocitos y leche materna y puede estar elevada en el suero de los pacientes con otros problemas abdominales. La medida simultánea de lipasa y amilasa eleva la posibilidad de estar ante una pancreatitis al 94% en los niños.

Técnicas de imagen

Las técnicas de imagen más usadas tanto en niños como adultos con pancreatitis son la ecografía abdo-

minal, ultrasonografía endoscópica, tomografía computarizada, ERCP y colangiografía. Las técnicas de imagen confirmarán el diagnóstico de pancreatitis y en ocasiones identifican la causa y también algunas complicaciones como los pseudoquistes. Los dos hallazgos patológicos más frecuentes en la ecografía son el aumento del tamaño del páncreas y la disminución de la ecogenicidad, mientras una glándula normal puede ser observada en casos leves. La ecografía endoscópica consigue mejores imágenes del árbol biliar que la ecografía convencional. La TAC con contraste es el método de imagen más usado para valorar la severidad y detectar las complicaciones, pero la radiación es alta.

La colangiopancreatografía retrógrada (ERCP), en ausencia de confirmación tisular, es considerada como "gold standard" en la práctica adulta. La interpretación es subjetiva y puede tener una variación substancial inter e intra observacional. También cambios similares morfológicos en el conducto pancreático principal puede ser producido en la pancreatitis aguda y puede permanecer durante meses después de la resolución del ataque agudo.

COMPLICACIONES

En la evolución de la pancreatitis aguda pueden observarse muchas complicaciones. Hay complicaciones sistémicas como hipocalcemia, hiperglucemia, hiperlipidemia por necrosis grasa y acidosis con hipercalemia por shock y fallo renal y también de diferentes sistemas y órganos: circulatorio, respiratorio con distrés respiratorio del adulto, gastrointestinales como hemorragia, íleo paralítico, úlceras de estrés, alteraciones hepatobiliares con obstrucción biliar, trombosis de la vena portal, y hematológicas como hemólisis, psicosis, coma, etc. Entre las complicaciones locales son frecuentes los pseudoquistes. Aunque en algunas ocasiones son palpables, la mayor parte de las ocasiones requieren la realización de una ecografía. Ocasionalmente producen dolor y sensación de ocupación. Los pseudoquistes generalmente se resuelven sin cirugía, mediante el drenaje dirigido por ecografía.

TRATAMIENTO

El tratamiento se realizará ingresado en un centro hospitalario. Si aparece cualquier síntoma de gra-

vedad en las primeras 24-72 horas, es aconsejable su traslado a UCI. El núcleo del tratamiento de la pancreatitis aguda en el niño es la analgesia, fluidoterapia endovenosa, reposo pancreático y monitorización de las complicaciones. Se debe valorar con especial cuidado al balance hídrico porque habitualmente pueden presentar un "tercer espacio". Un aspecto primordial del tratamiento es el dolor que se realizara con meperidina a dosis de 2 mg/kg/dosis cada 46 horas IV. La nutrición parenteral no es siempre necesaria. Recientemente se han publicado en pacientes adultos el tratamiento nutricional con alimentación nasoyeyunal con menor incidencia de infecciones y menor estancia hospitalaria. No suele ser necesario la utilización de antibióticos, excepto en los casos más severos, especialmente si se sospecha necrosis pancreática. En la mayor parte de los casos leves o moderados se debe realizar dieta absoluta durante 3-5 días. La cirugía en la pancreatitis aguda está limitada a la retirada del tejido necrótico infectado del páncreas y la colecistectomía en los casos de pancreatitis recurrente por litiasis biliar. La esfinterotomía endoscópica es una alternativa a la colecistectomía en casos seleccionados.

PANCREATITIS CRÓNICA

La pancreatitis crónica es un proceso inflamatorio crónico, consecuencia de la destrucción del tejido pancreático exocrino, fibrosis y, en algunos casos, pérdida de la función pancreática endocrina.

A diferencia de su forma aguda, que se define por criterios clínicos, la pancreatitis crónica se define por criterios morfológicos. Por lo tanto, el diagnóstico está basada en una combinación de hallazgos clínicos (dolor abdominal, pérdida de peso y diabetes mellitus), alteración funcional (insuficiencia pancreática exocrina documentada) y estudios de imagen. Mientras que la pancreatitis aguda se puede considerar un evento, la pancreatitis crónica se podría considerar como un proceso. En ocasiones la pancreatitis crónica es el resultado de episodios repetidos de pancreatitis agudas.

En el momento actual, la clasificación de la pancreatitis crónica se realiza mediante la clasificación TIGAR-O que pretende sustituir la clasificación de Marsella. Este sistema propone unos

modificadores del riesgo que pueden interactuar en un mismo paciente y que produciría la enfermedad pancreática.

Patogenia

La fisiopatología de la pancreatitis crónica se desconoce. Hay diferentes teorías que no son excluyentes mutuamente. El daño de las células acinares (drogas, alteraciones metabólicas e infecciones) y la activación prematura de tripsinógeno a tripsina en el páncreas debido a la obstrucción del flujo ductal o fallo en el control de feedback. Otros factores que contribuyen se incluyen el daño por isquemia-revascularización.

En el caso de las pancreatitis hereditarias se considera que las crisis repetidas de pancreatitis aguda inducen la pancreatitis crónica; esta teoría ha sido denominada como “necrosis-fibrosis”.

Etiología

La pancreatitis crónica es rara en niños. Habitualmente asociada a alteraciones genéticas como fibrosis quística, pancreatitis hereditaria o idiopática. Los niños con pancreatitis crónica deben ser valorados entre otros con los siguientes estudios: cloro en sudor, testar genéticamente el CFTR, tripsinógeno catiónico y mutación SPINK1; estudios de imagen para excluir alteraciones estructurales etiológicas (congénitas o adquiridas) y evaluación de causas autoinmunes. La pancreatitis crónica se presenta desde el punto de vista de la morfología de dos formas diferente. Una forma es la denominada pancreatitis calcificada crónica, que conlleva la presencia de calcificaciones generalmente, y otra es la llamada pancreatitis obstructiva crónica, que se produce como consecuencia de la oclusión del conducto pancreático principal o una de sus ramas (Tabla III).

Entidades específicas de pancreatitis crónica

Pancreatitis hereditaria

Esta entidad se hereda de forma autosómica dominante y se produce como consecuencia del mal funcionamiento del tripsinógeno catiónico (uno de los tres tipos diferentes de tripsinógeno del páncreas). El tripsinógeno catiónico representa el 65% del tripsinógeno total, mientras que es resto, las otras dos formas de tripsinógeno (tripsinógeno aniónico y

TABLA III. Etiología de la pancreatitis crónica en el niño.	
Tóxico-metabólica	
Medicación	
Hiperlipidemia	
Hipercalcemia	
Toxinas	
Genética	
Fibrosis quística	
Pancreatitis hereditaria	
Mutaciones SPINK1	
Obstructiva	
Páncreas divisum	
Inserción anómala del conducto pancreático	
Tumor	
Enfermedad de Crohn	
Estenosis ductales post-traumáticas	
Idiopática	
Autoinmune	
Enfermedad vascular del colágeno	
Pancreatitis autoinmune aislada	

meso-tripsinógeno). Normalmente el tripsinógeno se convierte a tripsina en el duodeno como resultado de la activación por la enterokinasa del borde en cepillo. En el caso de un tripsinógeno defectuoso, se altera el control de la activación de la tripsina y del resto de las proteasas. El tripsinógeno catiónico de estos pacientes presenta una histidina en la posición 117 en lugar de una arginina. El gen de esta proteína se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7 (7q35). Los defectos del gen del tripsinógeno catiónico (PRSS1) produce un aumento de la activación o un defecto en la inactivación en el acino, lo que conlleva a la autodigestión del páncreas. La historia clínica familiar de pancreatitis o dolores abdominales inexplicables de 1 a 3 días de evolución en adultos en generaciones previas se suelen recoger en la anamnesis. El diagnóstico es confirmado mediante el estudio genético del gen PRSS1, aunque en un 30-40% no se puede identificar la mutación.

Gen inhibidor de la secreción de tripsina pancreática Kazal tipo I

Otro mecanismo para proteger el páncreas de la autodigestión mediante la capacidad para inactivar la tripsina, es el inhibidor de la proteasa de la serina (SPINK1) por inhibición prematura del tripsinógeno activado. Este gen puede ser particularmente relevante en la pancreatitis tropical, una forma idiopática de pancreatitis vista en el sur de Asia y en partes de África. También está claramente asociada con un subtipo de pancreatitis tropical fibrocalculosa con diabetes pancreática. Se ha sugerido que solo las mutaciones del SPINK1 no causan pancreatitis, pero actúan como modificadores de la enfermedad o como facilitador del inicio de una pancreatitis o del empeoramiento de la severidad de la pancreatitis causada por otra alteración genética o factor ambiental como la dieta.

Gen de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)

Varias suficiencias pancreáticas leves por mutaciones CFTR han sido encontradas asociadas con pancreatitis idiopáticas. Además, los datos sugerirían que los pacientes con 2 mutaciones severas tienen fibrosis quística clásica, aquellos con una mutación simple son portadores y aquellos que son heterocigotos con una mutación leve y una severa tienen riesgo de desarrollar pancreatitis.

Causas metabólicas

Las mismas metabolopatías que inducen pancreatitis aguda pueden progresar a pancreatitis crónica. Entre ellas se incluyen la hipercalcemia, acidemias orgánicas y ciertas hiperlipidemias (tipos I, IIA y V). Igualmente se ha descrito en enfermos con déficit de alfa antitripsina.

Pancreatitis idiopática

Se trata de una rara entidad en la que se produce una obstrucción extrínseca del conducto biliar distal común, aparentemente debido a fibrosis de la cabeza del páncreas. La edad es bimodal, existe una forma precoz con calcificaciones e insuficiencia exocrina y endocrina se desarrolla más lentamente que en la pancreatitis idiopática de inicio tardío y pancreatitis alcohólica, pero el dolor es más severo.

Colangitis esclerosante

Enfermos afectados por esta entidad pueden presentar pancreatitis crónica; se cree que puede ser inducida por una obstrucción del conducto común pancreático-biliar.

Anomalías congénitas

Diferentes anomalías congénitas presentan cambios histológicos anormales de pancreatitis crónica obstructiva. Estos cambios se han descrito en casos de páncreas *divisum*, quistes de colédoco, duplicidades del conducto pancreático y disfunción del esfínter de Oddi.

Traumatismos

En ocasiones, los traumatismos generan con posterioridad a una pancreatitis aguda una pancreatitis crónica.

Enfermedad renal

Se han observado cuadros de pancreatitis crónica en adultos con enfermedad renal y en enfermos trasplantados de riñón. Dicha alteración se considera secundaria a la alteración metabólica del fallo renal o debida a fármacos inmunosupresores.

Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes con pancreatitis crónica presentan episodios recurrentes de pancreatitis aguda.

En otros no aparecen episodios agudos y presentan una forma clínica de dolor continuo o intermitente de intensidad variable. En un pequeño porcentaje de casos, el diagnóstico de pancreatitis crónica debe ser considerado en pacientes con diabetes mellitus, malabsorción e ictericia obstructiva de causa indeterminada.

La edad de comienzo, la progresión de la enfermedad, la morbilidad y la mortalidad varían en función de la etiología y la gravedad del proceso pancreático. En general, la intensidad y frecuencia del dolor mejora a medida que progresa la enfermedad. La malabsorción de grasas ocurre cuando la secreción de lipasa disminuye más del 97% de la secreción normal, lo que conlleva deposiciones esteatorreicas.

Diagnóstico

El diagnóstico es fácil cuando el paciente ha presentado previamente síntomas floridos de pancreatitis aguda. Existe una mayor dificultad en los casos sin dolor y con síntomas no llamativos. La determinación de test de rutina de laboratorio, determinación de enzimas pancreáticas séricas y técnicas de imagen ayudan al diagnóstico, ya descritos al hablar de la pancreatitis aguda.

Varios test funcionales han sido desarrollados para diagnosticar la insuficiencia crónica pancreática, que aunque no es diagnóstico si es un signo de pancreatitis crónica. Los tests invasivos de función pancreática son el “gold standard” para el estudio de la función pancreática exocrina. Tests no invasivos para detectar la insuficiencia pancreática también tienen una variabilidad intercentros muy elevada. La elastasa fecal 1 (EF1) es un test excelente para el estudio de pancreatitis severa, pero menos seguro para el estudio de las situaciones leves o moderadas, especialmente si no presentan esteatorrea.

Complicaciones

Complicaciones locales

Las complicaciones son las descritas en las pancreatitis agudas. En el caso de pancreatitis crónica obstructiva puede producirse un deterioro progresivo del hígado que obliga al tratamiento quirúrgico o colocación de un “stent” para resolver la obstrucción, técnica que se ha descrito esporádicamente en niños. Además, se han descrito otras complicaciones menos frecuentes como el pseudoaneurisma, la trombosis de la vena esplénica, obstrucción duodenal, fistula pancreática y adenocarcinoma.

Complicaciones generales

El dolor crónico puede inducir anorexia, pérdida de peso y detención del crecimiento. La administración regular de enzimas pancreáticas orales con la comida puede reducir la frecuencia o intensidad del dolor. En los casos en que el dolor no cede con los tratamientos médicos, se procede a la intervención quirúrgica, para lo cual se debe realizar colangiografía endoscópica o mediante resonancia para ayudar a escoger la mejor técnica quirúrgica.

La malabsorción se debe tratar mediante enzimas pancreáticas orales y con un aporte nutricional que evite la malnutrición y la detención de crecimiento.

Tratamiento

El tratamiento de la pancreatitis crónica no complicada es habitualmente médico. En el caso de que existan factores predisponentes, deben ser eliminados o modificados con métodos médicos o quirúrgicos.

El dolor suele ser más intenso en los primeros episodios que cuando la enfermedad ha evolucionado.

La base del tratamiento es similar al referido al hablar de la pancreatitis aguda, y el tratamiento de las complicaciones ya ha sido tratado con anterioridad. Es habitual que estos pacientes necesiten un soporte nutricional. Por último, la aparición de diabetes mellitus complica aún más la nutrición de estos pacientes, que necesitarán manipulaciones dietéticas como tratamiento para su diabetes.

En pacientes con pancreatitis crónica avanzada, se debe tratar la insuficiencia pancreática con enzimas digestivas.

Octreotido e inhibidores de la proteasa pancreática

El octreotido (OCT) es un análogo a la somatostatina (SS) octapéptido sintético cíclico de vida media larga. Tanto SS como OCT inhiben muchas funciones fisiológicas incluyendo la motilidad gastrointestinal, la secreción de ácido gástrico, el factor intrínseco y pepsina, la secreción intestinal de agua y electrolitos, el flujo sanguíneo esplácnico, la secreción de enzimas pancreáticas, y la contractibilidad de la vesícula biliar.

Test genéticos

Los test genéticos tienen tanto un papel predictivo como diagnóstico. La fuerza del test predictivo lleva a evitar posibles complicaciones. Hay consenso para el diagnóstico del test de mutación de PRSS1, pero no tan obvio como en el caso de SPINK1 y CFTR.

En la pancreatitis crónica la indicación principal para el tratamiento endoscópico y cirugía es el dolor crónico que no remite. La finalidad principal de estas

intervenciones es proveer de un adecuado drenaje del conducto pancreático. El tratamiento endoscópico se refiere a la colocación de un stent. Las opciones quirúrgicas incluyen procedimientos de drenaje como la pancreaticoyunostomía lateral

BIBLIOGRAFÍA

1. Chavhan GB, Babyn PS, Manson D, Vidarsson L. Pediatric MR cholangiopancreatography: principles, technique, and clinical applications. *Radiographics* 2008; 28: 1951-62.
2. Clifton MS, Pelayo JC, Cortes RA, Grethel EJ, Wagner AJ, Lee H, et al. Surgical treatment of childhood recurrent pancreatitis. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 1203-7.
3. DeBanto JR, Goday PS, Pedroso MR, Iftikhar R, Fazel A, Nayyar S, et al. Acute pancreatitis in children. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1726-31.
4. Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *J Pediatr* 2008; 152: 106-10, 110 e1.
5. Lowe ME, Greer JB. Pancreatitis in children and adolescents. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 128-35.
6. Nydegger A, Couper RT, Oliver MR. Childhood pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 499-509.
7. Stringer MD, Davison SM, McClean P, Rajwal S, Puntis JW, Sheridan M, et al. Multidisciplinary management of surgical disorders of the pancreas in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 363-7.
8. Walkowiak J, NousiaArvanitakis S, Henker J, Stern M, Sinaasappel M, Dodge JA. Indirect pancreatic function tests in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 107-14.
9. Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 591-5.
10. Whitcomb DC, Lowe ME. Pancreatitis. 1. Acute and Chronic. En: Walker WA, Goulet OG, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2004. p. 158.

Desde un punto de vista etiológico, las parasitosis intestinales engloban las parasitaciones del tubo digestivo producidas por protozoos y por helmintos, ya sean nematodos, trematodos o cestodos. En la Tabla I se enumeran los parásitos intestinales más relevantes, autóctonos e importados, indicándose su forma de transmisión. Estas enfermedades tienen una enorme importancia mundial, fundamentalmente en países tropicales y subtropicales dónde son más prevalentes, aunque el auge de los viajes a otros continentes y el aumento progresivo de la inmigración y de la adopción internacional, ha aumentado el riesgo de aparición de parasitosis intestinales en los países desarrollados. En la actualidad la parasitación intestinal es la afección más frecuente en niños inmigrantes y adoptados (25-75%) y, además con frecuencia la parasitación es múltiple.

PARASITOSIS INTESTINALES PRODUCIDAS POR PROTOZOOS *Giardiasis (Giardia lamblia)*

Es la parasitación más común en el mundo, sobre todo en climas templados, especialmente en niños de guarderías y orfanatos, alcanzando la máxima prevalencia entre los 2 y los 6 años de edad.

El protozoo giardia lamblia se presenta en dos formas distintas, trofozoitos o formas vegetativas o activas que tienen aspecto de media pera y un tamaño de 10 a 20 μ de largo por 6 a 10 μ de ancho; y quistes que miden de 10 a 12 μ de largo por 8 μ de ancho. Los trofozoitos viven en las criptas glandulares y submucosa de duodeno y yeyuno proximal, mientras que los quistes se forman en intestino delgado y se excretan por las heces.

Los quistes eliminados por las heces contaminan agua, alimentos y manos, llegando por vía oral al estó-

mago dónde se destruye la cubierta del quiste, liberándose los trofozoitos que se localizan en la mucosa del intestino delgado proximal produciendo la enfermedad y dando lugar a la eliminación de nuevos quistes por las heces.

Tras un período de incubación de unos 5 días se inicia el período clínico, existiendo tres posibles evoluciones: portador asintomático, gastroenteritis auto-limitada o cuadro crónico de malabsorción o urticaria.

Amebiasis (Entamoeba histolytica o Entamoeba dispar)

Constituye la tercera causa mundial de muerte por enfermedad parasitaria. La infección se produce al ingerir quistes del parásito, que miden 10 a 18 μ y contienen cuatro núcleos. Los quistes son resistentes a las bajas temperaturas, a la cloración de las aguas y a los ácidos gástricos y enzimas digestivas, de forma que tras la ingesta llegan al intestino delgado dónde cada quiste da lugar a ocho trofozoitos, con un diámetro medio de 25 μ y dotados de un solo núcleo. Los trofozoitos van a colonizar la luz del colon, pudiendo invadir la mucosa, extendiéndose por debajo del epitelio intestinal produciendo las características úlceras con forma de matraz.

En el 90% de los casos la amebiasis no da sintomatología (estado de portador asintomático), pero en el 10% restante la clínica es de amebiasis sintomática invasiva que puede adoptar 3 formas. La más frecuente (90%) es la colitis amebiana crónica no disintérica, seguida por la colitis amebiana aguda disintérica (10%) que es un cuadro grave de diarrea mucopurulenta, con pujos y tenesmo rectal pero sin fiebre. En casos excepcionales las amebas invaden el torrente sanguíneo, dando lugar al cuadro clínico conoci-

TABLA I. Distribución y modo de transmisión de los parásitos intestinales (autóctonos e importados) más relevantes

Parásito	Distribución	Transmisión
PROTOZOOS		
<i>Blastocystis hominis</i>	E	Oral-fecal
<i>Cryptosporidium parvum</i>	E	Oral-fecal
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	I	Oral-fecal
<i>Dientamoeba fragilis</i>	E	Oral-fecal ^a
<i>Entamoeba dispar</i>	E	Oral-fecal
<i>Entamoeba histolytica</i>	E	Oral-fecal
<i>Giardia lamblia</i>	E	Oral-fecal
<i>Isospora belli</i>	E	Oral-fecal
<i>Microsporidium sp.</i>	E	Oral-fecal
Otros protozoos no patógenos		
<i>Entamoeba coli</i>	E	Oral-fecal
<i>Entamoeba hartmanni</i>	E	Oral-fecal
<i>Iodamoeba bütschlii</i>	E	Oral-fecal
<i>Endolimax nana</i>	E	Oral-fecal
HELMINTOS		
• Nemátodos		
<i>Limitados al tracto gastrointestinal</i>		
<i>Enterobius vermicularis</i>	E	Oral-fecal
<i>Trichiura trichuris</i>	E	Oral-fecal
<i>Migran al pulmón</i>		
<i>Ascaris lumbricoides</i>	E	Oral-fecal
<i>Infectan tejidos</i>		
Triquinosis	E	Oral
Toxocariasis (<i>Larva migrans visceralis</i>)	E	Oral
Anisakiasis	E	Oral
• Tremátodos		
<i>Fasciola hepática</i> ^d	E	Oral ^e
• Céstodos		
<i>Taenia sp.</i>	E	Oral ^c
<i>Hymenolepis sp.</i>	E	Oral ^b

Distribución: E: parasitosis autóctona o importada. I: parasitosis exclusivamente importada.

^a Modo de transmisión realmente desconocido, posible asociación con *enterobius vermicularis*. ^b *Hymenolepis nana*, oral-fecal; *Hymenolepis diminuta*, ingesta accidental de artrópodos. ^c *Taenia saginata*, ingesta de carne vacuna cruda o poco cocinada; *Taenia solium*, ingesta de carne porcina cruda o poco cocinada. ^d Helmintos tisulares, pero sus huevos pueden encontrarse en heces. ^e Ingesta de plantas acuáticas (berros, canónigos...).

do como amebiasis invasiva extraintestinal con abscesos a distancia (hígado, pulmón, sistema nervioso central, etc.), peritonitis, lesiones cutáneas y genitales.

Criptosporidiasis (*Cryptosporidium parvum*)

Se trata de un protozoo esférico de 6 μ de diámetro, considerado un oportunista, mostrando una difusión cada vez mayor por seguir un curso paralelo al

SIDA. El mecanismo de transmisión fundamental es fecal-oral. Tras la ingestión de agua o alimentos contaminados por esporas, los esporozoitos son liberados invadiendo el epitelio intestinal y dando lugar a un cuadro clínico distinto según el estado inmunitario del paciente. En inmunocompetentes, tras un período de incubación de 1 a 7 días, aparece un cuadro de fiebre, vómitos y deposiciones diarreicas, líquidas y abundantes que se resuelve espontáneamente en 2-3 días. En inmunodeficientes el cuadro evoluciona a diarrea crónica con pérdida de peso, en ocasiones asociado a lesiones biliares (colecistitis acalculosa y colangitis esclerosante).

PARASITOSIS INTESTINALES PRODUCIDAS POR HELMINTOS

Nemátodos

Oxiuriasis (*Enterobius vermicularis*)

Afecta al 40-50% de los niños en edad escolar. La ingestión de huevos fecundados, libera larvas que maduran en el duodeno, localizándose después en la región ileocecal. Desde aquí las hembras progresan, generalmente por las noches, hasta el recto y el ano para realizar la puesta de huevos, los cuales mediante una secreción especial se adhieren a las márgenes del ano y piel circundante.

El síntoma principal de esta infestación es el prurito anal y perineal generalmente nocturno y frecuentemente tan intenso que obliga al rascado, infectándose así las manos del niño, que se constituyen en vehículo de transmisión (además de los alimentos, ropa sucia y polvo atmosférico contaminado).

Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*)

Con sus 35 cm de longitud es el nemátodo de mayor tamaño, constituyendo una infestación muy frecuente sobre todo en áreas tropicales. Cuando huevos fértiles son ingeridos, se produce la eclosión de las larvas que atravesando la mucosa intestinal, alcanzan la circulación portal llegando a la circulación pulmonar, y desde ahí invaden los alveolos pulmonares pasando a los bronquios. Mediante la tos y la deglución reaparecen en el intestino delgado transformados en adultos, dónde viven uno o dos años, durante los cuales dan lugar a la excreción de huevos en heces. Tras la muerte son expulsados espontáneamente.

Durante la fase migratoria pulmonar fugaz de las larvas, los pacientes pueden presentar tos, fiebre, disnea, hemoptisis, sibilancias e infiltrados pulmonares (neumonitis eosinofílica o síndrome de Loeffler). Durante la fase intestinal de los adultos, los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar diarrea leve intermitente, dolor abdominal, náuseas y vómitos. En esta fase los parásitos pueden originar complicaciones mecánicas tales como oclusión biliar o intestinal, pancreatitis, invaginación, apendicitis y granulomas viscerales. La eosinofilia en sangre periférica es la regla.

Tricuriasis (*Trichuris trichiura*)

Los huevos ingeridos (a través de agua, alimentos, tierra y manos) llegan al intestino delgado y se convierten en larvas que maduran a la vez que descienden por el tubo digestivo, de forma que al llegar al colon ascendente son ya adultos. Allí infiltran la mucosa del ciego dando lugar a inflamación, edema y hemorragia.

Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar diarrea sanguinolenta con dolor cólico, pujo, tenesmo y a veces prolapso rectal.

Anisakiasis

Es producida por la ingestión de larvas de nemátodos del pescado (*Anisakis*), cuando este es ingerido fresco sin cocinar (en España el consumo de anchoas y boquerones en vinagre es la principal ruta de transmisión). La clínica típica consiste en la presentación, en las 12 horas posteriores a la ingesta de pescado, de la suma de un cuadro de gastritis aguda o subaguda y de urticaria sistémica. La confirmación diagnóstica requiere una exploración gastroscópica que demuestre la existencia de una reacción inflamatoria granulomatosa de la mucosa gástrica, permitiendo identificar las larvas del parásito en número variable. El tratamiento consiste en la extirpación endoscópica de las larvas, asociando antihistamínicos si hay urticaria.

Tremátodos

Fasciolosis (*Fasciola hepatica*)

Se trata de un parásito del ganado ovino, bovino y, en ocasiones de los humanos. La ingesta de metacercarias adheridas a los vegetales, especialmente berro salvaje, da lugar a que los parásitos salgan de

los quistes a nivel del duodeno, atravesando la pared intestinal para alcanzar el parénquima hepático, donde permanecen unas semanas antes de llegar a los conductos biliares donde van a madurar, iniciándose la puesta de unos huevos grandes y operculados que a través de la bilis alcanzan de nuevo el intestino desde donde son expulsados con las heces. Los huevos maduran en agua dulce, liberando los miracidios que infestan a algunas especies de caracoles, en los que se multiplican dando lugar a numerosas cercarias que finalmente abandonan los caracoles enquistándose en plantas acuáticas.

Las manifestaciones clínicas se presentan durante la fase migratoria hepática y biliar del parásito: fiebre, dolor en hipocondrio derecho, hepatosplenomegalia y en raras ocasiones ictericia obstructiva o cirrosis biliar. En sangre suele haber una marcada eosinofilia.

Céstodos

Teniasis (*Taenia solium* y *Taenia saginata*)

Las tenias adultas tienen una cabeza o escólex provisto de ventosas de fijación y un cuerpo formado por anillos o proglótides, cada uno de ellos dotado de órganos masculinos y femeninos y repletos de huevos fecundados. Los humanos parasitados eliminan en sus heces proglótides cargados de millares de huevos que contienen en su interior un embrión hexacanto ya formado. Ingeridos los huevos por un bóvido (*taenia saginata*) o por un cerdo (*taenia solium*), el embrión se libera en su tubo digestivo, atraviesa la pared intestinal, alcanza la circulación sistémica, atraviesa el pulmón y termina en los músculos donde se enquista formando un cisticerco que a los 3 ó 4 meses ya es infectante. Cuando el humano ingiere carne poco cocida con cisticercos, se liberan las larvas en el estómago, el escólex se fija en el intestino delgado e inicia la formación de anillos que 2 ó 3 meses después empiezan a eliminarse por las heces. La clínica es escasa (tendencia a diarrea, adelgazamiento, anemia leve, molestias abdominales) o nula. A veces los pacientes refieren la eliminación de los anillos por las heces. En ocasiones el humano se constituye en huésped intermediario de la *taenia solium*, mediante la ingestión de huevos, tras lo que presentará el cuadro de cisticercosis en músculos, cerebro, ojos, etc.

Himenolepiasis (*Hymenolepis nana*)

Es la infección por cestodos más frecuente. Se trata de un cestodo pequeño con un ciclo biológico complejo en el que intervienen roedores, moscas, cucarachas y diversos insectos que van a contaminar las aguas con quistes o embriones. Los pacientes permanecen asintomáticos o presentan diarrea no sanguinolenta, dolor abdominal, astenia, anorexia y cefalea.

Hidatidosis (*Echinococcus granulosus* y *multilocularis*)

Estas dos especies de *echinococcus* son dos tenias pequeñas que parasitan el intestino del perro. El humano, mediante la ingestión de huevos eliminados con las heces del perro, puede constituirse en huésped intermediario, desarrollando un quiste hidatídico de localización hepática, pulmonar o cerebral. Los pacientes presentarán síntomas generales como pérdida de peso, anorexia, fiebre, prurito y urticaria recidivante. Además habrá síntomas específicos dependientes de la localización del quiste. En los quistes hepáticos el hallazgo de mayor valor es la hepatomegalia indolora de borde redondeado, pudiendo referir el paciente dolor abdominal, estreñimiento o ictericia obstructiva. El quiste de localización pulmonar suele ser asintomático, aunque puede dar tos, dolor torácico, hemoptisis y la típica vómica “en hollejos de uva”. Los quistes cerebrales dan sintomatología neurológica. Las dos complicaciones más importantes son la infección y la ruptura de los quistes que puede ocasionar un shock anafiláctico. La eosinofilia es la regla. El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las parasitosis intestinales se basa en la identificación microscópica de formas parasitarias (trofozoitos o quistes de protozoos y huevos o larvas de helmintos) en muestras fecales u orgánicas (aspirado duodenal y biliar o biopsias). Respecto a las heces, se necesitan un mínimo de tres muestras de una pequeña cantidad, tomadas en días alternos, recolectadas en recipientes limpios, conservadas en lugar fresco o utilizando fijadores para evitar la destrucción de los parásitos y enviadas lo antes posible al laboratorio, donde las muestras son procesadas mediante concentración por técnicas de sedimenta-

ción (centrifugación formol-éter) o flotación (sulfato de zinc) y a continuación sometidas a tinciones específicas (lugol, hematoxilina-eosina, tricrómica). Además de la identificación microscópica, recientemente se han desarrollado técnicas serológicas de detección de anticuerpos, técnicas de detección de coproantígenos mediante anticuerpos monoclonales o análisis isoenzimático y técnicas de biología molecular como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detección de genomas parasitarios. A continuación se resume el diagnóstico de especie de las parasitosis intestinales comentadas anteriormente:

Giardia lamblia

Hallazgo de los típicos quistes en las heces o de trofozoitos en jugo duodenal obtenido mediante enterotest (deglución de una pequeña cápsula de gelatina unida a un hilo). También es diagnóstica la observación de trofozoitos en muestra de biopsia intestinal. Otras técnicas son la detección de coproantígenos de giardia lamblia por inmunoelectroforesis y enzimo-inmunoanálisis y la investigación de anticuerpos Ig M plasmáticos anti giardia.

Entamoeba histolytica o dispar

Hallazgo de trofozoitos o quistes en heces (los de ambas especies son morfológicamente indistinguibles). Actualmente se utilizan técnicas de detección de coproantígenos con anticuerpos monoclonales, análisis isoenzimático o PCR, que permiten distinguir entre las dos especies pero que son caras y laboriosas. Para el diagnóstico de la amebiasis invasiva y el absceso hepático amebiano disponemos de técnicas serológicas, además de las técnicas de imagen que demuestran lesiones hepáticas típicas de absceso hepático amebiano.

Cryptosporidium parvum

Identificación de ooquistes en heces o aspirados duodenales mediante tinciones específicas como la de Kinyoun y detección de coproantígenos mediante IFI y ELISA.

Enterobius vermicularis

Test del celofán perianal (test de Graham): la noche previa a la toma lavado de la zona anogenital con agua

y jabón, el día de la toma se aplicará en las márgenes del ano la cara adhesiva de una tira de celofán transparente, dicha tira se pegará a un portaobjetos de cristal y se enviará al laboratorio en sobre cerrado.

Ascaris lumbricoides

A veces aparecen gusanos enteros de 20 a 40 cm de longitud en las heces. En todos los casos es posible identificar los huevos en heces por examen directo entre porta y cubre, sin necesidad de técnicas de concentración dado el elevado número de huevos. Las larvas pueden identificarse en esputo y en aspirado gástrico. En ocasiones se aprecian radiológicamente por estudio baritado que puede demostrar el tracto digestivo del gusano. En las infestaciones activas por ascaris se han descrito anticuerpos inmunes anti-galactosa, así como Ig G específica mediante técnicas de ELISA.

Trichuris trichiura

El diagnóstico se basa en la observación de huevos con aspecto típico en tonel en frotis de heces, sin necesidad de técnicas de concentración dado el elevado número de huevos.

Anisakis

El diagnóstico se confirma por endoscopia que permite visualizar una reacción granulomatosa de la mucosa gástrica e identifica un número variable de larvas. El diagnóstico de alergia a anisakis es difícil por la existencia de reactividad cruzada con otros alérgenos.

Fasciola hepatica

Identificación de huevos en heces o aspirados biliares, técnicas serológicas y técnicas de imagen.

Taenia solium y saginata

Visualización de proglótidos en muestras fecales (la visualización de los huevos no permiten realizar un diagnóstico definitivo), detección de coproantígenos en heces, técnicas serológicas y técnicas de imagen.

Hymenolepis nana

Observación de huevos en heces.

TABLA II. Tratamiento de elección y alternativas terapéuticas para los parásitos intestinales más frecuentes en niños.

Patógeno	Fármaco	Dosis (mg/kg/día)	Intervalo dosis	Vía	Duración
<i>Giardia lamblia</i>	Metronidazol	15	8	PO	7
	Tinidazol	50	24	PO	1
	Quinacrina	6	8	PO	5-7
	Albendazol ^a	400	24	PO	5
	Furozolidona	6	6	PO	7-10
	Paramomicina	25-35	8	PO	7
<i>Entamoeba histolytica</i> Portador asintomático	Paramomicina	25-35	8	PO	7-10
	Yodoquinol	30-40	8	PO	20
Colitis amebiana (corticoides contraindicados)	Metronidazol	30-50	8	PO	10
	Tinidazol + Paramomicina (y después yodoquinol)	50 (máx 2 g) 25-35	24 8	PO PO	3 7-10
	Absceso hepático amebiano Si no evoluciona bien, cirugía (corticoides contraindicados)	Metronidazol Metronidazol Tinidazol + Paramomicina (y después yodoquinol)	30-50 25-30 50-60 (máx 2 g) 25-35	8 8 24 8	PO IV PO PO
<i>Trichuris trichiura</i>	Mebendazol ^b	100	12	PO	3
	Albendazol ^a	400	24	PO	1
					.../...

Echinococcus granulosus y multilocularis

Se utilizan pruebas serológicas, tales como la reacción de desviación de complemento de Weinberg (80-90 % de positividad), hemaglutinación indirecta (títulos positivos > 1/400 se dan en el 85% de los casos), test de aglutinación de látex e inmunoelectroforesis. Ninguna de estas pruebas es patognomónica pero en conjunto son muy útiles, sobre todo en los quistes hepáticos, por lo que deben preferirse a la intradermoreacción clásica de Cassoni que es poco sensible y específica. Como es lógico las técnicas de imagen son de gran ayuda al diagnóstico.

TRATAMIENTO

En la Tabla II se exponen los tratamientos de elección y las alternativas terapéuticas indicadas en las principales parasitosis intestinales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aparicio Rodrigo M, Tajada Alegre P. Parasitosis intestinales. En: Muñoz Calvo MT, Hidalgo Vicario MI, Clemente Pollán J, eds. *Pediatría Extrahospitalaria*. 4ª edición. Madrid: Ergon; 2008. p. 375-384.
2. Martínez-Valverde A, Sierra-Salinas C. Parasitosis intestinales. En: Cruz M, ed. *Manual de Pediatría*. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2008. p. 659-665.
3. Mellado MJ, García-Hortelano M, Cilleruelo MJ. Otras parasitosis importadas. *An Pediatr Contin* 2005; 3: 229-238.
4. Moon TD, Oberhelman RA. Antiparasitic therapy in children. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 917-948.
5. Petri WA. Therapy of intestinal protozoa. *Trends in Parasitology* 2003; 19: 523-526.
6. Richard-Lenoble D, Chandernier J, Duong TH. Antiparasitic treatments in pregnant women and in children in 2003. *Med Trop* 2003; 63: 491-497.
7. Turrientes López MC, López Vélez R. Diagnóstico de parasitosis intestinales. *Jano* 2003; LIX: 39-41.

TABLA II. (Continuación) Tratamiento de elección y alternativas terapéuticas para los parásitos intestinales más frecuentes en niños.

Patógeno	Fármaco	Dosis (mg/kg/día)	Intervalo dosis	Vía	Duración
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Mebendazol ^b	100	12	PO	3
	Pamoato de pirantel	11 (máx 1 g)	24	PO	3
	Albendazol ^a	400	24	PO	1
<i>Ancylostomas braziliensis</i>	Tiabendazol tópico	1 aplicación	Varias veces	Tópico	
	Tiabendazol	25	8	PO	5-10
	Ivermectina	150-200	24	PO	1-2
	Albendazol ^a	200	24	PO	3-5
<i>Ancylostomas duodenalis</i>	Mebendazol ^b	100 mg/12 h ó 500 mg/24 h		PO	3
	Pamoato de pirantel	11 (máx 1 g)	24	PO	3
	Albendazol ^a	400 mg/dosis	24	PO	3-5
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Tiabendazol	50 (máx 3 g)	12	PO	3-10
	Albendazol	400 mg/dosis	24	PO	3-6
	Ivermectina	0,2	24	PO	1-2
<i>Toxocarosis</i> (corticoides si es grave o si hay afectación ocular)	Dietilcarbamacina	6	8	PO	7-10
	Albendazol ^a	200-400 mg/dosis	12	PO	7-10
	Mebendazol ^b	100-200 mg/dosis	12	PO	5
<i>Hymenolepis nana</i>	Prazicuantel	25	24	PO	1
	Niclosamida	1 ^{er} día: 40	24	PO	7
	Albendazol ^a	Días sucesivos: 20 400 mg/dosis	24	PO	1
<i>Taenia solium</i>	Prazicuantel	5-10	24	PO	1
<i>Taenia saginata</i>	Niclosamida	50	24	PO	1
<i>Cisticercosis</i> Cirugía. Corticoides si encefalitis, convulsiones, hipertensión craneal	Albendazol	15	8	PO	8-28
	Prazicuantel	50	8	PO	15
<i>Filariasis linfática y loasis</i>	Dietilcarbamacina	Día 1: 1	24	PO	1
		Día 2: 3	8	PO	1
		> Día 3: 6	8	PO	21
	Ivermectina ^c	0,15	24	PO	1
		Repetir a 6-12 m.			

PO: oral; IM: intramuscular; IV: intravenoso.

^a Albendazol: la monodosis de este fármaco a 400 mg está aprobada en niños mayores de 4 años, pero se usa ampliamente para helmintiasis intestinales a cualquier edad. Para conseguir efecto sistémico deben darse 2 o 3 dosis (en general 15 mg/kg/día) administradas con comidas para aumentar su absorción. ^b Mebendazol: las monodosis de 100 mg/12 horas están aprobadas en mayores de 2 años. ^c Ivermectina: la monodosis de este fármaco está aprobada para mayores de 24 años.

Enrique Medina Benítez¹, Daniel Fuentes Lugo², Lucrecia Suárez Cortina², Gerardo Prieto Bozano³

¹Hospital 12 de Octubre. Madrid. ²Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ³Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye dos trastornos de etiología desconocida, la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), que se definen según criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos. Ambas cursan de forma crónica con brotes de actividad inflamatoria. La CU afecta exclusivamente a la mucosa del colon en extensión variable, generalmente de predominio distal, de forma continua. La EC es un trastorno inflamatorio crónico transmural que puede afectar cualquier segmento del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano con carácter discontinuo. En los casos en que es imposible diferenciar entre CU y EC se habla de colitis indeterminada (CI).

La EII en el niño tiene peculiaridades clínicas y psicosociales que la diferencian de la del adulto y que pueden condicionar enfoques terapéuticos distintos. Es importante la posible repercusión nutricional y sobre el crecimiento.

La clasificación de la EII puede hacerse en función de la extensión de la zona afectada, de su severidad y, en el caso de la EC, de su comportamiento (inflamatorio, estenosante o fistulizante). Recientemente se ha establecido una clasificación de consenso (Tabla I). En los niños la mayoría de los casos de CU son extensos, al contrario que los adultos y en la EC el patrón predominante es inflamatorio. La afectación gastroduodenal es más frecuente en la edad pediátrica.

EPIDEMIOLOGÍA

La EII es cada vez más diagnosticada en la población pediátrica en nuestro medio. Esto en parte es debido a un mejor diagnóstico. En países occidentales las tasas de incidencia de la CU se sitúan alrededor de

2/100.000 para la CU y de 4,5/100.000 para la EC. La EC aumentó en incidencia en las últimas décadas y la CU se estabilizó, aunque esto es variable entre regiones. La prevalencia global se estima en el 0,4%.

Predomina en países industrializados, latitudes nórdicas y áreas urbanas. Es más frecuente en la raza caucásica y especialmente entre los judíos. La EII se puede presentar a cualquier edad. La mayoría de los casos en la segunda y tercera década de la vida. Un tercio de los casos aproximadamente lo hacen antes de los 20 años, la mayoría en los años de la adolescencia, sólo un 4% antes de los 5 años. En este grupo de edad predomina la colitis ulcerosa o colitis indeterminada, aumentando con la edad la EC. En los niños, la EC es más frecuente en los varones (1,5:1) y no hay diferencias de sexo en la CU.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La predisposición genética, determinados factores ambientales, la flora intestinal y una respuesta inmune anómala a ésta son los elementos que, combinados en un determinado paciente, provocan la EII. Sin embargo, aún no se conoce bien cómo se produce esta interacción. La EC y la CU son enfermedades complejas, poligénicas, de penetrancia variable. Se estima que el riesgo de padecer EII cuando un padre está afectado de EC es del 9,2% y del 6,2% cuando lo está de CU. Cuando ambos padres tienen EII el riesgo aumenta al 30%. La concordancia en gemelos monocigóticos para la EC es del 37,3% y del 10% para CU (para dicigóticos del 7% y 3% respectivamente). Se han descubierto regiones de susceptibilidad en distintos cromosomas, loci IBD. Afectan sobre todo a la inmunidad innata, moléculas del sistema HLA, permeabilidad intestinal (integridad epitelial, adhesión celular), procesamiento intracelular de bac-

TABLA I. Clasificación de Montreal de la Enfermedad inflamatoria intestinal.

Enfermedad de Crohn		
Edad al diagnóstico		
A1	16 años o menos	
A2	17-40 años	
A3	Más de 40 años	
Localización		
	Modificador	
	Tracto GI superior	
L1	L1+L4	Ileon terminal+GI superior
L2	L2+L4	Colon+GI superior
L3	L3+L4	Ileocolon+Gi superior
L4		Tracto GI superior
Conducta		
	Modificador	
	E. perianal	
B1	B1p	No estenosante, no penetrante + perianal
B2	B2p	Estenosante + perianal
B3	B3p	Penetrante + perianal
<i>B1: diagnóstico provisional. En los estudios se da un plazo variable hasta considerarlo definitivo (se sugieren 5-10 años).</i>		
Colitis ulcerosa		
E1	Proctitis ulcerosa	
E2	Colitis izquierda	
E3	Colitis extensa (La inflamación se extiende proximal al ángulo esplénico)	
<i>(El término "pancolitis" se refiere a la inflamación de todo el colon; es más frecuente en los niños que en los adultos).</i>		

terias o respuesta inflamatoria. El primero descubrieron fue el gen NOD2/CARD15 en el cromosoma 16 ligado a la EC, cuyo producto es una proteína de reconocimiento de péptidos bacterianos. La flora bacteriana endógena juega un papel primordial en la patogenia y los esfuerzos se centran en conocer su interacción con una respuesta inmune normal o disregulada. Entre los factores ambientales, los que presentan más fuerza de asociación son el tabaco (de riesgo para la EC, protector para la CU) y la apendicectomía (reduce el riesgo de CU).

CLÍNICA

Los síntomas más frecuentes de la colitis ulcerosa son: diarrea líquida y frecuentemente sanguinolenta o con moco asociada a urgencia, tenesmo, dolor abdominal cólico, fiebre y pérdida de peso. Se consi-

deran signos graves: fiebre elevada, afectación del estado general, retraso del crecimiento, distensión abdominal, timpanismo y dolor a la palpación abdominal.

Puede manifestarse como una colitis fulminante con más de 6 deposiciones al día, con sangre abundante, anemia, hipoalbuminemia, alteraciones hidroelectrolíticas, fiebre y taquicardia. El abdomen puede estar distendido y doloroso a la palpación. Estas formas pueden evolucionar a megacolon tóxico con dilatación colónica superior a 6 cm asociada a cuadro séptico, gran distensión y dolor abdominal. Puede producirse como complicación una colitis fulminante, tras una colonoscopia o enema de bario, o por uso de anticolinérgicos o por retirada rápida de corticoides. Tanto la colitis grave como el megacolon tóxico presentan un alto riesgo de perforación, sepsis y hemorragia masi-

va. La complicación más grave y frecuente en la CU de larga evolución es el cáncer. Se recomienda cribado con colonoscopia en las CU de larga evolución.

Los síntomas más frecuentes en la EC son: abdominalgia (a menudo postprandial de tipo cólico, periumbilical o en cuadrante inferior derecho), diarrea y retraso del crecimiento y desarrollo. La palpación de efecto de masa abdominal inflamatoria en fosa iliaca derecha es característica. El comienzo es con frecuencia insidioso en forma de anorexia, astenia, fiebre intermitente, estacionamiento ponderoestatural y manifestaciones articulares, orales o cutáneas. Esto condiciona en ocasiones un mayor retraso en el diagnóstico que en la CU. En ocasiones se manifiesta como un cuadro agudo pseudoapendicular. La rectorragia es menos frecuente que en la CU excepto en las formas de afectación cólica. Existe lesión perianal en forma de fisura, fístula o absceso en un 25-50% de los pacientes. La pérdida de peso es más frecuente e intensa que en la CU.

Las complicaciones intestinales más frecuentes son: estenosis, fístulas y abscesos. El megacolon tóxico y el cáncer son menos frecuentes que en la CU.

MANIFESTACIONES EXTRADIGESTIVAS

La EII se considera multisistémica. En ocasiones las manifestaciones extradigestivas preceden a los síntomas intestinales. Se estima que alrededor de un 25-30% de los pacientes con EII presentarán alguna a lo largo de su evolución. Las más frecuentes se asocian a la actividad inflamatoria en intestino, otras siguen un curso independiente como la colangitis esclerosante.

La artralgia y, en menor grado, la artritis son las manifestaciones extraintestinales más frecuentes en la EII del niño. La artritis tiende a ser mono o pauciarticular, asimétrica y migratoria. La artritis puede afectar las sacroilíacas y la columna, en especial en varones HLA-B27 con afectación cólica.

El eritema nodoso, la estomatitis aftosa son frecuentes en fases de actividad. El pioderma gangrenoso se asocia con más frecuencia a la CU.

Las manifestaciones oculares más habituales son: conjuntivitis, epiescleritis y uveítis anterior (EC). Conviene realizar vigilancia oftalmológica periódica, especialmente si se han empleado corticoides (cataratas).

Dentro de las manifestaciones hepáticas se incluyen la esteatosis, hepatitis crónica autoinmune, pericolangitis y colangitis esclerosante (más frecuentemente asociada a la CU). Colelitiasis en pacientes con EC de larga evolución con afectación ileal o resecciones amplias.

Pueden producirse manifestaciones urológicas como litiasis por hiperoxaluria, fistulas enterovesicales, ureterohidronefrosis por compresión y, en casos de larga evolución, amiloidosis renal.

Retraso de crecimiento y osteoporosis

El retraso de talla o puberal puede ser la manifestación única de la EC. La actividad inflamatoria especialmente, y los tratamientos prolongados con corticoides alteran el crecimiento y la osificación, pudiendo afectar la talla final y aumentar el riesgo de fractura. La vigilancia periódica del crecimiento, maduración sexual y ósea es primordial en la EII, así como el uso de terapias alternativas a los corticoides siempre que sea posible.

DIAGNÓSTICO

Laboratorio

No existe ninguna prueba específica de la EII. Las alteraciones hematológicas y bioquímicas dependen de la actividad inflamatoria, de los trastornos de absorción y de las pérdidas intestinales. Aunque las pruebas de laboratorio pueden ser normales en presencia de inflamación, su alteración alerta hacia la realización de estudios más amplios. Además de para el diagnóstico, sirven para monitorizar el seguimiento del paciente y para detectar efectos adversos de los tratamientos.

Existe anemia ferropénica en el 50% de los pacientes. En ocasiones, la anemia es mormocítica con ferritina sérica normal o elevada. La anemia macrocítica puede desarrollarse como consecuencia de la malabsorción de vitamina B12 o ácido fólico. El déficit de folatos puede ocurrir por aporte insuficiente, afectación yeyunal extensa y tratamiento con sulfasalazina.

La trombocitosis, el aumento de la velocidad de sedimentación y de las proteínas de fase aguda (PCR, orosomucoide, factor VIII) se relacionan con la actividad inflamatoria. La hipoalbuminemia es un marcador de severidad.

El déficit de zinc, bien por depleción corporal o por defecto de transporte, es un hallazgo común. La esteatorrea ocurre en los algunos pacientes con EC como consecuencia de la malabsorción producida por una afectación extensa de intestino delgado, déficit de sales biliares por disfunción ileal y sobredesarrollo bacteriano por fístulas o estenosis. Son comunes las pérdidas proteicas intestinales aumentadas, más en relación con la ulceración mucosa con exudación que con la malabsorción proteica. La concentración de la alfa 1 antitripsina fecal y el aclaramiento intestinal de la misma son indicadores sensibles de la pérdida proteica intestinal. La calprotectina fecal parece ser un marcador sensible de actividad inflamatoria intestinal.

La determinación de títulos de anticuerpos anticitoplasma perinuclear de los neutrófilos (pANCA) y anticuerpos anti*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) son marcadores inmunológicos detectados en la EII. Son tests que aportan especificidad (combinados un 84-95%) (diferencian la EII de otros procesos), pero la sensibilidad es más baja (55-78%) (un test negativo no excluye la EII). Los títulos p-ANCA elevados son más específicos de CU, mientras los títulos significativamente altos de ASCA IgA y IgG son específicos de EC.

Endoscopia

Ante la sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal se deben realizar ileocolonoscopia, endoscopia alta y estudio baritado intestinal (para valorar la afectación de intestino delgado), siguiendo las recomendaciones de la ESPGHAN (Criterios de Oporto). La endoscopia sirve para el diagnóstico diferencial de la EC y CU, y para valorar la intensidad y extensión de la afectación.

En la ileocolonoscopia, son características de la CU la afectación continúa con eritema, superficie granular, friabilidad, exudado mucopurulento, hemorragia espontánea, ulceraciones y pseudopólipos. La CU afecta exclusivamente el colon en extensión variable, pero de predominio distal. La forma más común de afectación en la CU es la pancolitis (60%), limitándose al colon izquierdo en el 25% de los casos y afectando exclusivamente el recto en el 15%. En ocasiones la CU en la edad pediátrica cursa con preservación rectal.

En la EC el trastorno inflamatorio es generalmente discontinuo. Las zonas afectas alternan con áreas normales, con úlceras aftosas o lineales amplias, fisuras, fístulas, pseudopólipos, escasa o nula friabilidad, estenosis e imagen en empedrado. El intestino delgado está afectado en el 90% de los casos, sobre todo el íleon terminal (70% de los casos). En más del 50% de los casos hay afectación ileocólica, y en el 10% de los casos, afectación cólica exclusiva. Cuando existe afectación cólica, el segmento más frecuentemente implicado es el colon derecho. Existe afectación anal y perianal en más del 40% de los casos.

En la gastroscopia el esófago, estómago y duodeno están afectados en un 30% de los pacientes con EC, muchas veces de forma asintomática. Se ha descrito gastritis focal en la colitis ulcerosa.

La capsuloendoscopia puede servir para el diagnóstico en casos donde se ha excluido la estenosis, pero no excluye la necesidad de la endoscopia convencional por la necesidad del estudio histológico.

Histología

Se ha propuesto la clasificación de la EII del niño en cinco categorías:

- a) *CU definitiva*. Inflamación aguda con grave distorsión de criptas y depleción difusa de células caliciformes. La inflamación es continua y limitada a la mucosa. La vascularización está incrementada.
- b) *CU probable*. Inflamación mucosa difusa con sólo leve o moderada distorsión de las criptas y depleción de caliciformes.
- c) *EC probable*. Inflamación focal submucosa o transmural con agregados linfocíticos. Retención de moco en presencia de mínima inflamación aguda.
- d) *EC definitiva*. Los hallazgos anteriores más granulomas no caseosos o fisuras (en pieza quirúrgica).
- e) *Colitis indeterminada*. Hallazgos simultáneos de CU y EC.

Radiología

Radiografía simple de abdomen

Utilizada para valoración del enfermo con síntomas severos. En la EC puede revelar la existencia

de obstrucción intestinal incompleta con asas intestinales distendidas y niveles hidroaéreos y en la CU dilatación cólica o megacolon tóxico.

Tránsito intestinal con bario y enema de bario

El tránsito intestinal con bario está indicado para valorar la afectación de intestino delgado (EC) y puede demostrar engrosamiento de pliegues, segmentos estenóticos con dilatación de asas proximales, fistulas, fisuras, irregularidad mucosa, rigidez, separación de asas por engrosamiento parietal, imagen de empedrado y peristalsis anormal. Es conveniente seriar el íleon terminal con compresión extrínseca. La enteroclisia con perfusión duodenal del medio de contraste parece superior y más sensible que la técnica convencional, pero técnicamente más difícil. El enema de bario se utiliza poco debido a la disponibilidad de la endoscopia. La exploración está contraindicada en la CU en fase activa no controlada.

Ecografía

Puede utilizarse en la valoración de las lesiones transmurales de la EC, cuando exista sospecha de absceso y en el diagnóstico de las complicaciones hepatobiliares y nefrourológicas. Con sondas de alta resolución y las técnicas de doppler pueden detectar actividad inflamatoria en pared intestinal.

Tomografía axial computarizada y resonancia magnética

Son útiles para la valoración del engrosamiento de la pared intestinal, las alteraciones de la densidad de la grasa mesentérica, la presencia y tamaño de nódulos linfáticos. La existencia de fistulas y abscesos y las manifestaciones hepáticas y renales.

La resonancia magnética puede utilizarse en lugar del tránsito intestinal empleando un contraste que cause una adecuada distensión intestinal como el polietilenglicol, combinado con glucagón. Requiere disponibilidad y colaboración del paciente (escolar o adolescente). La RM pélvica es un estudio imprescindible en la evaluación de la enfermedad perianal compleja.

Gammagrafía con leucocitos marcados

Se utilizan leucocitos marcados con tecnecio⁹⁹ HMPAO. El depósito del isótopo permite poner de

manifiesto las zonas con inflamación activa. Es útil para precisar la extensión y gravedad de la inflamación, sobre todo cuando está contraindicada la exploración endoscópica o ésta ha sido incompleta. Tiene falsos negativos (enfermedad reciente, tratamientos con esteroides) y positivos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe hacerse con causas infecciosas de colitis, gastroenteritis eosinofílica, vasculitis, colitis alérgica, hiperplasia nodular linfoide, inmunodeficiencias o linfoma intestinal. Distintos datos clínicos, analíticos o patológicos diferencian entre CU y EC (Tabla II). En el niño pequeño es frecuente la afectación cólica exclusiva y en ocasiones es difícil diferenciar entre ambas (colitis indeterminada).

TRATAMIENTO

Los objetivos principales del tratamiento son inducir y mantener un estado de remisión clínica, prevenir las recaídas, mantener una nutrición y desarrollo adecuados y reducir el número y duración de las recaídas. El tratamiento debe adaptarse a la severidad, segmento intestinal afectado, historia evolutiva, estado nutricional y existencia de complicaciones (Tablas III y IV).

Tratamiento médico

Aminosalicilatos

La sulfasalazina es un compuesto de ácido 5-aminosalicílico y sulfapiridina. La dosis es de 50-100 mg/kg/día en tres dosis. Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la vía de la lipoxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico por medio de la producción del leucotrieno B₄ y actúa preferentemente sobre el colon y parcialmente sobre el íleon terminal. Se puede utilizar en la etapa de inducción a la remisión, mantenimiento y recaídas tanto en EC como en CU a pesar de tener un modesto efecto antiinflamatorio y poca influencia en la evolución de la enfermedad. Sus numerosos efectos secundarios (hasta 45-50%), que incluyen cefalea, náuseas, hemólisis, anemia aplásica, mialgias, artralgias, toxicidad hepática han contribuido a que cada vez sea menos utilizada.

Los compuestos derivados del ácido 5-aminosalicílico (5ASA) como la mesalazina y la olsalazina

TABLA II. Diagnóstico diferencial de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
<i>Clínica</i>		
Sangrado rectal /diarrea	Frecuente/Intensa	Raro/Moderada
Moco o pus en heces	Frecuente	Raro
Enfermedad de intestino delgado	No (ileitis por reflujo)	Sí
Afectación gastrointestinal alta	No	Sí
Masa abdominal	Rara	Frecuente en FID
Enfermedad perianal	No	Frecuente
Pérdida de peso	Leve	Severa
Retraso de talla y puberal	Leve	Pronunciado
Fiebre, anorexia, fatiga	Inconstantes	Frecuentes
<i>Serología</i>		
p-ANCA	Frecuente	Raro (enfermedad cólica)
ASCA	Raro	Frecuente
<i>Patología</i>		
Inflamación transmural	No	Sí
Distorsión arquitectura criptas	Sí	Poco frecuente
Criptitis y abscesos cripticos	Sí, extensos	Sí, focales
Deplección de moco	Frecuente	Infrecuente
Granulomas	No	Sí
Fisuras	Raro	Frecuente
Afectación rectal	Sí	Variable
Distribución inflamatoria	Difusa	Segmentaria o difusa
Megacolon tóxico	Sí	Raro

zina, se basan en el principio activo de la sulfazalina, utilizando enlaces azo o cubierta entérica de etilcelulosa para evitar su rápida absorción en el intestino delgado. En el caso de la mesalazina, su efecto sobre la mucosa intestinal parece ser más efectivo al tener contacto directo con la zona afectada que al absorberse por vía sistémica, por lo que en los últimos años se han diseñado diferentes presentaciones enfocadas a optimizar esta característica. La dosis diaria puede variar desde 25 hasta 100 mg/kg/día dependiendo de la severidad del caso. En niños pequeños existe el inconveniente que no hay preparados comerciales en forma de suspensión por lo que puede ser problemático administrarlos. Existen formas granuladas con etilcelulosa que facilitan la ingesta en estos casos (Pentasa®, Salofalk®). Alrededor del 20% de los pacientes pueden presentar efectos indeseables independientes de la dosis. Los más comunes son cefalea, náuseas,

vómitos, rash, dispepsia y diarrea. Existen preparados de aplicación tópica en forma de supositorios, espumas o enemas para las variantes de afectación distal que constituyen una herramienta útil en el tratamiento de la EII pediátrica.

Corticoesteroides

Los corticoesteroides fueron los primeros fármacos en utilizarse ampliamente como tratamiento primario de la EII. Los mayormente utilizados son la prednisona y la metilprednisolona, que están disponibles para ser administrados por vía oral o intravenosa (acción sistémica) y la budesonida que en nuestro medio esta disponible en cápsulas y enemas (acción local). Los corticoesteroides sistémicos son muy efectivos para controlar la enfermedad activa, induciendo la remisión en un 60-90% de los casos. No son capaces de inducir una remisión histológica, por lo

TABLA III. Tratamiento médico de la colitis ulcerosa.
Colitis distal

- Enema 5-ASA/Corticoesteroides/ Budesonida
- Aminosalicilatos
- AZA/6-MP

Colitis severa - Pancolitis

- Metilprednisolona
- Ciclosporina/Tacrolimus
- AZA/6-MP
- Infliximab

Megacolon tóxico

- Metilprednisolona I.V.
- Ciclosporina/Tacrolimus
- Antibióticos I.V.

Proctitis

- Supositorios 5ASA
- Corticoesteroides en gel

Dependencia o resistencia a corticoesteroides

- AZA/6-MP
- Metotrexate
- Granunocitoféresis

TABLA IV. Tratamiento médico de la enfermedad de Crohn.
Ileitis - Ileocolitis

- Nutrición enteral exclusiva
- Corticoesteroides
- Aminosalicilatos
- AZA/6-MP

Perianal

- Metronidazol
- Ciclosporina/Tacrolimus
- AZA/6-MP
- Infliximab

Fístula

- Metronidazol
- AZA/6-MP
- Infliximab

Dependencia o resistencia a corticoesteroides

- AZA/6-MP
- Metotrexate

que no son útiles como terapia de mantenimiento. Independientemente de la localización de la enfermedad, son bastante efectivos en ambas formas de EII y suelen ser el tratamiento de primera elección en la CU.

El esquema más habitual para inducir a la remisión es prednisona a dosis de 1-1,5 mg/kg/día (máximo 60 mg/día) por cortos períodos de tiempo (4 semanas) y con un descenso escalonado de la dosis (5 mg semanales). Hasta un 35% de los pacientes con EC pueden llegar a ser eventualmente cortico-dependientes y un 20% cortico-resistentes. Su uso debe ser evaluado de forma individual por los efectos secundarios que pueden presentar, entre los que se encuentran: alteración del crecimiento, retención de líquidos, ganancia de peso, redistribución del tejido adiposo, hipertensión, alteración del metabolismo óseo, alteraciones dermatológicas, hiperglicemia, cataratas subcapsulares, miopatías, pseudoartritis y alteracio-

nes emocionales. La budesonida es un glucocorticoide tópico que se caracteriza por su elevada potencia antiinflamatoria y escasa biodisponibilidad sistémica. Se presenta en cápsulas de liberación ileal y esta indicada en el brote leve/moderado de EC ileal o ileocecal a dosis de 9 mg/día durante 8-12 semanas. También puede utilizarse en forma de enema en los casos de CU distal.

Antibióticos

Los antibióticos son útiles en algunas formas clínicas de la EII, porque pueden disminuir la inflamación crónica de la mucosa intestinal al disminuir la concentración luminal de las bacterias y modular la respuesta inmune mediada por células. La antibioterapia parenteral de amplio espectro esta indicada en caso de colitis severa, megacolon tóxico y complicaciones intestinales de la EC, como los abscesos.

El antibiótico más utilizado en la EII pediátrica es el metronidazol, a dosis de 15-20 mg/kg/día. Parece ser más efectivo en la EC perianal, fistulizante y en la pouchitis que en las presentaciones ileocolóni-

casos de la EC y en la CU en general. Sus efectos indeseables incluyen náuseas, sabor metálico, vómitos, cefaleas, urticaria, ardor uretral o vaginal y dispepsia que pueden presentarse hasta en el 90% de los pacientes. El efecto adverso más significativo es la neuropatía periférica en las extremidades hasta en un 50% de los casos.

Este efecto es dependiente de la dosis y por lo general aparece después de seis meses de tratamiento. La mayoría de los efectos adversos revierten al suspender la medicación, con excepción de la neuropatía que con relativa frecuencia es irreversible.

Inmunomoduladores

Las tiopurinas azatioprina (AZA) y su metabolito 6mercaptopurina (6-MP) son los inmunomoduladores más empleados en la actualidad y tienen una seguridad y eficacia similares. La eficacia terapéutica se consigue después de seis a doce semanas de iniciado el tratamiento. Las indicaciones aceptadas internacionalmente para su uso son: EC fistulizante, corticodependencia y mantenimiento de la remisión en ambas formas de EII. Las indicaciones aún debatidas por la falta de suficiente evidencia científica son: prevención de la recurrencia postquirúrgica en la EC, tratamiento de la EC en conjunto con agentes biológicos y tratamiento de la EII corticoresistente. La administración temprana de AZA/6-MP parece estar asociada con una mejor evolución de la EII: mejor patrón de crecimiento, menor número de recaídas, menor complicaciones fistulizantes o estenóticas y menor requerimiento de cirugía. La dosis efectiva de AZA es de 2-3 mg/kg/día, mientras que la dosis de 6-MP es de 1,5 mg/kg/día. Es importante realizar una estrecha monitorización con hematemetría completa y pruebas funcionales hepáticas especialmente durante los primeros meses del tratamiento.

Los efectos adversos se pueden dividir en dos grupos: alérgicos y no alérgicos. Los primeros por lo general aparecen en el primer mes de tratamiento e incluyen pancreatitis, fiebre, exantema, artralgias, malestar general, náuseas, diarrea y hepatitis. Estas reacciones son mediadas inmunológicamente y son dependientes de la dosis administrada. Los no alérgicos son dependientes de la dosis y suelen ocurrir tardíamente, después de meses o años de tratamiento

como consecuencia de la acumulación intraeritrocitaria de metabolitos e incluyen leucopenia, trombocitopenia e infecciones.

La ciclosporina se indica en pacientes con EII refractaria al tratamiento convencional. Parece ser más efectiva en las formas graves de CU que en la EC, donde es especialmente útil en las fistulas refractarias. Puede ser utilizada por vía intravenosa para inducir a la remisión o por vía oral durante períodos breves durante la fase temprana del mantenimiento de la remisión. En la CU severa refractaria a corticoesteroides puede evitar o retrasar la colectomía. La dosis inicial por vía intravenosa es de 2-4 mg/kg/día durante 7-10 días, ajustando la dosis cada 48 horas según los niveles séricos. El cambio a la vía oral se hace posteriormente, con una dosis inicial de 8 mg/kg/día por espacio de 1 a 3 meses. Se debe realizar una estrecha monitorización semanal durante el primer mes y mensual a partir de entonces. Los posibles efectos adversos son hipertricosis, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, hiperplasia gingival, hipertensión y riesgo de infecciones oportunistas severas. Además puede ser hepatotóxica y hasta un 30% de los pacientes pueden presentar colestasis.

El tacrolimus se puede emplear en ambas formas de la EII. Su principal indicación es de forma tópica en la EC perianal o fistulizante refractaria a tratamiento convencional con esteroides, antibióticos o AZA/6-MP, y por vía oral en la CU resistente a corticoides, como una alternativa a la ciclosporina intravenosa, a dosis de 0,15 mg/kg/día con ajuste posterior según niveles plasmáticos. Sus efectos indeseables más comunes son: nefrotoxicidad, parestesias, hipertensión arterial e infecciones oportunistas entre otras.

Infliximab

El infliximab es un anticuerpo monoclonal humano quimérico antifactor alfa de necrosis tumoral (TNF α). Está indicado tanto en EC como en CU en los casos refractarios al tratamiento convencional, en ocasiones como último recurso antes de indicar el tratamiento quirúrgico. Es muy efectivo para inducir la remisión tanto clínica como histológica después de tres infusiones por vía intravenosa (75-95%). Se puede utilizar como terapia de mantenimiento con infusiones cada ocho semanas en casos seleccionados. La

TABLA V. Indicaciones de cirugía.

Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
<ul style="list-style-type: none"> - Colitis refractaria - Megacolon tóxico - Perforación - Hemorragia masiva 	<ul style="list-style-type: none"> - Obstrucción, fístula, absceso - Perforación - Fallo de medro/retraso de la pubertad - Fracaso del tratamiento médico

dosis recomendada es 5 mg/kg por infusión intravenosa en 250 ml de solución salina para pasar en dos horas a una velocidad de 2 ml/min o también se puede utilizar un esquema “en escalera” comenzando con una infusión continua a 10 ml/h y doblando la dosis cada 15 minutos hasta llegar a 250 ml/h. Se deben monitorizar los signos vitales cada 15 minutos durante la infusión y cada 30 minutos durante las siguientes 4 horas. La mayoría de las reacciones adversas severas suelen aparecer con mayor probabilidad a partir de la segunda infusión y abarcan desde reacciones locales relacionadas a la infusión hasta reacciones sistémicas anafilactoides y complicaciones infecciosas que pueden presentarse en un 5-30% de los pacientes. Se han descrito reactivaciones de enfermedades infecciosas durante el tratamiento con terapias biológicas, especialmente la tuberculosis y hepatitis B, motivo por el cual es obligatorio descartarlas antes de iniciar el tratamiento. Hasta el momento actual no se ha reportado el desarrollo de neoplasias en pacientes pediátricos con EII tratados exclusivamente con este tipo de agentes, aunque si se han reportado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) en pacientes jóvenes tratados simultáneamente con infliximab y AZA/6-MP.

Tratamiento nutricional

Las principales metas terapéuticas del soporte nutricional en la EII incluyen la corrección de las deficiencias de micro y macro nutrientes, suministrar las calorías y proteínas adecuadas para mantener un balance nitrogenado positivo y promover así la cicatrización de la mucosa, la recuperación del crecimiento y la maduración sexual normal. En la CU el tratamiento nutricional es básicamente de soporte, mientras que en la EC tiene doble utilidad: como soporte y como tratamiento primario para inducir la remisión.

El tratamiento nutricional exclusivo con una fórmula polimérica durante 6-8 semanas es tan efectivo en los niños con EC como los esteroides para inducir a la remisión, pero con la gran ventaja de carecer de los efectos adversos de estos últimos. Los pacientes de EC con afectación gastroduodenal, enfermedad perianal o manifestaciones extradigestivas severas no son candidatos para recibir nutrición enteral como tratamiento primario. En términos generales los pacientes con afectación cólica extensa sin afectación ileal responden peor. Aunque no existe un consenso, la reintroducción alimentaria debe ser gradual y el volumen de ingesta diario de la fórmula enteral debe disminuirse a lo largo de tres o cuatro semanas.

La nutrición parenteral es útil en los casos de EC con estenosis, fístulas o malnutrición severa y en casos de CU como apoyo pre y postquirúrgico.

Tratamiento quirúrgico

En la CU, la cirugía (colectomía total con descenso ileoanal) es curativa y se debe recurrir a ella de forma electiva en casos de brotes graves refractarios al tratamiento médico o cuando no sea posible lograr una adecuada calidad de vida con el tratamiento médico. La cirugía para la EC es paliativa y debe ser reservada únicamente para las situaciones refractarias al tratamiento médico y casos seleccionados ya que existe una alta tasa de recurrencia posterior. Las indicaciones de cirugía se exponen en la tabla V.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silverberg MK, Satsangi J, Ahmad T, Arnett I, Bernstein CN, Brant ST, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A): 5A-36A.

2. Kugathasan S, Amre D. Inflammatory bowel disease – Environmental modification and genetic determinants. *Pediatr Clin North Am* 2006; 56: 727-49.
3. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14:839-849.
4. IBD Working Group of the European Society for paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for Diagnosis – The Porto Criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 17.
5. Working Group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. Differentiating Ulcerative Colitis from Crohn Disease in Children and Young Adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 653-674.
6. Beattie RM, Craft NM, Fell JM, Afzal NA, Heuschkel RB. Inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 2006; 91: 426-432.
7. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1106-1113.
8. Hoffman I, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Infliximab for pediatric Crohn's disease. *Drugs Today* 2008; 44: 615-628.
9. Mossop H, Davies P, Murphy MS. Predicting the need for azathioprine at first presentation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 123-129.
10. Turner D, Walsh CM, Benchimol EI et al. Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second line therapy. *Gut* 2008; 57: 331-338.

El paso retrógrado sin esfuerzo del contenido gástrico a la boca, reconocido como regurgitación o reflujo gastroesofágico (RGE), aunque esporádico y especialmente en el período postprandial, preocupa habitualmente a los padres. Cuando este fenómeno se produce con una frecuencia e intensidad suficientes como para superar la capacidad defensiva de la mucosa esofágica y provocar un cuadro con sintomatología variable, evidente o silente, típica o atípica, con repercusiones clínicas, provocando ocasionalmente esofagitis (0,5%) y/o estenosis esofágicas (0,1%), obliga a los especialistas a identificarlo y tratarlo como una enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

La regurgitación ocurre normalmente en cualquier individuo sano de forma esporádica, y especialmente en el 75% de los lactantes a los 4 meses y en un 15% a los 7 meses, respectivamente. El reflujo gastroesofágico (RGE) fisiológico tiene entonces su edad de máxima expresión entre el 1^o-4^o mes de edad y se resuelve espontáneamente entre los 12-18 meses de edad.

La prevalencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en población no seleccionada de lactantes con estudios pHmétricos ha sido estimada en un 8%. La historia natural de la ERGE ha demostrado que en la gran mayoría de lactantes se resuelve entre el 1^o-2^o año de la vida. Sin embargo, si persiste en la edad preescolar o se manifiesta en niños mayores se observan períodos de mejoría y recaída con una tendencia a persistir hasta la edad adulta hasta en un 50% de los casos.

La eficacia del complicado sistema antirreflujo para evitar el paso retrógrado gastroesofágico está limitada en el recién nacido y lactante pequeño, ya que la barrera anatómica antirreflujo, la peristalsis esofágica, la competencia del esfínter esofágico infe-

rior (EEI) y la anatomía del esófago intraabdominal, entre otras, maduran con la edad postnatal. La motricidad esofágica en estos pacientes es menos eficaz, con contracciones simultáneas no propulsivas, más débiles y abigarradas, que justificarían una inadecuada aclaración esofágica del material refluído.

Las bases diagnósticas del RGE se establecen sobre dos pilares: la historia clínica y las pruebas complementarias. Hay que diferenciar dos situaciones: los niños que regurgitan con frecuencia pero que llevan una adecuada ganancia ponderal y no tienen síntomas de complicaciones, y los niños con regurgitaciones o vómitos que además tienen una curva de peso estacionaria o descendente y otros síntomas sugestivos de complicaciones de RGE. En el primer caso se trataría probablemente de regurgitaciones “fisiológicas” por inmadurez fisiológica cardiointestinal, sin repercusión patológica y sin necesidad de pruebas diagnósticas, sino vigilancia clínica mantenida para comprobar la eficacia de las recomendaciones dietéticas y posturales comunicadas a los padres. Por el contrario, los niños que tienen vómitos copiosos o regurgitaciones constantes con repercusión en su desarrollo pondoestatural precisan de un estudio minucioso y de un tratamiento adecuado, por corresponder probablemente a una enfermedad por reflujo gastroesofágico.

El grupo de trabajo de la ESPGHAN distingue según la edad entre, los síntomas específicos como las regurgitaciones, náuseas y vómitos, y las manifestaciones secundarias a los vómitos en sí mismos y a las complicaciones del reflujo, como la anemia, la hematemesis o melena, la disfagia, los cólicos, la irritabilidad y el llanto, el retraso pondoestatural, el dolor retrosternal o torácico, la pirosis, la sensación de plenitud postprandial.

De forma menos habitual se relacionan con RGE procesos respiratorios crónicos (tos, disfonía matutina, apneas, otitis, sinusitis, laringitis, neumonía, asma, fibrosis quística, displasia broncopulmonar...), neurológicos (PCI), digestivas (alteraciones del esmalte dentario, síndrome pierdeproteínas), neuroconductuales (rumiación, síndrome de Sandifer o contractura, rotación, hiperextensión y torticólis).

Ateniéndonos a la edad y a las circunstancias específicas de cada paciente es preciso descartar una serie de cuadros que cursan con vómitos de repetición como son en el recién nacido y lactante pequeño, la hernia hiatal, la estenosis hipertrófica de píloro o las malformaciones anatómicas congénitas o adquiridas (estenosis, atresias, malrotaciones, anillos, etc.), las enfermedades metabólicas o errores innatos del metabolismo, las infecciones urinarias, los tumores del SNC, las alergias alimentarias en general y a proteínas de leche de vaca en particular, la esofagogastronteropatía alérgica o eosinofílica, etc.

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

Los síntomas respiratorios ya mencionados, que pueden aparecer como consecuencia del RGE, obedecen a aspiraciones directas al árbol respiratorio o más comúnmente a respuestas respiratorias reflejas originadas por la presencia de contenido gástrico que refluye al interior del esófago, lo que obliga al diagnóstico diferencial con la patología respiratoria recurrente.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Radiología

El tránsito digestivo superior con papilla de bario ha sido considerado como técnica de elección en el pasado para el estudio del RGE, en base a su accesibilidad; sin embargo, ha demostrado tener escaso rendimiento diagnóstico en esta patología. Todos los autores han mostrado su acuerdo en el influjo de la sub-

jetividad del radiólogo que interpreta las imágenes y en la falta de criterios a la hora de emplear maniobras productoras de reflujo, para determinar su baja sensibilidad ya que la irradiación no permite prolongar mucho tiempo la prueba, y una especificidad inversamente proporcional a la insistencia o habilidad del radiólogo.

La sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo, se encuentran según distintos autores próximos al 31-86%, 21-83% y 80-82%, respectivamente.

La fluoroscopia con bario, presenta mayor utilidad para identificar cuadros causantes de vómitos “estructurales”, congénitos o adquiridos, como membranas, estenosis, o malrotaciones gastrointestinales, hernia hiatal, etc.

Ecografía

Es un procedimiento inocuo y fiable con una sensibilidad que supera el 65%. Durante el episodio de RGE, el paso retrógrado del contenido gástrico a esófago produce un patrón de ecos brillantemente abigarrados de microburbujas, llenando el esófago inferior. Una ventaja de esta técnica, es que el paciente no recibe radiación y nos puede descartar obstrucciones distales (estenosis hipertrófica de píloro, membranas antrales o duodenales, etc.), pero entre sus inconvenientes hay que destacar que no nos informa sobre otros datos anatómicos y no cuantifica el RGE, aparte del tiempo, generalmente elevado que se necesita para un buen estudio.

pH-metría esofágica

La pH-metría esofágica como método referencial en el diagnóstico del RGE requiere una serie de cuidados preliminares al objeto de poder minimizar los problemas metodológicos, por lo que ha sido motivo de distintos estudios-protocolos.

Se han de utilizar microelectrodos de pH de cristal o de antimonio monocristalinos, previamente calibrados con el de referencia externa que requiere pasta conductora para unirlo a piel, y que irán conectados a una unidad de almacenamiento de datos de memoria estática tipo Holter con programas para identificar distintas situaciones y/o eventos, consiguiendo así una mejor reproducibilidad de los resultados.

La monitorización del pH también puede variar dependiendo de varias situaciones, entre otras: la frecuencia de la alimentación, la acidez gástrica, las características y consistencia de los alimentos (principalmente la acidez), la posición del paciente, la duración total de la monitorización y el tiempo dormido.

Se debe realizar ante un paciente con sospecha de RGE en el momento en que no incida otra patología intercurrente, que en los días previos no reciba alimentos ricos en grasa, chocolate, menta, alcohol, etc; ni medicación tipo adrenérgicos, teofilina, dopamina, etc. Excepto en determinadas situaciones, se aconseja retirar la medicación antirreflujo al menos 48 horas antes, y los antiácidos (ranitidina, omeprazol) 72-96 horas antes del inicio de la monitorización.

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

Indicaciones

Las indicaciones para la realización del registro pH métrico fueron establecidas en los años 2002-2003 por la NASPGAN y la ESPGHAN, aunque éstas deben ser individualizadas según la situación de cada paciente en concreto. En general, la pH-metría estará indicada en tres tipos de situaciones:

- a) Cuando existen síntomas sugestivos de RGE y la evolución no es favorable a pesar de instaurar el tratamiento correcto.
- b) Cuando quiera establecerse la relación entre RGE y síntomas extradigestivos.
- c) Como control de la eficacia del tratamiento, ya sea médico o quirúrgico.

Desde un punto de vista práctico pueden diferenciarse las situaciones en las que puede ser de utilidad la realización de una pH-metría:

1. **Lactantes con pausas de apnea.** Los episodios de apnea de origen periférico, producidos durante el sueño y de larga evolución son los que con más probabilidad pueden ser debidos a RGE y en los que puede ser más útil la pH-metría. No es sufi-

ciente con demostrar la existencia de reflujo, sino que debe establecerse la relación entre éste y la apnea mediante la realización de un registro pneumocardiográfico múltiple simultáneo.

2. **Episodios aparentemente amenazadores para la vida.** Al igual que en el grupo anterior, la pH-metría deberá formar parte de un registro múltiple de frecuencia cardiaca, respiratoria y pulsoximetría para establecer la relación del reflujo con estos episodios.
3. **Asma refractario al tratamiento.** Más de la mitad de los asmáticos presentan RGE concomitante. Sin embargo, el reflujo puede ser tanto causa como consecuencia de la patología respiratoria, por lo que lo ideal es que la pH-metría pueda demostrar una relación temporal entre los episodios de reflujo y la aparición de las sibilancias. En los casos en que esto no sea posible, puede ser útil detectar un patrón de RGE consistente en episodios prolongados durante el periodo nocturno.
4. **Otros síntomas respiratorios.** Puede utilizarse para el diagnóstico del RGE oculto en pacientes con tos crónica, neumonía recurrente o aspiraciones pulmonares, buscando la presencia de reflujos largos durante el sueño.
5. **Patología ORL.** El RGE puede ser la causa de diversa sintomatología ORL, como estridor, laringitis e, incluso, sinusitis refractarias al tratamiento convencional. Es menos probable que otras patologías como la otitis recurrente, la disfonía o la papilomatosis laríngea sean debidas a reflujo.
6. **Control del tratamiento médico.** Indicada para valorar la eficacia del tratamiento en niños con RGE moderado-severo previamente diagnosticado mediante pH-metría. En los casos con mala evolución podrá realizarse tras 4-8 semanas de tratamiento. Si la evolución es favorable, la pH-metría de control puede diferirse 6-12 meses en niños menores de 2 años y 12-24 meses en niños más mayores.
7. **Control pre y postquirúrgico.** Aunque la pH-metría no es el único criterio para indicar la cirugía, sí que puede mostrar datos que la aconsejen, como la persistencia de un reflujo importante tras el tratamiento, la existencia de reflujos nocturnos prolongados, etc.

Parámetros: rangos e interpretación/valoración

Entre los parámetros determinados desde un inicio y llamados, por ello, “clásicos” se consideran: número de episodios de reflujo (NR), número de episodios de reflujo superior a 5 minutos (NR>5), episodio de reflujo más largo (DR+L), fracción de tiempo inferior a pH 4 o índice de reflujo (IR).

Posteriormente se han propuesto otros parámetros: Duración media de los episodios de reflujo (DMR), duración media de reflujo durante el sueño (DMRS), número de reflujos por hora (NR/h), tiempo medio de recuperación del pH o aclaramiento esofágico (Acl.E), reflujo alcalino (RA), área bajo la curva de pH < 4 (AC < 4), índice oscilatorio (IO).

El IR es el parámetro más importante para algunos investigadores considerándolo el único con validez en la práctica diaria y refleja el porcentaje de tiempo que el ácido permanece en el esófago acumuladamente. Algunos autores clasifican la gravedad del RGE según este parámetro en: leve (IR < 10%), moderado (IR: 10-20%) y severo (IR > 20%).

Gammagrafía

Es una técnica rápida y no invasiva que ofrece algunas ventajas respecto al esofagograma común con bario, en cuanto a que permite la vigilancia constante durante todo el tiempo que dura su práctica con menor radiación. Tiene una mayor sensibilidad a pesar de ofrecer unas imágenes menos nítidas, pero existe un porcentaje significativo de falsos positivos que la hacen inapropiada como único método diagnóstico. Según algunos autores, en niños su sensibilidad oscila entre el 15-59%, y su especificidad entre el 83-100%.

Entre las ventajas de la gammagrafía se citan:

1. Menos exposición a la radiación.
2. Mejor vigilancia de los RGE postprandiales.
3. Útil para identificar anomalías de la función motora del esófago, y con capacidad para evaluar el volumen refluído y la velocidad del vaciamiento esofágico del mismo.
4. Estudio del vaciamiento gástrico, midiendo la actividad isotópica gástrica al principio y final de la prueba.
5. Inusitado interés en la detección de broncoaspiración por reflujo gastroduodenal, aunque con algunas limitaciones técnicas.

Endoscopia

La endoscopia esofágica, con toma de muestras biopsias múltiples, permite obtener con mayor fiabilidad información sobre los efectos lesivos del RGE en la mucosa, pero más difícilmente puede establecer su diagnóstico cuando no se constatan sus consecuencias, pues hay que recordar que puede existir ERGE sin esofagitis, y que la mucosa endoscópicamente normal no excluye la presencia de RGE.

En la práctica se debe indicar en aquellos niños con criterios de ERGE comprobado por pHmetría esofágica para descartar esofagitis acompañante, o como primera prueba diagnóstica ante una ERGE con signos evidentes de hematemesis, disfagia, pirosis, dolor retrosternal, etc.

Entre las múltiples clasificaciones propuestas para evaluar la gravedad de las lesiones endoscópicas, quizás la más aceptada sea la de Savary-Miller modificada.

La endoscopia presenta varias ventajas indudables: Es una exploración muy específica para el diagnóstico, especialmente en cuadros graves; excluye otras patologías con gran fiabilidad; permite la toma de biopsias directas; objetiva la presencia de complicaciones, e incluso, tiene valor pronóstico y como guía terapéutica. Sin embargo, no está exenta de inconvenientes: Entre un 30-50% de los pacientes con ERGE tienen una mucosa endoscópicamente normal, es una exploración incómoda e invasiva para el paciente, y puede obviar algunas estenosis.

Impedancia eléctrica múltiple intraluminal

Esta técnica permite detectar movimientos de fluidos o gases en el interior del esófago, mediante la colocación de un catéter con varios electrodos que permiten medir los cambios de impedancia eléctrica entre ellos al paso de contenido sólido, líquido o gaseoso intraluminal. En colaboración con registros pH-métricos, permiten identificar episodios de RGE no necesariamente ácidos. En comparación con la monitorización del pH, la impedancia tiene la ventaja de ser independiente de la cifra de pH, por lo que se adapta mejor para medir el reflujo, especialmente en el período postprandial en el que se tampona el reflujo, y para detectar los síntomas asociados con los episodios de reflujo no ácidos o débilmente ácidos. Sin

embargo, el análisis de un trazado de impedancia requiere más tiempo y conocimientos que el de la pH-metría y está sometido posiblemente a una mayor variabilidad interobservadores y a una menor reproducibilidad. El alto coste del material y el tiempo necesario para la interpretación del registro siguen constituyendo sendos obstáculos por el momento.

El principio básico de impedancia es idéntico al de la monitorización de la pH-metría: Registro de datos esofágicos a través de una sonda colocada por vía nasal y conectada a un dispositivo grabador. La sonda de impedancia de diámetro similar a la de pH, posee varios anillos de impedancia e incluye 1-2 sensores de pH. La impedancia, o resistencia eléctrica, viene determinada por la cantidad y el flujo de iones al interior del tejido. Cuando el esófago está vacío, la impedancia es elevada, mientras que el paso de un bolo disminuye la impedancia, y el paso de aire la aumenta. Por lo tanto, la impedancia-pH-metría puede detectar todos los episodios de reflujo e identificar el contenido, la dirección y la localización del RGE independientemente de su pH. Es probable que el análisis de correlación con los síntomas, especialmente con los extraesofágicos, sea más convincente con la impedancia que con la monitorización del pH, pero todavía no hay suficiente experiencia para esclarecer esta cuestión. Existen estudios en niños que verifican su utilidad en el diagnóstico del RGE y las condiciones asociadas. Se describen cifras de sensibilidad y especificidad que varían ampliamente y que para algunos autores pueden alcanzar 94,6 y 76,6, respectivamente.

Manometría

El estudio manométrico del esófago es una prueba más en la evaluación del RGE, con escaso valor diagnóstico como único método de comprobación, pues no informa de la presencia sino de la probabilidad del mismo.

El estudio manométrico no ha sido suficientemente explotado en el niño desde el punto de vista diagnóstico y es bien posible que necesite ulteriores refinamientos. Junto a su dificultad, el alto precio del material y la necesidad de prolongada dedicación de personal especializado la hacen poco accesible.

El valor principal de la manometría en la ERGE estriba en su capacidad de excluir o confirmar ano-

malías motoras esofágicas por lo que debe indicarse en todos los pacientes en los que exista disfagia sin estenosis, síntomas atípicos, o se considera una posible indicación de cirugía antirreflujo.

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

Los objetivos del tratamiento de la ERGE son:

- Mejorar los síntomas, disminuyendo el número de reflujos y el tiempo de contacto del material refluido, evitando el daño de la mucosa esofágica.
- Curación de las lesiones hísticas locales en esófago o vías respiratorias.
- Evitar las complicaciones, y
- Reducir el uso de recursos sanitarios

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

1. Consejos generales y dietéticos

El médico debe informar a los padres de manera comprensible de la naturaleza benigna y transitoria de la mayoría de RGE no complicados, debiendo ser receptivos ante las dudas e interrogantes de los mismos, y haciendo comentarios sobre la incidencia-prevalencia, datos a valorar en la mejoría clínica y evolutividad del niño, y sobre el interés en el seguimiento de las órdenes terapéuticas.

En lugar de las clásicas recomendaciones en el lactante de aumentar la frecuencia de sus tomas, disminuir su volumen, modificar el pH, la osmolaridad o la densidad del producto incrementando el aporte de caseína o restringiendo su contenido graso, parece más razonable explicar a los padres las necesidades nutricionales particulares de sus niños, evitando transgresiones dietéticas, volúmenes de ingesta inadecuados e incremento en el número de tomas que acrecentarían mayor número de episodios de reflujo postprandiales.

Los niños diagnosticados de alergia a proteínas de leche de vaca mejoran su RGE al instaurar en su dieta fórmulas con proteínas lácteas hidrolizadas.

En niños mayores y adolescentes se recomienda modificar su estilo de vida, evitando fumar y beber en exceso, especialmente, bebidas alcohólicas, car-

bonatadas o con cafeína, o comidas copiosas o con alto contenido en grasas, chocolate, menta, picantes o especias, ácidos, cítricos o tomate.

Las fórmulas lácteas “antiregurgitación”, –que deben conservar su composición base según normas de la ESPGHAN y la legislación vigente (en la CE, el contenido espesante inferior a 2 g/100 ml)–, espesadas clásicamente con distintas sustancias, como goma guar, derivados de la celulosa, o harinas de algarroba o diferentes cereales (arroz y maíz), empleadas profusamente en el pasado, han sido motivo de distintos estudios y pronunciamientos en cuanto a su composición, eficacia y recomendación. Su uso en exclusividad como única medida terapéutica, no es recomendable para niños con ERGE severa y/o esofagitis, pues en ellos pueden aumentar la duración y la sintomatología acompañante del reflujo, al enlentecer el aclaramiento esofágico y aumentar el daño de su mucosa.

En el momento actual no hay pruebas a partir de ensayos controlados aleatorios para apoyar o rechazar la eficacia de los espesantes de alimentos en recién nacidos, pero en niños menores de dos años, en la revisión realizada por Craig y cols, se demuestra la utilidad de los mismos para reducir significativamente las regurgitaciones y vómitos pero no el índice de reflujo ácidos.

2.Tratamiento postural

A partir de la aparición de trabajos que demostraban correlación directa entre muerte súbita del lactante (MSL) y la posición prona con inclinación de 30 grados anti-Trendelenburg, se desaconseja colocar a los lactantes en esta postura, que al igual que en los adultos, había sido preconizada hasta entonces por la evidencia de su máxima acción antiRGE demostrada mediante estudios monitorizados de pH-metría esofágica. Excepcionalmente, en lactantes mayores sin riesgo aparente de MSL y niños con difícil control de su ERGE, podrían beneficiarse de esta posición sobre un colchón plano y duro en los períodos postprandiales diurnos mientras sean vigilados. En caso contrario, es preferible recomendar la postura en decúbito lateral izquierdo sin necesidad de elevar la cabecera de la cuna, tanto en recién nacidos como en lactantes.

3.Tratamiento farmacológico

En el momento actual, los frenadores de ácido deben ser recomendados como medicación de primera línea en la ERGE, antes que los procinéticos, con el objeto de reducir la acidez gástrica y por ende del material refluído a esófago-boca y tracto respiratorio.

Antiácidos

Actúan neutralizando la acidez gástrica, mejorando la presión del esfínter esofágico inferior (EEI) y depurando la acidez esofágica, con lo que reducen los síntomas de pirosis y dolor, alivian la esofagitis y previenen los síntomas respiratorios desencadenados por el ácido. El tratamiento con altas dosis de hidróxido de aluminio y magnesio ha demostrado ser efectivos para el tratamiento de la esofagitis péptica en niños de 2-42 meses, sin embargo, estos tratamientos pueden elevar los niveles de aluminio y magnesio en plasma provocando osteopenia, anemia microcítica, neurotoxicidad o estreñimiento, por lo que únicamente deben recomendarse en tratamientos a corto plazo.

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

Se pueden utilizar en cortos períodos en niños con regurgitaciones y ERGE moderados, administrados 30 minutos antes de las comidas, en dosis recomendadas de 0,5 g/kg/dosis.

Supresores de ácido

Bloqueantes de los receptores H₂ de la histamina

Han desplazado a los anteriores en el tratamiento de la ERGE, pero resultan menos eficaces que los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Los bloqueantes H₂ actúan disminuyendo la secreción ácida, inhibiendo los receptores para la histamina de las células parietales gástricas. No logran disminuir el número de episodios de RGE, ni su duración, pero neutralizan la acidez del material refluído.

Cimetidina, ranitidina, nizatidina y famotidina han demostrado su efecto beneficioso disminuyen-

do la sintomatología por RGE y la curación en esofagitis.

En nuestro medio la ranitidina es muy usada en la ERGE, pero debe hacerse con precaución, pues además de los efectos secundarios habituales, se ha descrito incremento de infecciones respiratorias por desequilibrio de la flora saprofita, disminución del ritmo y la contractilidad cardíaca, posibilidad de acelerar la muerte neuronal en niños que han padecido un fenómeno hipóxicoisquémico, y además, presenta mayor rapidez a la taquifilaxis o tolerancia en el uso clínico prolongado.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Disminuyen la secreción de ácido por medio de la inhibición de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ AT-Pasa, situada en la membrana apical de la célula parietal gástrica. Asimismo, inhibe –de forma secundaria– la acción de la gastrina, de la histamina y de los agentes muscarínicos. Para su mayor actividad se recomienda administrar media hora antes de las comidas, para hacer coincidir sus niveles plasmáticos máximos.

Estudios de metanálisis en adultos y niños han demostrado la mayor eficacia en el tratamiento de la esofagitis por RGE de los IBP a las 2 semanas de tratamiento frente a los bloqueantes H_2 al cabo de las 12 semanas, y la mayor acción del omeprazol sobre otros IBP que es duradera en el tiempo sin riesgo de taquifilaxis.

El omeprazol ha demostrado ser en tratamientos a largo plazo y en dosis que varían entre 0,7 y 2 mg/kg/día en 1-2 dosis, por su eficacia y seguridad, el mejor fármaco en estos momentos para la resolución de la esofagitis por RGE, superior a la ranitidina. Existe ya una amplia experiencia en niños con el tratamiento con omeprazol que puede necesitar prolongarse por más de 6 meses hasta 2 años; y con Lansoprazol a dosis de 0,6-1,2 mg/kg/día durante 8-12 semanas prolongado hasta más de 3 meses, para conseguir el mantenimiento de la remisión de la ERGE, aunque existen trabajos que comprueban su eficacia desde el 5º día del inicio de la terapia.

Hay menos experiencia en edad pediátrica con otros IBP como pantoprazol o rabeprazol. Esomeprazol es el único IBP con la indicación aprobada en España en niños a partir de 1 año de edad.

Procinéticos

El tratamiento procinético del RGE se basa en la evidencia de su capacidad de aumentar la peristalsis esofágica y acelerar el vaciamiento gástrico. Han sido relegados a un segundo plano, desde que su máximo representante, la cisaprida, ha sido limitada en uso por sus efectos secundarios.

Cisaprida

Es un agente serotoninérgico mixto que facilita la liberación de acetilcolina en las sinapsis del plexo mientérico. Aumenta el tono y la presión del EEI, la amplitud de las ondas peristálticas del esófago y la aceleración del ritmo de vaciado gástrico.

Su uso actual queda restringido al ámbito hospitalario reservado para pacientes con ERGE sin riesgo que no responden al resto de medidas del tratamiento médico y antes de indicar el tratamiento quirúrgico, especialmente en malnutridos, episodios aparentemente letales, asma, PCI, etc. Pautado a 0,2-0,3 mg/kg/día en 3-4 dosis administrado 15-20 minutos antes de las tomas, es habitualmente bien tolerado, excepto en algunos lactantes prematuros y/o cardiopatas, que pueden presentar trastornos de la repolarización cardíaca. Cisaprida ha demostrado ser el procinético más eficaz en el tratamiento del RGE en niños, superior a domperidona o metoclopramida.

No obstante, las evidencias anteriores que apoyaban abiertamente el uso de cisapride quedan cuestionadas con la revisión Cochrane de Augood y cols. de 2003, en la que no existen diferencias de efecto estadísticamente significativas atribuidas a cisapride sobre la mejoría de síntomas.

Domperidona

Esta benzimidazole, antagonista de receptores de dopamina, aumenta el tono del EEI y mejora el vaciamiento gástrico, pero su eficacia en el tratamiento del RGE es limitada y no existen suficientes estudios placebo-controlados que lo avalen, aunque sí parece ser más efectiva comparada a metoclopramida.

A dosis de 0,2 mg/kg de peso tres veces al día, reduce los RGE postprandiales, pero puede presentar efectos secundarios extrapiramidales en menores de un año o alteraciones del espacio QTc.

Metoclopramida

Agente colinérgico cuya eficacia en la lucha contra la RGE es contradictoria y más evidente en su administración por vía intravenosa que por vía oral.

La medicina basada en la evidencia, amparada en la revisión Cochrane de 2004, parece constatar la reducción de los síntomas diarios y el índice de reflujos, pero no el resto de parámetros pH-métricos, incrementando los efectos secundarios.

Precisamente, son los efectos secundarios (hasta un 20%) los que desaconsejan su uso indiscriminado en menores de un año: Signos extrapiramidales o disquinesias tardías, astenia, irritabilidad, trastornos del sueño, y ocasionalmente metahemoglobinemia.

Betanecol

La eficacia de este fármaco, experimentada en población adulta, se ha comprobado recientemente en niños con trastornos neurológicos y ERGE, tratados a 0,7 mg/kg/día, dividido en tres dosis, 30 minutos antes de las comidas, y controlados mediante pH-metría pre y post-tratamiento, obteniéndose una disminución significativa de los vómitos y todos los parámetros de la pH-metría.

Eritromicina

Macrólido que actúa a nivel de los receptores de la motilina. Acelera la motilidad antral coordinando la antropilórica y facilitando el vaciado gástrico, y la presión basal del EEI, pero no afecta a la peristalsis esofágica. Su uso en niños con RGE a 3-5 mg/kg/dosis en 3 dosis es limitado y no existen estudios convincentes de su eficacia.

Otros procinéticos como trimebutina, cleboprida o cinitrapida, tienen poca utilidad en edad pediátrica y no están exentos de efectos secundarios

Agentes de barrera: Sucralfato

Complejo formado por octasulfato de sacarosa e hidróxido de polialuminio, estimula la formación de prostaglandinas en la mucosa gástrica creando una acción citoprotectora, al poder adherirse a superficies inflamadas o erosionadas. Resulta de utilidad en el reflujo alcalino duodenogástrico a 0.73 mg/dosis/día. Hay que considerar su tendencia a causar bezoar y su posible toxicidad por aluminio en insuficientes renales.

Recomendaciones terapéuticas según diagnóstico

- Las regurgitaciones del lactante “feliz” sin otra sintomatología no requieren tratamiento. El pediatra debe convencer a los padres de que el niño no precisa exploraciones complementarias y que lo más probable es que disminuyan o desaparezcan hacia los 12-18 meses de edad.
- En los lactantes hasta los 18-24 meses con vómitos recurrentes y/o escasa ganancia de peso sin otra sintomatología, pueden beneficiarse de fórmulas hidrolizadas de proteínas lácteas (en casos de alergia a proteínas de leche de vaca) o de fórmulas A.R. espesadas. Cuando el paciente además asocia, pérdida de peso y/o irritabilidad, y/o llanto intenso, y/o trastornos del sueño, y/o problemas respiratorios durante la comida; tras comprobar si el aporte calórico es el adecuado y otras posibles causas del vómito, podemos añadir como terapia de prueba supresores de ácido (alginatos, ranitidina u omeprazol). Si no obtenemos respuesta en 2-3 semanas, se deberán completar pruebas complementarias (pHmetría esofágica y/o impedancia y/o endoscopia).
- En niños mayores de 2 años con regurgitaciones/vómitos recurrentes sin otro síntoma o proceso acompañante, o acompañados de episodios EAL, y/o pirosis, y/o disfagia, y/o con trastornos respiratorios u O.R.L. pueden ser sometidos a terapia de prueba con supresores de ácido, antes de realizar pruebas complementarias confirmatorias, que se harán de obligado cumplimiento si no existe respuesta al tratamiento antiácido instaurado en 2-3 semanas.
- En los casos del punto anterior que no se acompañan de regurgitaciones y/o vómitos evidentes, pero, que no mejoran con su tratamiento específico (del asma, de la laringitis recurrente, del úlcus...), deben ser evaluados mediante pHmetría y/o impedancia y/o endoscopia, ante la sospecha de ERGE concomitante, para posteriormente instaurar tratamiento supresor de ácido y otras medidas antirreflujo según los casos.

4. Tratamiento quirúrgico

Las indicaciones más frecuentes de tratamiento quirúrgico son: Insuficiente control de los síntomas

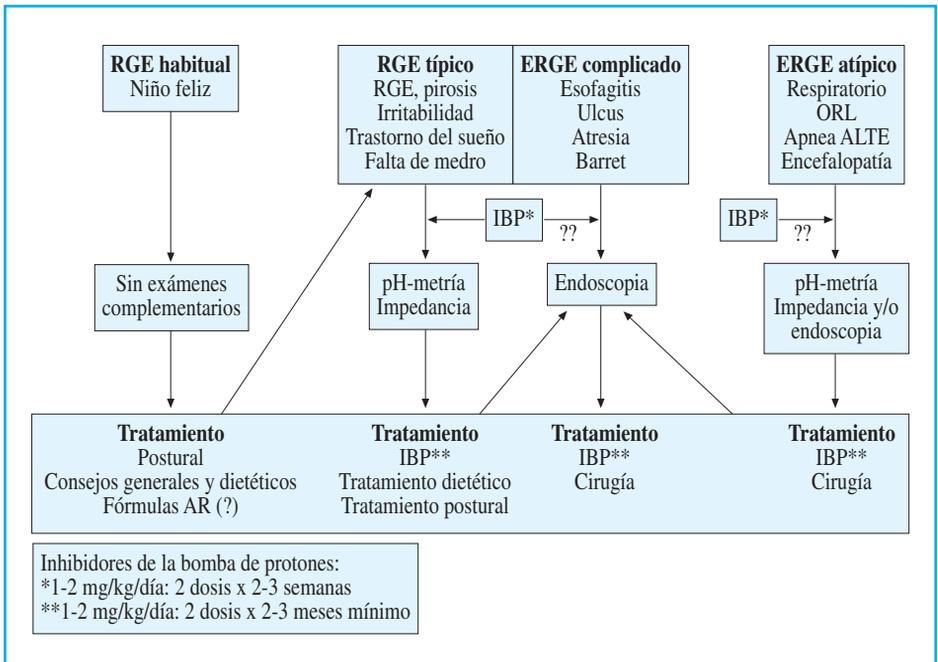


FIGURA 1. Algoritmo para el manejo de la ERGE (Modificado de Grupo de Trabajo ESPGHAN).

con el tratamiento médico, necesidad de tomar medicación permanentemente, manifestaciones respiratorias graves claramente relacionadas con el RGE, en el esfóago de Barret, y en los pacientes con ERGE y retraso mental severo. Los objetivos del tratamiento quirúrgico son: Mejoría sintomática, curación de las lesiones hísticas, evitar las complicaciones y reducir el uso de recursos sanitarios.

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

Recientemente, se están desarrollando en adultos técnicas antirreflujo mediante nuevos métodos endoscópicos de tratamiento endoluminal: Técnicas "quirúrgicas" de gastroplastia endoluminal (EndoCinch®, Plicator®); radiofrecuencia (Stretta®); inyección de polímeros (Enterix®, Plexiglás®) y prótesis

expandible de hidrogel (Gatekeeper reflux repair system).

BIBLIOGRAFÍA

1. Aggett PJ, Agostoni C, Goulet O, Hernell O, Koletzko B, Lafeber HL, Michaelsen KF, Milla P, Rigo J, Weaver LT. Antireflux or antiregurgitation milk products for infants and young children: A commentary by the ESPGHAN Comité on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 49-68.
2. Armas H, Ortigosa L Reflujo gastroesofágico y esofagitis en niños. En: Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica SEGHN. (2ª ed.). Madrid: Ergon; 2008. p. 92-4.
3. Armas H, Molina M, Peña L, Eizaguirre I, Juste M, Sánchez F, Bousño C. Indicaciones actuales de la monitorización de la pHmetría esofágica. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 49-56.
4. Augood C, Mac Lennan S, Gilbert R et al. Cisapride treatment for Gastroesophageal reflux in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002300.

5. Condino AA, Sondheimer J, Pan Z et al. Evaluation of infantile acid and nonacid gastroesophageal reflux using combined pH monitoring and impedance measurement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 16-21.
6. Craig WR, Hanlon-Dearman A, Sinclair C et al. Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastroesophageal reflux in children under two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003502.
7. Di Lorenzo C, Winter HS, Colletti RB, Boyle JT, Davidson G, Liacouras ChA, Orenstein SR, Gold BD, James LP, Kearns GL, Rudolph CD, Co J, Freston J, Nelson S, Tolia V, Werlin ST, Blumer JL, Heyman MB, Vandenooplast Y, Ward RM, Euler AR, Ferris TG, Fitzgerald JF, Flores AF, Gallo-Torres H, Rodriguez WJ, Willging P. Treatment of pediatric gastroesophageal reflux disease: Current knowledge and future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: S1-S75.
8. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. The effect of thickened feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: Systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics* 2008; 122: e1268-77.
9. Malaty HM, O'Malley KJ, Abudayyeh S, Graham DY, Gilger MA. Multidimensional measure for gastroesophageal reflux disease (MMGERD) symptoms in children: a population-based study. *Acta Paediatr* 2008; 97: 1292-7.
10. Orenstein SR, McGowan JD. Efficacy of conservative therapy as taught in the primary care setting for symptoms suggesting infant gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2008; 152: 3104.e1.
11. PuigDivi V, Calvet X. Tratamiento endoscópico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Gastroenterología Práctica* 2003; 12: 48.
12. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, Gerson WT, Werlin SL. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32 (supl 2): S1-S31.
13. Vandenooplast Y, coordinator. Reflux Esophagitis in Infants and Children: A Report from the Working Group on Gastroesophageal Reflux Disease of the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 413-422.
14. Woodley FW, Mousa H. "pH-only" acid reflux events in infants during later phases of the feeding cycle are less acidic and cleared more efficiently than classic 2-phase acid reflux events. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 41-7.

Manejo del niño vomitador

Juan José Díaz, Carlos Bousoño García, Eduardo Ramos Polo

Hospital Central de Asturias. Oviedo.

INTRODUCCIÓN

El vómito se define como la expulsión forzada del contenido gástrico por la boca. Se trata de un hecho prominente de muchas enfermedades de la infancia y con frecuencia es el síntoma principal (p. ej., estenosis pilórica), aunque también pueda formar parte de un contexto semiológico más amplio (p. ej., septicemia). Su presencia debe alertar al pediatra para dilucidar si forma parte de un proceso benigno autolimitado o si es la forma de presentación de una enfermedad grave o por lo menos relevante.

El vómito debe distinguirse de la regurgitación, que se refiere al desplazamiento sin esfuerzo del contenido gástrico hacia el esófago y la cavidad oral, como ocurre con el reflujo gastroesofágico fisiológico.

También debe diferenciarse de la rumiación o merecismo, que es un trastorno psicoafectivo y disfuncional por el cual el niño se complace en degustar y deglutir el alimento retornado desde el estómago voluntariamente. Como sucede con otros trastornos, la edad de presentación del vómito constituye una pista esencial a la hora de plantear un *diagnóstico diferencial* (Tabla I).

Los vómitos son especialmente frecuentes en los recién nacidos y lactantes en relación con la inmadurez (centros nerviosos, peristaltismo, escasa capacidad gástrica, inmadurez de la barrera antirreflujo, etc.), frecuentes errores dietéticos, malformaciones e infecciones, alimentación líquida, postura horizontal y aerofagia fisiológica.

Las anomalías congénitas, genéticas y metabólicas son comúnmente diagnosticadas en el período neonatal, mientras que las alteraciones pépticas, infecciosas y psicogénicas son más prominentes a medida que aumenta la edad. La intolerancia alimenticia y el rechazo de las tomas con/sin vómitos constituyen un síntoma común de cardiopatías, nefropatías, metabo-

lopatías y trastornos genéticos y neuromusculares, pero también del abuso infantil y síndrome de Münchausen por poderes.

El pediatra debe estar alerta para establecer el complejo diagnóstico diferencial y no debe asumir simplemente que todos los lactantes que vomitan tienen reflujo gastroesofágico.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Es muy importante realizar una valoración clínica apropiada, cualquiera que sea la edad del niño, porque no pocas veces las consecuencias del vómito requieren una acción médica inmediata.

En la historia clínica deben destacarse los siguientes aspectos:

Historia alimenticia

- Cantidad/frecuencia (sobrealimentación).
- Técnica (errores en la preparación).
- Posición/comportamiento durante la alimentación. los vómitos
- Atragantamiento, tos, arqueamiento, rechazo de la toma, disconfort.

Patrón del vómito

- **Aspecto.** Alimenticios (blancos), mucosos o glerosos (verdes), biliosos (amarilloverdosos), fecaloideos (marrones) o hemáticos (rojos: sangre fresca; en posos de café: sangre digerida).
- **Relación con la ingesta.** Concomitantes (atresia de esófago), inmediatos (reflujo gastroesofágico), tardíos (mucofagia) y de estasis (obstrucciones digestivas, ileo funcional).
- **Frecuencia/cantidad.** Leves, continuos, cíclicos.
- **Fuerza.** Babeante y continuo pero escaso (reflujo), con cierta fuerza (obstrucción digestiva), náu-

TABLA I. Etiología de los vómitos.

	Recién nacidos	Lactantes	Niños mayores
Obstrucción	Lactobezoar Atresia intestinal* Estenosis intestinal Malrotación Vólvulo Íleo meconial Tapón meconial Hirschprung Ano imperforado Hernia incarcerada	Cuerpos extraños Estenosis pilórica* Malrotación (vólvulo) Duplicación Invaginación Divertículo de Meckel Hirschprung Hernia incarcerada	Cuerpos extraños Hematoma duodenal Malrotación (Vólvulo) Duplicación Invaginación* Divertículo de Hirschprung Hernia incarcerada Adherencias
Trastornos gastrointestinales infecciosos/inflamatorios	Enterocolitis Necrotizante RGE Íleo paralítico Peritonitis Alergia a la leche	GEA* RGE Pancreatitis Apendicitis Celíaca Íleo paralítico Peritonitis	GEA* Úlcus péptico
Infecciones extradigestivas	Sepsis Meningitis	Sepsis Meningitis Otitis media Neumonía Tos ferina Hepatitis. ITU	Meningitis Otitis media Faringitis Neumonía Hepatitis ITU
Trastornos neurológicos	Hidrocefalia Quemíctero Hematoma subdural Edema cerebral	Hidrocefalia Hematoma subdural Hemorragia intracraneal Masas: absceso tumor, etc.	Hematoma subdural Hemorragia intracraneal Tumor cerebral Otras masas Migraña Cinetosis Encef. hipertensiva
Trastornos metabólicos y endocrinos	EIM – Ciclo urea – Antic. orgánicos Hiper. suprarrenal Tetania neonatal	EIM – Galactosemia – Int. fructosa Insuf. suprarrenal Acidosis metabólica	Insuf. suprarrenal, Cetoacidosis diabética S. Reye
Trastornos renales	Uropatía obstructiva Insuf. renal	Uropatía obstructiva Insuf. renal	Uropatía obstructiva Insuf. renal
Intoxicaciones		Aspirina Teofilina Digoxina	Idem + plomo; alimentos ipecacuana, etc.
Psicogénicos		Hierro Rumiación	Vómitos cíclicos Anorexia nerviosa Bulimia Embarazo

*Indica la causa más común dentro del subgrupo.

RGE: reflujo gastroesofágico; ITU: infección urinaria; EIM: error innato del metabolismo; GEA: gastroenteritis.

seas previas (infecciones), a chorro (hipertensión intracraneal).

- **Carácter.** Mantenido y estable (reflujo), progresivo (estenosis pilórica, ileo), irregulares, recidivante (vómito cíclico, procesos ORL).
- **Asociación.** Fiebre, dolor, letargia, diarrea, meleñas, síntomas respiratorios.
- **Secuencias lógicas.** El vómito matutino temprano es sugerente de reflujo gastroesofágico, pero también aparece en la hipertensión intracraneal. El vómito que empeora con la ingesta es más común en las alteraciones del tracto digestivo superior. El vómito de alimentos no digeridos puede ser debido a una acalasia. El vómito proyectivo puede ser una señal de una obstrucción a nivel del estómago (estenosis hipertrófica de piloro, bandas antrales) o del duodeno (páncreas anular, duplicaciones) o más distal (malrotación). La presencia de ictericia iría a favor de una hepatitis o de una enfermedad de la vesícula biliar. Tener siempre presente que a cualquier edad los vómitos biliosos van a favor de una obstrucción intestinal, aunque en recién nacidos y lactantes pueden deberse también a infección sistémica.
- **Signos de alarma.** Vómito bilioso; hemorragia gastrointestinal; vómito violento; comienzo del vómito después de los 6 meses de vida; fallo de medro; diarrea/estreñimiento; letargia; hepatosplenomegalia; fontanela abombada; macro/microcefalia; crisis cerebrales; dolor abdominal/distensión; fiebre en agujas.

Historia médica anterior

Prematuridad. Alteración del crecimiento y desarrollo. Cirugía u hospitalización previa. Despiñaje metabólico. Enfermedades recurrentes. Cromosomopatías. SIDA.

Historia psicosocial

Estrés. Depresión. Simulación. Münchhausen por poderes. Deformación de la imagen corporal. Escasa autoestima. Embarazo.

Historia familiar

Enfermedad significativa gastrointestinal. Otras (metabólicas, alérgicas, etc.).

Examen físico

El examen físico es de vital importancia ya que nos ayuda a descubrir posibles etiologías y a constatar que el desarrollo del niño se está realizando de forma adecuada, con lo cual la valoración del estado nutritivo ocupa un lugar importante. Asimismo debe valorarse el estado de hidratación y la presencia de signos de afectación general como fiebre, posturación, etc.

Estudios complementarios

Contamos con medios exploratorios que nos ayudarán en nuestras tareas diagnósticas pero que debemos utilizar de forma racional y juiciosa, orientados por los datos obtenidos en la historia clínica y el examen físico. En cuanto a la analítica, deben realizarse hemograma, electrolitos, bicarbonato, urea, creatinina y glucemia en sangre (en ciertos casos, además, aminotransferasas, amilasa, amoniemia y galactitol). Elemental y sedimento, glucosuria y cuerpos cetónicos en orina (ocasionalmente despistaje de tóxicos, catecolaminas, sustancias reductoras, ácidos orgánicos y porfirinas). Pruebas alérgicas y EEG en algunos casos, dirigidos por la anamnesis y la exploración.

Los estudios de imagen son de gran utilidad, y debemos destacar por su eficacia la *ecografía abdominal*, cuya aportación en el diagnóstico de la estenosis hipertrófica de piloro es relevante por su eficacia. *Las radiografías simples de abdomen en decúbito supino y en bipedestación o en decúbito lateral izquierdo* son de utilidad para diagnosticar malformaciones anatómicas congénitas o lesiones obstructivas. *El estudio del tránsito gastrointestinal intestinal con papilla baritada* es de utilidad cuando se sospechan anomalías anatómicas altas o procesos que obstruyen el tracto de salida del estómago. *El enema de bario* es de ayuda en caso de sospechar una obstrucción intestinal. Otros estudios de imágenes más sofisticados, como la gammagrafía con isótopos marcados, escáner y RNM abdominal, manometría digestiva y urografía intravenosa, se deben emplear en casos seleccionados. *Las endoscopias digestivas alta y baja* tienen su papel en caso de sospecha de una esofagitis, úlcera gastroduodenal, enfermedad inflamatoria intestinal o anomalías anatómicas.

TRATAMIENTO

No es aconsejable el empleo de fármacos antieméticos sin antes haber indagado la etiología de los vómitos en el niño. Muchas veces el vómito supone una ventaja que permite incluso la supervivencia, promoviendo la expulsión rápida de un tóxico.

Los antieméticos están en general contraindicados en las anomalías intestinales estructurales del tracto gastrointestinal o emergencias quirúrgicas tales como la estenosis pilórica, apendicitis aguda, litiasis renal, obstrucción intestinal o lesiones expansivas intracraneales.

Su empleo, por el contrario, puede estar indicado en caso de cinetosis, postoperatorios, quimioterapia del cáncer, síndrome de vómitos cíclicos y trastornos de la motilidad intestinal, como enfermedad por reflujo gastroesofágico y gastroparesia. Un reciente metaanálisis indica que el uso de ondansetrón en niños con vómitos secundarios a gastroenteritis aguda, disminuye el riesgo de vómitos persistentes, el uso de fluidos intravenosos y el ingreso hospitalario en estos niños.

A pesar de estar ampliamente generalizado su uso, la eficacia de los procinéticos (domperidona, metoclopramida, eritromicina) en el tratamiento de los vómitos por RGE es bastante relativa.

En el tratamiento de la enfermedad por mareo o cinetosis puede ser útil emplear antihistamínicos como difenhidramina o prometazina, mientras que la hiosciamina se usa como profilaxis.

Para pacientes vomitadores en periodo postoperatorio o tratados con quimioterapia son útiles la metoclopramida, los antagonistas 5HT₃ (ondansetrón y granisetron) y las benzodiazepinas (loracepan, midazolam).

En caso de vómitos cíclicos pueden resultar útiles el propanolol, ciproheptadina o amitriptilina como profilaxis y los triptanes y sedantes (lorazepam, difenhidramina, clorpromacina) en las crisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. DeCamp LR, Byerley JS, Doshi N, Steiner MJ. Use of antiemetic agents in acute gastroenteritis: a systematic review and metaanalysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162: 858-65.
2. Green M. Regurgitation and vomiting. En: Green M. *Pediatric Diagnosis. Interpretation of symptoms and signs in children and adolescents.* 6ª Ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders; 1998. p. 212-223.
3. Li BUK. Approach to the child with acute, chronic, or cyclic vomiting. En: Rudolph's *Pediatric.* 19 edición. Prentice Hall International, 1996; 1026-1028.
4. Liacouras ACH. Vomiting. En: Schwarts WM (ed.). *The 5 minute pediatric consult.* Williams and Wilkins; 1997. p. 64-65.
5. Li BU, Lefevre F, Chelimsky GG, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47: 379-93.
6. NASPGN. Guidelines for Evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32(Supl 2): S131.
7. Vómitos en la infancia: ¿tranquilizar, estar alerta o efectuar interconsulta?. *Pediatrics in Review* (edición en español) 2008; 29: 283-292.
8. Sondheimer JM. Vomiting. En: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, WalkerSmith JA, Watkins JB. *Pediatric Gastrointestinal Disease.* 3ª Ed. Ontario: BC Decker; 2000. p. 97-102.
9. Vega A, González Herrero M, Herrero Rey S, Canteira E, Alonso Franch M. Estudio del vómito en el niño. Reflujo gastroesofágico. Estenosis hipertrófica del píloro. En: Brines J, Crespo M, Cruz M, Delgado A, Gargorri JM, Hernández M, Ruza FJ (eds.). *Manual del Residente de Pediatría y sus áreas específicas.* Vol. I. Madrid: AEP; 1992. p. 531-538.
10. Rasquin A, DiLorenzo C, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. *Gastroenterology* 2006; 130: 1527-1537.

HEPATOLOGÍA

Colestasis en el lactante

Esteban Frauca Remacha, Gema Muñoz Bartolo

Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

INTRODUCCIÓN

El término “colestasis” define la presencia de una alteración en el flujo biliar. Se caracteriza por la retención de bilirrubina, ácidos biliares y otros componentes de la bilis.

Los recién nacidos y lactantes sanos presentan una alteración de flujo biliar fisiológica hasta que se completa la maduración anatómica y funcional del hígado en la vida posnatal. Esa inmadurez justifica que las enfermedades hepáticas que inciden a esa edad desencadenen ictericia como principal manifestación clínica y que patologías extrahepáticas de suficiente gravedad (shock, cardiopatía, sepsis, etc) puedan ir acompañadas de una colestasis en el recién nacido o lactante.

El término “colestasis del lactante” se refiere a un síndrome clínico común de ictericia e hipocolia que motiva la consulta médica y en el que debe investigarse la hepatopatía causal. El diagnóstico diferencial de las distintas entidades puede ser difícil ya que a menudo se solapan los rasgos clínicos, bioquímicos e histológicos.

Aunque no puede generalizarse debido a la diversidad de causas de enfermedad colestática en el niño, algunas de ellas susceptibles de un tratamiento eficaz, debe considerarse que no son procesos benignos ya que la mayoría ocasionan disfunción hepática crónica, con alteración de la calidad de vida o necesidad de trasplante hepático.

DEFINICIÓN

Síndrome de disfunción hepática con alteraciones en el flujo biliar, definido analíticamente por elevación de ácidos biliares séricos y de bilirrubina directa (> 2 mg/dl).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Cuadro de ictericia con decoloración parcial (hipocolia) o total (acolia) de las deposiciones y coluria (es necesario comprobarlas personalmente, no suelen ser referidas). Bioquímicamente el rasgo diferencial es la hiperbilirrubinemia directa o conjugada (bilirrubina directa mayor de 2 mg/dl o mayor del 20% de la cifra de bilirrubina total) junto con la elevación de ácidos biliares en suero. Debe descartarse una colestasis, mediante determinación de la cifra de bilirrubina directa, en todo recién nacido con ictericia prolongada (más de 15 días).

En la mayoría de las ocasiones son entidades que debutan en período neonatal o durante el primer año de vida, bien por tener algunas de estas causas un trasfondo genético o por cierta “predisposición” (inmadurez hepática anatómica y funcional) en el RN y lactante al desarrollo de una colestasis ante determinadas causas que en etapas posteriores de la vida no la van a producir.

INCIDENCIA

Se observa colestasis neonatal en 1/5.000 RN. La causa más frecuente en niños con patología neonatal importante (prematuridad, etc.) sería la inmadurez hepática asociada a diferentes noxas (cardiopatía, infección, cirugía, nutrición parenteral, etc). En el RN o lactante sin patología neonatal las causas más frecuentes son atresia biliar extrahepática, déficit de alfa-1-antitripsina, síndrome de Alagille y CIFP (colestasis intrahepática familiar progresiva).

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA

Debido a esa cierta “predisposición” del recién nacido y lactante, ya referida, para desarrollar una colestasis, son muchas las posibles entidades clínicas

que la pueden producir. En este capítulo nos referiremos fundamentalmente a aquellas de origen intrínsecamente hepático. En la tabla I se exponen las causas principales de colestasis de inicio neonatal.

INMADUREZ HEPÁTICA ASOCIADA A NOXA EXÓGENA O ENDÓGENA

Son muy numerosas las posibles causas pre-disponentes:

- Situaciones graves con hipoxia y/o hipoperfusión hepática (cardiopatía, shock ...).
- Infecciones bacterianas (sepsis, ITU) por acción directa de toxinas bacterianas (*E. coli*) sobre el canalículo biliar o afectación directa sobre el hígado o la vía biliar (colecistitis, hidrops vesicular...).
- Tóxicos.
- Colestasis asociada a fracaso intestinal dependiente de nutrición parenteral.
- Obstrucción biliar (litisias o “bilis espesa”) por cirugía digestiva, fármacos (furosemida, ceftriaxona), hemólisis, ayuno prolongado.
- Alteraciones hormonales: panhipopituitarismo, hipotiroidismo.
- Cromosomopatías: trisomías 18, 21 y 22.
- Infección connatal (*TORCH*, *Lysteria*, parvovirus B19) o infección neonatal (herpes simple, CMV, adenovirus, ECHO, *Coxsackie*...).
- Perforación espontánea de la vía biliar.
- Malformación de la vía biliar (quiste de colédoco).
- Virus de la hepatitis B (se ha descrito la hepatitis colestásica a partir de los 45 días de vida en hijos de madres con hepatitis crónica por virus B y anti-HBe positivo) o virus de hepatitis A (raro).

Habitualmente existe relación entre la gravedad de la patología asociada y el grado de disfunción hepática, y en general esta disfunción tiene un buen pronóstico. A la colestasis propiamente dicha se añaden, desde el punto de vista clínico, el resto de signos-síntomas propios de las diferentes etiologías. La base del tratamiento de este tipo de colestasis “secundaria” es el de la causa que la desencadena.

HEPATOPATÍAS POR TRASTORNO INTRÍNSECO (IDIOPÁTICO O GENÉTICO)

Las hepatopatías colestásicas más frecuentes de la edad infantil son de etiopatogenia desconocida. En

este grupo se incluyen la atresia biliar extrahepática y las colestasis intrahepáticas genéticas. Aunque en algunos casos de atresia biliar extrahepática se han detectado histológicamente signos compatibles con un trastorno en la remodelación de la “placa ductal”, no hay datos que permitan considerar estas enfermedades como trastornos embriológicos del hígado o de la vía biliar.

Atresia biliar extrahepática

Es un proceso inflamatorio que cursa con fibrosis y obliteración progresiva de la vía biliar extrahepática así como con lesión del parénquima hepático y de la vía biliar intrahepática. En su evolución natural conduce a cirrosis precoz y ocasiona el fallecimiento antes de los 3 años de vida. Es la causa más habitual de colestasis crónica en la infancia y la indicación más frecuente de trasplante hepático en niños. El diagnóstico precoz seguido de tratamiento quirúrgico en las primeras semanas de vida mejora sustancialmente el pronóstico de la enfermedad.

Incidencia en Europa de 1/18.000 RN vivos. Etiología desconocida. No hereditaria. Reconocidos dos fenotipos clínicos, la forma embrionaria o sindrómica (10-20%) que asocia anomalías (poliesplenía, situs inversus, malrotación intestinal, porta preduodenal, anomalías cardiológicas y vasculares) y la forma perinatal o adquirida (80-90%) con dos mecanismos patogénicos diferentes. En la embrionaria, se sugiere una alteración en la morfogénesis de la vía biliar causada por anomalías en diferentes genes. En la perinatal, la agresión al epitelio biliar por un insulto perinatal (viral o no) desencadenaría una respuesta inmune con desarrollo progresivo de inflamación y fibrosis de la vía biliar extrahepática, del parénquima hepático y de la vía intrahepática.

Cuadro clínico característico con RN a término de peso y aspecto normal que desarrolla ictericia con hipocolia de inicio entre las 2 y 6 semanas de vida, con hepatomegalia firme y posterior esplenomegalia y con buen estado general. Suele existir una fase inicial en la que las deposiciones todavía tienen color antes de la obliteración completa de la vía biliar. En la evolución espontánea, a partir de los 2-3 meses, van apareciendo signos de hipertensión portal como esplenomegalia y circulación colateral visible. Progresivamente se va

TABLA I. Causas de colestasis neonatal.

1. Inmadurez hepática (nacimiento pretérmino)
2. Secundarias a afectaciones graves neonatales acompañadas de hipoxia o hipoperfusión
3. Secundarias a infecciones bacterianas (sepsis, urinaria) por acción directa colestática de toxinas bacterianas (más en Gram negativos) o por comprometer la infección directamente el hígado y/o la vía biliar (hidrops vesicular, colecistitis)
4. Secundaria a tóxicos.
5. Colestasis asociada a fracaso intestinal dependiente de nutrición parenteral.
6. Secundaria a obstrucción biliar debida a “bilis espesa”-litis (nutrición parenteral, cirugía digestiva, furosemida, ceftriaxona, hemólisis por isoimmunización u otra causa, fibrosis quística, dieta absoluta prolongada)
7. Secundaria a déficit hormonal (tiroideas, GH, cortisol)
8. Cromosopatías: trisomía 21, 18 y 22
9. Malformaciones de vía biliar: quistes de colédoco
10. Perforación espontánea de vía biliar
11. Hepatitis neonatal por infección congénita: TORCH, parvovirus B19, tuberculosis, Listeria
12. Hepatopatía por infección viral postnatal:
 - Coxsackie, Echo, Adenovirus, varicela, citomegalovirus, herpes simple 1 y 2, herpes humano 6
 - Los virus clásicos de hepatitis no son causa de colestasis, salvo fallo hepático por VHB: hepatitis B (> 45 días de edad), hepatitis C (disfunción pero no colestasis), hepatitis A
13. Hepatopatía por trastorno intrínseco (idiopático, genético):
 - Atresia biliar extrahepática: idiopática
 - Síndrome de Alagille: escasez ductal por mutación JAG1 (cromosoma 20)
 - Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP)
 - CIFP1: defecto de ATPasa tipo P: alteración en el transporte aminofosfolípidos (mutación cromosoma 18q2122)
 - CIFP2: defecto BSEP: alteración en el transporte de ácidos biliares (mutación cromosoma 2q24)
 - CIFP3: defecto MDR3: alteración en el transporte de fosfatidilcolina (mutación cromosoma 7q21)
 - Error innato del metabolismo de ácido biliar: ausencia de síntesis de ácido biliar primario:
 - Deficiencia de 3β -hidroxi- $\Delta 5C2$ -7esteroide dehidrogenasa/isomerasa
 - Deficiencia de $\Delta 4$ -3-oxosteroide 5β -reductasa
 - Deficiencia de la enzima clivadora de 24,25 dihidroxicolanoico
 - Síndrome de hepatitis neonatal idiopática
 - Síndrome de escasez ductal no sindrómica
 - Otras colestasis: Zellweger (ausencia de peroxisomas), Aagaens (colestasis noruega con linfedema), colestasis de grupos étnicos definidos (indios americanos, esquimales)
 - Deficiencia de α -1-antitripsina
 - Fibrosis quística
 - Enfermedad de Niemann-Pick (colestasis neonatal en tipos A y C)
 - Otras enfermedades metabólicas o idiopáticas (la colestasis no es el síntoma guía principal sino fallo hepático): tirosinemia, galactosemia, intolerancia hereditaria a fructosa, hemocromatosis neonatal, enfermedad de Wolman, linfohistiocitosis hemofagocítica

deteriorando el estado del niño a medida que se desarrolla cirrosis e insuficiencia hepática. Sin tratamiento hay un 100% de mortalidad antes de los 3 años. El estado nutricional se ve también muy afectado.

Análítica con signos de colestasis (aumento de bilirrubina total y directa, GGT mayor de 300 UI/l), elevación moderada de transaminasas y sin coagulopatía.

Debido al cambio pronóstico derivado del tratamiento precoz es imprescindible en todo recién nacido la cuidadosa valoración de una ictericia que se prolongue más allá de la segunda semana de vida, con la idea de descartar un proceso colestástico obstructivo antes de que las posibilidades de éxito se vean considerablemente mermadas.

Diagnóstico. Debe considerarse siempre ante un cuadro clínico sugestivo de acolia con hepatomegalia en recién nacido con ictericia. Apoyan su diagnóstico la ausencia de excreción intestinal en gammagrafía hepática (HIDA) previa administración de fenobarbital (5 mg/kg/día durante 3 días) y hallazgos compatibles en biopsia hepática (colestasis, proliferación ductal y fibrosis portal, la sensibilidad de la biopsia hepática es del 99% y la especificidad del 92%; dado el carácter progresivo y dinámico de la enfermedad, puede no ser muy valorable en fases precoces). La fiabilidad diagnóstica de la colangiografía RMN está en evaluación. El diagnóstico de certeza se realiza mediante la exploración quirúrgica por laparotomía o laparoscopia con colangiografía intraoperatoria; la decisión de realizar dicha exploración debe tomarse en todo recién nacido que presente datos compatibles con atresia o acolia mantenida en el que no se descarte claramente otra etiología.

El tratamiento consiste en el tratamiento médico y nutricional habitual de la colestasis, el tratamiento quirúrgico (portoenteroanastomosis de Kasai) y el trasplante hepático. La supervivencia actual de la enfermedad es del 90%, el 80% de los pacientes requerirá un trasplante hepático a lo largo de su evolución y el 50% lo necesitará por debajo de los 2 años de edad. La atresia de vías biliares representa la causa más frecuente de indicación de trasplante hepático en niños.

El tratamiento médico de sostén y el apoyo nutricional es común al resto de patologías que cursan con colestasis crónica; se basa en la utilización de fárma-

cos favorecedores del flujo biliar (fenobarbital, ácido ursodeoxicólico), vitaminas liposolubles, extractos pancreáticos, así como en la prevención y tratamiento de las infecciones intercurrentes y las complicaciones derivadas de la afectación de la función hepática.

La portoenteroanastomosis (técnica de Kasai) consiste en la anastomosis término lateral de un asa yeyunal en Y Roux a la placa ductal tras la búsqueda de conductos intrahepáticos permeables en el hilio; el objetivo de la portoenteroanastomosis es el restablecimiento del flujo biliar. Tras la cirugía, un 30% no restablecerán flujo biliar y otro 30% lo harán de forma parcial, precisando ambos grupos un trasplante hepático en los meses siguientes. El 40% restante restablecerán el flujo biliar (heces coloreadas, desaparición de la ictericia), si bien aproximadamente un 70% de éstos precisarán trasplante a largo plazo por evolución cirrótica con desarrollo progresivo de hipertensión portal. Recientemente un estudio multicéntrico identifica como marcador bioquímico del pronóstico, la cifra de bilirrubina total sérica a los 3 meses del Kasai; así la supervivencia con hígado nativo a los 2 años es significativamente superior en el grupo de paciente con bilirrubina inferior a 2 mg/dl que en el grupo con bilirrubina superior a 6 mg/dl (84% vs 16%), y por tanto, la indicación de trasplante ha de ser precoz en los pacientes con bilirrubina superior a 6 mg/dl a los 3 meses de la cirugía. Los factores que influyen en el pronóstico de la portoenteroanastomosis se pueden clasificar en 1) factores no modificables, dependientes de la enfermedad o del paciente y en 2) factores modificables, relacionados con el manejo de la enfermedad.

- 1) Los factores no modificables asociados a un peor pronóstico son la coexistencia de malformaciones esplénicas, la forma anatómica completa de atresia, el diámetro menor de 150 μ de los ductos biliares en porta hepatis (controvertido) y la presencia de mayor fibrosis hepática.
- 2) Los factores modificables que inciden en el pronóstico son la edad del paciente en el momento de la cirugía, la experiencia del equipo quirúrgico y el manejo médico postoperatorio. El factor modificable con mayor influencia en el pronóstico es la experiencia del centro quirúrgico. Es recomendable referir sin dilación a los pacien-

tes colestáticos (en los que se han excluido causas de colestasis secundaria) a un centro con experiencia en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de la atresia biliar extrahepática. La edad en el momento de la cirugía es un factor pronóstico muy importante, la cirugía realizada antes de las 6-8 semanas de vida se correlaciona con tasas de hasta un 70% de restablecimiento de flujo biliar, frente a un 30% en los niños operados entre las 8 y 12 semanas de vida; a partir de los 3 meses de vida los resultados son desalentadores.

El manejo médico postoperatorio es muy heterogéneo; el tratamiento con corticoides es controvertido, estudios recientes no demuestran reducción en la necesidad de trasplante. Está indicado tratamiento antibiótico parenteral perioperatorio y profilaxis antibiótica oral mantenida durante el primer año tras la cirugía para evitar colangitis. El tratamiento de las colangitis debe ser agresivo.

Síndrome de Alagille

Síndrome caracterizado por la asociación de un cuadro de colestasis con escasez de conductos biliares intrahepáticos, alteraciones cardíacas (la más frecuente de ellas una estenosis periférica de la arteria pulmonar), alteraciones vertebrales (“vértebras en mariposa”), oculares (embriotoxon posterior) y una facies peculiar con hipertelorismo, abombamiento frontal y mentón prominente. Con menor frecuencia presentan anomalías renales (quistes, hipoplasia...), en oído interno, dentarias o de la capacidad intelectual. La incidencia estimada es de 1/70.000-100.000 recién nacidos vivos, aunque la incidencia real podría ser mayor.

Patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia prácticamente completa (96%) pero con una gran variabilidad en su expresión clínica, solo el 50-55% de los casos cumplen los criterios clínicos diagnósticos. Frecuente afectación de los hermanos, aunque con posibilidad de expresión clínica muy variable. En al menos el 30-50% de los casos la mutación se hereda de alguno de los progenitores, mientras que en el resto (50-70%) se considera debido a diferentes mutaciones de novo. Se ha localizado el defecto genético en dos genes diferentes. En el 90%, se han identificado mutaciones en el gen JAG 1, situado en el brazo corto del cromosoma 20 (20p12). Se han des-

critado más de 430 mutaciones en dicho gen. No se han demostrado correlaciones entre genotipo y fenotipo entre las diferentes mutaciones en el gen JAG1 y las manifestaciones clínicas del síndrome. Recientemente se han identificado en una minoría (< 1%) de pacientes afectados del síndrome, dos mutaciones en el gen NOTCH 2 en el cromosoma 1 (p13-p11), sin que presenten diferencias fenotípicas respecto a los efectos de mutaciones en el JAG 1.

La colestasis de inicio neonatal o de lactante pequeño presenta en el 80% de los casos ictericia, coluria, hipocolia, hepatomegalia y retraso en el desarrollo, con posterior aparición de prurito intenso y xantomas. Perfil analítico con hiperbilirrubinemia, elevación de ácidos biliares séricos, hipercolesterolemia y elevación de GGT y transaminasas (moderada). En el 10% de los casos se asocia una atresia biliar extrahepática.

Actualmente el diagnóstico del síndrome se basa fundamentalmente en criterios clínicos. El diagnóstico de certeza se realiza cuando el paciente presenta escasez de conductos biliares interlobulares en la biopsia hepática, que puede no objetivarse en los primeros meses de vida, asociada al menos a tres de los siguientes rasgos: colestasis, cardiopatía, embriotoxon posterior, vértebras en mariposa, cara peculiar, enfermedad renal o antecedente familiar. En niños menores de 6 meses la asociación de 3 ó 4 criterios son suficientes para el diagnóstico en ausencia de la escasez ductular.

Diagnóstico genético. El análisis secuencial del DNA del gen JAG1 puede encontrar mutaciones hasta en un 95% de los individuos con criterios clínicos. Por otra parte con técnicas de citogenética molecular pueden ser detectados los enfermos (un 7%) con deleciones completas de dicho gen. El estudio genético es importante para el diagnóstico de pacientes (sujetos índices o familiares) que no cumplen todos los criterios clínicos necesarios, para el diagnóstico prenatal o para el estudio de los potenciales donantes vivos para trasplante hepático del paciente afecto.

No tiene tratamiento específico. Evolución con desarrollo en un 50% de los casos de una colestasis grave con cirrosis biliar o fibrosis severa, que hará necesario un trasplante hepático (aproximadamente en un 15%) antes de la edad adulta. El pronóstico vital

por la hepatopatía es mejor en los casos de inicio tardío y en los pacientes cuya hepatopatía fue detectada dentro de un estudio sistemático de los familiares. En una serie de 143 pacientes afectados del síndrome se situó la posibilidad de supervivencia a 10 años en un 45% para los que habían debutado en período neonatal y un 79% para aquellos con inicio más tardío.

Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP)

El término CIFP engloba una serie de enfermedades en las que mutaciones “de novo” o heredadas (herencia autosómica recesiva) en los genes de los sistemas de transporte de la membrana canalicular de los hepatocitos determinan una alteración en la formación de bilis, que condiciona cuadros de colestasis crónica con prurito como rasgo clínico dominante. Generalmente debutan a edades tempranas y conllevan mal pronóstico. 10-15% de las causas de colestasis y un 10% de las indicaciones de trasplante hepático en la infancia. Especial incidencia en determinados grupos étnicos. En la mitad de los casos existe antecedente familiar o consanguinidad.

Se han identificado varios subtipos, clásicamente se agrupan según cifra normal o elevada de GGT, CIFP con GGT normal (CIFP 1 y 2), con GGT elevada (CIFP3):

- CIFP 1: Mutaciones en el gen ATP8B1, (cromosoma 18), ocasiona un defecto de la proteína FIC1 (translocadora de aminofosfolípidos). El gen tiene expresión hepática y extrahepática (fundamentalmente en intestino, páncreas, riñón). Mecanismo patogénico complejo no bien definido, parece existir una alteración en los mecanismos de regulación de síntesis y transporte de sales biliares a nivel hepatocitario e intestinal. Fenotípicamente abarca un espectro comprendido entre la “colestasis benigna recurrente” y las formas más graves de enfermedad. Pertenecen a este subtipo los pacientes originariamente identificados como “enfermedad de Byler”.
- CIFP 2: Defecto en la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), el acúmulo de sales biliares es responsable del cuadro. Mutaciones en el gen ABCB11 (cromosoma 2), expresión sólo hepatocitaria.

- CIFP 3: Defecto en el transportador de fosfolípidos (MDR3) por mutaciones en el gen MDR 3 (cromosoma 7), expresión sólo hepatocitaria. La falta de fosfolípidos en la bilis le confiere litogenicidad y toxicidad para el epitelio biliar. Espectro clínico amplio: colelitiasis precoz, colestasis gestacional, cirrosis biliar en jóvenes y colestasis neonatal.

Clínica. CIFP 1 y 2, debutan como colestasis neonatal o en el período de lactante, desarrollo de prurito intenso en los primeros meses de vida discordante con el grado de ictericia. La ictericia puede cursar en brotes. Hepatomegalia grande y firme. Deterioro nutricional y retraso de talla llamativos. En CIFP 1 existen manifestaciones extrahepáticas (diarrea precoz crónica, pancreatitis y retraso de crecimiento marcado); evolucionan a cirrosis en 1ª década. En CIFP 2 no hay manifestaciones extrahepáticas, frecuente la aparición de litiasis biliar; evolución más grave que CIFP1 con desarrollo precoz de insuficiencia hepática (en primeros 3 años). La presentación como colestasis neonatal de CIFP 3 es superponible a la atresia biliar extrahepática, con ictericia y acolia, lo que motiva la realización de laparotomía exploradora en un gran número de pacientes; evolución con prurito menos intenso que en CIFP con GGT normal; desarrollo precoz de hipertensión portal.

Análítica con hiperbilirrubinemia, GGT y coles-terol normales (CIFP 1 y 2) o elevados (CIFP 3). Biopsia hepática inespecífica con colestasis canalicular, la ductopenia es frecuente en CIFP 1 y la transformación gigantocelular en CIFP 2. La biopsia en CIFP 3 es semejante a la de la atresia, con proliferación ductal y fibrosis.

Diagnóstico. Se han producido grandes avances en el diagnóstico de estas enfermedades, con el desarrollo de técnicas de inmunohistoquímica en tejido hepático y de análisis de mutaciones. El diagnóstico preciso debería basarse en la identificación de mutaciones en los respectivos genes pero en la práctica clínica este método es caro y laborioso. La ausencia de expresión de BSEP en tejido h_epático por técnicas de inmunohistoquímica confirma el diagnóstico de CIFP 2; en el caso de CIFP 3, la inmunohistoquímica permite identificar a más de la mitad de los pacientes, que no expresan MDR3, su expresión normal no

TABLA II. Colestasis intrahepática familiar progresiva.

	CIFP 1	CIFP 2	CIFP 3
Herencia	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva
Cromosoma	18 q 2122	2 q 24	7q 21
Gen	ATP8B1	ABCB11 / BSEP	ABCB4 / MDR3
Proteína	FIC 1 (ATPasa P) Flipasa aminofosfolípidos Mecanismo complejo: ? FXR; ? CFTR	BSEP (ABC prot Bomba exportadora sales biliares MDR3 (ABC prot)	MDR3 (ABC prot) Translocadora de fosfolípidos
Localización	Intestino, páncreas Hepatocitos, colangiocitos	Mb canalicular hepatocito	Mb canalicular hepatocito
Clínica			
Hepática	Colestasis neonatal Prurito	Colestasis neonatal Prurito	Colestasis neonatal acolia (= AVBEH)
Evolución	Curso de "brotos" Cirrosis 1ª década	Litiasis biliar Insuficiencia hepática precoz Riesgo hepatocarcinoma, colangiocarcinoma	< prurito Hipertensión portal precoz
Manifestaciones extrahepáticas	Diarrea (1er mes) Pancreatitis, tos, sibilancias Retraso talla Sordera neurosensorial	No	No
Analítica	GGT NORMAL AST > ALT ? (x2 normal) Acidos biliares suero ↓	GGT NORMAL AST > ALT ? (x5 normal) Acidos biliares suero ↓	GGT ELEVADA
Bilis	Acidos biliares ↓	Acidos biliares ↓	Acidos biliares normales ↓ fosfatidilcolina
Histología	Colestasis canalicular Ductopenia M.E.: bilis granular	Colestasis Hepatitis a células gigantes	Proliferación ductal
Inmunohisto- química	Expresión normal MDR3, BSEP	No expresión BSEP	No expresión MDR3, expresión débil o normal
Tratamiento	Derivación biliar externa Trasplante: no catch-up, esteatosis, diarrea crónica	Trasplante no complicaciones postx Derivación biliar externa	UDCA si actividad residual Trasplante hepático.

descarta la enfermedad (proteínas no funcionales). En estos últimos pacientes y en los pacientes con CIFP 1 el diagnóstico se debe hacer mediante análisis genético de mutaciones.

El tratamiento médico es el habitual de la colestasis. En los pacientes con CIFP tipo 1 el trasplante hepático se indica por mala calidad de vida (prurito) y cirrosis, pero el curso postrasplante es complicado,

con ausencia de catch-up de crecimiento, diarrea crónica y esteatosis del injerto; recientemente se ha descrito que hasta el 50% de estos pacientes podrían beneficiarse de la derivación biliar parcial mediante anastomosis de asa yeyunal de vesícula biliar al exterior. En el caso de CIFP 2, la indicación de trasplante es por insuficiencia hepática y en general no hay complicaciones postrasplante; se han descrito también buenos resultados con la derivación biliar externa. Hasta un 30% de los pacientes con CIFP 3 responden a dosis elevadas de ácido ursodeoxicólico (30 mg/kg/día), los pacientes con mutaciones severas no tienen respuesta y el trasplante hepático es el tratamiento indicado.

Déficit de alfa-1-antitripsina

Afecta a 1/2.000 RN vivos, de los cuales un 10-20% desarrollará una hepatopatía de grado variable durante la infancia. Una mutación en el cromosoma 14 condiciona la producción de una alfa-1-AT anómala con acúmulo intrahepatocitario como posible mecanismo patogénico. Presenta varios fenotipos; el PiZZ el que con más frecuencia se asocia al déficit marcado y a la enfermedad.

En el 50% de los casos la hepatopatía debuta como una colestasis en los primeros meses de vida, con hipocolia e incluso acolia y sin coagulopatía. Es frecuente el antecedente de bajo peso al nacer. El diagnóstico de sospecha se establece con cifra baja de alfa-1-antitripsina en sangre (menor de 100 mg/dl) y confirmación mediante determinación de fenotipo compatible (PiZZ) por electroforesis y demostración por inmunohistoquímica de acúmulo de alfa-1-AT en tejido hepático. Los glóbulos PAS + pueden estar ausentes en biopsias precoces (< 3 meses de edad). En algunos laboratorios posible determinación de genotipo de alfa-1-AT.

No existe tratamiento específico. Evoluciona con desaparición de la ictericia en la mayoría de los casos de inicio colestásico, aunque un 60-70% de ellos precisarán trasplante hepático antes de los 15 años.

Defectos primarios en la síntesis de ácidos biliares

Defectos hereditarios de enzimas implicados en la síntesis de ácidos biliares primarios, cólico y que-

nodeoxicólico, a partir del colesterol. Se han identificado varios déficits enzimáticos que ocasionan lesión hepática a través de una insuficiente síntesis de ácidos primarios con reducción del flujo biliar y del daño tóxico ocasionado por los metabolitos intermediarios acumulados.

Son enfermedades raras. Pueden ser tratadas dependiendo de si la administración exógena de ácidos biliares es capaz, tanto de alcanzar concentraciones suficientes en la luz intestinal, como de inhibir la síntesis de los metabolitos tóxicos. Diagnóstico mediante la detección del acúmulo de metabolitos intermedios en sangre o en orina con técnica de espectrofotometría de masas.

Enfermedades metabólicas

Fibrosis quística

Infrecuente desarrollo de colestasis neonatal (2% de los casos de FQ).

Diferentes metabolopatías pueden producir una colestasis de inicio precoz (RN o lactante), aunque ésta no suele ser el síntoma predominante, sino otros hallazgos como los siguientes:

Fallo hepático o insuficiencia hepática

Déficit de actividad de la protrombina (<60% que no se corrige tras administración de vitamina K, 2 mg i.m o i.v, 2-3 días), hipoglucemia, colinesterasa baja:

- Galactosemia: cuantificar la actividad de galactosa 1-P uridiltransferasa en hematíes (atención: normal si ha recibido concentrado de hematíes). Actitud: excluir lactosa.
- Tirosinemia: perfil de aminoácidos en sangre y orina (elevación Tyr y Phe no específica) y succinilacetona en orina (exclusiva en tirosinemia). Actitud: dieta con necesidades mínimas de Phe y Tyr, y NTBC, 1 mg/kg/día, trasplante si no hay respuesta en 2 semanas.
- Intolerancia a la fructosa: Biopsia hepática y determinación de fructosa 1P-aldolasa. Actitud: excluir fructosa, sacarosa y sorbitol.
- Hemocromatosis neonatal idiopática: probable etiología aloimmune. Ferritina/saturación de transferrina, RMN, biopsia de glándula salivar. Depósito de hierro. Actitud: plasmáferesis,

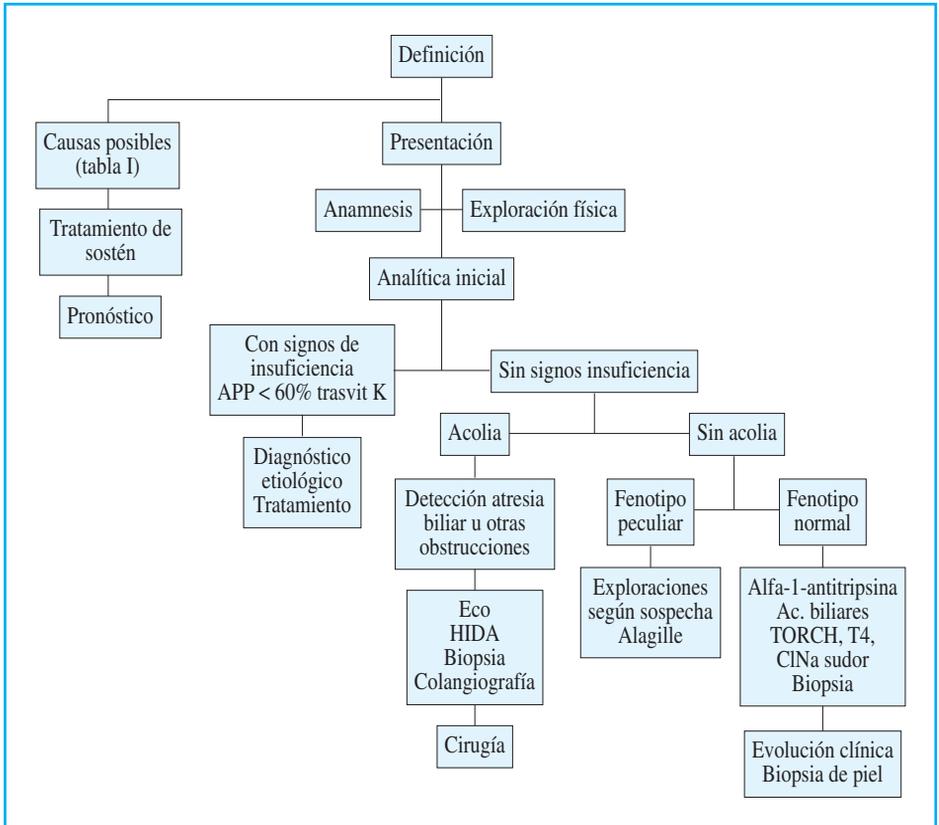


FIGURA 1. Protocolo diagnóstico-terapéutico.

cocktail antioxidante y trasplante hepático inmediato.

Hepatoesplenomegalia

- Glucogenosis (I y III).
- Enfermedades de depósito lisosomal:
 - Niemann-Pick A y C
 - Enfermedad de Wolman: diarrea, calcificación de suprarrenales. Biopsia piel (lipasa ácida). No tratamiento disponible.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (Fig. 1)

- Se aconseja ingreso hospitalario para observación y diagnóstico más rápido.

- Es prioritario el diagnóstico precoz de aquellas entidades con posibilidad de tratamiento específico (atresia biliar, galactosemia, tirosinemia...).

Anamnesis

Preguntar especialmente por:

- *Familiar.* Consanguinidad (CIFP, metabolopatía, Niemann-Pick). Padres o hermanos con cardiopatía, nefropatía, voz atiplada y/o alteraciones del fenotipo facial (Alagille). Antecedente de hermanos fallecidos en período neonatal: galactosemia, tirosinemia, hemocromatosis.
- *Embarazo.* Prurito (CIFP), seroconversión TORCH, sífilis (hepatitis neonatal).

- *Parto*. Pretérmino (colestasis por inmadurez), distocia severa (colestasis por hipoxia/iscuemia), alteraciones en la placenta (edematosa: hemocromatosis neonatal).
- Neonatal inmediato:
 - Peso del RN: bajo (Alagille, déficit de alfa-1-antitripsina, infección connatal).
 - Meconio: retraso de eliminación (fibrosis quística).
 - Alimentación: con fructosa (intolerancia hereditaria), con lactosa (galactosemia).
 - Pruebas metabólicas de screening: anormales (Phe: tirosinemia, T4: hipotiroidismo). No siempre detectan tirosinemia.
 - Otros antecedentes patológicos: nutrición parenteral, hipoxia, infección.

Exploración física

- *Estado general*: afectado (infecciones TORCH o bacterianas, galactosemia, tirosinemia, intolerancia a fructosa, fallo por virus, hemocromatosis neonatal). No afectado en otras causas.
- *Color de las heces*: la acolia obliga a descartar atresia biliar, pero puede darse en otras formas (otras obstructivas, Alagille, déficit de alfa-1-AT, fibrosis quística).
- *Hígado*: grande (común a cualquier etiología, salvo fallo agudo viral por necrosis). Consistencia del hígado: aumentada (atresia biliar).
- Esplenomegalia (atresia biliar, alfa-1-AT, TORCH, Niemann-Pick, sepsis).
- Fenotipo peculiar (Alagille, TORCH, hipopituitarismo, cromosopatía, Zellweger).
- *Otros*: soplo cardíaco (Alagille, atresia biliar, TORCH, cromosopatía), situs inverso torácico/abdominal, quistes renales y cerebrales (Zellweger).

Analítica

- Pruebas de valoración clínica: función hepática (bilirrubina total y directa, FA, GGT, transaminasas, glucemia, colinesterasa, colesterol, albúmina); hemograma; coagulación; plaquetas; Iones.
- Pruebas de valoración etiológica (seleccionar según sospecha diagnóstica): serología/cultivo/amplificación de virus, cultivos bacterianos, cuan-

tificación alfa-1-AT, hormonas tiroideas, aminoácidos en sangre y orina, cuerpos reductores en orina, cuantificación de galactosa 1-P-uridil transferasa en hematíes, ionotest, etc.

Pruebas de imagen

- Ecografía abdominal (quiste de colédoco, barro biliar, malformaciones asociadas a atresia biliar).
- Gammagrafía hepatobiliar (HIDA) tras varios días de inducción con fenobarbital: la excreción de trazador a intestino descarta la atresia biliar.

Biopsia hepática

TRATAMIENTO

Tratamiento de sostén. (común a toda situación de colestasis independientemente de la causa):

- *Nutrición*: calorías: 120% de las necesidades para la edad. Fórmula láctea con hidrolizado de caseína, enriquecido con MCT, con suplementos DMT (3-5%) y aceite MCT (1-2 ml/kg/día).
- *Vitaminas liposolubles*:
 - A: 5.000 UI/día vía oralç
 - D3: 1.0002.000 UI/día vía oralç
 - E: 50 mg/día vía oralç
 - K: 5 mg vía oral x 3/semana.
 - Calcio: 50 mg/kg /día oral.

Tratamiento específico de cada etiología (si existe).

PRONÓSTICO

- Excelente (evolución a la normalidad con tratamiento): inmadurez, por nutrición parenteral transitoria, por hipoxia o hipoperfusión, galactosemia, intolerancia a la fructosa, infección bacteriana, hipopituitarismo, litiasis, bilis espesa, malformaciones de vía biliar, perforación idiopática de vía biliar, hepatitis infecciosa congénita y neonatal idiopática.
- Habitual de hepatopatía crónica. Atresia biliar, Alagille, CIPP, déficit de alfa-1-antitripsina, tirosinemia tipo I, fibrosis quística. Todas ellas susceptibles de trasplante hepático.
- Grave. Hepatitis fulminante viral, hemocromatosis, Wolman, tirosinemia. Puede precisar trasplante hepático urgente en neonato o lactante. Cual-

quier colestasis no tratada adecuadamente puede originar morbus hemorrágico (posible secuela neurológica).

BIBLIOGRAFÍA

1. Stormon MO, Doney SF, Kamath KR, et al. The changing pattern of diagnosis of infantile cholestasis. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 47-50.
2. Sokol R, Shepherd R, Superina R, Bezerra J, Robuck P, Hoofnagle J. Screening and outcomes in biliary atresia: Summary of a National Institutes of Health Workshop. *Hepatology* 2007; 46: 566-581.
3. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 115-128.
4. Shneider B, Brown M, Haber B, Whittington PF, Schwarz K, Squires R et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2006; 148: 467-74.
5. Rand EB, Spinner NB, Piccoli DA, et al. Molecular analysis of 24 Alagille syndrome families identifies a single submicroscopic deletion and further localizes the Alagille region within 20p12. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1068-1073.
6. McDaniel R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, Pai A, Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. NOTCH2 mutations Cause Alagille Syndrome, a Heterogeneous Disorder of the Notch Signaling Pathway. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 169-73.
7. Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut* 2001; 49: 431-435.
8. Hierro L, Jara P. Colestasis infantil y transportadores biliares. *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 28: 388-95.
9. Whittington PF, Nelly S, Ekong UD. Neonatal hemochromatosis: Fetal liver disease leading to liver failure in the fetus and newborn. *Pediatr Transpl* 2005; 9: 640-645.
10. Teckman JH. Alpha1antitrypsin deficiency in childhood. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 274-81.

INTRODUCCIÓN

En 1912 S.A. Kinnier Wilson (1877-1973) describió un grupo de pacientes jóvenes que presentaban cirrosis hepática asociada a alteraciones neurológicas secundarias a degeneración lenticular.

La enfermedad de Wilson (EW) se caracteriza por una alteración en el metabolismo del cobre que ocasiona su acumulo en diferentes tejidos, principalmente hígado, núcleos basales y córnea, lo que origina las múltiples manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Se trasmite por herencia autosómica recesiva y tiene una prevalencia de 10 a 30 por millón de habitantes, con una tasa de portadores de 1/90.

El diagnóstico y tratamiento precoz son fundamentales ya que, al ser una enfermedad progresiva, se evitarían las importantes secuelas que pueden llegar a ocasionar la muerte antes de los 50 años.

FISIOPATOLOGÍA

El cobre (Cu) es un oligoelemento esencial para el ser humano. Actúa como cofactor necesario para muchas enzimas y proteínas, interviene en la movilización del hierro, desintoxicación de radicales libres y en la creación de uniones celulares. Sin embargo, su exceso puede llegar a ser tóxico por la gran capacidad oxidativa que tiene. De forma natural, se encuentra en algunos alimentos, como nueces, marisco, chocolate, soja, champiñones, vísceras, etc.

La ingesta total diaria habitual de cobre es de 1-3 mg y se absorbe solo del 10 al 50% de esta cantidad. En el intestino delgado pasa al interior del enterocito por el transportador CTR1 y, de allí, al torrente sanguíneo con la proteína ATP7A para ligarse a albúmina y aminoácidos. La cantidad total de cobre en el organismo es de 50 a 150 mg.

En el hígado, el mecanismo de transporte es más complejo. En condiciones normales el cobre introducido por CTR1 se une a ligandos de bajo peso molecular, como glutatión, metalotioneínas y chaperone HAH1 (también llamado Atox1). Este último sirve de almacenamiento transitorio hasta su cesión al transportador ATP7B, que lo vehiculiza desde el citoplasma al interior del aparato de Golgi donde cede a cada molécula de apoceruloplasmina seis átomos de cobre y la transforma en holoceruloplasmina y, en esta forma, pasa al plasma. En cambio, cuando el cobre está en exceso en el interior del citoplasma, el transportador ATP7B modifica su situación y se coloca en una zona post-Golgi donde facilita la eliminación de vesículas con alto contenido de cobre al canalículo biliar. El cobre transportado en la bilis no se recupera por la circulación enterohepática. Cuando la cantidad de cobre intracitoplasmática es normal, el ATP7B vuelve a ocupar su situación previa, trans-Golgi. Así, el transportador ATP7B tiene una doble función, introducir el cobre en el aparato de Golgi y fijarlo a la apoceruloplasmina y, por otra parte, facilitar su excreción biliar en situaciones de exceso.

La ceruloplasmina es una $\alpha 2$ glicoproteína que se sintetiza principalmente en hígado en forma de apoproteína. El gen que la codifica se encuentra en el cromosoma 3 y su formación es independiente de los niveles intracelulares de cobre. Sin embargo, si el Cu no fuera correctamente transferido, durante su síntesis daría lugar a una forma de apoproteína inestable. Además del transporte del cobre, la ceruloplasmina también interviene en la movilización del hierro, tanto después de su absorción intestinal como en su salida de los depósitos (ferritina), ya que actúa en el paso de la forma ferrosa a férrica, que es como se puede unir a la transferrina para su transporte.

La EW se desarrolla cuando ocurren mutaciones en los dos alelos del gen que debe sintetizar correctamente el transportador ATP7B. En esta situación no se fija el cobre a la apoceruloplasmina y tampoco se elimina su exceso a la bilis. Como consecuencia, la síntesis de ceruloplasmina es anormal y se degrada con mayor rapidez con lo que su nivel desciende en plasma. El exceso de cobre citoplasmático en los hepatocitos tiene un efecto oxidativo sobre todas las estructuras internas, sobre todo y de forma más precoz, en las mitocondrias. En esta situación el organismo intenta minimizar los daños e inicia una fase de adaptación, reduciendo la absorción de cobre por el intestino y aumentando la capacidad de fijación por parte de las metalotioneínas y así conseguir disminuir su potencial tóxico.

Cuando estos mecanismos compensadores son desbordados, el cobre sale del hepatocito e incrementa su fracción libre plasmática, lo cual no sucede con el cobre total ya que la fracción ligada a la ceruloplasmina está muy descendida. El Cu libre puede eliminarse por orina pero también es capaz de incorporarse, con facilidad, a ciertos tejidos del organismo provocando daño tisular. En el cerebro, las áreas más sensibles a la oxidación por cobre son los núcleos basales, putamen y lenticular. En el ojo, su depósito en la membrana de Descemet da lugar al anillo de Kayser-Fleischer. Otros tejidos preferentemente afectados son riñón, articulaciones y membrana de hematíes.

La precocidad y gravedad de las manifestaciones de la EW se ven influenciadas, además de por las mutaciones referidas, por muchos factores. Entre ellos destaca la alteración de la interacción entre chaperone HAH1 y el transportador ATPB7, que es necesaria para el correcto transporte del cobre. También influye la presencia del genotipo $\epsilon 3/3$ de la proteína ApoE que, por sus propiedades de ligar el cobre, de antioxidar y de estabilizar membranas, hace que en estos pacientes la enfermedad se manifieste más tardíamente. Los niveles descendidos de ceruloplasmina no parecen ser un factor causal de la enfermedad sino, más bien, un epifenómeno secundario a la disfunción del transportador ATP7B.

GENÉTICA

El gen de la EW, denominado ATP7B, está localizado en la región q 14.3 del cromosoma 13 (13q

14.3). Se han descrito más de 200 mutaciones en este gen con capacidad de ocasionar la aparición de la enfermedad. La mayoría de las mutaciones de los dos alelos son diferentes entre sí, es decir, pueden dar lugar a heterocigotos compuestos. Además, existe un numeroso grupo de enfermos en los que no se identifican mutaciones en esta región por lo que se cree que deberían existir más mutaciones implicadas, pero en otras regiones reguladoras del gen. Por lo tanto el diagnóstico genético es muy complejo y, además, aún queda por determinar la relación entre las mutaciones conocidas y el fenotipo de la enfermedad. Al parecer, no existe correlación en cuanto al tipo de manifestaciones clínicas, hepáticas, neurológicas, etc., pero sí podría existir en caso de precocidad o gravedad de la presentación.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la EW son muy diversas y están influidas por la evolución de los depósitos de cobre. No obstante, los principales síntomas suelen ser hepáticos en las primeras fases de la enfermedad y neurológicos o neuropsiquiátricos en estadios más avanzados. Solo ocasionalmente puede ocurrir que el paciente consulte por síntomas exclusivamente neurológicos, pero los estudios evolutivos evidencian lesión hepática.

Aproximadamente un tercio de los niños presenta síntomas clínicos relacionados con la EW, preferentemente hepáticos. Entre los más frecuentes se encuentran ictericia, epistaxis, dolor abdominal, edema en miembros inferiores y ascitis. Otros síntomas derivan del depósito en la membrana de hematíes y túbulo renal, como anemia hemolítica, con test de Coombs negativo, y proteinuria, aminoaciduria y/o fosfatúria.

La presentación en forma de fallo hepático fulminante ocurre hasta en el 3,5% de los pacientes. Su base anatomopatológica es de necrosis lobulillar sobre cirrosis. Al contrario de lo que ocurre cuando son otras las causas de fallo hepático agudo, los niveles de fosfatasa alcalina están significativamente descendidos y los de bilirrubina más elevados. En estos casos de fallo agudo, el trasplante hepático es la única opción terapéutica que puede evitar el fallecimiento de los pacientes.

TABLA I. Clasificación fenotípica de la enfermedad de Wilson.**Presentación hepática**

La definición de presentación hepática requiere la exclusión de síntomas neurológicos mediante un examen clínico detallado en el momento del diagnóstico

- *H1: enfermedad de Wilson hepática aguda*
Ictericia que incide de forma aguda en un sujeto aparentemente sano, en un contexto de enfermedad semejante a hepatitis o anemia hemolítica Coombs negativa, o una combinación de ambas. Puede progresar a fallo hepático, que precisa trasplante hepático urgente
- *H2: enfermedad de Wilson hepática crónica*
Cualquier tipo de hepatopatía crónica, con o sin síntomas. Puede presentarse, o conducir, a cirrosis descompensada

Presentación neurológica

Pacientes en los que hay síntomas neurológicos y/o psiquiátricos al diagnóstico

- *N1: asociada con hepatopatía sintomática*
Habitualmente los pacientes tienen cirrosis en el momento del diagnóstico de enfermedad de Wilson neurológica. La hepatopatía puede anteceder muchos años a los síntomas neurológicos o ser detectada en el proceso de estudio del paciente con síntomas neurológicos
- *N2: no asociada a hepatopatía sintomática*
Para documentar la ausencia de una enfermedad hepática avanzada (fibrosis o esteatosis pueden estar presentes) es necesaria la biopsia hepática
- *NX: no se ha investigado la presencia o ausencia de enfermedad hepática*

El 50% de adolescentes con enfermedad de Wilson tiene síntomas neurológicos. Su causa es la afectación extrapiramidal o cerebelosa y, clínicamente, se manifiesta con temblor en reposo e intencional, rigidez, exceso de salivación, discinesia, disartria, disfagia, ataxia y movimientos coreiformes. Sin embargo, el ideal para obtener la mejor respuesta al tratamiento es captar lo más precozmente posible los signos que permitan sospechar la enfermedad en la fase inicial, como son bajo rendimiento escolar, alteraciones sutiles en la movilidad fina, alteraciones en fonética y en escritura y/o trastornos del comportamiento. No se ha observado deterioro intelectual ni anomalías sensitivas. Entre el 10 y el 20% de los casos, generalmente pacientes jóvenes y adultos, pueden cursar con manifestaciones psiquiátricas, afectivas, conductuales, neuróticas o incluso psicóticas. La resonancia magnética cerebral muestra en estos pacientes cambios característicos en los ganglios basales, tálamo y núcleo dentado, junto con atrofia cortical generalizada y aumento del tamaño de los ventrículos.

El anillo de Kaiser-Fleischer, un hallazgo típico en la enfermedad, es raro encontrarlo en niños menores de 7 años de edad. Está presente en más del 90% de los pacientes que tienen manifestaciones neurológicas y su diagnóstico exige la utilización de lámpara de hendidura.

DIAGNÓSTICO

Se establece por la combinación de manifestaciones clínicas, pruebas de laboratorio y estudio genético. Cuando un paciente reúne todas las características de la enfermedad el diagnóstico es fácil pero en la mayoría de los casos esto no es así.

Las manifestaciones clínicas han sido agrupadas en una clasificación fenotípica de la enfermedad que establece la forma de presentación en función de los síntomas predominantes, hepáticos o neurológicos (Tabla I).

Las pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de enfermedad de Wilson son:

- Incremento de transaminasas, con índice de Ritis (ASAT/ALAT) usualmente inferior a la unidad.

- Nivel plasmático de ceruloplasmina, medida por nefelometría, inferior a 20 mg/dl. Al ser también un reactante de fase aguda, su presencia en plasma puede estar elevada si coinciden procesos inflamatorios o infecciosos. También si se ingieren anovulatorios o existe colestasis, y ello puede dar lugar a falsas interpretaciones. Los heterocigotos para la enfermedad de Wilson no presentan síntomas, aunque hasta el 10% de ellos muestra cifras descendidas de ceruloplasmina. En los niños asintomáticos, con riesgo familiar de padecer la enfermedad, las cifras de ceruloplasmina pueden evolucionar a lo largo de los años, descendiendo progresivamente hasta alcanzar niveles correspondientes al diagnóstico, motivo por el que su investigación periódica es recomendable.
- Nivel plasmático de cobre total, inferior a 60 $\mu\text{g/dl}$ ya que, al tener poca ceruloplasmina disponible, no se puede transportar con ella y el Cu solo está en plasma como fracción libre, la cual sí está elevada, en nivel superior a 25 $\mu\text{g/dl}$. Esta determinación sólo se puede realizar por estimación indirecta.
- Cobre en orina de 24 horas, que es superior a 100 μg , en correspondencia con el aumento de la fracción libre del Cu en plasma. En fases presintomáticas de la enfermedad, la liberación de cobre desde los hepatocitos no es muy elevada y ello puede ocasionar falsos negativos. Por este motivo se aconseja determinar tras la administración de dos dosis de 500 mg de D-penicilamida, ingerida con un intervalo de 12 horas, prueba que solo es positiva si el Cu urinario posterior es, al menos, cinco veces superior al excretado en condiciones basales.
- Cobre hepático, en cantidad superior a 250 μg por gramo de tejido. Esta determinación es, para muchos autores, la mejor prueba inequívoca para el diagnóstico, sobre todo en los casos dudosos. Sin embargo, esta cifra sólo la alcanza el 83% de los enfermos y puede coincidir, hasta en 1,4% de pacientes, con otro tipo de hepatopatía. Es posible encontrar enfermos, con enfermedad de Wilson y cirrosis evolucionada, en los que la cifra de Cu tisular sea inferior a la anterior, porque la biop-

sia incluya nódulos de regeneración en los que el contenido de cobre sea prácticamente nulo. Por otra parte, los heterocigotos pueden presentar cifras entre 50 y 250 μg por gramo de tejido.

El análisis de mutaciones predominantes en una determinada región geográfica tiene especial interés como prueba confirmatoria. Así ocurre en Centroeuropa y Europa del Este, donde entre el 50-80% de los pacientes tiene la mutación H1069Q o en España donde la mutación Met645Arg es detectada en el 55% de los pacientes. Sin embargo, es bien sabido que un estudio negativo no descarta totalmente la enfermedad, al existir probablemente mutaciones implicadas y no identificadas. La otra gran utilidad que tiene el estudio mutacional es el consejo genético familiar. Mediante el análisis de haplotipo se puede establecer si los familiares estudiados comparten las regiones mutantes identificadas en el enfermo. De esta forma, pacientes asintomáticos podrían ser diagnosticados precozmente.

En Pediatría, hasta el 80% de los pacientes pueden diagnosticarse en fases presintomáticas de la enfermedad, al estudiarlos cuando presentan elevación no explicada de transaminasas hepáticas o, también, al hacerlo en los familiares de un caso índice.

En los que no presentan síntomas ni elevación de transaminasas hepáticas el diagnóstico no es fácil ya que, aunque se sospechara, más del 50% tiene normales las pruebas diagnósticas habituales, sobre todo la cupruria de 24 horas. En este grupo de pacientes siempre hay que determinar el cobre en tejido hepático y, si fuera posible, identificar la mutación responsable. Por otro lado, el estudio patológico de la biopsia hepática evidencia el daño tisular: esteatosis en el 87% de los casos, hepatitis crónica activa en el 13% y cirrosis en el 6%, dependiendo de la edad del paciente.

En cambio, cuando al iniciar el estudio existe elevación de transaminasas, tanto el nivel de ceruloplasmina como los del cobre en sangre y orina suelen ser patológicos. Además, en este grupo de pacientes la biopsia hepática muestra hepatitis crónica activa en el 50% de los casos y cirrosis con esteatosis en el 36%. La edad media de complicación con cirrosis es de 9,9 \pm 1,9 años, aunque podría presentarse desde los 5 años de edad.

TABLA II. Diagnóstico de la enfermedad de Wilson. Sistema de puntuación.

Síntomas	Puntuación
Anillo de Kayser (lámpara de hendidura)	
Presente	2
Ausente	0
Síntomas neuropsiquiátricos sugerentes (o una resonancia magnética típica)	
Presentes	2
Ausentes	0
Anemia hemolítica Coombs negativa (+ cobre sérico elevado)	
Presente	1
Ausente	0
Pruebas de laboratorio	
Cobre en orina de 24 h (sin síntomas de hepatitis aguda)	
Normal	0
1-2 VN	1
> 2 VN	2
Normal, pero más de 5 VN con 2 dosis de 0,5 g penicilamina	2
Ceruloplasmina sérica (nefelometría VN > 20 mg/dl)	
Normal	0
10-20	1
< 10	2
Cuantificación de cobre en el hígado	
Normal	-10
Hasta 5 VN	1
> 5 VN	2
Tinción de rodamina+ en hepatocitos (sólo cuenta si no hay determinación de cobre en el hígado)	
Ausente	0
Presente	1
Análisis mutacional ATP7B	
Mutación en los 2 cromosomas	4
Mutación en 1 cromosoma	1
No detectada mutación	0
Total	

Así, la coexistencia de todas las pruebas enumeradas es determinante para el diagnóstico y necesaria en los casos dudosos. En este sentido, se ha establecido un sistema de puntuación que permite valorar de forma cuantitativa aspectos clínicos, analíticos y la presencia o no de mutaciones (Tabla II). Cuando la suma resultante es superior a cuatro, permite establecerse con seguridad el diagnóstico de dicha enfermedad.

TRATAMIENTO

Hasta que no se disponga de la tecnología genética para el tratamiento de las enfermedades metabólicas seguirán en marcha los métodos tradicionales. En el caso de la EW, la terapia es bastante eficaz, pero aún no controla, en una minoría, ciertas complicaciones importantes, como las neurológicas o neuropsiquiátricas.

El tratamiento actual se basa en tres aspectos fundamentales: 1) Disminuir el depósito de cobre tisular existente al realizar el diagnóstico y comenzar el tratamiento; 2) Prevenir la acumulación continuada del cobre, tanto en tejido como en sangre; y 3) Conseguir reducir o tratar eficazmente las complicaciones derivadas de las dos situaciones anteriores. La terapia es únicamente para homocigotos, tengan o no síntomas o signos de EW, no para heterocigotos por no padecer la enfermedad. El tratamiento debe mantenerse durante toda la vida, ya que no se puede reponer la ceruloplasmina, que sería la terapia adecuada para que no aparecieran las complicaciones vinculadas al metabolismo del Cu.

El éxito del tratamiento depende del momento del diagnóstico y de la evolución que haya alcanzado la enfermedad. Por esto es importante dar valor a los síntomas inespecíficos iniciales y a la búsqueda de marcadores en los familiares asintomáticos de los pacientes diagnosticados. Aún hay incógnitas respecto de esta enfermedad y, por ello, en España se está llevando a cabo un amplio estudio y registro conocido como "Proyecto Eurowilson", coordinado por los doctores Bruguera y Jara.

1. Para reducir el depósito excesivo tisular del cobre hay diversos procedimientos; para los casos más graves o de descompensación funcional hepática se ha utilizado diálisis, hemofiltración, exanguino-transfusión y trasplante, siendo este último el indicado en casos de cirrosis o fallo hepático agudo. Sin embargo, no suele resolver el daño neurológico, aunque puede mejorarlo. Para los demás casos el tratamiento inicial son los quelantes y, entre ellos, los más utilizados son la D-penicilamina y la trientina.

La D-penicilamina reduce la afinidad de las proteínas intracelulares por el Cu e incrementa la síntesis de la enzima metalotioneína, que lo fija de forma no tóxica, lo quela, y aumenta la cupruria. Su absorción es buena si se toma sin alimentos que la puedan interferir. Tiene una vida media de 1,7-7 horas y se excreta fundamentalmente (80%) por orina. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas e ir aumentándolo progresivamente hasta llegar en adultos a 250 mg/día y en niños a 20 mg/kg/día, sin pasar de 1 gramo diario y en

2-4 dosis. Ha demostrado gran eficacia, que puede constatarse al comprobar incremento de cupruria en cifras superiores a 2 mg/día. Las mejorías clínica y analítica, como normalización de transaminasas, se observan progresivamente entre uno y seis meses, hasta incluso revertir el proceso de fibrosis o cirrosis. Sin embargo, aunque la mejoría hepática es notoria, puede no suceder así con la neurológica, sobre todo cuando el paciente tenía ya síntomas de daño del sistema nervioso central. Este empeoramiento, que suele ser transitorio, puede deberse al incremento del depósito neurológico del Cu movilizado del hígado. La D-penicilamina tiene riesgo de acontecimientos adversos que pueden contraindicar su utilización. Tiene efecto antipiridoxina al provocar deficiencia de piridoxal fosfato, motivo por el que se debe asociar constantemente con 25 mg/día de vitamina B6 oral. El 10% de los pacientes muestra hipersensibilidad o sensibilidad cruzada a la penicilina y en ellos es aconsejable reducir la dosis, comprobando igual eficacia o pasar a otro tratamiento lo cual sucede en el 5% de los casos, sobre todo si el paciente asociaba patología renal, trombocitopenia o alteración inmunitaria. Otros efectos secundarios inmediatos son fiebre, erupción cutánea, prurito, linfadenopatías, neutropenia y trombopenia, lo que hace imprescindible un control clínico riguroso. Los efectos adversos tardíos son variados y aconsejan cambiar de tratamiento: proteinuria, con aspecto de síndrome nefrótico, que revierte en 1-2 años al retirar la terapia, síndrome de Goodpasture, síntomas lupoides, toxicidad en médula ósea (desde trombocitopenia severa a aplasia), miastenia *gravis*, polimiositis, hepatotoxicidad, pérdida del gusto, estomatitis aftosa, alteraciones de la piel (pénfigo, liquen plano, elastosis perforante serpiginosa y efecto anticicatrizante), incremento del tamaño de las mamas y molestias gastrointestinales. Finalmente, si la medicación se interrumpiera bruscamente podría desencadenarse un empeoramiento clínico inmediato, con fallo hepático agudo y riesgo de hemólisis, por lo que se aconseja una disminución paulatina de la dosis en caso necesario. El control clínico debe realizarse cada semana los

dos primeros meses, después cada mes, durante 6-9 y, al comprobar tolerancia, dos veces al año. En caso de cirugía se aconseja disminuir la dosis, lentamente y hasta el 50%, por el efecto anti-ci-trizante.

La trientina, dihidroclorato de trientilene tetra-mina, es otro quelante del Cu, con igual eficacia que la D-penicilamina, pero sin efectos secundarios importantes. No tiene grupos sulfidrilos y quela el Cu al formar complejos estables. Es también cuprúrico. Su absorción es pobre, el 1% de la ingesta, y se excreta por orina. Su dosis en adultos es de 750-1500 mg/día y, en niños de 20 mg/kg/día en 2-3 dosis, hasta un máximo de 1,5 gr/día y sin otros alimentos. Al ser también un quelante del hierro es fundamental que no lo tome con el tratamiento de trientina, si acaso tuviera anemia, porque podría ser tóxico. Sus efectos adversos son raros, quizá alguna molestia gastrointestinal, anemia o dolor muscular. El empeoramiento neurológico es poco frecuente, por lo que podría indicarse como primera droga en caso de presentar daño del sistema nervioso central. Al contrario que la D-penicilamina, que no es teratogénica, la trientina puede provocar alteraciones cromosómicas en el feto, quizá por toxicidad del zinc o inducir deficiencia de Cu. Los controles de eficacia son los mismos y se debe vigilar el metabolismo del Fe. Hasta ahora se consideraba la D-penicilamina como primera droga, pero la falta de efectos adversos hace de la trientina una medicación con la que puede iniciarse el tratamiento. Si todo va bien, con estos quelantes se logra estabilidad entre 1 y 5 años y, a partir de entonces, se pasa a la terapia de mantenimiento, con la dosis eficaz referida anteriormente o en combinación con sales de zinc.

2. Para prevenir la nueva acumulación del Cu hay dos tratamientos fundamentales: no ingerirlo en exceso y controlar su absorción intestinal. Los alimentos que deben evitarse son los ricos en Cu, fundamentalmente setas, cacao, frutos secos, vísceras, moluscos, mariscos y brócoli. Es de particular importancia conocer el contenido de Cu del agua local y evitar su recogida de tuberías fabricadas con este elemento, así como no consumir

aguas minerales que lo posean. Esta dieta debe seguirse durante toda la vida.

Para impedir su absorción están las sales de zinc (gluconato, sulfato y acetato). La más eficaz y mejor tolerada es el acetato. El zinc induce la síntesis de metalotioleína en los enterocitos que, aunque es un quelante endógeno de metales, tiene mayor afinidad por el Cu, evita su absorción y facilita su excreción en las heces. El zinc también puede inducir la formación de metalotioleína hepática por lo que, además, podría considerarse como medicamento quelante. La dosis se expresa en zinc elemental. En adultos y adolescentes es de 150 mg/día, en niños de 75 mg/día, en 2-3 tomas y siempre fuera de las comidas. Aunque se ha utilizado eficazmente como tratamiento primario en pacientes con síntomas neurológicos, cuando los otros tratamientos estaban contraindicados o si eran ineficaces, la recomendación es utilizarlo en la fase de mantenimiento, combinado con otro quelante. También se ha utilizado en pacientes asintomáticos. Las sales de zinc pueden tener efectos secundarios no deseables, como alteraciones inespecíficas gastrointestinales, deterioro hepático e incremento de amilasa y lipasa, sin otro daño pancreático.

Otro producto, menos estudiado y aún no comercializado, que interfiere la absorción intestinal del Cu y es cuprúrico, es el tetratiomolibdato. Aunque son precisos más estudios para asegurar su eficacia, se ha utilizado, con buen resultado, en pacientes con iniciales síntomas neurológicos. Su uso es exclusivamente experimental.

En resumen, ante enfermos asintomáticos se prefieren las sales de zinc. Para los que cursan con síntomas hepáticos o con escasa afectación neurológica, la D-penicilamina con vitamina B6. En el caso de intolerancia a la misma y si el paciente tuviera daño neurológico destacado, se comienza con trientina. Estos quelantes se pueden utilizar solos o con zinc, para incrementar su eficacia. La medicación siempre debe comenzar con dosis bajas e ir aumentándola poco a poco hasta alcanzar la dosis recomendada. En pacientes estables se comienza con la fase de mantenimiento,

dando quelantes a dosis decrecientes o únicamente sales de zinc y, siempre, la dieta pobre en cobre.

3. El mejor tratamiento de las complicaciones es el trasplante hepático y se aconseja cuando la afectación hepática es severa o fulminante, tal como se ha comentado anteriormente. En 2005, los hepatólogos del King's College Hospital publicaron que la alteración patológica conjunta de 5 factores (AST, bilirrubina, INR, albúmina y número de leucocitos) indicaba la recomendación de introducir al paciente en la lista de trasplante, ya que lo iba a necesitar. Sin embargo, esta medida es ineficaz contra el daño neurológico.

Otros tratamientos que alguno de los pacientes con afectación psicológica o neurológica pueden necesitar son rehabilitación muscular, terapia psicológica al paciente y a su familia, ayuda económica y asistencia social y oftalmológica. Por todo esto, la enfermedad de Wilson debe ser atendida, además de por un hepatólogo, por un grupo multidisciplinar en el que deben entrar a formar parte las asociaciones de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruguera M. Enfermedad de Wilson. En: Berenguer J, Berenguer M, Ponce J, Prieto M, Sala T, editores. Gastroenterología y Hepatología. 3ª edición. Harcour; 2002. p. 695-699.
2. De la Vega A. Enfermedad de Wilson. En: SEGHNP editores. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica, 2ª edición. Madrid: Ergon; 2008. p. 391-400.
3. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's Score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 441-8.
4. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003; 23: 139-42.
5. Gromadzka, G. Schmidt HH-J, Genschel J, Bochow B, Rodo M, Tamacka B, Litwin T, Chabik G, Czlonkowska A. Frameshift and nonsense mutations in the gene for ATPase7B are associated with severe impairment of copper metabolism and with an early clinical manifestation of Wilson's disease. *Clin Genet* 2005; 68: 524-532.
6. Jara Vega P, Hierro Llanillo L. La enfermedad de Wilson: formas de presentación en la infancia. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29: 560-567.
7. Kaplan MM, Runyon BA, Bonis PA. Wilson's disease. <http://www.uptodateonline.com> Topic last update: 30092008.
8. Manolaki N, Nikolopoulou G, Daikos GL, Panagiotakaki E, Tzetzis M, Roma E, et al. Wilson disease in children: analysis of 57 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48:72-77.
9. Pérez-Aguilar F. Enfermedad de Wilson: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 42-51.
10. Shannon, MW, Townsend, MK. Adverse effects of reduced-dose d-penicillamine in children with Mild-to-moderate lead poisoning. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 15.

Fallo hepático agudo

Jesús M^a Jiménez Gómez¹, Begoña Polo Miquel², Ester Donat Aliaga²

¹Hospital Reina Sofía. Córdoba. ²Hospital Infantil La Fe. Valencia

CONCEPTO

El fallo hepático agudo (FHA) es una enfermedad multisistémica, con afectación severa de la función hepática (INR > 1,5 o actividad de protrombina menor al 50%) de aparición aguda, con o sin encefalopatía, que ocurre en asociación con necrosis hepatocelular en un niño sin enfermedad hepática crónica reconocida. La incidencia es desconocida, aproximadamente es la causa de un 10-15% de los trasplantes hepáticos, pero no se contabilizarían los casos no trasplantados.

Clásicamente el FHA hacía referencia al deterioro neurológico, y según el momento de su aparición aparecen clasificaciones con cierto valor etiológico, clínico y pronóstico, pero hay que tener en cuenta que esta clasificación fue realizada basándose en pacientes adultos y que en el niño la encefalopatía es muy tardía:

- *Fallo hepático hiperagudo*: coagulopatía de 7-10 días o menos debida a disfunción hepática, en estos casos existe importante edema cerebral y se beneficiaría del tratamiento médico. Como ejemplo de este grupo sería la intoxicación por paracetamol, la intoxicación por Amanita Phalloides, el shock y enfermedades metabólicas. La ictericia a veces está ausente y la encefalopatía es variable
- *Fallo hepático agudo*: coagulopatía de más de 10 días y menos de 30, con importante edema cerebral y pronóstico mucho peor.
- *Fallo hepático subagudo*: la coagulopatía se prolonga más de 31 días, con baja incidencia de edema cerebral. La ictericia casi siempre está presente y la encefalopatía generalmente predice un estado preterminal. Es la forma de presentación de FHA asociado a enfermedad autoinmune, Enfermedad de Wilson, algunos fármacos o de

causa desconocida. También se habla de Fallo hepático de Comienzo tardío (> 12 semanas, pero nunca más de 26).

ETIOLOGÍA

Entre un 40-50% de los casos no se consigue establecer la etiología. Las causas más frecuentes vienen recogidas en la tabla I.

Infecciosa

Es la causa más frecuente de FHA de etiología conocida, variando el agente según la edad (los herpesvirus son más frecuentes en neonatos y lactantes). La hepatitis con marcadores negativos a virus (noA-noG) es la mayoritaria en los países desarrollados. Generalmente muy severo, con poca capacidad de regeneración. Al igual que sucede con la hepatitis por parvovirus B19, puede acompañarse de anemia aplásica, incluso al mes del FHA, que compromete la vida del paciente. Virus hepatitis B (VHB): es una causa importante de FHA en países endémicos y sin programas de vacunación. Virus hepatitis A (VHA): es la causa más frecuente en países no desarrollados, pero mucho menos frecuente como causa de FHA en nuestro medio (0,1-0,4%) y su pronóstico es mejor. Es muy raro que el virus hepatitis C (VHC) sea causa de FHA, el virus hepatitis E (VHE) se asocia a viajes al subcontinente indio. El virus de Epstein Barr, parvovirus B19 ocasionalmente producen FHA. Otros virus como varicela, sarampión, fiebre amarilla, enfermedad de Lassa, dengue o malaria, son causas excepcionales de FHA en nuestro medio.

Tóxicos

Son la segunda causa de FHA tras las infecciones, existiendo hasta 200 fármacos y sustancias impli-

TABLA I. Etiología del fallo hepático agudo.
Infecciones:

- Virus: VHB (+/- delta), VHA, VHC, VHE
- Epstein-Barr, CMV y otros herpesvirus, echovirus, adenovirus, *Coxsackie*
- Sepsis bacteriana
- Leptospirosis, sífilis, *Coxiella burnetii*, *Plasmodium falciparum*, *Entamoeba histolytica*

Tóxicos:

- Hepatotoxicidad directa: paracetamol, salicilatos, fósforo, disolventes, *Amanita phalloides*, tetracloruro de carbono
- Idiosincrasia: isoniazida, halotano, AINES, valproico, carbamacepina, amiodarona, propiltiouracilo, tetraciclina

Errores innatos del metabolismo:

- Galactosemia
- Fructosemia
- Tirosinemia tipo I
- Defectos de la síntesis de ácidos biliares
- Errores de la β -oxidación de ác. grasos
- Wolman
- Hemocromatosis neonatal
- Enfermedad de Wilson

Hepatopatías autoinmunes
Enfermedades infiltrativas:

- Metastásicas
- Leucemias o linfomas
- Tumores primarios

Isquemia o radiación

cadascadas. Tienen mejor recuperación que las de etiología infecciosa. Según el daño sea dosisdependiente o no, se definen dos grupos: mecanismo hepatotóxico directo o por reacción idiosincrásica. En el caso del paracetamol, a dosis mayores de 200 mg/kg, es frecuente causa de FHA en adolescentes con intentos de autólisis en países anglosajones. El FHA por valproato sódico, es más habitual en niños menores de 3 años

y a veces es la primera manifestación de una enfermedad mitocondrial subyacente.

Errores innatos del metabolismo

Generalmente son neonatos o lactantes pequeños en el contexto de un cuadro de afectación general severa. En muchos de estos niños, por su edad no podría descartarse enfermedad hepática previa. La ictericia puede estar ausente o ser poco significativa y al contrario que otras causas de FHA podemos encontrar hepatomegalia. En algunos casos el FHA pueden revertir con tratamiento etiológico específico y por otra parte el trasplante hepático no es beneficioso en algunas enfermedades metabólicas. En recién nacidos y lactantes el FHA puede ser el debut de tirosinemia, galactosemia, fructosemia, enfermedad de Wolman (depósito de esteres de colesterol), hemocromatosis neonatal, errores de la oxidación de ac grasos, enfermedades mitocondriales, enfermedad de Nieman-Pick tipo C, errores innatos de la síntesis de los ac biliares. En niños mayores de 3 años, la Enfermedad de Wilson puede presentarse como FHA subfulminante.

Hepatopatía autoinmune

Es una causa poco frecuente de FHA y generalmente se acompaña de hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos positivos (antimúsculo liso o anti-LKM). En este grupo se incluye la hepatitis de células gigantes con anemia hemolítica Coombs +, una enfermedad poco frecuente y de mal pronóstico, no curable con trasplante hepático.

Enfermedades neoplásicas infiltrativas

Como linfomas y leucosis, a destacar la linfocitosis hemofagocítica, de mal pronóstico y no curable con trasplante hepático.

Daño hepático por isquemia o radiación

Aunque el hígado es un órgano extraordinariamente resistente a la isquemia, puede aparecer en el S. de Budd-Chiari o en shock muy severo. Es característica la necrosis centrolobulillar.

CLÍNICA

En el caso de niños mayores de 1 año suele tratarse de niños previamente sanos que, en el curso de

TABLA II. Estadios clínicos y EEG de la encefalopatía hepática.

Estadio	Clínica	EEG
<i>Grado I:</i> Pródromos	Orientación espacial alterada, cambios en el ritmo del sueño, alteraciones menores de la conciencia o de la motricidad, temblor.	Cambios mínimos
<i>Grado II:</i> Confusión	Confuso, letargia/agitación pero responde a órdenes, hiperventilación, disartria, asterixis, hipertonia, hiperreflexia.	Lento generalizado
<i>Grado III:</i> Estupor	Estuporoso, dormido casi todo el tiempo pero se despierta con la voz, respuestas incoherentes, temblor intencional.	Lento anormal
<i>Grado IV:</i> Coma	IVa. Responde a estímulos dolorosos IVb. No responde a estímulos, ausencia de movimientos espontáneos ,respiración irregular, pupilas perezosas, posible postura de decorticación o descerebración.	Ondas delta

un cuadro dominado por la ictericia, no mejoran o incluso sufren un empeoramiento clínico y/o un deterioro de los parámetros de función hepática, junto con fiebre, anorexia, vómitos y dolor abdominal. La asterixis, los temblores y el “fedor” hepático, están frecuentemente ausentes. Otras veces son lactantes anictéricos en los que predominan la hipoglucemia, el rechazo de las tomas, vómitos o signos neurológicos (coma, convulsiones).

Encefalopatía hepática

Suele ser tardía en los lactantes y niños pequeños. A veces los cambios son sutiles y sólo son apreciados por los padres: leves periodos de desorientación, sueño anormal o comportamientos inadecuados y puede confundirse con enfermedades de características similares, pero que no cumplen criterios de FHA, como el Síndrome de Reye. Esta falsa sensación de estabilidad clínica puede hacer perder un tiempo valioso en la toma de decisiones terapéuticas. Existen cuatro estadios clínicos, siendo esta clasificación más útil en niños mayores (Tabla II). El edema cerebral, está presente en el 80% de los fallecidos por FHA y puede desarrollarse en los grados III-IV de encefalopatía. Existe una relación directa del grado de encefalopatía y la incidencia e importancia del edema cerebral.

Alteración de la coagulación

Suele preceder a la encefalopatía y advierte de la gravedad del cuadro. Se produce una disminución de

la producción de los factores, aunque también hay aumento del consumo de factores y plaquetas. La actividad de protrombina cae por debajo del 50%, y es un importante parámetro de evolución del FHA. Se manifiesta como equimosis, petequias o sangrado por sitios de venopunción. Más adelante puede haber hemorragias digestiva o de otros órganos internos.

Hipoglucemia

Presente en el 40% de los pacientes, se produce falta de síntesis hepática (gluconeogénesis), disminución de reservas (glucógeno), aumento de las necesidades e hiperinsulinemia por disminución de la depuración hepática. Se pone en marcha el aumento del catabolismo proteico y liberación de aminoácidos.

Complicaciones

En el FHA hay que estar atento a la aparición de complicaciones:

- *Insuficiencia renal:* empeora considerablemente el pronóstico y es menos frecuente que en adultos, puede ser debido al desarrollo del Síndrome hepatorenal. La creatinina sérica es el mejor indicador de la función renal, ya que la síntesis hepática de urea está disminuida.
- *Sobreinfecciones:* La mitad de los enfermos sufre una infección grave, especialmente por microorganismos gram positivos (*S. aureus* y *S. epidermidis*) aunque también gram negativos y hongos. Muchas veces no muestran los signos clásicos de

infección como fiebre o leucocitosis y es una causa importante de mortalidad, sobre todo en los pacientes más pequeños.

DIAGNÓSTICO

1. Diagnóstico del FHA

Se sospechará ante un paciente con encefalopatía, alteración en la coagulación (actividad de protrombina < 50%) y disfunción hepática grave sin historia previa de enfermedad hepática.

Es importante descartar otras causas que alteren la coagulación (coagulopatía de consumo o malabsorción intestinal) y confirmar que la encefalopatía no deba a un trastorno neurológico de otra etiología.

Para la valoración de la función hepática:

- Alteración de la coagulación: en el 100% de los casos. Secundaria a la disminución de la síntesis hepática (factores I, II, V, VII, IX y X). Es frecuente la disminución del número y alteración de la función plaquetar. Un factor V < 17%, un factor VII < 8% y un INR < 4, son signos de mal pronóstico.
- Enzimas de necrosis: AST y ALT habitualmente muy elevadas, salvo en metabolopatías.
- Elevación de la bilirrubina directa (indirecta más tarde).
- Disminución de síntesis de albúmina, colesterol, glucemia, colinesterasa, urea.
- Hiperamonemiemia (por disminución de depuración).

2. Diagnóstico etiológico

Historia clínica detallada (exposición a virus, ingesta de tóxicos o fármacos, historia familiar, hermanos fallecidos de cuadros similares, consanguinidad paterna, enfermedad extrahepática) y exploración física.

Exploraciones complementarias:

- Serología: VHA, DNA de VHB, RNA de VHC, EBV, CMV, HIV y otros virus (parvovirus B19, adenovirus...).
- Tóxicos en sangre y orina: niveles paracetamol
- Inmunoglobulinas y autoanticuerpos (ANA, antimusculo liso, anti-LKM (SMA), inmunoglobulinas, test de Coombs).
- Cultivos: sangre, orina.
- α -1-antitripsina (incluyendo fenotipo).

- Estudio de metabolopatías. En lactantes: Succinilacetona en orina (tirosinemia tipo I). Aminoácidos en sangre y orina, ácido láctico y equilibrio ácido-base en sangre, ácidos orgánicos y cuerpos reductores en orina. Galactosa 1 fosfato uridiltransferasa eritrocitaria (galactosemia). En mayores de 3 años: ceruloplasmina y cupremia y eliminación de cobre en orina de 24 horas.
- Otras pruebas: hemograma, ecografía Doppler hepática para descartar tumores, abscesos o quistes y valorar signos de hipertensión portal. La biopsia hepática generalmente no se puede realizar por la alteración de la coagulación.

3. Diagnóstico de las complicaciones asociadas al FHA

- Edema cerebral / hipertensión intracraneal, complica el FHA en un 50-80% de las encefalopatías grados III-IV, siendo la principal causa de mortalidad. La tomografía axial computarizada craneal sólo es útil en el diagnóstico del edema cerebral en casos muy avanzados.
- Hemorragia digestiva alta, aunque puede haber sangrado a diferentes niveles, complica el FHA en el 60-70% de los casos. Es muy importante su diagnóstico y tratamiento precoz, pues puede ser el desencadenante de la encefalopatía hepática. La administración profiláctica de factores de la coagulación no disminuyen el riesgo de sangrado. El estudio inicial del paciente también incluye grupo sanguíneo y pruebas cruzadas.
- Insuficiencia renal: aparece en el 60-70% de los casos. Puede ser: 1) prerenal por deshidratación, hemorragia gastrointestinal o sepsis; 2) fracaso renal funcional o síndrome hepatorenal (sodio en orina < 20 mmol/L, sedimento normal y oliguria), 3) necrosis tubular aguda (sodio en orina > 20 mmol/L, sedimento anormal y oliguria); 4) toxicidad directa, como se ve en el FHA por paracetamol.
- Alteraciones metabólicas, hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base. En prácticamente todos los pacientes se observa hiponatremia o con mayor frecuencia hipernatremia. También son habituales la hipokaliemia, la hipocalcemia, la hipofosforemia y la hipomagnesemia. Los trastor-

nos del equilibrio ácido-base son comunes en el FHA y pueden ser secundarios a la necrosis hepática o a sepsis. En el FHA por ingesta de paracetamol la acidosis metabólica es un factor pronóstico aunque, en general, la acidosis metabólica aparece en situaciones terminales. La hipoglucemia es muy frecuente en los pacientes con FHA (40%) debido a la depleción de glucógeno hepático, a la disminución de la neoglucogénesis y del aclaramiento de insulina.

- Infecciones: los gérmenes más frecuentemente implicados son Gram positivos, presumiblemente de origen cutáneo (*Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*) y ocasionalmente Gram negativos y hongos. Pueden cursar de forma silente ensombreciendo el pronóstico del fallo hepático, por su elevada mortalidad. El inicio de una sepsis se debe sospechar ante situaciones como el empeoramiento de la encefalopatía, de la acidosis metabólica, mínima leucocitosis sin fiebre o la insuficiencia renal.
- Complicaciones cardiovasculares aparecen en el 80% de los pacientes pediátricos. Existe un estado circulatorio hiperdinámico, con elevado gasto cardíaco y disminución de las resistencias periféricas. Existe una baja extracción tisular y un bajo consumo de oxígeno, que provocan hipoxia tisular que conduce al fallo multiorgánico. Son muy frecuentes los trastornos del ritmo como la taquicardia sinusal presente en el 75% de los pacientes, por el contrario, en la encefalopatía grado III-IV hay bradicardia, fibrilación auricular o bloqueo aurículoventricular. Son signos de muerte inminente la combinación de hipotensión, vasodilatación periférica y acidosis metabólica o elevación del lactato.
- Alteraciones respiratorias: presente en el 40-60% de los casos, puede ser de origen central, secundario a aspiración, atelectasias y neumonías, por edema de pulmón o por el síndrome de distrés respiratorio tipo adulto. La encefalopatía grado II-III suele acompañarse de hiperventilación y alcalosis respiratoria y la grado IV con hipoventilación, hipoxia e hipercapnia.
- Desnutrición calóricoproteica debido a la situación de hipermetabolismo.

TRATAMIENTO

El tratamiento del FHA se puede dividir en medidas generales, aplicables a todos los enfermos con FHA, medidas específicas según etiología, y otras extraordinarias, que incluyen el trasplante hepático urgente. Dada su elevada morbimortalidad, los pacientes con FHA deben ser ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos y ser trasladados a un centro con un programa de trasplante hepático.

Tratamiento de la encefalopatía hepática

El tratamiento de la encefalopatía hepática incluye el evitar circunstancias desencadenantes o agravantes:

- Evitar la sobrecarga de líquidos y tratamiento precoz de la hipoglucemia y la hipokaliemia.
- Evitar el sobrecrecimiento bacteriano y la producción o el acúmulo de amonio: Lactulosas: 5-30 ml/6 h vía oral/sonda nasogástrica o enemas (10 ml/kg de la dilución 300 ml de lactulosa y 700 ml de agua), descontaminación intestinal neomicina (50-100 mg/kg/día en 3-4 dosis) y restricción proteica: 0,5-1 g/kg/día. Si precisa nutrición parenteral utilizar fórmulas con mayor proporción de aminoácidos ramificados (F080).
- Disminuir tóxicos plasmáticos: Exanguinotransfusión o MARS®.
- Profilaxis de la hemorragia digestiva alta con antagonistas de los receptores H₂ (Ranitidina: 2-4 mg/kg/8 horas) o inhibidores de la bomba de protones (Omeprazol: 10-20 mg/kg/día) por vía intravenosa o sucralfato (1-2 g/4 horas) por sonda nasogástrica.
- Evitar el uso de sedantes, especialmente benzodiazepinas. Si precisa analgesia utilizar metamizol magnésico. Si es imprescindible la sedación: clormetiazol o prometazina. Como antiepiléptico fenitoína, y si fuera necesaria la relajación muscular utilizar atracurium que no tiene metabolismo hepático.

Profilaxis infecciosa

La administración de antibióticos no absorbibles por vía oral reduce significativamente la incidencia de infecciones en el FHA. Sin embargo, el uso de antibióticos profilácticos por vía intraveno-

sa, está controvertido, pues no está demostrado que disminuyan la mortalidad. Se recomienda: antibióticos de amplio espectro, evitando aminoglucósidos, vancomicina o teicoplanina (si vía central) y anfotericina B liposomal profiláctica (1-2 mg/kg/día), cuando el paciente se incluye en lista de trasplante.

Alteración de la coagulación

- Vitamina K intravenosa: 0,3 mg/kg (Dosis máxima: 10 mg) cada 24-48 horas.
- No transfundir plasma fresco o derivados de forma profiláctica (sobrecarga de volumen).

Tratamiento del edema cerebral/hipertensión intracraneal

Se aconseja colocar el sensor de PIC en los pacientes con encefalopatía grado III-IV. El objetivo es mantener la PIC < 20 mmHg y la presión de perfusión cerebral por encima de 50 mmHg e incluye:

- Evitar la sobrecarga de líquidos y diuresis osmótica con manitol al 20%. Medidas de depuración extrarrenal (hemofiltración) si fracasa el manitol o insuficiencia renal.
- Hiperventilación moderada: ventilación mecánica si encefalopatía grado III-IV, Glasgow < 8 y en casos límite que van a ser trasladados a un centro de referencia o con agitación intensa.
- Coma barbitúrico (pentobarbital o tiopental sódico, 3-5 mg/kg en bolo, seguido de perfusión continua a dosis de 1-4 mg/kg/hora) si fracasan las medidas anteriores.

Tratamiento de las complicaciones

Renales, trastornos hidroelectrolíticos, hemodinámicas y pulmonares.

- Alteración función renal: el objetivo es mantener un volumen circulante adecuado y asegurar una diuresis de > 0,5 cc/kg/hora. Evitar la hipovolemia, hipotensión y los factores desencadenantes: fármacos nefrotóxicos, diuréticos a altas dosis, paracentesis masiva sin infusión de albúmina y hemorragia gastrointestinal. Valorar medidas de depuración extrarrenal (hemodiálisis/ hemofiltración continua/hemoperfusión) junto al MARS.

- Alteraciones hemodinámicas, cardíacas y respiratorias: el objetivo es mantener una correcta perfusión y oxigenación. Se debe evitar la sobrecarga hídrica por riesgo de edema cerebral o pulmonar y la hipovolemia por riesgo de hipoperfusión tisular e insuficiencia renal. Valorar inotrópicos, evitar los vaso constrictores y ventilación mecánica según evolución de la encefalopatía (grado III) o signos de insuficiencia respiratoria.

Terapéutica específica

No existe tratamiento específico que haya demostrado su eficacia en el tratamiento del FHA de causa vírica excepto en las infecciones por herpes y citomegalovirus (aciclovir, ganciclovir). Para otras etiologías disponemos de tratamientos más o menos eficaces que deben aplicarse lo más precozmente posible asociados a las medidas generales señaladas previamente.

- Intoxicación por paracetamol: N-acetilcisteína y MARS® como sistema de detoxificación.
- Intoxicación por *Amanita phalloides*: diuresis forzada, Penicilina G sódica: 10 MU/k/día, silibinina dihidrogenosuccinato (Legalon® SIL) a 20-50 mg/kg/día y MARS® como sistema de detoxificación.
- Enfermedad de Wilson: D-penicilamina. Si debuta como FHA con anemia hemolítica, la D-penicilamina es ineficaz y el tratamiento adecuado es el trasplante hepático.
- En el FHA autoinmune iniciar tratamiento con corticoides intravenoso y azatioprina.
- Tratamiento dietético en algunas causas metabólicas: Tirosinemia tipoI (dieta de exclusión de tirosina, fenilalanina y a veces de metionina y NTBC 1 mg/kg/día si bilirrubina <100 µM/dL), galactosemia (exclusión de lactosa), trastornos de la oxidación de los ácidos grasos (evitar ayuno prolongado, aportes de hidratos de carbono, carnitina y bajo aporte de grasa, el tipo depende del trastorno específico), y en la intolerancia hereditaria a la fructosa (dieta sin fructosa, sacarosa y sorbitol).
- Cóctel antioxidante en hemocromatosis neonatal (muy precoz e indicar el trasplante si no hay respuesta): N-acetilcisteína (bolo inicial de 140

mg/kg; 70 mg/kg cada 6 horas), prostaglandina E1 (0,4-0,6 µg/kg/hora), desferroxiamina (30 mg/kg/día), selenio (2-3 µg/kg/día), vitamina E (20-30 UI/kg/día).

- Ácidos biliares: cólico (5-15 mg/kg/día), ursodeoxicólico (600 mg/m²/día) y que no de oxicolico (15 mg/kg/día) en caso de errores innatos de la síntesis de ácidos biliares.

Otros tratamientos

1. Sistemas de soporte hepático artificial

Basándose en la posibilidad de recuperación del hígado en el FHA se han utilizado diversos sistemas de depuración extrahepáticos en los que la sangre total o el plasma pasan a través de diversos sistemas (no biológicos/biológicos) con el objetivo de suplir temporalmente la función detoxificadora del hígado mientras se espera la regeneración del hígado o la aparición de un donante adecuado para el trasplante. Recientemente se ha desarrollado un sistema de diálisis hepática con albúmina (MARS®) que suple la función de detoxificación hepática y mejora la situación hemodinámica de estos pacientes, si bien los efectos sobre la función de síntesis son controvertidos. Esta terapéutica está indicada en estos casos prolongando la supervivencia como puente al TxH.

2. Trasplante hepático (TxH)

El TxH es la única medida curativa disponible en la actualidad, aunque los resultados son generalmente más pobres que en el TxH electivo. Éste debe realizarse en el escaso margen que queda entre la certeza de la irrecuperabilidad del fallo hepático y la aparición de lesiones neurológicas irreversibles. Los parámetros de inclusión más valorados son la aparición de encefalopatía (grado III o IV) y coagulopatía (INR > 4 ó bien una cuantificación del Factor V < 25%), así como, la constatación de la afectación persistente o progresiva de la función hepática grave; pero siempre considerando la presencia de otros factores (etiología, complicaciones). La principal contraindicación al trasplante es el daño neurológico irreversible y el fallo multiorgánico. El grupo del King's College Hospital ha establecido los criterios de indicación de TxH en el FHA que indican la necesidad de trasplante ur-

TABLA III. Criterios del King's College para inclusión de niños con FHA en programa de trasplante hepático.

- Tiempo de protrombina > 50 segundos.
- Tiempo de aparición de encefalopatía tras ictericia > 7 días.
- Etiología: hepatitis noA-noB-noC o tóxica.
- Edad menor de 10 años o mayor de 40.
- Bilirrubina > 17,5 mg/dl.

La concurrencia de 3 de estos criterios o bien aisladamente un tiempo de protrombina mayor de 100 segundos son indicación de trasplante hepático.

FHA secundario a intoxicación por paracetamol

- pH < 7,3 tras 24 horas de la intoxicación (independientemente del grado de encefalopatía)
- Creatinina > 3,4 mg/dl.
- Encefalopatía grado III o IV.
- Tiempo de protrombina > 100 segundos.

FHA: fallo hepático agudo

gente, ya que si no se efectúa la mortalidad es del 100% (Tabla II).

Hay determinadas enfermedades en las que se han establecido criterios específicos de trasplante como son la enfermedad de Wilson (Score de Nacer), la intoxicación por paracetamol (King's College) (Tabla III) o la tirosinemia: trasplante hepático si bilirrubina > 100 µM/dL o la actividad de protrombina no aumenta después de 14 días de tratamiento y en la hemocromatosis neonatal: elevación mantenida de la bilirrubina: > 20 mg/dL; alteración persistente de la coagulación: tiempo de protrombina > 20 segundos; encefalopatía grado II; hipoglucemia persistente: glucemia < 4 mmol/L; elevación persistente de la ferritina: > 1.000 µg/L.

El pronóstico del FHA es sombrío, con una mortalidad de hasta el 80% en algunas series. Son factores de mal pronóstico en función de: la etiología (FHA debido a fármacos y a hepatitis no A-no G.), edad (peor pronóstico en niños < 10 años y en adultos > 40

TABLA IV. Criterios de gravedad del fallo hepático en el niño.

- Edad < 2 años
- INR \geq 4
- Bilirrubina máxima \geq 235 $\mu\text{mol/L}$ (aproximadamente 13,7 mg/100 ml)
- Leucocitos totales \geq 9.000/ m^3

Un indicador: 76% de mortalidad; 2: 93%; 3: 96% y 4: 100%

años), encefalopatía (grado III y IV), presentación clínica (peor pronóstico en el curso subagudo o subfulminante) y parámetros biológicos (Tabla IV).

BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso EM, Superina RA, Whittington PF. Fulminant hepatitis and acute liver failure. En: Kelly DA, editor. Diseases of the liver and biliary system in children, primera edición. Oxford: Blackwell Science; 1999. p. 77-94.
2. Bhaduri BR, Mieli-Vergani G. Fulminant hepatic failure: pediatric aspects. Sem Liver Dis 1996; 16: 349-55.
3. Manzanares J, Jiménez-Gómez J. Fallo hepático agudo. En: SENGHP, ed. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2008. p. 501-523.
4. Jiménez-Gómez J, Ibarra I. Fallo hepático agudo. En: LópezHerce J et al. Manual de Cuidados intensivos pediátricos tercera edición. Madrid: Publimed; 2009. p. 487-495.
5. Durand P, Debray D, Mandel R, Baujard C, Branche-reau S, Gauthier F, et al. Acute liver failure in infancy: a 14 year experience of a pediatric liver transplantation center. J Pediatr 2001; 139: 871-6.
6. Wada H, Usui M, Sakuragawa N. Hemostatic abnormalities and liver diseases. Semin Thromb Hemost. 2008; 34: 772-8.
7. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Postgrad Med J. 2008; 84: 662-70.
8. Kelly DA. Managing liver failure. Postgrad Med J 2002; 78: 660-7.
9. Rivera-Penera T, Moreno J, Skaff C, McDiarmid S, Vargas J, Ament ME. Delayed encephalopathy in fulminant hepatic failure in the pediatric population and the role of liver transplantation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 24: 128-34.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección actual por VHB se basa en la detección de HBsAg en suero. En la infección autolimitada, el HBsAg desaparece en menos de 6 meses. La demostración de HBsAg + en suero por un período superior a 6 meses define la infección crónica por VHB.

La hepatitis crónica B normalmente no produce síntomas, debe investigarse en todo niño con elevación de transaminasas o con riesgo. Este grupo lo constituyen los que conviven con un portador, niños adoptados o inmigrantes procedentes de áreas geográficas de alta endemia así como los nacidos de madres infectadas por el virus de la hepatitis

Tras la implantación de la vacuna HB, en nuestro país los niños de riesgo son fundamentalmente los procedentes de áreas geográficas de alta endemia. Excepcionalmente la infección crónica por VHB puede detectarse por manifestaciones extrahepáticas como síndrome nefrótico o acrodermatitis papulosa.

PATOGENIA

La infección en la infancia temprana (<5 años) es el principal factor de riesgo de cronicidad. La hepatitis sintomática con ictericia prácticamente nunca es seguida de infección crónica. Una infección crónica por VHB es debida a una respuesta inmunológica inadecuada ante la infección. Los individuos con infección autolimitada destruyen las células infectadas y elaboran anticuerpos neutralizantes (antiHBs) que impiden la infección de nuevas células. Los sujetos con infección crónica también desarrollan una respuesta específica, sin embargo no logran erradicar la infección, por lo que el proceso de necroinflamación se mantiene. La hepatitis crónica B se define como la “enfermedad necroinflamatoria crónica del hígado causada por la infección persistente del virus de hepatitis B”.

FASES DE LA INFECCIÓN CRÓNICA

Los infectados crónicos muestran a lo largo de su vida diferentes estados o fases. Los cambios de fase se atribuyen a cambios en la capacidad de reconocimiento inmunológico del huésped.

- La **fase de alta replicación** se define por la presencia de HBeAg, y una alta carga viral (DNA-VHB $\geq 10^5$ copias/ml o >20.000 UI/ml). Los valores de DNAVHB habitualmente son $>10^8$ copias/ml. Las transaminasas son elevadas y en la biopsia hay inflamación. Los niños infectados por vía perinatal pueden tener durante los primeros años o décadas en esta fase un estado de normalidad funcional e histológica atribuido a inmunotolerancia. La duración de la fase replicativa es variable, generalmente inferior a 10 años salvo en los casos de infección vertical.
- La **fase de inmunoeeliminación** es definida por el descenso de la carga viral, que precede a la negativización de HBeAg (“*aclaramiento de HBeAg*”) y aparición de antiHBe (“*seroconversión*”). En esta fase tiene lugar la mayor intensidad de necroinflamación y disfunción.
- La **fase de baja replicación** o también denominada *estado de portador HBsAg inactivo*. Se define por la negatividad de HBeAg, positividad de antiHBe y DNAVHB indetectable o detectable $\leq 10^4$ copias/ml o 2.000 UI/ml. La función hepática es normal, o con mínimas alteraciones ocasionales. En la biopsia se observa un hígado normal, o con leve inflamación. En algunos casos el proceso inflamatorio de las fases previas ha producido fibrosis significativa o cirrosis. Un porcentaje bajo de pacientes (0,5% anual) llega a eliminar el marcador HBsAg (resolución de la infección).
- **Reactivación**: tras un tiempo de normalidad funcional en los portadores con antiHBe+, puede (1-

3% anual) reaparecer disfunción asociada a un nivel replicativo del virus mayor, con DNA-VHB $>10^5$ copias/ml. La reactivación de la replicación viral puede ocurrir en el virus salvaje (con reversión al estado HBeAg+) o, mucho más frecuente, por mutación viral manteniendo antiHBe+ . La disfunción en brotes o crónica con DNA-VHB >2.000 UI/ml ó $>10^{4-5}$ copias/ml (no necesariamente continuado) se denomina *hepatitis crónica HBeAg(-)*. En la hepatitis crónica HBeAg (-) el virus VHB tiene variantes en la región pre-C del gen C, la más común es A1896G. Ese cambio causa un codón “stop” que no permite la transcripción completa del gen C, necesaria para la síntesis de HBeAg. En países mediterráneos y en Asia se describe en un porcentaje creciente que alcanza el 18% a los 5 años de la seroconversión. En la infancia es poco observada, un 5% de niños.

PAUTA DE REVISIONES Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- A) *Primera consulta*: marcadores serológicos (HBsAg, HBeAg, antiHBc, antiHBe) y DNA-VHB. Serología de virus delta. Bioquímica hepática, coagulación, hemograma, alfafetoproteína, sedimento urinario, ecografía hepática.
- B) *Seguimiento*: evaluación clínica, bioquímica y serológica/virológica cada 3 meses hasta objetivar el paso a fase de baja replicación, cada 6 meses después. Para el diagnóstico precoz de hepatocarcinoma se recomienda realizar alfafetoproteína cada 6 meses y ecografía hepática anual. El 30-50% de los hepatocarcinomas no elevan la alfafetoproteína. En la ecografía un HCC puede verse como lesión hipo o hiperecoica.

INTERPRETACIÓN DE DATOS BIOQUÍMICOS, VIROLÓGICOS E HISTOLÓGICOS

El 80% de los niños se encuentran al ser detectados en la primera fase de alta replicación HBeAg+ y un 20% en fase de portador inactivo.

En la evolución natural de la infección crónica, en niños HBeAg+ la tasa anual de cambio a la fase de baja replicación es de 10%. En países mediterráneos el 85%

de los niños seroconvierten antes de llegar a la edad adulta. No es posible predecir fiablemente la seroconversión en el año siguiente, pero es más probable con ALT más elevada. La tasa de seroconversión (espontánea) es: para ALT=1-2x valor superior normal (VSN): 7%, ALT 2-5xVSN: 12%, ALT>5xVSN: 24%.

La biopsia permite evaluar el estado del hígado, el resultado de la relación virushuésped peculiar de cada individuo. Informa del momento puntual en que se realiza, no permite predecir la lesión final. Se evalúan por separado las lesiones inflamatorias o “grado”, (hepatitis periportal, necrosis lobulillar, puentes de necrosis, inflamación portal) y la fibrosis o “estadio”. Para la comparación entre individuos o de las biopsias sucesivas en el mismo individuo se emplean escalas numéricas de puntuación de las lesiones (Scheuer, Metavir, Knodell o Ishak).

De forma estadística, a veces no evidente en un paciente individual, en la fase HBeAg+ hay una relación inversa entre cifra de ALT y nivel de DNA-VHB, y una relación directa entre la cifra de ALT y la puntuación de lesión histológica.

PRONÓSTICO

Se estima que un 15-40% de los infectados crónicos tendrán complicaciones severas a lo largo de toda la vida. En el plazo de observación pediátrico, hasta 18 años de edad, el riesgo acumulado de cirrosis es 3-5% y de hepatocarcinoma 1-4%.

Los datos en la hepatitis B crónica en adultos sirven para estimar el posible pronóstico a largo plazo de la infección crónica de inicio infantil. Los portadores inactivos asiáticos o caucásicos tienen un riesgo muy bajo de cirrosis, 0,1 por 100 personas año. Con hepatitis crónica HBeAg + muestran una tasa de cirrosis acumulada en 5 años de 8% (asiáticos) y 17% (europeos). En la hepatitis crónica HBeAg negativa, la tasa de cirrosis acumulada en 5 años es 13% (asiáticos) y 38% (europeos). El riesgo acumulado en 5 años de padecer hepatocarcinoma en un paciente asiático es de 1%, 3% y 17% para portadores inactivos, pacientes con hepatitis crónica sin cirrosis, y pacientes con cirrosis compensada, respectivamente. En Europa la incidencia acumulada de hepatocarcinoma en 5 años es 0,1% en portadores inactivos, 1% en hepatitis crónica y 10% en cirrosis compensada.

MEDIDAS GENERALES

Prevención del problema

- 1) Vacunación universal. Es clave para disminuir la prevalencia de portadores crónicos en una sociedad. Después de 3 dosis la vacuna induce en el 95-98% de los sujetos la producción de antiHBs (>10 mUI/ml), eficaz para impedir la infección. En los respondedores a la vacuna que con el paso de los años tienen concentraciones de antiHBs <10 mUI/ml se cree que el contacto con el virus B induciría una respuesta inmune de recuerdo y no requieren nuevas dosis de vacuna.
- 2) Profilaxis en nacidos de madre portadora. Indica la administración de la 1ª dosis de vacuna HB en las primeras 24 horas, asociada a 0,5 ml de inmunoglobulina específica antiHBs. Las siguientes dosis de vacuna se administran al mes y 6 meses de edad. Esta profilaxis evita la infección en los nacidos de madres antiHBe+ con DNAVHB $<10^5$ copias/mL. En los hijos de madre portadora HBeAg+ con alta replicación viral un 8-30% de niños se infectan a pesar de la profilaxis.

Profilaxis en el entorno del niño con infección crónica por VHB

En cada caso diagnosticado de hepatitis B es necesario investigar la infección en los miembros de la familia y cuidadores, y vacunar a los susceptibles (HBsAg negativo y antiHBs negativo).

Prevención de otras hepatopatías

Se recomienda a los mayores de 2 años la vacuna de hepatitis A. Los adolescentes deben ser instruidos sobre el efecto dañino para el hígado del alcohol, tabaco y drogas ilícitas (favorecen la progresión a cirrosis y hepatocarcinoma) y del riesgo de sobreinfección por otros virus hepatotropos (VHC, delta) por tatuajes, piercing o relaciones sexuales sin protección.

TRATAMIENTO

Objetivo

La morbilidad de la hepatitis crónica B está ligada a la replicación viral. El objetivo del tratamiento es a) prevenir el desarrollo de hepatopatía grave ó b) mejorar al paciente con hepatopatía grave. En raras ocasiones es curativo. Con los fármacos actuales pue-

de lograrse un descenso de la replicación viral que mejora la evolución de la enfermedad. El tratamiento disponible ha mejorado el pronóstico de los individuos con cirrosis descompensada, pacientes sometidos a trasplante, o con hepatopatías progresivas HBeAg + ó HBeAg (-).

Las acciones beneficiosas de los fármacos pueden consistir en a) eliminación completa de la infección, b) reducción del tiempo de inflamación en fase HBeAg, acelerando el proceso de seroconversión, ó c) normalización bioquímica en hepatitis HBeAg+ o HBeAg (-) a través de la supresión de la replicación viral.

Pacientes susceptibles de tratamiento

Los tratamientos disponibles son aplicables a estados de infección con alta replicación (DNA-VHB $\geq 10^6$ copias/ml ó >20.000 UI/ml) y con disfunción hepática. En niños generalmente se trata de hepatitis crónica en fase HBeAg positivo.

Es necesario considerar las características del paciente para determinar posibles ventajas e inconvenientes del tratamiento, y para elegir el más apropiado. Para la decisión de tratar es conveniente conocer el patrón de evolución de las cifras de transaminasas y niveles de DNA-VHB a lo largo de 6-12 meses, y realizar biopsia hepática.

El tratamiento en niños en fase HBeAg+ está indicado en: 1) afectos de lesión histológica o funcional severa y 2) niños con elevación de transaminasas notable $>2xVSN$ y persistente al menos 6 meses. Los niños con elevación de ALT $1-2xVN$ pueden ser considerados para tratar o pueden ser observados. El tratamiento no se indica en niños con ALT normal.

La hepatitis crónica HBeAg (-) es excepcional en niños. El tratamiento está indicado en todos.

Plan de tratamiento

La investigación de fármacos es continua en la última década. Las sociedades de Hepatología revisan periódicamente las recomendaciones. En la revisión más reciente (febrero 2009), la Asociación Europea para el Estudio del Hígado -EASL-, considera como primeros fármacos a emplear en adultos con hepatitis HBeAg+: 1) peg-interferón 48 semanas (preferible en sujetos con ALT $>3xVSN$ con nivel de DNA-VHB relativamente bajo, $<10^7$ copias/ml ó

2×10^6 UI/ml), ó 2) tenofovir o entecavir de forma continuada, hasta 6-12 meses después de lograr seroconversión antiHBe.

En las revisiones periódicas de tratamiento de los niños, deben efectuarse recomendaciones basadas en estudios previos realizados en niños. Solamente hay experiencia en 1) interferón alfa, 2) lamivudina, y 3) adefovir. Se están actualmente desarrollando ensayos para evaluar la dosis y eficacia de los antivirales actualmente recomendados en adultos (tenofovir y entecavir)

Lamivudina y adefovir en adultos han sido desplazados por ser disponibles otros fármacos con más potencia antiviral y menos susceptibilidad a mutaciones virales resistentes. Dado que son los únicos estudiados en niños es necesario que su aplicación sea racional, evitando un empleo que genere resistencias que se ha comprobado favorecen futuras resistencias a los fármacos más recientes y potentes.

Uso de fármacos en niños con hepatitis crónica B HBeAg+

1. Interferón

- *Pauta de tratamiento:* 4 a 6 meses, subcutáneo. Interferón alfa: 3 veces a la semana, 5-6 millones de UI (MU) por m^2 /dosis, máximo 10 MU. Por mayor comodidad sería preferible interferón pegilado alfa2b: 1,5 μ g/kg 1 vez a la semana.
- *Definición de respuesta:* obtención de aclaramiento de HBeAg en los 12 meses siguientes al comienzo del tratamiento. En los respondedores es habitual observar un incremento de ALT precediendo a la seroconversión, como sucede en el proceso natural de inmunoeeliminación. La respuesta es estable y va seguida de mejoría histológica y normalidad funcional, en el mismo porcentaje que en la seroconversión espontánea.
- *Tasa de eficacia:* el metaanálisis de estudios en niños muestra que la seroconversión es lograda en un 33%, frente a 10% en niños control, en el plazo de 1 año. Los más proclives a respuesta son aquellos con mayor elevación de ALT, niveles de DNA-VHB medios o bajos y/o lesiones histológicas con inflamación periportal. El aclaramiento de HBsAg sucede en 20% de los respondedores a interferón, más alto que en los que seroconviercen espontáneamente.

- *Efectos adversos:* son frecuentes. Un 80% presenta fiebre/febrícula tras la dosis con dolores musculares, articulares o cefalea. Son frecuentes las aftas bucales leves, pérdida de peso, lento crecimiento a lo largo del tratamiento. Es común el descenso de leucocitos y neutrófilos, reversible con disminución de la dosis. En casos aislados el interferón induce procesos autoinmunes (anemia hemolítica, tiroiditis, hepatitis autoinmune).

2. Antivirales

2a. Lamivudina

- *Acción:* es un análogo de nucleósido que impide la formación de nuevos virus al interrumpir la retrotranscripción de RNA pregenómico a DNA-VHB.
- *Tasa de eficacia: niños HBeAg+:* Se obtiene seroconversión tras 12 meses de tratamiento en 23% (vs 13% en controles).
- *Efectos adversos:* carece de efectos secundarios. A lo largo del tratamiento aparece resistencia viral (22% tras 1 año de tratamiento, 64% tras 3 años) por mutaciones rM204V o rL180M. Las mutaciones de resistencia a lamivudina favorecen la resistencia en un futuro tratamiento con entecavir o telbivudina.
- *Pauta de tratamiento:* Se administra una vez al día 3 mg/kg (dosis máxima 100 mg). Precisa descenso de dosis en pacientes con filtrado glomerular < 50 ml/min.
- *Plan de tratamiento:* realizar nivel de DNA-VHB cada 12 semanas. Si en la semana 24 no se obtiene negatividad de DNA-VHB es aconsejado suspender el tratamiento (para evitar aparición de resistencias al fármaco en los siguientes meses y futuras resistencias cruzadas a otros fármacos). Si a la 24 semana se obtuvo negatividad de DNA-VHB se prosigue el tratamiento, comprobando que persiste negativo en chequeos cada 12 semanas. El tratamiento se retira tras 6-12 meses después de lograr seroconversión antiHBe.

2b. Adefovir dipivoxil

- *Acción:* Es un análogo de nucleótido, inhibe la retrotranscripción de RNA pregenómico a DNA-VHB al ser incorporado en la cadena en crecimiento.

- *Eficacia*: Los resultados de un ensayo internacional en 173 niños de 2 a 18 años indican que a las 48 semanas hay 16% de seroconversión antiHBe comparado con 5% en el grupo control. Solamente hubo respuesta en niños mayores de 12 años (23% respuesta versus 0% en controles). El efecto antiviral óptimo, con un DNA-VHB indetectable por PCR (<1.000 copias/ml) junto con normalidad de ALT, se obtuvo en 23% de los niños mayores de 12 años (comparado con 0% en controles) Durante el tiempo analizado (48 semanas) no se detectaron mutantes resistentes) y no hubo efectos adversos.
- *Efectos adversos*: no causa ninguna alteración clínica o bioquímica. Hay una proporción baja (11% a 3 años) de aparición de mutantes resistentes (rtN236T o rtA181V)
- *Pauta de tratamiento*: la dosificación es de 0,3 mg/kg/día (edad 2 a 6 años), 0,25 mg/kg/día (6-11 años), o 10 mg/día (a partir de 12 años). Es necesario reducir la dosis si existe alteración del filtrado glomerular. Tras el comienzo del tratamiento debe realizarse chequeo de niveles de DNA-VHB, si tras 48 semanas de tratamiento no se obtuvo negativización de DNA-VHB debe ser suspendido (para evitar futuras resistencias y resistencias cruzadas a tenofovir). Si el adefovir logra negativización de DNA-VHB a la 48 semana se prolonga hasta 6-12 meses después de lograr seroconversión.

3. Fármacos en investigación en niños

Entecavir y tenofovir tienen tasas elevadas de supresión rápida de replicación con obtención de DNA-VHB indetectable en pocas semanas, con muy bajo riesgo de resistencias en sujetos no tratados previamente con otros fármacos. Permiten por tanto tratamientos de larga duración, que son necesarios en la hepatitis crónica B HBeAg+ (dado que la tasa de seroconversión antiHBe en todos los antivirales es en torno a 20% de los pacientes) y en los pacientes con hepatitis HBeAg (-).

Mientras se desarrollan estudios de dosificación en niños, se indican solamente dentro de ensayos o como uso compasivo en niños con hepatopatía avanzada, con dosis adaptadas a superficie corporal. En

adultos la dosis de entecavir es de 0,5 mg/día, la de tenofovir de 300 mg/día.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, Cadrobbi P, Crivellaro C, Noventa F, Morsica G, Moriondo M, Gatta A. Chronic Hepatitis B in children after e Antigen Sero-clearance: Final Report of a 29Year Longitudinal Study. *Hepatology* 2006; 43: 556-562.
2. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum Hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73
3. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-242
4. Fattovich G, Bortolotti F, Francesco D. Natural history of chronic Hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335-52.
5. Gregorio GV, Jara P, Hierro L, Díaz C, de la Vega A, Vegnente A, Iorio R, Bortolotti F, Crivellaro C, Zancan L, Daniels H, Portmann B, Mieli-Vergani G. Lymphoblastoid interferon alfa with or without steroid pre-treatment in children with chronic hepatitis B: a multicenter controlled trial. *Hepatology* 1996; 23: 700-707 .
6. Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, Badía IB, Areias JA, Schwarz KB, Little NR, Greensmith MJ, Gardner SD, Bell MS, Sokal EM, for the International Pediatric Lamivudine Investigator Group. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1706-13.
7. Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-532.
8. Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens P, Rosenthal P, Lachaux A, Shelton M, Sarles J, Hoofnagle J. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998; 114: 988-995.
9. Sokal EM, Kelly DE, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Vegnente A, Little NR, Gardener SD, Jonas MM. Long-Term Lamivudine Therapy for children with HBeAgpositive Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2006; 43: 225-232.
10. Sokal EM, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Dhawan A, Frederick D. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48: 512-7.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hepáticas pediátricas con probable patogenia autoinmune incluyen la hepatitis autoinmune (HAI), la hepatitis autoinmune *de novo* postrasplante, la colangitis esclerosante primaria (CEP), y los síndromes de superposición o solapamiento, de los cuales el más frecuente en niños y adolescentes es la colangitis esclerosante autoinmune (CEA). La cirrosis biliar primaria (CBP) es excepcional en la edad pediátrica habiéndose documentado histológica y serológicamente sólo dos adolescentes del sexo femenino.

La (HAI) es una hepatopatía de etiología desconocida, caracterizada por actividad necroinflamatoria crónica y fenómenos inmunológicos, autoanticuerpos circulantes y una concentración elevada de gammaglobulina sérica. La enfermedad afecta habitualmente al hígado de manera exclusiva aunque ocasionalmente puede cursar asociada a otros procesos autoinmunes. El 70-80% de los pacientes responden adecuadamente al tratamiento inmunosupresor, pero sin tratamiento tiene elevada mortalidad ya que evoluciona a cirrosis e insuficiencia hepática. Su incidencia es mayor en el sexo femenino y puede presentarse a cualquier edad y en todas las etnias.

CLASIFICACIÓN

La clasificación actualmente aceptada de la HAI se basa en el tipo de autoanticuerpos circulantes presentes en el momento del diagnóstico. Se han descrito dos formas principales:

- **HAI tipo 1:** se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos antinucleares (ANA) y/o autoanticuerpos antimúsculo liso (*smooth-muscle-antibody*, SMA), cuya especificidad es mucho mayor si se comprueba que son antiactina. (Títu-

los $\geq 1:320$ casi siempre reflejan la presencia de anticuerpos antiactina). Hasta en el 60% de pacientes pediátricos con HAI tipo 1 pueden detectarse autoanticuerpos frente a un antígeno soluble hepático (*soluble liver antigen*, SLA) también denominado antígeno hepatopancreático (*liver-pancreatic antigen*, LP) o SLA/LP, pudiendo ser el único marcador presente al diagnóstico. Se ha descrito la presencia de otros autoanticuerpos en la HAI tipo 1, como anticuerpos antimitocondriales (AMA), típicos de la cirrosis biliar primaria, y pANCA atípicos. La HAI tipo 1 es más prevalente en mujeres (2:1) y en todos los grupos de edad, diagnosticándose el 40% en la edad pediátrica.

- **HAI tipo 2:** se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos antimicrosoma de hígado y riñón de rata tipo 1 (*liver-kidney-microsome-antibody*, LKM1), dirigidos contra un epítipo del citocromo P450IID6 (CYP2D6), y/o el anticuerpo anticitosol hepático (*liver cytosol*, LCI). Suele afectar a niñas preadolescentes y mujeres jóvenes (6:1), efectuándose hasta el 80% de los diagnósticos en edad pediátrica.

Ocasionalmente, pueden observarse casos de variantes clínicas o síndromes de superposición, presentando los pacientes características de HAI y de otras formas de hepatopatía, particularmente de cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria.

PATOGÉNESIS

La HAI parece ser el resultado de una interacción compleja entre diversos factores: genéticos, inmunológicos, autoantígenos; de tal modo que un individuo genéticamente predispuesto tras la interacción con un agente ambiental, que actuaría como desencadenan-

te, desarrollará un proceso autoinmune dirigido a la destrucción del hígado.

Factores genéticos

Se ha demostrado su asociación con determinados antígenos de leucocitos humanos (sistema HLA). La HAI tipo 1 presenta mayor frecuencia de asociación, en los pacientes de raza caucásica, con los haplotipos HLA DR3 y HLA DR4, siendo los principales alelos de susceptibilidad en Europa y Norte América DRB1*0301 y DRB1*0401. En niños argentinos se ha descrito la asociación con el haplotipo DRB1*1301 y DQB1*0603. El HLA DR3 es más frecuente en los casos de diagnóstico en edad pediátrica y formas severas, mientras que el HLA DR4 es más habitual en la enfermedad de inicio tardío en pacientes de raza caucásica, raza japonesa (DRB1*0405 y DQB1*0401), manifestaciones extrahepáticas y formas de respuesta favorable al tratamiento corticoesteroideo.

La HAI tipo 2 se ha relacionado con los alelos HLA DRB1*07 y, menos frecuentemente, con DRB1*03. Existe también evidencia de que los *loci* que codifican para factores del complemento, inmunoglobulinas y receptor de células T (TCR) juegan también un papel en la predisposición genética a la HAI.

Otro dato que refuerza la teoría de la base genética, es la coexistencia de otros procesos autoinmunes en pacientes con HAI o en familiares de primer grado.

Agentes desencadenantes

Si bien se presume la participación de un agente ambiental, éste permanece aún desconocido, aunque es probable que agentes víricos y algunos fármacos puedan desempeñar éste papel. Existen evidencias que implican a los virus del sarampión, Epstein-Barr y virus de la hepatitis (VHA) como desencadenantes de la HAI, probablemente por un mecanismo de mimetismo molecular. Algunos fármacos, (entre los que se encuentran metildopa, nitrofurantoina, diclofenaco, minociclina y algunas estatinas), producen daño hepatocelular que imita a la HAI. La administración de interferón puede inducir autoinmunidad. Aunque no hay ninguna prueba definitiva de

la producción de autoantígenos a partir de la toma de fármacos, ésta parece una hipótesis bastante razonable.

Autoantígenos

Los autoantígenos responsables de iniciar la cascada de eventos en la HAI siguen siendo desconocidos. Se ha propuesto el fenómeno de mimetismo molecular como mecanismo de producción de HAI, a partir de la similitud entre epítomos de agentes ambientales con proteínas homólogas, por lo que la enfermedad puede continuar su evolución una vez eliminado el agente desencadenante.

- a) **Receptor de la asialoglicoproteína (ASGPR):** es una proteína de membrana, específica del hígado, que se expresa de manera abundante en los hepatocitos periportales. En algunos estudios en población europea y asiática con HAI activa, se han encontrado anticuerpos dirigidos contra ASGPR hasta en el 85% de los pacientes. Los niveles circulantes de ASGPR se correlacionan bien con el grado de actividad de la enfermedad, pero su presencia en otras enfermedades sugiere que reflejan procesos autoinmunes, no siendo específicos de HAI.
- b) **CYP2D6:** en la HAI tipo 2, los autoanticuerpos anti LKM1, íntimamente involucrados en la patogénesis del proceso, están dirigidos contra un epítomo de la CYP2D6.
- c) **Antígeno soluble hepático o antígeno hepatopancreático:** dirigidos frente a una única enzima, perteneciente a la superfamilia de las piridoxin transferasas fosfatodependientes. No se conoce bien qué rol desempeña esta enzima en la patogénesis de la HAI, aunque se sabe que los autoanticuerpos anti SLA/LP son del subtipo IgG1, sugiriendo que probablemente tengan su origen en algún estímulo inmune específico, como alguna proteína viral. Estos anticuerpos constituyen un importante marcador diagnóstico (sobre todo en aquellos casos en los que no se detectan otros autoanticuerpos) siendo, probablemente, los más específicos de HAI. Se ha hipotetizado que la patogénesis de las diferentes formas de HAI, difiera en función del perfil que presenten éstos anticuerpos.

Mecanismos efectores

Según hallazgos obtenidos en estudios experimentales de pacientes con HAI y en roedores, parece que el proceso necroinflamatorio en la HAI, podría estar mediado por linfocitos T CD4+.

Mecanismos inmunoreguladores

Recientes estudios sobre inmunoregulación, basados en observaciones de laboratorio, sugieren la hipótesis de un defecto en la regulación negativa de la respuesta inmune, debido a una disfunción de las células T supresoras mediadas por linfocitos CD8+. La presencia de hipergammaglobulinemia en la HAI, indica un nivel elevado de activación de linfocitos B, que sugiere la más que probable implicación de anomalías en la regulación por parte de los linfocitos T.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HAI tiene un curso fluctuante y una expresión clínica heterogénea, desde formas asintomática hasta cuadros muy sintomáticos, incluyendo formas de fracaso hepático agudo (10%). Además, puede haber largos periodos de enfermedad subclínica antes o después de una fase sintomática.

La forma más frecuente de presentación en la edad pediátrica es similar a una hepatitis aguda prolongada. La persistencia de ictericia o coluria, sin etiología clara de hepatitis aguda viral, obliga a descartar este proceso. En otras ocasiones, se presenta con síntomas inespecíficos tales como astenia, anorexia, náuseas, dolor abdominal, malestar general, artritis de pequeñas articulaciones, retraso en la menarquia o amenorrea. Raramente, puede presentarse como hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal, en pacientes que han presentado formas subclínicas durante largos periodos, que han pasado inadvertidas. A veces, la existencia de síntomas extrahepáticos, o la presencia de otra enfermedad autoinmune en el paciente o en algún familiar de primer grado, origina el descubrimiento de la enfermedad hepática. Entre las enfermedades que pueden asociarse a HAI se encuentran: síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (APS-1 o APECED) especialmente asociado a HAI tipo 2 en la infancia, anemia hemolítica, PTI, diabetes tipo 1, enfermedad celiaca, tiroiditis autoinmune, vitíligo y colitis ulcerosa. En el 25% de los pacientes,

el diagnóstico se establece tras la detección casual de una elevación de transaminasas, al realizar estudios analíticos por otras causas, pudiendo acompañarse de hepatomegalia en la exploración física. La esplenomegalia es rara al diagnóstico y suele indicar la presencia de cirrosis hepática, así como la presencia de estigmas hepáticos (arañas vasculares, eritema palmar, ascitis...).

Las complicaciones de la HAI son las mismas que pueden observarse en cualquier hepatopatía crónica progresiva y se dan, fundamentalmente, en pacientes sin tratamiento o en no respondedores. El carcinoma hepatocelular primario se considera una consecuencia natural en la progresión de la enfermedad hepática crónica y la HAI no es una excepción. No obstante, la progresión a carcinoma es menos frecuente en la HAI que en las hepatitis crónicas de origen viral.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HAI se basa en una serie de criterios positivos y negativos definidos por el Grupo Internacional de HAI (IAIHG) que han sido validados para su utilización en la clínica. El diagnóstico se apoya en datos bioquímicos, la detección de autoanticuerpos y hallazgos histológicos; además de en la exclusión de otras formas de afectación hepática crónica (viral, metabólica, tóxica-medicamentosa).

1) Laboratorio

Aunque no existe ninguna alteración bioquímica que pueda considerarse específica, los hallazgos típicos de la HAI son la elevación de las transaminasas y la hipergammaglobulinemia. El valor sérico de IgG suele ser superior a 1,5 veces al valor normal. En la infancia, se ha demostrado correlación entre los niveles de IgG y el grado de actividad de la enfermedad. En el 10-20% de los niños con HAI la IgG puede ser normal. El patrón de afectación hepática predominante es de citolisis, con elevación importante de transaminasas y menos de enzimas de colestasis, sin embargo, en algunas ocasiones, la HAI presenta un patrón de colestasis con niveles elevados de bilirrubina directa y fosfatasa alcalina mucho más llamativo que el aumento de las transaminasas. En estos casos es importante realizar el diagnóstico diferencial con obs-

trucción biliar extrahepática, formas colestásicas de hepatitis viral, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, sopesando también la posibilidad de encontrarlos ante un síndrome de superposición. Ocasionalmente, se puede observar un déficit parcial de IgA (más frecuente en el tipo 2) y descenso de los factores C3 y C4 del complemento en ambos tipos de HAI. La hipoalbuminemia y el descenso de los factores de coagulación, traducen un fallo en la función de síntesis hepática.

2) Autoanticuerpos

La detección por inmunofluorescencia indirecta (IFI) de ANA, SMA y a-LKM1 constituye un criterio clave para el diagnóstico de HAI, permitiendo además la diferenciación entre ambos tipos de HAI. Los ANA y SMA y a-LKM1 son prácticamente excluyentes entre sí; en los casos excepcionales en que están presentes simultáneamente, el niño debe clasificarse como HAI tipo 2.

- **Anticuerpos antinucleares (ANA):** son los anticuerpos más frecuentemente detectados en HAI tipo 1 (raramente, en el tipo 2). Se determinan por IFI en secciones de tejidos o células Hep2 o por técnicas de ELISA. Tiñe los núcleos de secciones de estómago, riñón e hígado de roedor. En la mayoría de los pacientes el patón es homogéneo pero puede ser granular grueso o moteado. En la mayoría de laboratorios, se consideran positivos los títulos $\geq 1:40$. Aunque pueden encontrarse de manera aislada, suelen aparecer asociados a la presencia de anticuerpos anti músculo liso (SMA). En el niño los niveles de autoanticuerpos suelen ser menores, considerándose positivos los valores $\geq 1:20$. Su presencia se asocia al alelo HLA DRB1*0401.
- **Anticuerpos antimúsculo liso (SMA):** se dirigen frente a componentes de actina y no actina. Es detectado en secciones de riñón, estómago e hígado de rata. En riñón tiñe vasos (V), glomérulos (G) y túbulos (T). Los patrones VG y VGT son frecuentes en la HAI. El patrón VGT corresponde a la denominado F-actina. A pesar de ser menos prevalentes que los ANA, su presencia es más específica y tipifican el tipo 1 de la HAI, sobre todo si los valores son superiores a 1:40.

Su especificidad es mucho mayor si se comprueba que son antiactina (AAA). Estos anticuerpos son IgG anti F-actina y parecen ser microfilamentos. Se asocian al haplotipo HLA DR3 y tienen cierto carácter pronóstico (peor respuesta al tratamiento). La posibilidad de medición de los AAA no es una realidad en el momento actual en todos los laboratorios españoles, pero se sabe que títulos $\geq 1:320$ de SMA, casi siempre reflejan la presencia de AAA. El 20% de los pacientes SMA positivos son AAA negativos, por lo tanto la ausencia de reactividad antiactina no excluye la HAI tipo 1. Como para los ANA los valores en el paciente pediátrico son inferiores, considerándose positivos cifras $\geq 1:20$.

- **Anticuerpos antiantígeno soluble hepático/antígeno hepato-pancreático (SLA/LP):** se estima que están presentes en el 10-30% de los pacientes adultos y hasta en el 60% de los niños con HAI tipo 1, pudiendo ser el único marcador serológico en algunos de ellos, a los que inicialmente se llegó a catalogar como un subtipo diferente de HAI. En el momento actual, se consideran los anticuerpos más específicos para el diagnóstico de HAI tipo 1 aunque también están presentes en la HAI tipo 2 en la que implicarían un curso clínico más grave. Son del subtipo IgG1, por lo que se ha sugerido que puedan tener su origen en ciertos estímulos inmuno-específicos, como alguna proteína viral. Parecen mostrar asociación positiva con el alelo HLA DRB1*0301 y negativa con HLA DRB1*04.
- **Anticuerpos antimicrosoma de hígado y riñón de rata (LKM1):** tiñen brillantemente el citoplasma de los hepatocitos y el túbulo proximal renal, pero no tiñen las células parietales gástricas. Son los principales anticuerpos detectados en la HAI tipo 2, altamente específicos, y van dirigidos contra el citocromo P450IID6 (CYP2D6). En niños se considera positivo cualquier valor ($\geq 1:10$).
- **Anticuerpos anticitosol hepático tipo 1 (LC1):** pueden acompañar en algunos casos a los anticuerpos anti-LKM1 en la HAI tipo 2, e incluso pueden ser detectados como marcador aislado hasta en un 15% de los pacientes. Están dirigidos

contra una enzima específica hepática (la formimino-transferasa ciclodeaminasa). Se ha sugerido que su presencia se asocia con la aparición de otras enfermedades autoinmunes, mayor inflamación hepática y rápida progresión a cirrosis, aunque no está claro si sus títulos se correlacionan con el nivel de actividad de la enfermedad.

- **Anticuerpos anti-DNA:** a pesar de no observarse de manera habitual en esta patología, ocasionalmente pueden detectarse en pacientes con ANA positivos. Los anticuerpos frente al ADN de doble cadena (anti-dsDNA) suelen asociarse con el haplotipo HLA DR4, pudiendo identificar a pacientes con peor respuesta a tratamiento esteroideo. Los anticuerpos frente a ADN de cadena simple (anti-ssDNA) se detectan con mayor frecuencia, aunque no ayudan a diferenciar fenotipos clínicos.
- **Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo atípicos (p-ANCA):** estos anticuerpos presentan un patrón perinuclear atípico, periférico (denominándose también p-ANNA), por IFI y parecen estar dirigidos frente a una proteína de superficie de 50 kd. Se observan en pacientes con HAI tipo 1. Los anticuerpos p-ANNA son negativos, prácticamente siempre, en la HAI tipo 2. Estos anticuerpos también se detectan en pacientes con colangitis esclerosante primaria y en la enfermedad inflamatoria intestinal, por lo que debe realizarse el diagnóstico diferencial con ellas.
- **Anticuerpos frente al receptor de la asialoglicoproteína (ASGPR):** se encuentran hasta en un tercio de los niños con HAI y pueden coexistir con ANA, SMA y anti-LKM1. Están dirigidos contra una glicoproteína transmembrana de la superficie del hepatocito y probablemente tengan importancia pronóstica. Su presencia se correlaciona con la actividad histológica y su desaparición con la respuesta al tratamiento. Su persistencia se ha asociado con probable recaída tras retirar los corticoides.

3) Histología

La HAI es un trastorno hepático necroinflamatorio crónico, siendo el estudio histológico necesario para establecer el diagnóstico, determinar el estadio

y la actividad. La biopsia hepática es importante, también, para comprobar la remisión y la ausencia de actividad antes de suspender el tratamiento inmunosupresor. Se caracteriza histológicamente por los siguientes hallazgos que no son específicos:

- Infiltrado inflamatorio de células mononucleares y plasmáticas, que sobrepasa la limitante entre el espacio porta y el lobulillo hepático con erosión de la misma y destrucción de los hepatocitos lobulillares periféricos (**hepatitis de la interfase**).
- En algunas ocasiones, el infiltrado inflamatorio puede aparecer de manera predominante en los sinusoides hepáticos (**hepatitis acinar**).
- Regeneración hepática con formación “rosetas”.
- Un 25% de los pacientes presentan cambios en los ductos biliares.
- Excepto en las formas más leves, la fibrosis está presente en todos los pacientes con HAI. En las formas avanzadas, se forman puentes de tractos fibrosos entre los espacios porta y las regiones centrolobulillares que evolucionan a cirrosis.

En la tabla I se muestran los criterios diagnósticos y en la tabla II el score o sistema de puntuación, propuestos por el IAIGH para facilitar el diagnóstico de HAI. Una puntuación mayor de 15 antes del tratamiento y de 17 después de éste establece el diagnóstico definitivo de HAI; probable HAI con puntuación de 10 a 15 y menor de 10 excluye este diagnóstico. La sensibilidad del score para el diagnóstico de HAI es del 97-100% y su especificidad varía entre el 45 y el 92%. Este sistema de puntuación fue revisado en 1999. La principal utilidad del score radica en el diagnóstico de síndromes atípicos y su mayor debilidad en la exclusión de síndromes colestásicos con hallazgos autoinmunes. Ambos están aceptados en pediatría, aunque en ésta los criterios diagnósticos difieren del adulto, los valores de anticuerpos suelen ser menores y títulos de 1:20 en combinación otro criterio son suficientes para su diagnóstico. Recientemente se han publicado unos criterios simplificados para el diagnóstico de HAI en adultos, muy útiles en la práctica clínica diaria. En él se valoran menos ítems (título de anticuerpos, IgG, histología y exclusión de hepatitis viral) que en el score inicial, habiéndose comprobado su eficacia en el estudio de validación. Para un

TABLA I. Criterios diagnósticos de la hepatitis autoinmune (HAI).

Parámetros	HAI definitiva	HAI probable
Autoanticuerpos	ANA, SMA y/o LKM1 > 1:20 Otros anticuerpos positivos:	ANA, SMA, LKM1 negativos p-ANCA, ASGP-r, SLA/LP, LCI
Histología	Hepatitis de la interfase con actividad moderada o grave, sin lesión biliar, granulomas o cambios sugestivos de otra patología.	
Bioquímica	Elevación de transaminasas, con FA poco elevada. Niveles normales de cobre, ceruloplasmina y α -1-AT.	Alteración en niveles de cobre y ceruloplasmina, pero habiéndose excluido la enfermedad de Wilson.
Inmunoglobulinas	Gammaglobulinemia o niveles de IgG > 1,5 x N	Cualquier elevación de gammaglobulinas por encima de la normalidad.
Virus	Marcadores de hepatitis A, B y C: negativos.	
Consumo de alcohol	< 25 g/día	< 50 g/día
Otros factores	No exposición a fármacos hepatotóxicos	

Basado en las recomendaciones del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (J Hepatol 1999; 31: 92938).

punto de corte de 6 (probable HAI) la sensibilidad fue del 88% y la especificidad del 97% y para una puntuación de 7 (HAI definitiva) los valores fueron de 81 y 99% para sensibilidad y especificidad respectivamente. En la tabla III se recogen los datos clínicos, de laboratorio e histológicos de las HAI tipo 1 y tipo 2.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Incluye todos aquellos procesos asociados con un cuadro de necroinflamación crónica hepática (a menudo acompañado de fibrosis o cirrosis).

La colangitis esclerosante autoinmune comparte el cuadro clínico y el mismo perfil serológico que la HAI, pero en la colangiografía se demuestran lesiones biliares típicas. La cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria, pueden llegar a ser indistinguibles de la HAI, aunque la presencia de lesiones biliares, granulomas, fibrosis periductular, ductopenia, en la biopsia o el hallazgo aislado de AMA sin presencia de otros anticuerpos, pueden permitir la distinción entre ambas entidades.

Las hepatitis virales crónicas y las hepatitis de origen farmacológico, pueden presentar muchos de

los hallazgos tanto bioquímicos como histológicos que se observan en la HAI, constituyendo un auténtico dilema diagnóstico. Hasta el 50% de los niños con hepatitis crónica B o C son positivos para ANA y/o SMA a título bajo. Debe realizarse siempre detección de ARN-VHC ya que los anticuerpos anti-VHC aparecen tardíamente tras la infección, por otro lado, puede haber falsos positivos utilizando sólo la detección de anticuerpos. Además, hasta el 5-7% de los pacientes con hepatitis C pueden presentar títulos elevados de a-LKM1. Formas de debut de otras hepatitis virales (por virus de hepatitis A, E y D, CMV, EBV y herpes virus) pueden confundirse también con formas sintomáticas de HAI.

En la enfermedad de Wilson pueden detectarse ANA, y a veces SMA, asociados a hipergammaglobulinemia y un cuadro histológico de hepatitis periportal que pueden confundir el diagnóstico; la presencia de esteatosis y la cuantificación del cobre sérico permiten un diagnóstico correcto. La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) puede suponer otro reto en el diagnóstico diferencial con HAI, sobre todo en aquellos casos que cursan con ANA positivos, pues-

TABLA II. Sistema de puntuación para el diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI).

Sexo femenino	+ 3	Títulos de ANA, AML, aLKM1	
Cociente fosfatasa alcalina / AST (o ALT)		> 1:20	+ 3
> 3	- 2	1:20	+ 2
1,5-3	0	< 1:20	0
< 1,5	+ 2	Hallazgos histológicos	
Valor de IgG (x VN)		Necrosis erosiva	+ 3
> 2	+ 3	Infiltrado linfoplasmocitario	+ 1
1,5-2	+ 2	Rosetas	+ 1
1-1,5	+ 1	Nada de lo anterior	- 5
< 1	0	Lesiones biliares	- 3
Otros autoanticuerpos: SLA/LP, LC1, ASGPR, pANCA, AAA	+ 2	Otros cambios que sugieran distinta patología	- 3
Marcadores de infección viral		HLA DR3 o DR4	+ 1
Positivos	- 3	Respuesta al tratamiento	
Negativos	+ 3	Completa	+ 2
Medicación hepatotóxica		Recaída	+ 3
Sí	- 4	Ingesta de alcohol	
No	+ 1	< 25 g/día	+ 2
Otras enfermedades autoinmunes en el paciente o familiares	+ 2	> 60 g/día	- 2

Diagnóstico probable de HAI: puntuación $\geq 10-15$. Diagnóstico definitivo de HAI: puntuación ≥ 15 antes del tratamiento y ≥ 17 después del tratamiento. Basado en las recomendaciones del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (J Hepatol 1999; 31: 92938).

to que hasta el 30-40% de niños con EHNA pueden presentar autoanticuerpos de modo inespecífico. El lupus eritematoso sistémico (LES), es otra entidad a descartar, debido a las múltiples similitudes tanto serológicas como histológicas con la HAI. En este sentido, los autoanticuerpos pueden ayudar ya que, si bien los ANA pueden observarse en ambos procesos, SMA y AMA son raros en el LES. Otras entidades a tener en cuenta son: el déficit de α -1-antitripsina, enfermedad injerto contra huésped (pacientes trasplantados), colangiopatía referida a VIH y hepatitis granulomatosa.

TRATAMIENTO

A pesar de su gran heterogeneidad y el desconocimiento sobre su patogénesis, la HAI es un proceso que responde, clínicamente e histológicamente, al tra-

tamiento con corticoides. Un adecuado manejo puede mejorar la calidad de vida, prolongar la supervivencia (> 80% a los 20 años desde el inicio del tratamiento) y demorar la necesidad de trasplante hepático. El objetivo del tratamiento es inducir y mantener la remisión. Un 20% de los pacientes no logran la remisión, entre el 15-20% no la mantendrán y un 85% recaerán al suspender el tratamiento.

La HAI tiende a presentar una evolución más grave cuando el diagnóstico se hace en la infancia, presentando cirrosis más del 50% de los casos al diagnóstico. Las recomendaciones actuales indican que en la edad pediátrica debe iniciarse el tratamiento inmediatamente tras el diagnóstico. La pauta inicial consiste en la administración de prednisona a dosis de 2 mg/kg/día (máximo 60 mg/día). A los 15 días, si hay buena respuesta, se asocia aza-

TABLA III. Hallazgos clínicos, de laboratorio e histológicos de la hepatitis autoinmune tipo 1, hepatitis autoinmune tipo 2 y colangitis esclerosante autoinmune (CEA).

	HAI tipo 1	HAI tipo 2	CEA
Edad (mediana) (años)	11	7	12
Sexo femenino (%)	75	75	55
Modo de presentación (%)			
- Hepatitis aguda	47	40	37
- Fallo hepático agudo	3	25	0
- Comienzo insidioso	38	25	37
- Complicación hepatopatía crónica	12	10	26
Enfermedad autoinmune asociada (%)	22	20	48
Enfermedad Inflamatoria intestinal (%)	20	12	44
Colangiograma anormal (%)	0	0	100
ANA/SMA (%)	100	25	96
Anti-LKM1 (%)	0	100	4
p-ANCA (%)	45	11	74
Anti-SLA (%)	58	58	41
IgG elevada	84	75	89
Déficit de IgA (%)	9	45	5
Mayor frecuencia de HLA	DRB1*0301	DRB1*0701	DRB1*1301
Hepatitis de la interfase (%)	66	72	35
Lesiones biliares (%)	28	6	31
Cirrosis (%)	69	38	15
Remisión con tratamiento inmunosupresor (%)	97	87	89

Tomado de: G Mieli-Vergani, D Vergani. Autoimmune paediatric liver disease. World J Gastroenterol 2008; 14:3360-67.

tioprina a dosis de 1-2 mg/kg/día y se inicia pauta descendente de prednisona hasta llegar a 0,1-0,2 mg/kg/día en 6-8 semanas. Posteriormente, si la función hepática es normal, se mantiene administración de prednisona a días alternos sin modificar la dosis de azatioprina. Generalmente, el tratamiento se mantiene de manera indefinida aunque se plantea la posibilidad de retirarlo en caso de mantener función hepática normal durante 2 años consecutivos y biopsia hepática sin signos de inflamación. Como ya se ha señalado es importante realizar biopsia hepática antes de suspender el tratamiento inmunosupresor.

El objetivo terapéutico es mantener niveles normales de transaminasas con la menor dosis posible de medicación. La mayoría de los pacientes norma-

lizan las transaminasas en los primeros 6-9 meses de tratamiento. La resolución de al menos un parámetro de laboratorio, mejoría de la cifra de bilirrubina y/o ausencia de empeoramiento en cualquier test, indican que el tratamiento será efectivo pronto. Se considera **remisión completa** la mejoría marcada de síntomas, con normalización de la función hepática y gammaglobulinas, en el primer año de tratamiento y mantenida durante al menos 6 meses o actividad mínima en biopsia hepática en caso de haberla realizado dentro de ese periodo. Hasta el 40% de los pacientes presentan algún episodio de recaída al intentar la reducción del tratamiento, presentando una cuarta parte de este grupo mayor tendencia a progresar hacia cirrosis. En estos casos, debe reiniciarse la pauta terapéutica. Hay que tener en cuen-

ta que el pronóstico de los niños tratados es bastante favorable (75-100% de remisión completa de actividad) y que el fracaso del tratamiento se produce en menos del 9% de los casos, presentando los pacientes empeoramiento clínico y analítico a pesar del mismo. Son factores de mal pronóstico: menor edad al diagnóstico, tiempo de protrombina alargado, cifras altas de bilirrubina, anticuerpos LKMI positivos, índice alto de actividad histológica y fenotipos HLA-B8 y HLA-DR3.

Deben realizarse controles de hemograma, función hepática y amilasa cada 4 semanas hasta la remisión, realizándose luego de manera trimestral. Conviene realizar también controles oftalmológicos (con medición de presión intraocular y descartar la aparición de cataratas). Es recomendable la determinación de actividad de la tiopurinametiltransferasa (TPMT) antes del inicio de tratamiento con azatioprina ya que hasta el 0,3% de la población presenta baja actividad y es intolerante al tratamiento, mientras que un 11% presenta actividad intermedia. Sin embargo, puede producirse toxicidad por azatioprina independientemente del nivel de actividad de la TPMT mientras que pacientes intolerantes a azatioprina pueden ser sensibles a 6-mercaptopurina.

En niños con citopenias graves y/o intolerancia a la azatioprina, se ha realizado tratamiento en monoterapia con prednisona, con similar eficacia que los regímenes combinados. Hay estudios europeos que han utilizado budesonida con buenos resultados, aunque aún no hay evidencia suficiente para recomendar su uso de manera generalizada. La ciclosporina se ha utilizado con éxito como inductor de remisión en monoterapia, asociado a prednisona y azatioprina como terapia de rescate, y en casos de debut en forma de fallo hepático agudo. En pacientes con refractariedad al tratamiento convencional también se ha ensayado el uso de micofenolato mofetil con resultados esperanzadores.

En aquellos niños que presenten fracaso del tratamiento, debe considerarse el trasplante hepático. Los pacientes con fallo hepático al debut presentan refractariedad al tratamiento en el 50-75% de los casos, precisando trasplante. La recurrencia del HAI posttrasplante se produce en el 40-80% de los pacientes pediátricos.

COLANGITIS ESCLEROSANTE AUTOINMUNE

La colangitis esclerosante autoinmune (CEA) es una entidad que participa de las características de la HAI y de la colangitis esclerosante primaria (CEP). No se han definido unos criterios diagnósticos precisos. Su prevalencia es similar a la HAI y comparte con ella el cuadro clínico y el perfil serológico, IgG elevada y ANA y/o SMA positivos. En un estudio prospectivo se comprobó que el 49% de los niños diagnosticados de HAI a los que se realizó una colangiografía tenían lesiones biliares características de CEP. Los datos de laboratorio no discriminan entre HAI y CEA, coexistiendo un perfil "hepático" con un patrón colestático. Los anticuerpos p-ANCA son positivos en el 75% de los niños y se ha descrito una asociación de susceptibilidad con el alelo HLA DRB1*1301. En el 25% de niños con CEA, la biopsia hepática no demuestra lesiones en los conductos biliares, por lo que el diagnóstico sólo puede realizarse por técnicas de imagen, colangiografía o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Se asocia con frecuencia a enfermedad inflamatoria intestinal. En la tabla III se comparan los datos clínicos, de laboratorio e histológicos de ambos tipos de HAI y de la CEA.

El tratamiento inmunosupresor es el mismo que el de la HAI, prednisona y azatioprina, asociándose ácido ursodeoxicólico (AUDC) a la dosis de 20-30 mg/día. No se dispone de suficiente información sobre si el AUDC es capaz de detener su progresión. De modo general se recomienda la realización de una colangiografía a todo paciente diagnosticado de HAI para excluir o confirmar la CEA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
2. Balistreri WF, Chang MH, Ciocca M, Schwartz K, Porta G, Vegnente A, et al. Acute and chronic hepatitis: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35(Suppl. 2): S62-73.
3. Camarena MC. Hepatitis autoinmune. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, editor. Tratamiento en Gastroenterolo-

- gía, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2008. p. 325-37.
4. Czaja AJ, Freese DK; American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36: 479-97.
 5. Ebbeson RL, Schreiber RA. Diagnosing autoimmune hepatitis in children: Is the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system useful? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 935-40.
 6. Frenzel C, Herkel J, Lüth S, Galle PR, Schramm C, Lohse AW, et al. Evaluation of Factiv ELISA for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2731-6.
 7. Gregorio GV, McFarlane B, Bracken P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Organ and noorgan specific autoantibodies titres and IgG levels as markers of disease activity: a longitudinal study in childhood autoimmune liver disease. *Autoimmunity* 2002; 35: 51-59.
 8. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-76.
 9. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54-56.
 10. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 335-46.

DEFINICIÓN

La hipertensión portal es un síndrome clínico común, definido hemodinámicamente como un aumento patológico de gradiente de presión portal (la diferencia de presión entre la vena porta y la vena cava inferior) y por la formación de colaterales portosistémicas que derivan parte del flujo portal a la circulación sistémica. Los valores normales del gradiente de presión portal son de 1-5 mmHg. Los valores de gradiente entre 5-9 mmHg corresponden a hipertensión portal preclínica. La hipertensión portal es clínicamente significativa cuando aparecen las manifestaciones clínicas de la enfermedad o cuando el gradiente de presión portal excede 10 mmHg (en el caso de la cirrosis, determinado por su equivalente, el gradiente de presión venosa hepática: GPVH).

FISIOPATOLOGÍA

El sistema portal comienza y termina en capilares. Se origina en el mesenterio, intestino y bazo. El retorno venoso del bazo se realiza por la vena esplénica, en la que desembocan las venas gástricas cortas, y posteriormente se unen la venas mesentérica inferior, superior y coronaria formando la vena porta. En el hilio hepático la vena porta se divide en dos troncos mayores y luego en otros que terminan en pequeñas ramas que penetran en la placa limitante del tracto portal y por último en los sinusoides hepáticos. El retorno venoso de éstos se produce formando las venas hepáticas, que confluyen en tres venas suprahepáticas que desembocan en la cava inferior y posteriormente en la aurícula derecha.

El sistema portal es de baja presión, proporciona el 75% del flujo sanguíneo hepático y aporta al hígado oxígeno, hormonas y nutrientes.

La anomalía inicial es un aumento de resistencia al flujo entre el lecho esplácnico y la aurícula dere-

cha por compromiso de la luz vascular. Los cambios vasculares anatómicos pueden ser: prehepáticos, intrahepáticos y posthepáticos. El efecto patológico mayor es el desarrollo de colaterales que llevan sangre del sistema venoso portal a la circulación sistémica: a la cava superior por hemiácigos a través de varices gastroesofágicas y por venas intercostales y diafragmáticas, y a la cava inferior a través de la vena renal izquierda y del plexo hemorroidal inferior.

Sólo las colaterales submucosas en esófago, estómago y en otras partes del intestino en niños con cirugía previa (estomas, anastomosis intestinales en niños intervenidos de atresia biliar) se asocian a sangrado digestivo.

La gastropatía hipertensiva se produce por dilatación de vénulas submucosas y capilares y por congestión en la mucosa del estómago. Se desarrolla sobre todo en pacientes sometidos a obliteración de varices.

De forma secundaria a la aparición de shunts portosistémicos, en la enfermedad hepática avanzada se produce aumento del retorno venoso y disminución de la poscarga con aumento del gasto cardiaco. En la cirrosis el aumento de la resistencia vascular al flujo sanguíneo portal en la microcirculación hepática es el factor inicial que conduce al desarrollo de hipertensión portal. Sin embargo, hay también un componente dinámico resultado de la contracción activa de miofibroblastos portoseptales secundaria a un desequilibrio entre estímulos vasoconstrictores aumentados: endotelina, angiotensina II, noradrenalina, leucotrienos, tromboxano A2 y una biodisponibilidad reducida del vasodilatador óxido nítrico.

La vasodilatación arteriolar esplácnica produce aumento de la retención de sodio y expansión del volumen vascular. Así, se produce un estado hiperdinámico caracterizado por taquicardia y disminución de resistencias vasculares sistémicas que producen au-

mento del flujo portal y perpetúan la hipertensión portal. Cuando la producción local de linfa en la circulación esplácnica supera la capacidad de drenaje, aparece la ascitis. Los barorreceptores arteriales detectan de forma continuada la hipovolemia arterial y estimulan persistentemente el sistema nervioso simpático, el sistema reninaaldosterona y, en estadios más avanzados, la hormona antidiurética. Estos sistemas promueven la retención continuada de agua y sodio lo que perpetúa la formación de ascitis y condicionan vasoconstricción renal con el posible desarrollo de síndrome hepatorenal con insuficiencia renal funcional.

ETIOLOGÍA Y CLÍNICA

Es difícil conocer la historia natural de la hipertensión portal en el niño debido a sus múltiples etiologías y al empleo de tratamientos no controlados, por lo que no permite la extrapolación de estudios en adultos. En cualquier caso, el pronóstico de su complicación fundamental, la hemorragia digestiva, está ligada a la gravedad de la hepatopatía causal (Tabla I).

Obstrucción venosa portal

Es la causa de hipertensión portal en un tercio de los niños. De ellos, a su vez una tercera parte tienen antecedentes de canalización umbilical u onfalitis. En otras ocasiones hay antecedentes de cirugía, infección abdominal o deshidratación. Un 20% de niños asocian anomalías congénitas cardíacas y urinarias. A diferencia de los adultos, es raro en niños que la trombosis portal se deba a un estado de hipercoagulabilidad, en menos del 10% de las ocasiones se detecta una actividad disminuida de proteínas C, S, presencia de anticoagulante lúpico, o mutaciones en el gen de la protrombina y factor V Leyden. La histología y función hepáticas suelen ser normales, aunque es frecuente un ligero alargamiento del tiempo de protrombina debido a hipoperfusión portal. En la ecografía se aprecia imagen de cavernoma portal, constituida por vasos venosos neoformados que se dirigen al hígado para intentar suplir el flujo portal.

Dos tercios de los niños presentan hematemesis o melena como síntoma inicial y generalmente producido por rotura de varices esofágicas. La hemorragia gastrointestinal también se puede asociar a sangrado por gastropatía hipertensiva, varices gástri-

TABLA I. Etiología de la hipertensión portal en niños.

Cirrosis (50%)

1. Colestasis, 70%: atresia biliar
 - Síndrome de Alagille
 - Colestasis intrahepática familiar progresiva
 - Colangitis esclerosante
2. Postnecrótica, 15%: autoinmune
 - Hepatitis B y C
3. Metabólica, 10%: déficit de alfa-1-antitripsina
 - Tirosinemia tipo 1
 - Fibrosis quística
 - Wilson
4. Idiopáticas, 5%

Hígado no cirrótico

1. Extrahepática: obstrucción venosa portal, 36%; congénitas, 25%, 30%, cateterización umbilical, onfalitis
 - Déficit de proteína C, S, ATT3
 - Idiopática
 - Postrasplante
2. Intrahepática
 - Presinusoidal: fibrosis hepática congénita, 7%
 - Esquistosomiasis
 - Granulomas
 - Hemangiomas
 - Parasinusoidal: hígado graso
 - Hiperplasia nodular focal
 - Hiperplasia nodular regenerativa
 - Postsinusoidal: enfermedad venoclusiva
 - Trombosis de vena hepática
 - Metástasis
3. Suprahepática, 6%
 - Sínd. de Budd-Chiari: agenesia, membrana, trombosis

Fístula arteriovenosa hepática

- Congénita
- Adquirida

cas, duodenales, periostomales o rectales. Los episodios de sangrado se suelen relacionar con situaciones en que aumenta la presión portal: ejercicio intenso, infecciones del tracto respiratorio acompañadas de fiebre, con taquicardia y aumento del gasto cardíaco,

aumento de la presión abdominal por tos y uso de fármacos irritantes de mucosa.

En nuestra experiencia el 80% de los niños sangran antes de los 8 años de edad y de ellos la mitad vuelve a sangrar en los dos años siguientes. En general, los episodios son menos severos pasada la pubertad y algunos pacientes desarrollan *shunts* espontáneos a la vena renal izquierda.

El 90% de estos pacientes presenta esplenomegalia, y es el segundo motivo de consulta tras la hemorragia digestiva. Sólo el 5% de estos niños presenta ascitis tras un episodio importante de sangrado.

Cirrosis

En este grupo de pacientes la gravedad del sangrado está condicionada por la presencia de insuficiencia hepática que, a su vez, puede ser agravada por la hipoperfusión hepática que el sangrado conlleva. Es frecuente la aparición de complicaciones tales como ascitis, infección y encefalopatía después de un episodio de sangrado que condicionen mortalidad del paciente.

Al evaluar los pacientes con cirrosis según el sistema de gradación de riesgo de fallecimiento por hepatopatía crónica "PELD" (fórmula basada en la edad, score z de peso/talla, bilirrubina, INR y albúmina) la posibilidad de sangrar en el año siguiente es del 53% en aquellos con PELD > 13. Y presentan ascitis el 88% de niños con PELD > 13. En niños con hepatopatía avanzada, PELD > 23 el manejo de la ascitis se complica con desarrollo de síndrome hepatorenal.

La causa más frecuente de hipertensión portal en este grupo de pacientes es la atresia biliar. El desarrollo de hipertensión portal está condicionado por la eficacia de la intervención de Kasai realizada en el periodo neonatal. De los niños que no restablecen el flujo biliar, más de la mitad sangran y desarrollan ascitis antes de los 2 años.

Un pequeño porcentaje de niños desarrollan hipoxia por presencia de *shunts* arteriovenosos pulmonares, síndrome hepatopulmonar, e hipertensión pulmonar. En su patogenia parece implicada la falta de aclaramiento hepático de factores humorales.

DIAGNÓSTICO

Es importante diferenciar entre una etiología cirrótica o no cirrótica de la hipertensión portal por sus implicaciones terapéuticas.

Anamnesis y exploración física

Hay que investigar historia de enfermedad hepática previa (atresia biliar sin restablecimiento de flujo...) o de pruebas de función hepática alteradas; signos de enfermedad hepática crónica (hepatomegalia, spiders); presencia de malformaciones asociadas (cardíacas, esqueléticas, renales), y antecedentes de canalización umbilical u onfalitis.

Laboratorio

Se debe practicar hemograma para valorar los signos de hipersplenismo y test de función hepática para evaluación de hepatopatía. Se realizará estudio de hipercoagulabilidad en casos de trombosis portal.

Pruebas de imagen

- *Ecografía*. Se valora la ecogenicidad y el tamaño hepático que estarán alterados en los pacientes con cirrosis, la presencia de esplenomegalia y ascitis. Se debe identificar el eje esplenoportal y la posible existencia de trombos a su nivel, así como imagen de cavernoma. La ecografía Doppler da información sobre la dirección y velocidad del flujo portal, presencia de circulación colateral y posibles *shunts* espontáneos a territorio renal. En la atresia biliar de mala evolución es característica la disminución progresiva del calibre portal. Se debe acompañar siempre de ecografía renal para investigación de anomalías, como en el caso de la fibrosis hepática congénita. Se debe comprobar el flujo en suprahepáticas y cava: estenosis, membranas.
- *AngioTAC* resultan útiles en la valoración de la anatomía vascular.
- *La angiografía en niños* se suele reservar para valoración de cirugía derivativa:
 - Indirecta: arteriografía. Se obtienen imágenes del sistema portal mediante sustractor de imágenes a partir de inyección en arteria esplénica y mesentérica superior.
 - Cavografía: para diagnóstico de membranas portales.
 - Gradiente de presión venoso hepático. Mide la diferencia de presión libre y enclavada en la vena hepática; es útil para el diagnóstico de hipertensión portal intrahepática y para valo-

rar la eficacia del tratamiento médico y quirúrgico. No se usa de forma rutinaria en niños.

Una vez realizado el diagnóstico de hipertensión portal, se debe realizar endoscopia para diagnóstico de varices y gastropatía hipertensiva y valoración de riesgo de sangrado: tamaño de variz, “manchas rojas”, tensión en la pared, ulceraciones.

En ausencia de enfermedad hepática previa conocida, se suele requerir biopsia hepática para confirmación diagnóstica.

TRATAMIENTO

Tratamiento de emergencia del sangrado digestivo

En el hospital más cercano se asegurará un acceso venoso para estabilización hemodinámica del paciente con transfusión de cristaloides y luego concentrados de hematíes sin pasar de hemoglobina de 9 g/dl para evitar hipervolemia y perpetuación del sangrado. Se asegurará la hemostasia en caso de afectación hepática con administración de plasma y concentrados de factores de coagulación, vitamina K y plaquetas si existe hiperesplenismo severo. Se debe administrar ranitidina i.v. y antibióticos i.v. para prevenir bacteriemia de origen intestinal. Son indicadores de la pérdida sanguínea: la taquicardia (puede estar enmascarada por tratamiento betabloqueante previo), la hipotensión y la disminución de esplenomegalia previa.

Si la etiología de la hipertensión portal es por cirrosis, se iniciará administración de lactulosa para prevenir la aparición de encefalopatía.

Se iniciará tratamiento farmacológico vasoconstrictor esplácnico: somatostatina bolo inicial de 3,5 µg/kg seguido de 3,5 µg/kg/h durante 72 horas o terlipresina (precursor de vasopresina), 20 µg/kg en bolo cada 4-6 horas o infusión de 0,05 µg/kg/h durante 24-48 horas, aunque la experiencia con este último fármaco es todavía escasa en niños. El tratamiento con estos fármacos puede producir alteraciones de la glucemia y elevación de la tensión arterial.

Una vez estabilizado el paciente hemodinámicamente, se debe trasladar a un centro de referencia. Se realizará endoscopia en pacientes estables para identificación del punto sangrante y posterior escleroterapia o ligadura con banda de varices según la experiencia del centro. La tasa de respuesta a este tra-

tamiento es del 97%. La ligadura en menores de 3 años puede producir isquemia, necrosis y perforación de la pared esofágica.

En el 3-15% de los pacientes el sangrado es severo y persiste más de 8-12 horas. En estos casos se debe insertar una sonda nasogástrica para vigilancia y aspiración, para prevenir encefalopatía, y excepcionalmente se precisa la inserción de un balón de SengtakenBlakemore para realizar compresión gástrica y esofágica. No se debe usar más de 24-48 horas por riesgo de ulceración esofágica. Es frecuente el resangrado al retirarlo. En niños debe insertarse con anestesia general.

En un mínimo porcentaje de niños, sobre todo en el caso de varices gástricas, persiste el sangrado con estas medidas y es preciso realizar un *shunt* portosistémico urgente. En niños que esperan trasplante es preferible la inserción de un TIPS (*shunt* portosistémico intrahepático con *stent*), aunque su uso suele limitarse a mayores de 2 años. La inserción de un TIPS se debe plantear como tratamiento puente, ya que el 60% se ocluyen en 6-12 meses y aumenta dos veces la incidencia de encefalopatía en pacientes con cirrosis.

Excepcionalmente se precisa un *shunt* quirúrgico urgente que es curativo en casos de hipertensión portal prehepática.

Ascitis

Su desarrollo indica enfermedad hepática avanzada como causa de la hipertensión portal. Su pronóstico va ligado al de la enfermedad hepática y su resolución definitiva se logra con la realización de trasplante. Los pacientes que precisan inserción de TIPS por sangrado muestran mejor control de su ascitis. Se asegurará aporte proteico y se limitará la ingesta de Na a 1-2 mEq/kg/día. Está indicada la espironolactona, 2-6 mg/kg/día, y en descompensaciones agudas, infusión de 1-2 g/kg de albúmina más furosemida, 1-2 mg/kg. En casos severos asociados a hiponatremia es útil el empleo de terlipresina, 20 µg/kg cada 4-6 h. En niños que ya han desarrollado síndrome hepatorenal con oligo/anuria son precisas medidas de soporte: hemodiálisis/hemofiltración.

Sólo en casos de ascitis refractaria sintomática (dificultad respiratoria) podría estar justificada la paracentesis con infusión de albúmina, aunque es habitual la recaída rápida.

Profilaxis del primer episodio de sangrado

Una vez diagnosticada la hipertensión portal, se debe realizar endoscopia anual para vigilar las varices. Se aplicarán medidas generales para impedir el aumento de la presión portal (evitar ejercicio intenso, tratamiento sintomático de la tos, estreñimiento) y factores lesivos de mucosa (antiinflamatorios no esteroideos). Los pacientes deben recibir tratamiento con ranitidina para prevenir la aparición de gastritis.

1. **Farmacológico.** Cuando existe alto riesgo de sangrado se debe iniciar tratamiento betabloqueante, que disminuye el gasto cardiaco y produce vasoconstricción esplácnica reduciendo el flujo portal y secundariamente la presión en las varices. Se utiliza propanolol (1-1,5 mg/kg/día en tres dosis) o atenolol (1 mg/kg/día en dos dosis). Solos o en combinación con un vasodilatador, como el 5-mononitrato de isosorbide, que parece aumentar el efecto en la reducción de la presión portal. Hay que ajustar la dosis para lograr una reducción del 25% de la frecuencia cardiaca en reposo. Se logra disminuir el gradiente venoso transhepático por debajo de 12 mm Hg o al menos el 20% de su valor basal, y por tanto prevenir el sangrado, en un 45% de los pacientes. Está contraindicado en caso de bloqueo cardiaco y enfermedad pulmonar obstructiva. La mayoría de centros europeos sólo emplean profilaxis farmacológica en casos seleccionados y se prefiere una actitud expectante.
2. **Endoscópico.** No existe experiencia en niños de profilaxis del primer episodio de sangrado con escleroterapia. Se debe reservar el tratamiento con ligadura en banda de varices para aquellos pacientes en que está contraindicado el tratamiento con betabloqueantes y presentan varices con alto riesgo de sangrado.

Profilaxis de recidiva de sangrado

1. **Farmacológico.** Betabloqueante. Es eficaz para prevenir el resangrado en el 30% de pacientes, y son aquellos en los que se logra disminuir el gradiente venoso transhepático. Faltan estudios randomizados en niños. Su empleo no es muy bien tolerado y puede dificultar el manejo del niño con recidiva hemorrágica.

2. **Endoscópico.** Esclerosis o ligadura de varices en sesiones cada 4 semanas hasta su erradicación; se debe realizar control endoscópico a los 6 meses y luego anual. Hay que realizar antibioterapia profiláctica de amplio espectro para evitar bacteriemia y es útil la asociación de sulcrafato (1 g/6 horas) para minimizar el riesgo de ulceraciones y estenosis.

A veces, tras erradicar las varices esofágicas, empeora la gastropatía hipertensiva.

TRATAMIENTO DE BASE Hipertensión portal prehepática

La mayoría de pacientes se controlan con escleroterapia. Un 30% desarrollan evolutivamente shunts espontáneos esplenorrenales y no vuelven a sangrar.

En caso de sangrado repetido, la realización de un *shunt* quirúrgico resuelve la hipertensión portal. El tipo de derivación depende de la experiencia del centro. En niños con hipertensión portal prehepática por trombosis portal se suele realizar *shunt* mesentéricocava con interposición de injerto yugular en H. Si la trombosis se extiende a la vena mesentérica se realiza *shunt* esplenorrenal no selectivo (central) o semiselectivo (distal). A pesar de que estos pacientes con hígado sano no suelen desarrollar insuficiencia ni encefalopatía hepática con el *shunt*, es frecuente apreciar en ellos una disminución progresiva del tamaño hepático y disminución moderada de la actividad de protrombina.

Recientemente se ha desarrollado una técnica quirúrgica, *shunt* de Rex, que pretende a la vez restaurar el flujo portal al hígado y resolver la hipertensión portal mediante derivación mesentérica a porta izquierda intrahepática con injerto yugular. Está indicado en hipertensión portal prehepática y trombosis portal en trasplante hepático. En grandes series pediátricas se realiza en el 16% de pacientes con hipertensión portal prehepática.

Síndrome de Budd-Chiari

La elección del tratamiento depende del momento del diagnóstico y de la etiología de la enfermedad. En pacientes con anomalías congénitas en el drenaje venoso sin cirrosis se puede intentar cirugía derivativa o colocación de stent en caso de estenosis. Si el paciente se diagnostica en estadio cirrótico, se debe indi-

car trasplante. Cuando existe enfermedad hematológica de base, el pronóstico depende del control de la enfermedad. En los estados de hipercoagulabilidad de origen genético, el trasplante cura el déficit.

Fibrosis hepática congénita

El pronóstico depende de la extensión de la enfermedad hepática y renal. Dado que el hígado de estos pacientes no es totalmente normal, la realización de un shunt quirúrgico produce en un 25% de ellos insuficiencia hepática con ictericia y encefalopatía. Por ello se debe realizar en estos pacientes tratamiento conservador, y cuando precisen trasplante renal, puede estar indicada la realización de trasplante combinado hepatorenal.

Cirrosis

La realización de shunt no mejora la supervivencia en pacientes con cirrosis y puede aumentar la dificultad para la realización de trasplante hepático produciendo consecuencias hemodinámicas en el injerto. En la atresia biliar, cuando no se restablece flujo biliar más de la mitad de los pacientes desarrollan ascitis y sangrado antes de los 2 años. Si presentan complicaciones graves de hipertensión portal con sangrado digestivo recurrente, se debe anticipar la indicación de trasplante hepático. Hasta la aparición de donante adecuado puede servir como puente de tratamiento de hipertensión portal la colocación de un TIPS.

PRONÓSTICO

La gravedad del sangrado por hipertensión portal está condicionada por la gravedad de la hepatopatía.

La hipertensión portal prehepática tiene baja mortalidad con tratamiento conservador; en caso de sangrado recurrente es eficaz la realización de un shunt quirúrgico.

Los pacientes con atresia biliar que no restablecen flujo suelen precisar trasplante hepático antes de los 2 años; hasta su realización se deben intentar manejar con escleroterapia y/o tratamiento betabloqueante aunque hay menos experiencia. Si un paciente restablece flujo, se debe intentar tratamiento médico.

Otras enfermedades que cursan con cirrosis en niños tienen en general mal pronóstico, y se debe indi-

car el trasplante como tratamiento de hipertensión portal con soporte betabloqueante y escleroterapia hasta su realización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stormon MO, Doney SF, Kamath KR, et al. The changing pattern of diagnosis of infantile cholestasis. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 47-50.
2. Abd ElHamid N, Taylor RM, Marinello D, Mufti GJ, Patel R, MieliVergani G, Davenport M, Dhawan A. Aetiology and Management of extrahepatic portal vein obstruction in children: King's College Hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 630-4.
3. Baccaro ME, Guevara M. Síndrome hepatorenal. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 548-54.
4. GarcíaPagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Sauerbruch T, Luca A. An early decision for PTFETIPS improves survival in high risk cirrhotic patients admitted with an acute variceal bleeding. A multicentric RCT. *J Hepatol* 2008; 48: S371.
5. Heyman MB, LaBerge JM. Role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of portal hypertension in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 240-249.
6. Iqbal Cw, Krowka MD, Pham TH, Freese DK, el Youssef M, Ishitani MB. Liver transplantation for pulmonary vascular complications of pediatric endstage liver disease. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 1813-20.
7. Mitsunaga T, Yoshida H, Kouchi K, Hishiki T, Saito T, Yamada S, Sato Y, Terui K, Nakata M, Takenouchi A, Ohnuma N. Pediatric gastroesophageal varices: treatment strategy and longterm results. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 1980-3.
8. Reyes J, Mazariegos GV, Bueno J, Cerda J, Towbin RB, Kocoshis S. The role of portosystemic shunting in children in the transplant era. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 117-122.
9. Shneider B, EmreS, Groszmann R, Karani J, Mc Kieran P, Saris S, Shashidhar H, Squires R, Superina R, de Ville de Goyet J, de Franchis R. Expert pediatric opinion on the report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and the therapy in portal hypertension. *Pediatr Transplantation* 2006; 10: 893-907.
10. Superina R, Bambini DA, Lokar J, Rigsby C, Whittington PF. Correction of Extrahepatic Portal Vein Thrombosis by the Mesenteric to Left Portal Vein Bypass. *Ann Surg*. 2006; 243: 515-521.

Indicaciones del trasplante hepático pediátrico

Paloma Jara Vega, Carmen Díaz Fernández

Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN NIÑOS

La hepatopatía severa en la infancia tiene múltiples causas, de repercusión distinta en la calidad de vida del paciente, complicaciones y supervivencia. Aproximadamente un tercio de los trasplantes se realizan en niños menores de 1 año y la mitad en menores de 2 años. Los buenos resultados de supervivencia postrasplante en niños, superiores a 90% en la última década, han modificado la actitud de tratamiento de la hepatopatía infantil. En las enfermedades crónicas, el riesgo de mortalidad por la hepatopatía no es el determinante de la decisión de trasplante sino la percepción de una calidad de vida afectada por la enfermedad no susceptible de otro tratamiento más eficaz, suficientemente evolucionada para compensar el riesgo de mortalidad precoz asociado al trasplante. El riesgo de mortalidad también debe ser estimado, con el objetivo de decidir el momento de trasplante con antelación de complicaciones graves o extremo deterioro del niño, y priorizar a los pacientes en la lista de espera para trasplante.

Las enfermedades más frecuentes en niños que reciben trasplante son cirrosis biliares (65%) causadas por atresia biliar, colestasis familiares, síndrome de Alagille, o deficiencia de alfa 1 antitripsina. En este tipo de enfermedades hay colestasis con repercusión nutricional y en el crecimiento, algunas asocian prurito refractario. Evolutivamente hay signos de hipertensión portal con hiperesplenismo, posteriormente aparece insuficiencia en la capacidad sintética hepática y complicaciones de la hepatopatía terminal (ascitis, hemorragia, encefalopatía). Las infecciones bacterianas intercurrentes empeoran los síntomas de colestasis y precipitan las complicaciones de la hepatopatía avanzada.

Las hepatopatías metabólicas constituyen el 10% de las indicaciones de trasplante infantil. Son enfermedades raras, generalmente sin cirrosis, como los defectos de ciclo de la urea, Crigler Najjar, hiperoxaluria primaria, MSUD (jarabe de Arce clásico), glucogenosis y acidemias orgánicas. En ellas existe un defecto metabólico hepático que repercute sobre el funcionamiento de otros órganos, como el sistema nervioso central o el riñón.

El 7% de los trasplantes son realizados como parte del tratamiento de tumores hepáticos no resecables, benignos (hemangiendoteloma) o malignos (hepatoblastoma, hepatocarcinoma). En la secuencia de su tratamiento médico/quirúrgico hay hallazgos específicos establecidos para decidir la realización de trasplante hepático.

El fallo hepático agudo (9% de los trasplantes) tiene una definición especial para pacientes pediátricos, que pueden no presentar encefalopatía. Además de agentes infecciosos (herpes, adenovirus, hepatitis viral) o tóxicos, es causado por metabopatías y otras enfermedades infrecuentes (Budd-Chiari, hemocromatosis neonatal). Algunas etiologías (galactosemia, intolerancia a fructosa, tirosinemia tipo I) son susceptibles de tratamiento médico eficaz.

INDICADORES DE TRASPLANTE EN LAS PRINCIPALES PATOLOGÍAS INFANTILES

Atresia biliar

La atresia biliar es la enfermedad hepática grave más frecuente en niños. Incide en 1 de cada 8.000 (Japón) a 1:18.000 (Europa) recién nacidos. Hay una inflamación obliterante de la vía biliar extrahepática acompañada de lesiones en el espacio porta (fibrosis, proliferación ductal). El disparador del proceso es des-

conocido. No es hereditaria. El signo clínico principal es la absoluta falta de bilis en heces (acolia).

Los niños se clasifican en formas perinatales (85-90%) o embrionarias (10-15%), en éstas existe un síndrome malformativo asociado, con poliesplenía (90%), malrotación intestinal (61%), porta preduodenal (61%), ausencia de cava retrohepática (39%), situs inverso (37%), y cardiopatías (45%).

Otra clasificación depende de la afectación de la vía biliar extrahepática: a) atresia de toda la vía, con o sin remanente vesicular (Tipo 3; 80%); b) permeabilidad de vesícula y colédoco con atresia proximal (Tipo 2; 14%); c) permeabilidad de conducto hepático común, con atresia distal (Tipo I; 6%).

La cirugía (portoenteroanastomosis, técnica de Kasai) antes de los 23 meses de edad permite que un 60% de pacientes puedan restablecer el paso de bilis a intestino, lo que atenúa la rápida progresión natural de la enfermedad. Incluso con éxito después de la cirugía, definido por lograr la desaparición de la ictericia, la inflamación y fibrosis progresiva conduce a una cirrosis biliar en la mayoría de niños. El 80% de todos los casos de atresia biliar precisan trasplante antes de la edad adulta.

El factor pronóstico favorable principal es la desaparición de la ictericia tras la cirugía. Tras la realización de portoenteroanastomosis la definición de respuesta se establece 3 meses después, aproximadamente a la edad de 5-6 meses del niño.

Los factores significativos que se relacionan con mejor supervivencia son 1) la cirugía antes de 45 días de edad, 2) la cirugía en centros que tratan más de 2-5 casos anuales, 3) las formas de atresia no asociadas a malformaciones, comparada con las formas embrionarias, y 4) las formas (minoritarias) de atresia I y 2, comparadas con las formas de atresia de toda la vía³.

La manera de mejorar el pronóstico de la atresia biliar es implementar métodos que permitan el diagnóstico precoz, a través del reconocimiento médico de todos los niños ictericos a la edad de 2-3 semanas, y la concentración de la atención especializada y cirugía en un número reducido de centros. En todos los países solamente el 40-60% de los pacientes reciben Kasai antes de la edad de 60 días. La proporción de los niños que quedan anictéricos tras la cirugía en un centro experimentado es de 50%.

El tratamiento médico aplicable es de soporte, con especial cuidado de las necesidades nutricionales, y vigilancia y tratamiento de colangitis. Las colangitis afectan al 51% de los niños, especialmente en niños con buen restablecimiento de flujo biliar. La aplicación de esteroide (2 mg/kg/día 3 semanas seguido de 1 mg/kg/día 1 semana) en el primer mes post-Kasai no ha incidido significativamente en la supervivencia con hígado propio: en los niños operados con menos de 70 días de edad la tasa de anictéricos a la edad de 1 año fue 54% en los tratados con esteroide comparado con 37% en el grupo placebo (ns).

En el registro histórico de atresia biliar en EEUU (1976-1989) hubo 10% de supervivencia a 3 años en niños no operados. En una serie de 131 niños (1973-1988) en un centro prestigioso la probabilidad de sobrevivir en los operados fue, en los que no restablecieron flujo biliar, de 40% a 1 año, y 5,7% a 2 años, mientras que los que restablecieron flujo tuvieron 62% de supervivencia a 3 años y 45% a los 15 años.

Desde que el trasplante es disponible la previsión de mortalidad rápida dentro del primer año de edad en niños que persisten ictericos hace que tras la observación de los primeros meses post-Kasai la persistencia de ictericia y acolia se considere criterio de inclusión en lista de espera para trasplante. En EEUU solamente el 20% de los niños con bilirrubina > 6 mg/dl en el 3º mes post-Kasai sobreviven con hígado propio a la edad de 1 año. En niños con cifras de bilirrubina de 26 mg/dl al 3º mes, la supervivencia a 2 años fue de 60%. El pronóstico de niños con bilirrubina < 2 mg/dl al 3º mes fue de supervivencia en el 90% a 2 años.

En la actualidad la supervivencia global de atresia biliar sin haber requerido trasplante es a los 4 años de edad de 42,7% en Francia y 51% en Gran Bretaña.

La evolución rápida de la enfermedad en el subgrupo de niños sin restablecimiento de flujo, con indicación de trasplante a edad inferior a 1 año, condiciona una alta mortalidad en espera. Los niños con atresia son el diagnóstico principal de los candidatos pequeños, la mortalidad en lista es de 4 a 8 veces superior a los niños de otras edades (datos EEUU registro SPLIT 1995-2006).

Síndrome de Alagille

La enfermedad hepática es uno de los componentes principales del síndrome de Alagille (SA). Es debido a una mutación de novo o heredada (autosómica dominante) del gen JAG, implicado en la interacción con Notch, que posteriormente transfiere al núcleo señales que determinan la diferenciación celular prenatal. Los pacientes tienen un defecto de desarrollo de los conductos biliares interlobulares (escasez ductal), además de trastornos en el desarrollo de diferentes órganos (principalmente cardiopatías y nefropatía).

Los niños con clínica de hepatopatía desde el periodo neonatal, con ictericia que se acompañará en pocos meses de prurito e hipercolesterolemia, en el 70% de los casos reciben trasplante como único tratamiento eficaz para sus síntomas, generalmente rebeldes y molestos (prurito, xantomas). La enfermedad rara vez causa insuficiencia hepática en niños pequeños. El trasplante se indica a partir de los 3 años, en función de la intensidad del prurito, retraso estatural, y/o xantomas.

La calidad de vida mejora sustancialmente tras el trasplante y compensa los riesgos de la inmunosupresión. La supervivencia hasta la edad adulta sin trasplante es rara, corresponde a pacientes con hepatopatía menos sintomática (sin ictericia neonatal) que son diagnosticados en estudios familiares o que consultaron por otras manifestaciones del síndrome (cardiopatía, enfermedad renal).

Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) con GGT normal (defectos de FIC1 y BSEP)

Son colestasis crónicas de herencia autosómica recesiva, con falta de función de transportadores específicos en la membrana canalicular hepatocitaria BSEP (bomba de transporte de sales biliares) o FIC1 (flipasa que contribuye a una composición lipídica adecuada de la membrana y activa a FXR –regulador de la concentración de ácido biliar en el interior del hepatocito–. Las manifestaciones de comienzo neonatal o infantil precoz, asociadas a prurito, sin hipercolesterolemia, son denominadas CIFP para diferenciarlas de otros fenotipos clínicos menos graves (aunque las mutaciones implicadas puedan ser las mismas que en

CIFP) como la colestasis benigna recurrente o la colestasis gestacional o por fármacos.

En CIFP por defecto de BSEP hay progresión en pocos años a insuficiencia hepática y sus complicaciones, en el defecto de FIC1 la historia natural es más lenta aunque es raro alcanzar la edad adolescente. En ambas enfermedades la realización precoz, antes de que ocurra lesión histológica o funcional grave del hígado, de una derivación biliar parcial externa (comunicación de vesícula a piel) o una exclusión ileal puede hacer más lento el curso a cirrosis, con alivio del prurito y descenso de la ictericia. No está bien determinado el potencial de esta cirugía para evitar el trasplante, pero puede retrasarlo. En una serie de 16 niños polacos, la derivación biliar obtuvo muy buen resultado en el 75% de los casos, seguidos un plazo de 18 meses. En el Hospital King's College obtuvieron mejoría en 17 de 23 pacientes con defecto de BSEP y 13 de 17 con defecto de FIC1. Otros centros optan directamente por la realización de trasplante considerando el obstáculo social y resultado parcial de realizar una derivación con estoma externo. En el Hospital La Paz se ha realizado directamente trasplante ante prurito intolerable o insuficiencia, con esta actitud la probabilidad de supervivencia con hígado propio fue de 23% a la edad de 7 años.

En el caso de CIFP por defecto de FIC1 el trasplante va acompañado de la aparición de diarrea crónica (severa), persistencia de mal crecimiento, posibilidad de pancreatitis, y disfunción crónica del injerto con esteatosis. Los motivos de esos síntomas no son conocidos, pero guardan relación con el restablecimiento de la secreción biliar normal. Es necesario que el estado del paciente antes del trasplante (síntomas colestáticos intolerables o insuficiencia hepática) justifique su indicación.

Hepatopatía por deficiencia de alfa-1-antitripsina (A1AT)

La mutación PiZZ en el gen de A1AT conduce a una polimerización anormal y acúmulo de la proteína A1AT en el retículo endoplásmico, con niveles bajos en suero. Solamente un 10% de deficitarios PiZZ desarrollan hepatopatía. La enfermedad hepática se atribuye a la retención de A1AT, hecho que sucede en todos los deficitarios, con un defecto adicional en la degradación de A1AT en el proteasoma.

El pronóstico depende de los síntomas de comienzo, neonatales con ictericia (70% casos), o sin ictericia neonatal (30% casos). En estos últimos es rara la descompensación hepática antes de 18 años.

Con ictericia neonatal, el curso es generalmente (70% casos) severo antes de 18 años. Sin embargo la enfermedad es bien tolerada clínicamente, la ictericia desaparece en pocos meses en la mayoría, aunque a lo largo de la edad infantil van siendo evidentes datos de hipertensión portal. Histológicamente hay cirrosis desde etapas muy precoces. El trasplante solamente debe indicarse cuando hay datos funcionales sugerentes de incipiente insuficiencia sintética que generalmente preceden poco tiempo a la aparición de complicaciones clínicas (hemorragias, ascitis). En la experiencia del Hospital La Paz pocos niños (10%) precisan trasplante antes de 5 años de edad, sin embargo el 60% lo necesitan entre los 5 y 15 años. En niños con colestasis neonatal, la evolución a la edad de un año es predictora de pronóstico, la ausencia de esplenomegalia es buen indicador, con 90% de supervivencia a 15 años sin necesidad de trasplante.

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson en niños es detectada con enfermedad hepática aislada y en estadio presintomático en la mayoría de los casos. La aplicabilidad de un tratamiento médico eficaz hace que sea un diagnóstico poco frecuente como motivo de trasplante. Sin embargo, la presentación de EW en un estadio avanzado conlleva una alta mortalidad, con casos que deben ser considerados inmediatamente como susceptibles de trasplante.

Recientemente han sido revisadas las características clínicas y analíticas que se asocian a una pobre respuesta a tratamiento. El sistema de puntuación ("Wilson Index") valora AST, albúmina, bilirrubina, INR y leucocitos. Según el nuevo sistema de puntuación, ≥ 11 puntos tuvo, para definir los pacientes que fallecerían en caso de no realizar trasplante, una sensibilidad del 93%, especificidad de 97%, valor predictivo positivo de 92% y valor predictivo negativo de 97%.

Hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante

La hepatitis autoinmune es una enfermedad con debut grave en un 14% de niños (formas fulminantes)

y en un 45% de casos la detección sucede con una hepatopatía crónica avanzada, con datos bioquímicos e histológicos severos. En las formas fulminantes, generalmente en edad de lactante, la remisión con tratamiento inmunosupresor solamente se logra en un tercio de los pacientes. En las formas de hepatopatía crónica avanzada la remisión con tratamiento se obtiene en el 80% de los casos, frente a 100% en niños sin datos severos iniciales.

El trasplante es preciso 1) por falta de respuesta a tratamiento, o 2) por complicaciones de hepatopatía avanzada secundaria a una alteración de la arquitectura hepática profunda aunque ya sin signos de inflamación histológica y con escasa elevación de aminotransferasas.

Una forma especial de hepatitis autoinmune (asociada a Coombs positivo) incide en niños pequeños y globalmente solamente el 60-70% obtienen remisión con inmunosupresión. La enfermedad es infrecuente y existen pocos niños trasplantados por este diagnóstico, pero en la mayoría ha sido observada la repetición de la enfermedad en el injerto, con difícil manejo.

La colangitis esclerosante en la edad pediátrica es una enfermedad que aparece en contextos peculiares. Hay diversas formas: neonatales, asociadas a inmunodeficiencias, a histiocitosis de células de Langerhans, formas de superposición con hepatitis autoinmune ("colangitis esclerosante autoinmune") y formas "primarias" (mayoritariamente asociadas a colitis ulcerosa).

En las formas de superposición con hepatitis autoinmune un 15% de niños precisan trasplante, por falta de remisión con inmunosupresión. En una serie de 52 niños con colangitis esclerosante primaria la mediana de supervivencia sin trasplante fue de 12 años, sin impacto significativo en la supervivencia de terapias como ursodeoxicólico, o inmunosupresores.

Hepatoblastoma

La curación de hepatoblastoma requiere la exéresis quirúrgica completa de la masa tumoral. En 10-20% de niños no es viable la resección por hepatectomía parcial y por ello se indica trasplante. El sistema PRETEXT (extensión de la enfermedad antes de quimioterapia) clasifica 4 estadios según la afectación del hígado (dividido en 4 sectores) valorado con TAC

espiral con contraste para visualizar los vasos, o RM con gadolinio.

La indicación de trasplante son: 1) hepatoblastomas multifocales o únicos grandes PRETEXT IV que afectan a los 4 sectores hepáticos, y 2) tumores localizados en el centro del hígado afectando al hilio o las venas hepáticas principales. La presencia de metástasis pulmonares al diagnóstico no es una contraindicación absoluta porque muchas responden muy bien a quimioterapia o pueden ser resecaadas tras la quimioterapia previa a la cirugía de trasplante. La afectación inicial de la porta, cava o venas hepáticas no es una contraindicación absoluta para trasplante.

Fallo hepático agudo

En la definición actual, fallo hepático agudo es un proceso de disfunción con INR ≥ 2 (o INR $\geq 1,5$ con encefalopatía) en un niño previamente no afecto de enfermedad hepática. En EEUU-Gran Bretaña se ha realizado un registro de 348 casos infantiles (1999 a 2004). El 23% ocurrieron en niños de menos de 1 año de edad. El 49% del total fueron de causa desconocida (hepatitis no A-G), el resto de causas representadas son la sobredosis de paracetamol (14%), hepatitis autoinmune (6%), infecciosa (6%), tóxica (5%), metabólica (10%) y shock (5%). A las 3 semanas desde el inicio del cuadro sobrevivían sin trasplante el 94% de las sobredosis de paracetamol, 81% de los niños con fallo por shock, 55% de las hepatitis autoinmunes, 50% de los fallos por infección, 44% en metabólicos, 43% del grupo mayoritario de hepatitis de causa idiopática y 41% de los fallos de etiología tóxica. Los factores asociados a fallecimiento o realización de trasplante fueron bilirrubina > 5 mg/dl, INR $> 2,5$ y presencia de encefalopatía hepática. En esa serie reciente, con el diagnóstico de fallo según el concepto actual (sin necesidad de la coexistencia de encefalopatía) la recuperación espontánea ocurrió, en niños con hepatitis idiopática, en un 40% de los que tuvieron encefalopatía y 78,9% en los que no tuvieron encefalopatía.

Los factores no relacionados con la causa del fallo hepático que han sido identificados como desfavorables son la edad < 2 años, leucocitosis ($> 9 \times 10^9/L$), alteración máxima de bilirrubina $> 235 \mu\text{mol/L}$, e INR ≥ 4 . La encefalopatía no se asoció a peor pronósti-

co, pero dentro de los que la desarrollan, el grado I-II tuvo 44% de mortalidad comparado con 78% en grado III-IV.

En el momento actual, los criterios de decisión de trasplante son los establecidos por King's College Hospital, teniendo en cuenta que se han elaborado para sujetos con el concepto clásico de fallo agudo con encefalopatía asociada.

CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE

El trasplante está contraindicado cuando existe una afectación extrahepática grave intratable (muscular, hematológica, inmunológica...). La posibilidad del trasplante combinado de órganos hace que en la práctica una lesión irreversible de SNC sea la contraindicación principal (coma profundo en fallo agudo, Niemann Pick tipos A y C, enfermedades mitocondriales, coexistencia de una incapacidad cognitiva). El trasplante tiene dudosa indicación en el fallo hepático que ocurre en el seno de síndromes hemofagocíticos, linfomas y en otras enfermedades sistémicas como lupus o artritis reumatoide, aunque en casos aislados ha permitido la supervivencia junto al tratamiento de la enfermedad subyacente.

En otras enfermedades sistémicas metabólicas, como la acidemia propiónica y metilmalónica, el trasplante no corrige todas las manifestaciones de la enfermedad pero está indicado en pacientes con descompensaciones graves si no han causado un déficit neurológico severo. Las metástasis de hepatoblastoma no susceptibles de resección contraindican el trasplante. La hepatitis a células gigantes Coombs+ y la colangitis esclerosante asociada a histiocitosis de células de Langerhans tienen un alto porcentaje de recaída y fracaso del injerto, pero no son consideradas una contraindicación absoluta.

PRIORIZACIÓN DE CANDIDATOS A TRASPLANTE

La elección del candidato a trasplante dentro de los pacientes registrados en un centro trasplantador tiene como primera consideración la gravedad clínica. Los niños más enfermos son prioritarios.

En EEUU desarrollaron un índice (PELD) para estimar el riesgo de mortalidad en los siguientes 3 meses

de niños con hepatopatía crónica incluidos en lista de espera para trasplante, que permitiera la asignación de donantes siguiendo un parámetro objetivo. Los factores más fuertemente asociados a mortalidad en espera de trasplante fueron la edad inferior a 1 año y un peso o talla inferiores a 2 desviaciones standard por debajo de la media para la edad y sexo. El sistema de puntuación que mejor predijo el fallecimiento antes de 3 meses fue basado en bilirrubina, albúmina, INR, fallo de crecimiento y edad. Una vez establecida esa fórmula PELD la consideración de eventos como ascitis, hemorragia variceal y encefalopatía no mejoraron la capacidad predictora. La interpretación de este hecho es que esas complicaciones determinan mortalidad en función de la gravedad basal de la hepatopatía.

Dar prioridad a los niños en peor estado clínico permite disminuir la mortalidad de los niños con hepatopatía y los resultados postrasplante indican que con esa política no hay repercusión negativa en los resultados del procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Stormon MO, Doney SF, Kamath KR, et al. The changing pattern of diagnosis of infantile cholestasis. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 47-50.
- Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, Gauthier F, MacKinlay G, Roebuck D, Plaschkes J, Perilongo G. Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era – Recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). *European Journal of Cancer* 2005; 41: 1031-1036.
- Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, MieliVergani G. Wilson's disease in children: 37year experience and revised King's Score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 441-448.
- Feldstein AE, Perrault J, ElYoussif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P. Primary sclerosing cholangitis in children: a longterm followup study. *Hepatology*. 2003; 38: 210-7.
- Horslen S, Barr ML, Christensen LL, Ettenger R, Magee JC. Pediatric transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant*. 2007;7 (5 Pt 2): 1339-58.
- Ismail H, Kalicinski P, Markiewicz M, Jankowska I, Pawlowska J, Kluge P, Eliadou E, Kaminski A, Szymczak M, Drewniak T, Revillon Y. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: Liver transplantation or partial external biliary diversion. *Pediatr Transplantation* 1999; 3: 219-224.
- Lykaveris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut* 2001; 49: 431-435.
- McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS, the Principal Investigators and Institutions of the Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) Research Group. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 173-181.
- Serinet MO, Broue P, Jacquemin E, Lachaux A, Sarles J, Gottrand F, Gauthier F, Chardot C. Management of Patients With Biliary Atresia in France: Results of a Decentralized Policy 1986-2002. *Hepatology* 2006; 44: 75-84.
- Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, Dhawan A, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the Pediatric Acute Liver Failure study group. *J Pediatr* 2006; 148: 652-8.
- Shneider BL, Brown MB, Haber B, Whittington PF, Schwarz KS, Squires R, et al. A Multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States (1997-2000). *J Pediatr* 2006; 148: 467-74.

La litiasis biliar se define como la presencia de cálculos en algún lugar de la vía biliar que puede ocasionar problemas obstructivos. Aunque se consideraba una patología poco frecuente en la edad pediátrica, generalmente asociada a enfermedades hemolíticas, el número de casos diagnosticados ha ido progresivamente en aumento, cifrándose su prevalencia entre 0,13 y 0,22%. Mas recientemente, en un estudio poblacional de 4.200 niños en los que por diversos motivos se había efectuado ecografía abdominal, se detectó litiasis biliar en 1,9%. El incremento registrado en la prevalencia de litiasis biliar se debe en gran parte al mayor número de estudios ecográficos realizados, que permite detectar casos no sospechados previamente. Pero también se debe a una mejor detección de la litiasis por parte del pediatra y al mejor conocimiento de las situaciones clínicas que pueden favorecer su formación (ayuno prolongado, nutrición parenteral total, colestasis, alteración de la circulación entero-hepática de las sales biliares, obesidad), así como a la mayor supervivencia de patologías severas relacionadas con su génesis.

La litiasis biliar puede aparecer a cualquier edad. En los primeros años la prevalencia es similar en ambos sexos, pero al aumentar la edad va siendo más frecuente en el sexo femenino, como sucede en el adulto.

TIPOS DE CÁLCULOS

Por su composición hay dos tipos de cálculos, los de colesterol y los pigmentarios (Tabla I). Los de colesterol están formados en más del 50% por colesterol y el resto por proteínas, sales cálcicas y otros componentes que se encuentran en menor cantidad. El contenido en colesterol es claramente inferior en los cálculos de la infancia que en los de la edad adulta y esto

condiciona el aspecto de los mismos, ya que son más blandos y radio transparentes cuanto mayor es la proporción de colesterol. La formación de estos cálculos guarda relación con situaciones que conllevan un aumento del colesterol o una disminución de la concentración de los ácidos biliares en la bilis, bien sea por disminución de la síntesis o por pérdidas aumentadas en el intestino. Los cálculos pigmentarios son los más frecuentes en el niño, llegando al 75% de los casos. Contienen sales cálcicas de bilirrubina no conjugada y colesterol en proporción variable. Si el colesterol está en proporción inferior al 10%, los cálculos son de color negro, consistencia dura y radiopacos, como los que se generan en las enfermedades hemolíticas. Si el porcentaje de colesterol es aproximadamente del 30%, los cálculos son de color marrón, más blandos y algo menos radioopacos. Estos se forman en situaciones de estasis biliar e infección, siendo las bacterias más comúnmente implicadas aquellas que contienen β -glucoronidasa, que trasforma la bilirrubina conjugada en no conjugada y por tanto insoluble. El estudio de la composición de los cálculos biliares en la infancia mediante técnicas de difracción de Rx, microscopía de barrido y absorción atómica indica que, a diferencia del adulto, hasta el 35% de los cálculos son de bilirrubinato y carbonato cálcico, lo que confirma el carácter pigmentario de la mayor parte de litiasis biliares idiopáticas en la infancia.

El tamaño de los cálculos es variable, pudiendo ser únicos o múltiples. El barro biliar es una sustancia viscosa formada por mucina, otras proteínas, sales cálcicas de bilirrubina y cristales de colesterol. Se considera como posible precursor de la formación posterior de cálculos, aunque con frecuencia se ha observado su desaparición espontánea en controles ecográficos posteriores.

TABLA I. Tipos de cálculos.

1. De colesterol: hasta un 50% de colesterol. Radiotransparentes
2. De pigmento:
 - Negros y duros. < del 10% de colesterol. Radiopacos
 - Marrones/pardos y blandos. Hasta el 30% de colesterol. Opacidad radiológica intermedia

FACTORES PREDISPONENTES

La mayor parte de los cálculos biliares en la infancia son idiopáticos. En pacientes menores de un año se estima que el porcentaje de litiasis idiopática es aproximadamente el 37%, reduciéndose progresivamente este porcentaje a 14% en el período preescolar y a 4% en niños mayores de 6 años. Las patologías hematológicas que cursan con hemólisis se consideraban una de las causas más frecuentes de litiasis, pero en las series actuales se ha ido incrementado el número de factores y/o situaciones de riesgo conocidos (Tabla II). Con frecuencia, en algunos pacientes se asocia más de un factor de riesgo, como es el caso de los grandes prematuros, con nutrición parenteral prolongada y ocasionalmente cirugía abdominal previa. El aumento de la incidencia de obesidad observado en niños y adolescentes condicionará un probable incremento de la litiasis biliar registrada en estos pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La litiasis biliar en los niños suele ser asintomática, detectándose a menudo de forma casual en ecografías o radiografías practicadas por diversas patologías o bien en pacientes que pertenecen a alguno de los grupos de riesgo conocidos. En el lactante, las manifestaciones clínicas no suelen sugerir afectación de la vía biliar, por la escasa especificidad de los síntomas. Los niños mayores y adolescentes pueden presentar molestias inespecíficas como dolor abdominal o síntomas dispépticos, lo que dificulta establecer una relación causa-efecto entre los síntomas y la existencia de un cálculo biliar. Un peque-

TABLA II. Factores predisponentes

- Enfermedades hemolíticas
- Nutrición parenteral
- Prematuridad
- E. de Crohn con afectación ileal, resecciones ileales
- Síndrome de Down
- Fibrosis quística
- Colestasis de cualquier tipo
- Tratamiento con furosemida, ceftriaxona y cefalosporinas de tercera generación
- Obesidad, hipercolesterolemia
- Cirugía abdominal y/o hepatobiliar previa
- Pacientes que precisan quimioterapia (tumor de Wilms, neuroblastoma, linfomas, ...)

ño porcentaje de casos puede presentar manifestaciones más sugestivas, con dolor intenso de tipo cólico localizado en hipocondrio derecho, que con frecuencia se acompaña de vómitos y síntomas vegetativos, pudiendo irradiarse a hombro y escápula derecha (cólico biliar). La aparición de ictericia sugiere obstrucción de la vía biliar. Si aparece fiebre es obligado descartar una colecistitis.

COMPLICACIONES

La más importante es la obstrucción del flujo en algún punto de la vía biliar, que puede generar colecistitis aguda con ictericia, fiebre y dolor intenso de tipo cólico en hipocondrio derecho. También se puede producir pancreatitis por obstrucción del flujo pancreático cuando el cálculo emigra desde la vesícula biliar al conducto cístico o al colédoco.

DIAGNÓSTICO

Con frecuencia se trata de un hallazgo casual. Los datos de laboratorio (hemograma, pruebas de función hepática, amilasaemia) están en los intervalos de normalidad en la colelitiasis no complicada, pero son de utilidad cuando se sospecha obstrucción biliar y colecistitis. En el caso de que exista sospecha clínica de litiasis biliar, diversas técnicas de imagen y de estu-

dios isotópicos pueden contribuir al diagnóstico inicial y al control evolutivo posterior.

- La *radiografía simple* de abdomen convencional es de escasa utilidad, ya que solo detecta cálculos radio opacos y de cierto tamaño, pudiendo pasar desapercibidos los radio transparentes y los de menor tamaño.
- La *ultrasonografía* es una técnica poco invasiva y de gran utilidad, tanto para el diagnóstico inicial como para el seguimiento de los pacientes y la valoración de la respuesta al tratamiento. Es el método de elección en el estudio de los cálculos intravesiculares, pudiendo detectarse desde barro biliar, que produce ecos de baja amplitud y sin sombra acústica posterior, hasta cálculos de diverso tamaño con imagen hiperecótica y sombra acústica evidente. En el caso de cálculos alojados en la vía biliar la sensibilidad del método es mucho menor. La ecografía permite también detectar una exclusión vesicular o un aumento del grosor de la pared que orienta hacia la posibilidad de colecistitis.
- La *colangiografía nuclear magnética* es útil en aquellos casos en los que no es posible mediante ultrasonografía el estudio completo de la vía biliar.
- La *gammagrafía con HIDA ⁹⁹Tc* tiene interés en los cálculos del cístico y para el estudio de la función vesicular, por medio de la determinación de la fracción de eyección que permite el diagnóstico de la disquinesia biliar
- La *colangiopancreatografía retrógrada endoscópica*, aunque es una técnica invasiva, permite el diagnóstico de cálculos en la vía biliar y se puede utilizar con fines terapéuticos (descompresión de la vía biliar o extracción de cálculo).

TRATAMIENTO

La elección del tratamiento viene condicionada por la presencia o no de síntomas, la edad del paciente, el tamaño, número y tipo de cálculos y la existencia o no de factores de riesgo. En general, se acepta que en los pacientes asintomáticos, con cálculos silentes, sin factores de riesgo conocidos y sin patologías que puedan presentar complicaciones, se puede mantener una actitud expectante. Las razones para adoptar esta actitud son la posibilidad de desaparición

espontánea del cálculo (sobre todo en pacientes de corta edad), así como la evolución generalmente benigna y el riesgo relativamente bajo de complicaciones (alrededor del 18%). La duda respecto a la actitud a adoptar surge en pacientes asintomáticos pero con factores de riesgo conocidos, en los que también se deben valorar antes de tomar la decisión los riesgos de una intervención urgente o programada.

Médico

El ácido ursodeoxólico (UDCA) a dosis de 15-20 mg/kg/día se ha utilizado en situaciones en las que existe barro biliar o cálculos radiotransparentes y pequeños (< 5 mm), con vesícula funcionante. Con tratamientos prolongados se ha referido la disolución de los cálculos hasta en 50% de los pacientes con este tipo de litiasis. En general es un fármaco bien tolerado, aunque en algunos pacientes se ha demostrado la aparición de diarrea. Una vez iniciado el tratamiento se debe mantener al menos 6 meses y si no se aprecia ninguna variación en el tamaño del cálculo se debe suspender. Si hay mejoría se puede mantener hasta dos años, momento en el que si no ha desaparecido el cálculo se debe igualmente suspender el tratamiento. La tasa de recidivas a largo plazo es alta, incluso en pacientes en los que no se ha podido demostrar factores de riesgo.

Litotricia

Es una técnica que utiliza ondas de choque para conseguir la fragmentación del cálculo y facilitar su eliminación. No se emplea habitualmente en niños y únicamente se indica en aquellos casos que presenten síntomas, en los que haya fallado el tratamiento médico, o cuando el riesgo quirúrgico sea importante. Los resultados son mejores en los cálculos radiolúcidos, únicos y de gran tamaño. En caso de realizarse, debe efectuarse tratamiento con UDCA antes y después de la utilización de esta técnica y debe considerarse la posibilidad de episodios de colecistitis posteriores, monitorizando las cifras de amilasaemia y bilirrubina.

Quirúrgico

Está indicado en aquellos pacientes con manifestaciones clínicas relacionadas con la litiasis, en las

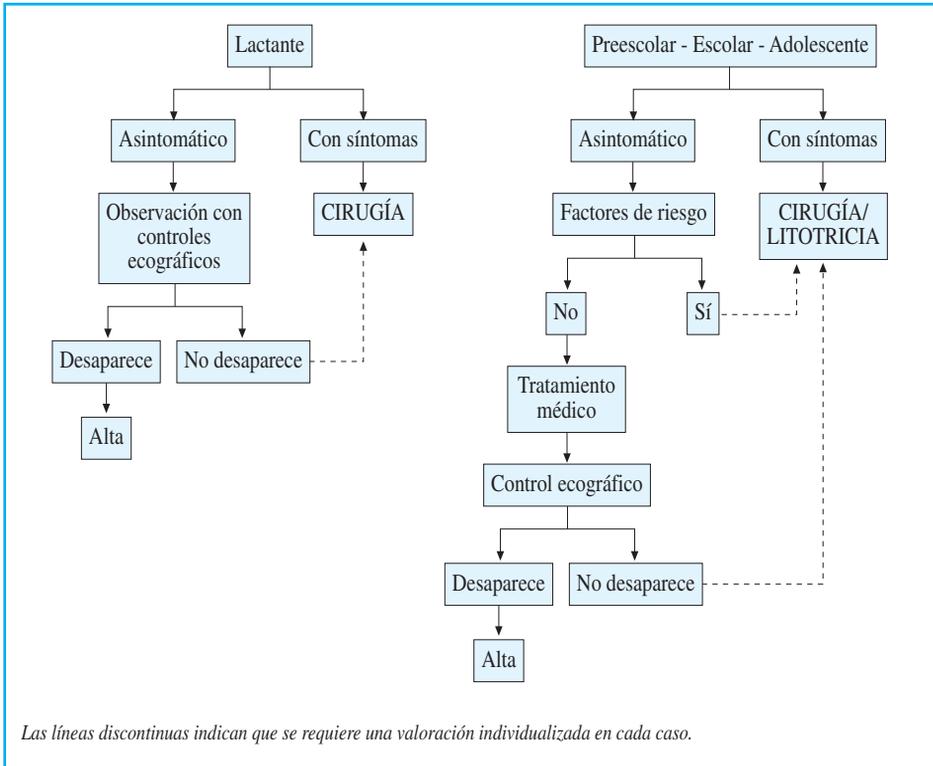


FIGURA 1. Algoritmo de tratamiento de la litiasis biliar (Modificado de Jaward J. World J Surg 1998).

vesículas no funcionantes y en la denominada “vesícula de porcelana”, que presenta riesgo de malignización en épocas posteriores de la vida. Se aconseja actualmente la intervención precoz si el paciente presenta colecistitis grave. Cuando es moderada, se puede iniciar un tratamiento previo por vía intravenosa (cefalosporinas de tercera generación y metronidazol o meropenem en los casos de mala evolución). La técnica de elección es la colecistectomía que actualmente se lleva a cabo por vía laparoscópica con excelentes resultados. Esta técnica tiene las ventajas de su menor invasividad y morbilidad, la pronta recuperación del paciente y el menor coste sanitario. Una ventaja añadida es que permite resolver otras patologías intrabdominales reduciendo así la necesidad de cirugía posterior.

No hay un acuerdo unánime sobre si en los pacientes con enfermedades hemolíticas y cálculos asintomáticos en la vía biliar, como la drepanocitosis, la esferocitosis o la talasemia mayor, debería realizarse la colecistectomía. Protocolos recientes concluyen que la colecistectomía debería practicarse en la esferocitosis conjuntamente con la esplenectomía, ya que hasta en el 63% de los casos coexisten cálculos biliares que acabarán precisándola. En algunos casos se ha realizado colecistostomía retirando solamente los cálculos y preservando la vesícula biliar, sin observar recurrencia de los síntomas a los 11 años del tratamiento. En la drepanocitosis se ha comprobado que a los tres años del diagnóstico de la coleditiasis la mitad de los pacientes acaban requiriendo colecistectomía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acuña MD, Alvarez-Coca J, Garcia-Novo MD. Litiasis Biliar. En: SEGHNP, ed. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, 2ª ed. Madrid: Ergon; 2008. p. 477-483
2. Cozcolluela Cabrejas Mr, Sanz Salanova LA, Martinez- Berganza Asensio MT, Gómez Herrero H, Mellado Santos JMª Miranda Orella L, Forradellas Morales A. Colelitiasis en la infancia en un hospital de área. *An Pediatr* 2007; 66: 611-614
3. Elias Pollina J, Delgado Alvira R, Martinez-Pardo NG, Calleja Aguayo E, Esteban Ibartz JA. Must we change the surgical treatment of gallstones?. *Cir Pediatr* 2008; 21: 96-99.
4. Escobar Castro H, García Novo MD, Olivares P. Litiasis biliar en la infancia: actitudes terapéuticas. *An Pediatr* 2004; 60: 170-174.
5. Esposito C, De Marco M, Della Corte C, Iorio R, Vayro P, Settini A. Biliary lithiasis in children. En: Borzellino H, Cordaiano C, Eds. *Biliary Lithiasis: Current Diagnosis and Management*. Springer; 2008. p. 401-408.
6. Garrido Martinez de Salazar F, García Fernández P, García Guiral M, Garrido García F. Microestructura cristalina y microanálisis de cálculos biliares en la infancia y adolescencia. *An Pediatr* 2003; 59: 13-8
7. Kaechele V, Wabitsch M, Thiere D, Kessler AR, Haenle MM, Mayer H, Kratzer W. Prevalence of gallbladder stone disease in obese children and adolescents: influence of the degree of obesity, sex, and pubertal development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 66-70
8. Siddiqui S, Newbrough S, Alterman D, Anderson A, Kennedy A. Efficacy of laparoscopic cholecystectomy in the pediatric population. *J Ped Surgery* 2008; 43: 109-113.
9. Stringer MD, Taylor DR, Soloway RD. Gallstone composition: are children different?. *J Pediatr* 2003; 142: 435-40.
10. Wesdorp I, Bosman D, De Graaff A, Aronson D, Van der Blij F, Taminiou J. Clinical presentations and predisposing factors for cholelithiasis and sludge in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 411-417.

Manejo del niño con hepatopatía crónica

Víctor Navas López, Javier Blasco Alonso, Carlos Sierra Salinas

Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga

Los avances en el conocimiento de los mecanismos que inducen daño hepático han dado lugar a nuevas perspectivas de prevención y manejo de las complicaciones del paciente afecto de enfermedad hepática crónica. El niño afecto de hepatopatía crónica puede padecer un espectro de complicaciones derivadas de la afectación hepática con algunas similitudes respecto al adulto pero con diferencias notables teniendo en cuenta que los niños son más vulnerables a los profundos efectos nutricionales. La mayoría de las hepatopatías crónicas en los niños dan lugar a cirrosis y/o colestasis de las que se derivan las complicaciones. La cirrosis es una afectación hepática crónica caracterizada por fibrosis y formación de nódulos de regeneración. La colestasis es el acumulo de ácidos biliares hidrofóbicos y hepatotóxicos en los hepatocitos que puede ser causa o consecuencia de la cirrosis.

La hepatopatía crónica puede ser activa o inactiva atendiendo a datos bioquímicos o histológicos de necrosis hepatocelular, apoptosis o inflamación y también puede estar en fase compensada o descompensada.

Por otra parte, la historia natural de la mayoría de las hepatopatías crónicas, independientemente de la etiología, y el hecho de que el trasplante hepático figura como realidad en el horizonte de determinados pacientes, hacen que la hipertensión portal y sus mayores complicaciones –varices esofágicas y ascitis–, tan comunes en el paciente adulto, sean cada vez más frecuentes en los pacientes pediátricos. La encefalopatía secundaria a hepatopatía crónica es menos común en niños que en adultos.

HIPERTENSIÓN PORTAL

La hipertensión portal (HTP) puede estar causada por una gran variedad de situaciones, cada una de las cuales con una historia natural diferente. Fre-

cuentemente se presenta como hemorragia digestiva alta siendo la causa más frecuente de hemorragia digestiva alta grave en niños.

Concepto y fisiopatología

La vena porta es la encargada de llevar al hígado la sangre procedente del tracto gastrointestinal y del bazo contribuyendo a las 2/3 partes del aporte sanguíneo hepático. La vena porta derecha e izquierda sufren numerosas divisiones con el propósito de irrigar de forma correcta todos y cada uno de los segmentos hepáticos. Las ramas terminales de las venas portales desembocan en los sinusoides hepáticos.

La presión portal es el resultado del flujo sanguíneo (incrementado en la cirrosis hepática debido a la vasodilatación esplácnica), resistencia vascular estática (secundaria a la fibrosis o distorsión arquitectural) y dinámica (tono vascular sinusoidal). El incremento de la presión portal da lugar a la aparición de esplenomegalia y al desarrollo de colaterales a varios niveles: esófago distal (varices esofágicas y gástricas), canal anal (varices anorrectales), ligamento falciforme (varices umbilicales) y varices en la pared abdominal y retroperitoneo. La unión entre las varices mucosas y submucosas en los 2-5 cm inferiores del esófago es el sitio habitual de rotura de las mismas.

Se denomina hipertensión portal a la elevación de la presión portal por encima de 10 mmHg. El sangrado por varices esofágicas se produce cuando la presión portal aumenta por encima de 12 mmHg.

Etiología

La etiología es muy variada. Los síntomas dependen de la naturaleza del proceso y de las alteraciones en el flujo de la circulación portal. En niños, las causas extrahepáticas de hipertensión portal son más fre-

cuentes que las de etiología hepática y son más comunes que en adultos. Por otra parte, los pacientes con hipertensión portal no cirrótica tienen mejor pronóstico que los cirróticos.

A) Causas prehepáticas

Los síntomas van a ser exclusivamente derivados de la hipertensión portal ya que el parénquima hepático se encuentra indemne.

Obstrucción portal

La obstrucción completa o parcial del tronco de la vena porta, de sus ramas o de parte de la mesentérica es la causa más frecuente, considerada como entidad aislada, de HTP en los niños. Es la causa de hipertensión portal en el 30% de los pacientes. El motivo principal, al menos antiguamente, era la cateterización de la vena, umbilical en el recién nacido. Las causas de obstrucción portal se encuentran detalladas en la tabla I.

El patrón de obstrucción venosa es de utilidad para dilucidar la etiología, de esta forma, en los procesos mieloproliferativos y trombofilias suelen aparecer asociadas trombosis portal, esplénica y mesentérica. En el caso de sepsis de origen abdominal o en casos de traumatismos puede acontecer sólo exclusivamente afectación portal. Es muy infrecuente encontrar de forma exclusiva obstrucción de la vena esplénica.

En la mayoría de los pacientes la obstrucción portal prehepática es idiopática. La vena porta es típicamente reemplazada por múltiples colaterales venosas que dan lugar a un ovillo vascular conocido como cavernomatosis portal. Asociadas a esta malformación vascular se han descrito otras alteraciones tales como cardiopatía congénita, quistes de colédoco, malposición intestinal, atresia duodenal o disóstosis craneal.

B) Causas intrahepáticas

Las causas intrahepáticas de hipertensión portal son diversas. Algunas condiciones afectan la circulación venosa a través de hígado (esclerosis hepatoportal, esquistosomiasis o enfermedad venooclusiva) pero la mayoría son consecuencias de alteraciones hepáticas intrínsecas (fibrosis, cirrosis, hiperplasia nodular, etc.) (Tabla II).

La cirrosis representa el estadio final de la mayoría de los casos de hepatopatía crónica. El hígado res-

TABLA I. Causas de obstrucción portal.

Procesos sistémicos

- Malformaciones arteriovenosas
- Sepsis
- Deshidratación
- Trombofilias
 - Enfermedades mieloproliferativas
 - Hemoglobinuria paroxística nocturna
 - Déficit de proteína C
 - Déficit de proteína S
 - Deficiencia de Antitrombina III
 - Mutaciones Factor V Leyden
 - Anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y anticardiolipina)
 - Mutaciones en el gen del factor II (G20210A)
 - Homocisteinemia

Procesos locales

- Cateterización umbilical, infusión de soluciones hipertónicas o infección relacionada con catéter umbilical
- Sepsis de origen abdominal
- Traumatismos y cirugía abdominal
- Colangitis y quistes de colédoco
- Pancreatitis
- Esplenectomía
- Neoplasias, linfadenopatías
- Postrasplante

ponde ante las distintas noxas de una forma estereotipada. En dicha respuesta se incluye fenómenos de apoptosis, necrosis celular y fibrogénesis. Las vías hacia la apoptosis tras la lesión hepatocelular incluyen polarización mitocondrial, depleción de ATP, lisis celular e inflamación. En respuesta a cualquiera de estos eventos se incrementa el estrés oxidativo, se liberan citoquinas proinflamatorias, se activan células estimuladas con acumulo de colágeno, fibrosis, regeneración hepatocitaria y formación de nódulos (Fig. 1).

La expresividad clínica es más o menos uniforme a pesar de la múltiple etiología. Su nombre proviene de los hallazgos anatomopatológicos que la caracterizan y que consisten en destrucción difusa del parénquima hepático con necrosis y regeneración desordenada de los hepatocitos con proliferación del teji-

TABLA II. Causas de hipertensión portal intrahepática.
Hígado no cirrótico
Prehepática

- Obstrucción venosa portal (Tabla I)

Intrahepática
Presinusoidal

- Fibrosis hepática congénita
- Poliquistosis hepatorenal
- Granulomas (TBC, sarcoidosis)
- Hemangiomas
- Esquistosomiasis
- Esclerosis hepatoportal

Parasinusoidal

- Hígado graso
- Hiperplasia nodular focal
- Hiperplasia nodular regenerativa

Postsinusoidal

- Tumores / Metástasis
- Poliquistosis hepatorenal
- Enfermedad venoclusiva
- Esclerosis hepatoportal

Posthepática

- Síndrome de Budd-Chiari
 - Agenesia, membrana, trombosis
- Insuficiencia cardíaca congestiva

Otras

- Fístula arteriovenosa hepática
 - Congénita
 - Adquirida
- Shunts porto-cava congénitos

Hígado cirrótico
Colestasis

- Atresia biliar
- Síndrome de Alagille
- Hipoplasia ductal no sindrómica
- Colestasis intrahepática familiar progresiva
- Enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral
- Colangitis esclerosante
- Histicocitosis X
- Quistes de colédoco, tumores, litiasis

Hepática

- Hepatitis B \pm delta; Hepatitis C; Hepatitis autoinmune
- Hepatitis neonatal

Tóxica

- Metotrexato, 6-mercaptopurina, vitamina A

Causas metabólicas

- Tirosinemia tipo 1. Trastornos del ciclo de la urea
- Hemocromatosis neonatal
- Enfermedad de Wilson
- Fibrosis quística
- Déficit de alfa 1 antitripsina
- Galactosemia, fructosemia
- Glucogenosis tipo III y IV
- Enfermedad de Gaucher
- Niemann-Pick tipo C
- Enfermedades peroxisomales (síndrome de Zellweger)
- Alteraciones en la cadena respiratoria mitocondrial
- Alteración en la betaoxidación de ácidos grasos

do conectivo y depósito de colágeno y reticulina. Esta alteración celular provoca una pérdida de la arquitectura normal del hígado con la aparición de nódulos estructuralmente anormales y carentes de una anatomía vascular y biliar adecuada, lo cual los hace funcionalmente inútiles. Este proceso, una vez iniciado, progresa indefectiblemente hacia la insuficiencia hepática crónica. Dado este carácter evolutivo, no deben ahorrarse esfuerzos en detectar precozmente la etiología para atajar en lo posible aquellos procesos susceptibles de un tratamiento.

La mayoría de las cirrosis corresponden a dos grandes grupos etiopatogénicos: la “biliar” y la “postnecrótica”, que englobarían un 70-85% de las mismas. La biopsia hepática constituye el dato princi-

pal para la definición de cirrosis, que histológicamente se considera como fibrosis difusa del hígado asociada con nódulos regenerativos parenquimatosos y distorsión generalizada de la arquitectura acinar

C) Causas posthepáticas

Diversas afecciones ocasionan aumento de la presión venosa en el territorio hepático provocando necrosis del hepatocito secundaria a anoxia celular. Aunque son de rara presentación y más frecuentemente pueden determinar fenómenos de fibrosis hepática, excepcionalmente han sido descritas verdaderas cirrosis con todas sus características anatomopatológicas. La obstrucción del flujo venoso hepático puede estar causada a cualquier nivel entre las venas eferentes

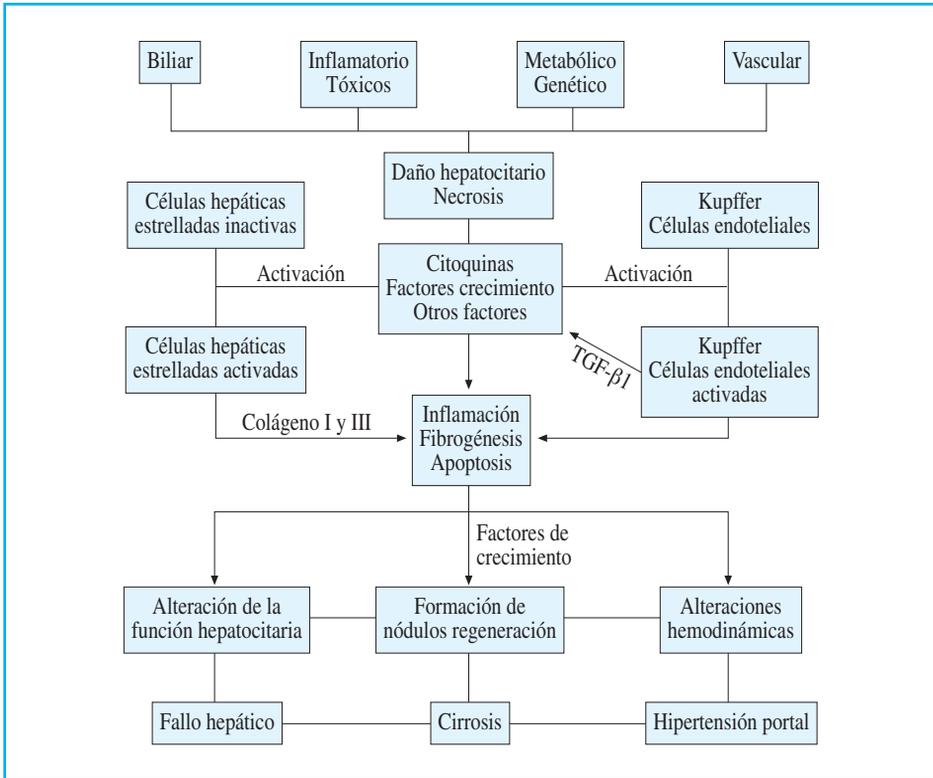


FIGURA 1. Patogénesis de la cirrosis. Respuesta estereotipada a la agresión hepática

hepáticas y la aurícula derecha. Los desórdenes más frecuentes son:

1. Síndrome de Budd-Chiari
2. Insuficiencia cardíaca congestiva

Manifestaciones clínicas

La presentación más frecuente y grave de la hipertensión portal es la *sangrado de varices esofágicas* manifestado como hematemesis y/o melena. En los casos de obstrucción portal el desarrollo de circulación colateral eficaz puede reducir el riesgo de nuevos episodios de sangrado. Por otra parte, la severidad de la cirrosis subyacente incrementa el riesgo de sangrado; es frecuente que éste sea precipitado por infección respiratoria de vías altas secundario a la taquicardia y al aumento de la presión intraabdominal por la

tos. La *esplenomegalia* y el consecuente *hiperesplenismo* constituyen otra forma de presentación, que puede ser descubierto en examen físico de rutina o bien sospechado por la asociación de equimosis por trombopenia. En situaciones más evolutivas existe pancitopenia (trombopenia, neutropenia y finalmente anemia). El bazo es fácilmente palpable teniendo a veces características de esplenomegalia masiva. El tamaño del hígado no es especialmente útil en la valoración del niño con hipertensión portal. En el niño mayor cirrótico, el hígado suele ser pequeño, consistencia dura y superficie nodular, mientras que en el más pequeño con atresia de vía biliar el hígado puede ser moderadamente grande, de consistencia dura, borde cortante y superficie irregular. En los casos de fibrosis hepática congénita (FHC) o de síndrome de Budd-

Chiari el hígado puede alcanzar gran tamaño. Es típica de la FHC la hepatomegalia a expensas de lóbulo hepático izquierdo. La ascitis generalmente está presente cuando la hipertensión portal radica a nivel sinusoidal. El aumento de presión en la red venosa colateral abdominal se manifiesta como una madeja venosa a partir del ombligo a modo de cabeza de medusa. La hiperpresión del sistema venoso colateral perirrectal condiciona la aparición de *hemorroides*.

En la evaluación de la hipertensión portal la ecografía abdominal con doppler aporta una información valiosísima. Nos permite determinar el tamaño y ecogenicidad del parénquima hepático, la presencia de esplenomegalia o de ascitis. En los casos de hipertensión portal prehepática se comprueba la existencia característica de múltiples venas colaterales dilatadas en ausencia de vena porta, constituyendo el signo de transformación cavernomatosa, siendo normal la ecogenicidad hepática. Pueden observarse las lesiones renales que acompañan a la FHC y permite evaluar el flujo a través de las venas suprahepáticas. Una vez que se sospecha la hipertensión portal por los datos clínicos y ecográficos, es recomendable la realización de endoscopia digestiva superior para el estudio de varices esofágicas. El tamaño de las varices y la existencia de gastropatía por hipertensión portal ayudan a determinar el tratamiento médico.

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA SECUNDARIA A HIPERTENSIÓN PORTAL

La hematemesis o melena como resultado de la hemorragia por varices esofágicas puede llevar al paciente a situación de shock por lo que siempre requiere ingreso hospitalario aunque el sangrado sea escaso. Si la HDA acontece en un paciente en lista de espera de trasplante es obligada la comunicación con el centro trasplantador para, tras la estabilización inicial del paciente, proceder a su traslado.

Tratamiento del episodio agudo del sangrado digestivo

1. Valoración y reanimación hemodinámica inicial

Son indicadores de la pérdida sanguínea y situación de shock la taquicardia, que puede estar enmascarada por el tratamiento bbloqueante previo, la hipo-

tensión arterial, la disminución de la esplenomegalia previa y el enlentecimiento del relleno capilar. El incremento ortostático de la frecuencia cardiaca también puede indicar hipovolemia y persistencia de la hemorragia. La cifra de hemoglobina es poco informativa, ya que puede ser normal en las fases iniciales de la hemorragia aguda, debido al retraso con que se establece la hemodilución compensadora.

Ante esta situación debemos canalizar una o mejor dos vías venosas de grueso calibre para infusión de expansores plasmáticos y transfusión de hemoderivados. La vía venosa central no ofrece ventajas inicialmente, y puede retrasar la perfusión de volumen.

Si existe shock, es prioritario su tratamiento.

Cuando sea posible debe canalizarse una vía venosa central para la medición de la presión venosa central. Debemos cuantificar la diuresis de forma horaria. A diferencia de las hemorragias digestivas secundarias a otras causas, no es conveniente la infusión excesiva de volumen, ya que esto puede favorecer el aumento de la presión venosa portal y la consiguiente persistencia o recidiva hemorrágica. No se debe sobrepasar un hematocrito del 30% ni una hemoglobina de 10 g/L.

2. Extracción de analítica

Tras canalizar las vías venosas procederemos a la extracción de analítica incluyendo hemograma, bioquímica, estudio de coagulación y pruebas cruzadas. Se asegurará la homeostasia en el caso de insuficiencia hepática con administración de plasma (10-15 ml/kg), vitamina K (2-10 mg/día) y plaquetas (1 U/10 Kg) si existe hiperesplenismo grave (cifra de plaquetas inferior a 50.000/mm³).

3. Medidas encaminadas a prevenir las complicaciones

- Dieta absoluta.
- Colocación de SNG: Debe insertarse una sonda nasogástrica para vigilar el sangrado, evitar la broncoaspiración y vaciar la cámara gástrica de restos hemáticos y alimenticios que puedan favorecer el desarrollo de encefalopatía hepática. La sonda nasogástrica está contraindicada si su inserción pudiera agravar el sangrado como en aquellos casos en los que se conoce la existencia de varices grandes o si existe coagulopatía severa o

si se ha efectuado recientemente esclerosis de varices con posibles ulceraciones esofágicas.

- Ranitidina 1,5 mg/kg/6 h i.v.
- Profilaxis antibiótica para prevenir bacteriemia de origen intestinal y evitar la aparición de peritonitis bacteriana espontánea.
- Lactulosa (12 ml/kg/día) en aquellos pacientes cirróticos para prevenir el desarrollo de encefalopatía hepática

4. Tratamiento hemostático farmacológico

El tratamiento farmacológico está dirigido a la reducción de la presión portal bien por disminución del flujo en el área esplácnica por medio de vasoconstrictores o por disminución de la resistencia vascular de la circulación intrahepática y portal con vasodilatadores. Este tratamiento debe iniciarse ante la sospecha de hemorragia digestiva alta de origen varicoso antes incluso de su confirmación endoscópica. La *vasopresina* es un potente vasoconstrictor con importantes efectos sistémicos por lo que en la actualidad no se utiliza. La *somatostatina* posee efectos beneficiosos con pocos efectos sistémicos. Se inicia con un bolo de 3,5 µg/kg seguida de una perfusión continua a 3,5 µg/kg/hora. El *octreótido*, un análogo sintético de la somatostatina, tiene una vida media más larga, pocos efectos secundarios y es algo menos eficaz que la somatostatina. La dosis recomendada es de 1 mg/kg como bolo inicial y posteriormente en infusión continua de 1 a 2 µg/kg/h durante 2-5 días o bien 2-5 µg/kg cada 8 horas.

La *Tertlipresina / Glipresina* es derivado sintético de la vasopresina. Se trata de un vasoconstrictor esplácnico selectivo (disminución del flujo portal y portocolateral), con una prolongada actividad biológica que permite su administración en bolos intravenosos. Es el único fármaco vasoactivo en el que se ha demostrado una disminución significativa de la mortalidad frente al placebo. Puede emplearse a dosis de 0,01 mg/kg cada 46 horas o 0,05 mg/kg iv en 6 horas durante 24-48 horas.

5. Tratamiento hemostático endoscópico

En el 3-15% de los pacientes, la HDA se mantiene mas allá de 8-12 horas por lo que estaría indicada el tratamiento endoscópico. Éste se realiza median-

te la inyección intra o paravaricosa de compuestos químicos irritantes (etanolamina al 5% o polidocanol al 1%) o mediante la ligadura con bandas elásticas de las varices. La ligadura de las varices produce menos complicaciones que la esclerosis, pero en niños menores de 3 años puede producir isquemia, necrosis y perforación de la pared esofágica. La tasa de respuesta al tratamiento endoscópico es del 97%. El tratamiento hemostático combinado (farmacológico y endoscópico) es más eficaz en el control inicial y a largo plazo del sangrado por varices.

6. Taponamiento esofágico

Excepcionalmente el sangrado no cede con las medidas anteriores por lo que es preciso insertar un balón de Sengstaken-Blakemore para realizar compresión gástrica y esofágica. Esta sonda no debe dejarse más de 24-48 horas por riesgo de necrosis esofágica.

7. Derivación portosistémica intrahepática transyugular (DPPI) o “Transjugular intrahepatic portosystemic shunt” (TIPS)

Técnica realizada por radiología vascular intervencionista cuando las medidas endoscópicas y farmacológicas han fracasado en el control de la HDA en pacientes en lista de espera de trasplante hepático. Su indicación suele limitarse a mayores de 2 años. La inserción de un TIPS se debe plantear como tratamiento puente, ya que hasta el 60% se ocluyen en los primeros 6-12 meses y aumenta en dos veces la incidencia de encefalopatía en pacientes con cirrosis.

8. Cirugía derivativa

Indicada tras el fracaso de las medidas farmacológicas y endoscópicas en pacientes con una buena reserva funcional hepática. El tipo de intervención más utilizada de urgencia es la anastomosis portocava. Excepcionalmente se precisa un shunt quirúrgico urgente, que sería curativo en los casos de hipertensión portal prehepática.

PROFILAXIS PRIMARIA DE HDA SECUNDARIA A VARICES ESOFÁGICAS

En aquellos pacientes en los que se observan datos clínicoecográficos de hipertensión portal grave está indicada la realización de endoscopia digestiva alta

para valoración de las varices esofágicas. La cadencia de dicha exploración deberá decidirse en cada paciente individualmente. En pacientes con HP avanzada se deben aplicar medidas generales para evitar el aumento de la presión portal (evitar ejercicio intenso, tratamiento sintomático de la tos y el estreñimiento) y factores lesivos de la mucosa (AAS y otros AINES). Otras medidas aconsejadas se basan en masticación adecuada, evitando ingesta de alimentos sólidos no bien triturados que pueden llegar a erosionar las varices. La administración de antisecretores como ranitidina (4-6 mg/kg/día) o bien omeprazol (1-1,5 mg/kg/día) está justificada para evitar la acción nociva del reflujo gastroesofágico ácido en determinados pacientes. En la gastropatía hipertensiva puede ser útil el empleo de sucralfato.

Profilaxis farmacológica

Dado que el riesgo de sangrado se correlaciona directamente con el tamaño de las varices (mayor de 5 mm) y con la presencia de puntos rojos sobre las mismas, son los pacientes con estas características en los que es obligada la administración de profilaxis. Actualmente se está valorando la prevención farmacológica en todos los pacientes con presencia de varices, independientemente de su tamaño o de la presencia de signos premonitores de sangrado.

Se ha empleado el *propranolol*, agente betabloqueante no cardioselectivo, a una dosis de 15 mg/kg/día oral repartido en tres dosis ajustando la dosis para reducir la frecuencia cardiaca un 25%. La medida de la frecuencia cardiaca en reposo no debe ser inferior a 55 lpm. Con este tratamiento se logra disminuir el gradiente venoso transhepático por debajo de 12 mm Hg y, por tanto, prevenir el sangrado hasta en el 40% de los pacientes. Las limitaciones a su empleo son los pacientes afectados de asma, fibrosis quística, diabetes mellitus y de alteraciones en la conducción cardiaca. No obstante, la profilaxis primaria con propranolol es controvertida por el riesgo de efectos deletéreos asociados a la reducción en la frecuencia cardiaca en el niño pequeño y además puede inhibir el aumento compensador de la frecuencia cardiaca para mantener el gasto cardiaco en caso de un episodio de sangrado agudo exponiéndolo a una situación hemodinámica de hipotensión, de ahí que se considere su empleo en el contexto de un estudio clínico.

Otro betabloqueante no selectivo como el nadolol tiene la ventaja de que no es metabolizado por el hígado y puede ser dado una sola vez al día; dosis aconsejada 1 mg/kg/día comprobando igualmente la reducción en la frecuencia cardiaca de un 25%. Recientemente se ha asociado en adultos con mononitrato de isosorbide en parche transdérmico con lo que se disminuye aun más la presión portal.

Profilaxis endoscópica

La profilaxis primaria endoscópica no está indicada en todos los pacientes con varices esofágicas. Una posible indicación es la contraindicación del empleo de betabloqueantes. La ligadura/esclerosis de varices no es un procedimiento inocuo y puede incrementar el riesgo de sangrado por varices gástricas o gastropatía hipertensiva.

PROFILAXIS DE RECIDIVA DEL SANGRADO

Profilaxis farmacológica

En adultos se ha demostrado ser eficaz en la reducción del riesgo de resangrado. Aunque existen otras alternativas (endoscopia y cirugía), los betabloqueantes son de elección debido a la menor incidencia de efectos secundarios frente a la endoscopia.

Profilaxis endoscópica

La escleroterapia y la ligadura con bandas de las varices esofágicas disminuyen el riesgo de recurrencia de sangrado en niños. A los dos años de seguimiento el riesgo de resangrado con esclerosis es del 25% frente al 4% de la ligadura. La ligadura con bandas parece requerir menos sesiones para la erradicación de varices y se asocia a una menor incidencia de complicaciones. Sin embargo, con ambas técnicas se observa recurrencia de las varices y predisposición a la aparición de varices gástricas. Antes de cada sesión se recomienda antibioterapia de amplio espectro para disminuir la incidencia de bacteriemia y tras el mismo asociar al tratamiento de base sucralfato (1 g/6 horas) para minimizar el riesgo de ulceraciones y estenosis.

El tratamiento endoscópico debe reservarse para aquellos pacientes con fracaso del tratamiento farmacológico o cuando éste esté contraindicado.

El tratamiento definitivo de la HTP va a depender de la enfermedad de base (HTP prehepática, Síndrome de Budd-Chiari, FHC o cirrosis hepática).

GASTROPATÍA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

La gastropatía por hipertensión portal se describe como la evidencia endoscópica de un patrón mucoso en mosaico con o sin la presencia de puntos rojos en el estómago de un paciente con cirrosis hepática e hipertensión portal. Histopatológicamente aparece una dilatación vascular mucosa y submucosa. La patogenia no es del todo conocida, aunque se sabe que se trata de una hiperemia gástrica acompañada de lesiones vasculares en probable relación a una liberación aumentada de óxido nítrico. Se considera que del 25-30% de los cirróticos presentan algunas formas descritas de esta enfermedad, presentando la mayoría de ellos lesiones leves o moderadas. Se ha encontrado que existe correlación directa entre el tiempo de evolución de la cirrosis y la severidad de la hipertensión portal con el desarrollo de esta patología. En la mayoría de los pacientes cursa de forma asintomática, aunque puede producir hemorragia digestiva alta aguda cursando en forma de melenas o hematemesis (es improbable el desarrollo de HDA masiva) o crónica en forma de anemia ferropénica. En los pacientes sintomáticos el riesgo de recidiva hemorrágica es alto. El tratamiento sólo se debe indicar en los casos sintomáticos. Los betabloqueantes (propranolol) reducen de forma significativa el riesgo de recidiva hemorrágica. Se ha sugerido la utilización de somatostatina y sus análogos en las hemorragias agudas. En los casos refractarios al tratamiento médico puede estar indicada la realización de cirugía derivativa o el TIPS.

ASCITIS

En el niño afecto de hepatopatía crónica, el comienzo de ascitis o edemas significa que tanto la hipertensión portal como la insuficiencia hepática han empeorado. La acumulación de líquido extravascular representa una ruptura de la homeostasis del líquido intravascular, que viene determinada por la presión oncótica plasmática y la presión capilar hidrostática. Este proceso puede aparecer de forma insidiosa o

bien aguda, desencadenado por una hemorragia digestiva, infección, etc.

Fisiopatología

Los factores que contribuyen a la formación de ascitis son:

1. Hipertensión portal

La ascitis en la enfermedad hepática ocurre en el contexto de hipertensión portal sinusoidal y/o postsinusoidal, y en parte es debido a la obstrucción del flujo linfático hepático a partir de los sinusoides hacia vena hepática. Cuando la formación del flujo linfático excede al drenaje en el sistema venoso hepático, se va acumulando linfa en los espacios de Disse, escapando el líquido ascítico hacia la cavidad peritoneal. La localización del aumento de la resistencia portal es fisiopatológicamente muy importante. Los pacientes con hipertensión portal presinusoidal como es el caso de fibrosis hepática congénita, rara vez desarrollan ascitis. En los pacientes con hipertensión portal sinusoidal, como en el caso de cirrosis biliar, es frecuente la aparición de ascitis, y aún es más común en situaciones de hipertensión portal posthepática como en el síndrome de Budd-Chiari.

2. Retención de sodio

Puede explicarse por la hipovolemia circulante secundaria a la hipertensión portal y a la hipoalbuminemia que causan extravasación de líquido a partir de los capilares espláncnicos, incrementándose de ese modo la actividad de renina-angiotensina-aldosterona.

Se argumenta también que la retención renal de sodio es el evento primario por vasodilatación arteriolar espláncnica conduciendo al aumento del volumen plasmático. La hiperemia espláncnica tiende a disminuir la tensión arterial y estimular la secreción de aldosterona y hormona antidiurética. Si la hipertensión portal es leve, el volumen circulante se llega a restaurar a un punto de equilibrio, normalizándose la aldosterona y la hormona antidiurética. Si la hipertensión portal es severa, el agua retenida será extravasada hacia el peritoneo, manteniéndose el estímulo para la retención de sodio. En la mayoría de los casos de cirrosis se comprueba hiperaldosteronismo. Los elevados valores plasmáticos de renina y angiotensina

indican que el hiperaldosteronismo resulta del aumento en la síntesis y no por alteración en catabolismo hepático. Sin embargo, el incremento en la reabsorción de sodio a nivel de túbulo proximal renal contribuye a la reabsorción de sodio en situaciones de hipovolemia, de reducción en la secreción de péptido natriurético atrial y de aumento en la actividad nerviosa simpática renal.

El deterioro en la excreción de agua libre que ocurre en pacientes cirróticos se asocia con aumento en hormona antiurética. En otros casos se aprecia incremento en hormona antiurética con normal aclaramiento de agua libre, explicándose por aumento en la síntesis de prostaglandina E2 que antagoniza los efectos de la hormona antiurética.

El **síndrome hepatorenal (SHR)**, es una insuficiencia renal progresiva de etiología desconocida que acontece en pacientes con enfermedad hepática grave. Es una complicación muy seria de la cirrosis hepática e implica mal pronóstico. La etiopatogenia es desconocida, se acompaña de alteraciones de la circulación arterial y de la activación de los sistemas vasoactivos endógenos. Como consecuencia de la vasoconstricción renal se produce una reducción del filtrado glomerular y secundariamente a la vasodilatación arterial sistémica disminuyen la resistencia vascular periférica y se produce hipotensión arterial. En un paciente cirrótico puede haber insuficiencia renal prerrenal, renal o secundaria a síndrome hepatorenal. Aunque el comienzo puede ser insidioso, suele presentarse precipitado por procesos intercurrentes. Los síntomas son oliguria, hiperkaliemia, elevación de urea y creatinina, hiponatremia y excreción fraccional de sodio inferior a 10 mmol/L. A diferencia de la insuficiencia renal prerrenal, en el síndrome hepatorenal, la función renal no mejora tras la expansión de volumen. El tratamiento del SHR se realiza con vasoconstrictores espláncnicos (octreótido, terlipresina, somatostatina, etc.), infusiones de seroalbúmina, TIPS y trasplante.

Tratamiento

La presencia de una pequeña cantidad de líquido ascítico detectado por examen ecográfico, no es indicación de tratamiento. La ascitis debe ser tratada sólo si causa disconfort, si produce síntomas respiratorios o si cursa de forma progresiva.

El principal aspecto del tratamiento se basa en la restricción de sodio y en la promoción de la excreción del mismo.

1. *Reposo en cama*: ya que la posición en decúbito disminuye la actividad del sistema reninaangiotensinaaldosterona y, por tanto, la retención de Na. Es muy difícil el reposo prolongado en niños pequeños.
2. *Restricción de sodio*. Limitada a 1-2 mEq/kg/día. No debe añadirse sal a los alimentos ni emplear sal en la cocina. Generalmente no es necesaria la restricción de agua, pues ésta sigue a la retención de sodio. Con la restricción de sodio como única medida terapéutica suelen responder sólo 10-20 % de los pacientes que corresponden a aquellos con cifra normal de sodio sérico y con sodio en orina superior a 15 mEq/día.
3. *Diuréticos*. Sólo si el sodio en orina es inferior a 15 mEq/día. El fármaco de elección es *espirolactona* indicado en situaciones de hiperaldosteronismo, casi siempre presente en la hepatopatía crónica asociada a ascitis. Dosis: 2-3 mg/kg/día en 2 o 3 dosis diarias. Si en 3-4 días no existe aumento de la diuresis puede aumentarse a 4-5 mg/kg/día. Si no responde adecuadamente al tratamiento con espirolactona, se asocia otro diurético, furosemida (1-2 mg/kg/día), que induce pérdidas urinarias de sodio y potasio. No debe emplearse furosemida como único diurético. Cuando se requiere su uso de forma prolongada puede utilizarse en su lugar hidroclorotiacida a 2-3 mg/kg/día, por vía oral. La utilización de diuréticos debe ser monitorizada determinado sodio y potasio en sangre y orina. Si el sodio sérico es inferior a 120 mEq/ml, debe interrumpirse el tratamiento diurético y establecer restricción hídrica. La pérdida de peso no debe ser superior a 100 g/día en lactantes y 500 g/día en niños mayores.
4. En pacientes con hipoalbuminemia, la administración de *seroalbúmina* intravenosa incrementa la presión osmótica coloide intravascular. La infusión de seroalbúmina 1-2 g/kg en 2-3 horas al 5-20% seguido de furosemida (1-2 mg/kg) consigue diuresis eficaz en la mayoría de los casos. La complicación más importante derivada del tratamiento diurético vigoroso es la hipovolemia y

puede precipitar la instauración de encefalopatía hepática.

- En los pocos casos de ascitis refractaria puede efectuarse *paracentesis* evacuadora, especialmente si existe compromiso respiratorio. La *paracentesis* debe reservarse para la ascitis refractaria al tratamiento diurético con extracción de hasta 50 ml/kg/día acompañado de infusión de seroalbúmina. La descompensación cardiovascular por rápido desplazamiento es una seria complicación. Deben reponerse 6 a 8 g de albúmina intravenosa como expansor por cada litro de ascitis extraído.

La **peritonitis bacteriana espontánea** es una complicación potencialmente mortal del paciente con ascitis. Se debe sospechar en todo paciente con ascitis, fiebre, dolor abdominal y elevación de reactantes de fase aguda. El diagnóstico se establece tras *paracentesis* diagnóstica. Un recuento de neutrófilos superior a 500/mm³ es diagnóstico. El Gram tiene poca rentabilidad. Es una infección generalmente monobacteriana (Gram negativos o Gram positivos), si aparece más de un germen habría que descartar una perforación intestinal y una peritonitis secundaria. El tratamiento se realiza con cefalosporinas de 3ª generación (cefotaxima 150-200 mg/kg/día). La **profilaxis secundaria** debe realizarse en los pacientes que han presentado un episodio de PBE. Esta profilaxis debe ser a largo plazo y se puede abandonar sólo si desaparece la ascitis o se realiza un trasplante hepático. La **profilaxis primaria** debe instaurarse en los pacientes cirróticos con ascitis que ingresan por un episodio de hemorragia digestiva alta. Otra indicación reciente de profilaxis primaria es la presencia de una concentración de proteínas totales en líquido ascítico menor de 1 g/dl. Para la profilaxis, los adultos emplean quinolonas (norfloxacino, ciprofloxacino) o cotrimoxazol. Debido a los efectos secundarios que las quinolonas provocan en los niños (alteración en el cartílago de crecimiento) es preferible usar cotrimoxazol.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico que ocurre como complicación de la enfermedad hepática severa aguda (EH tipo A) o crónica (EH tipo C). Se llama tipo B (de “Bypass”) a

la que ocurre por cortocircuitos portosistémicos sin disfunción hepática (ej. en trombosidad portal), ésta no sucede en niños. Debido al cortocircuito de sangre portal a la circulación sistémica e incapacidad de depuración hepática el SNC está expuesto a sustancias neurotóxicas de origen intestinal (amonio, benzodiazepinas endógenas, mercaptanos, fenoles y manganeso). Se produce una afectación de los astrocitos (activación metabólica o edema astrocitario). Las manifestaciones clínicas incluyen síntomas mentales y motores. Afecta al nivel de conciencia, la personalidad, la capacidad intelectual, el patrón de sueño y el lenguaje. La asterixis o “flapping tremor” es un hallazgo característico en la EH

Tratamiento

Se plantea en las fases de grave descompensación del cirrótico. Esta grave complicación, favorecida por la insuficiencia hepatocelular y por los cortocircuitos portosistémicos y desencadenada por hemorragias digestivas, requerirá entre otras las siguientes medidas:

- Dieta:** se recomienda tradicionalmente dieta alta en calorías y baja en proteínas. La ingesta proteica de PAVB de 0,5-1 g/kg/día previene el catabolismo pero es inadecuada para el crecimiento, suprimiendo así una importante fuente de amoníaco, por lo que debe intentarse mayor tolerancia pudiendo alcanzar 2-2,5 g/kg/día.
- Evitar factores precipitantes:** sedantes, estreñimiento, sobrecarga proteica, hemorragia gastrointestinal y abuso de diuréticos.
- La reducción en la producción de amonio se ha realizado clásicamente por medio de antibióticos como neomicina (2-4 g/m²) para eliminar las bacterias productoras de ureasa o bien por *antibióticos* de amplio espectro y con eliminación biliar como ampicilina.
- Las medidas para disminuir la reabsorción de amonio son: *lactulosa*, disacárido no absorbible, administrada por vía oral, que determina un descenso de pH a nivel de colon y dificulta la reabsorción de amoníaco (1-2 ml/kg/dosis), y *enemas de limpieza*, con la misma finalidad terapéutica que los recursos anteriores.
- Fármacos quelantes de amonio: benzoato sódico o fenilbutirato sódico.

- 6) Técnicas de depuración: La *hemofiltración*, *hemodiafiltración* y *MARS* permiten la extracción de amonio y otras sustancias neurotóxicas y citoquinas.
- 7) Tratamiento de las crisis convulsivas y del edema cerebral.

COMPLICACIONES PULMONARES DE LA HEPATOPATÍA CRÓNICA

Dentro de este epígrafe se incluyen: shunts intrapulmonares, hipertensión pulmonar, derrame pleural, neumonía y enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva.

El síndrome hepatopulmonar (SHP) es una triada compuesta por disfunción hepática, shunts arteriovenosos intrapulmonares e hipoxemia. La patogenia es multifactorial, incluye shunts intrapulmonares y arteriovenosos, alteración en la ventilación perfusión y anastomosis portopulmonares. Clínicamente se manifiesta como disnea, cianosis e hipoxemia. El diagnóstico se establece descartando otras causas de hipoxemia. No existe tratamiento específico. Debemos optimizar el aporte de oxígeno y la situación nutricional. El SHP puede influir negativamente en la inducción anestésica del paciente antes del trasplante. El cuadro se resuelve, aunque de manera lenta, tras el trasplante hepático.

COLESTASIS

Son muy numerosas las entidades clínicas que pueden dar lugar a colestasis (Tabla III).

Tratamiento

El tratamiento debe estar orientado hacia los siguientes aspectos:

- a) Mejorar el flujo biliar en orden a reducir el prurito, la hipercolesterolemia y el daño en hepatocitos ocasionado por el acumulo de ácidos biliares.
- b) Vencer la malabsorción grasa secundaria a la disminución en la solubilización intraluminal de los lípidos de la dieta y corregir los defectos nutricionales.

Mejorar el flujo biliar

El *fenobarbital* (3-5 mg/kg/día en tres dosis) es un inductor de los enzimas microsomales hepáticos. tiene una acción colerética al aumentar el flujo biliar independiente de las sales biliares. Puede ser eficaz

en el alivio del prurito, desconocemos si por su efecto colerético o sedante. Los efectos secundarios son los relativos por su efecto sedante y también por interferir con el metabolismo de la vitamina D. Es muy frecuente que tras el inicio del tratamiento con *fenobarbital* se produzca una elevación de la GGT sin significado patológico conocido.

La *colestiramina* y el *colestipol*, son resinas de intercambio aniónico que ligan las sales biliares en la luz intestinal e interrumpen la circulación enterohepática. Favorecen el flujo biliar dependiente de sales biliares, elevan el nivel de ácido cólico que es colerético. Problemas asociados con su empleo son la obstrucción intestinal, acidosis hiperclorémica y exacerbación de la esteatorrea. Por otra parte se puede unir con medicamentos como *tiazidas*, *digoxina* o vitaminas liposolubles, por lo que debe administrarse espaciada de estos fármacos al menos 2 horas. La *colestiramina* se da a dosis inicial de 0,25-0,50 g/kg/día (en 2 ó 3 dosis) hasta alcanzar una dosis diaria 8 a 12 g. El *colestipol* se administra a dosis de 5-20 g/día, es mejor aceptado por los pacientes pero tiene menos capacidad de captar ácidos biliares.

En los últimos años se emplea con éxito el *ácido ursodeoxicólico* (15-30 mg/kg/día en 3 dosis) un ácido biliar hidrofílico, relativamente no tóxico, que ha demostrado su utilidad al desplazar los ácidos biliares más tóxicos, incrementando el flujo biliar y con cierto efecto citoprotector sobre los hepatocitos. Su empleo conlleva mejoría analítica (disminución en cifras séricas de *bilirrubina*, ácidos biliares, *transaminasas* y *fosfatasa alcalina*) aunque no está comprobada realmente su eficacia contra el prurito.

Otro agente que se emplea para el prurito asociado a colestasis es la *rifampicina* (10 mg/kg/día en 2 dosis) aunque no está aclarado el mecanismo de actuación. También se emplean los *antagonistas opiáceos* como la *naloxona* o con antagonistas del *receptor de la serotonina* (*ondansetrón*).

En los casos más graves de colestasis rebeldes al tratamiento (CIFP-I o síndrome de Alagille) con prurito intratable se llega a recurrir a la *derivación biliar parcial externa*, *plasmaféresis* o trasplante hepático.

Medidas nutricionales

En los procesos que cursan con colestasis existe dificultad para la absorción de grasa y vitaminas lipo-

TABLA III. Causas de colestasis en el lactante.

Colestasis por inmadurez hepática asociada a noxa exógena o endógena

- Situaciones graves con hipoxia y/o hipoperfusión hepática (cardiopatía, shock, etc.).
- Infecciones bacterianas graves
- Tóxicos: nutrición parenteral total, antibióticos, etc.
- Obstrucción biliar (litisias o bilis espesa) por cirugía digestiva, fármacos (furosemida, ceftriaxona), hemólisis, ayuno prolongado.
- Alteraciones hormonales: hipotiroidismo, panhipopituitarismo.
- Cromosomopatías: trisomías 18,21 y 22.
- Infección connatal (TORCH, *Lysteria*, Parvovirus B19) o infección neonatal (herpes simple, CMV, adenovirus, ECHO, *Coxsackie*, etc.).
- Perforación espontánea de la vía biliar.
- Malformación de la vía biliar (quiste de colédoco).
- Virus hepatotropos: VHA, VHB.

Hepatopatías por trastorno intrínseco (idiopático o genético)

- Atresia de vía biliar.
- Síndrome de Alagille: escasez ductal por mutación en el JAG 1 (cromosoma 20) o en el en el Notch2 (cromosoma 1).
- Colestasis intrahepáticas familiares progresivas
 - CIFP1: defecto de ATPasa tipo P.
 - CIFP2: defecto BSEP
 - CIFP3: defecto MDR3
- Errores innatos en el metabolismo de ácidos biliares.
- Deficiencia de α -1-antitripsina
- Síndrome de hepatitis neonatal idiopática
- Otras colestasis: síndrome de Zellweger, síndrome de Aagenaes, colestasis de grupos étnicos definidos (esquimales, indios americanos).
- Fibrosis quística
- Enfermedad de Niemann-Pick A y C.
- Hipoplasia ductular no sindrómica secundaria a:
 - Prematuridad
 - Infecciones (CMV, rubéola, sífilis, VHB)
 - Metabólicas: FQ, déficit de alfa 1 antitripsina, síndrome de Zellweger, CIFP1, síndrome de Ivemark, síndrome de PruneBelly, hipopituitarismo.
 - Genéticas: trisomía 18,21, trisomía parcial 11, monosomía X.
 - Enfermedad injerto contra huésped.
 - Hepatitis neonatal grave
 - Idiopática
- Otras/idiopática

solubles. El lactante que toma pecho debe continuar con la misma alimentación. Para conseguir mejor absorción de la grasa ésta debe aportarse en parte como MCT, grasa de cadena media que no requiere de sales biliares para su absorción pasando directamente a circulación portal. Existen diversas formulas con alto contenido en MCT (Damira 2000, Pregestimil, Peptinaut junior, etc.) por lo que son apropiadas como soporte nutricional.

El aporte calórico debe ser 125-150% de los requerimientos basados en las RDA para el peso para la talla en p 50. El suplemento energético puede efectuarse por varios procedimientos:

- a) Polímeros de glucosa añadidos a la fórmula (67 kcal/100 ml) para alcanzar 90-100 kcal/100 ml.
- b) Aceite MCT: 1-2 ml/kg/día en 2 a 4 dosis.
- c) Fórmula con MCT.
- d) Nutrición enteral nocturna.

Suplementos vitamínicos

Los déficits de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) deben corregirse especialmente cuando existe componente colestásico. La *vitamina E* es especialmente importante por las graves consecuencias neurológicas que conlleva su déficit, que conduce a la des-

mielinización de nervios periféricos. La dosis de vitamina E liposoluble es de 75-100 mg/día a 100 mg/semana. Debido a su naturaleza extremadamente hidrofóbica se absorbe muy mal por vía oral por lo que en colestasis severas se recomienda utilizar preparación hidrosoluble (5-15 UI/kg/día) o bien administrarla por vía parenteral (0,2-0,5 mg/kg/día). Es preciso evaluar el tratamiento por medio de la monitorización de los valores séricos o mejor aún por la relación vitamina E/lípidos séricos que debe ser superior a 0,6 mg/g en los menores de 12 años y de 0,8 mg/g en los mayores de esa edad.

La *vitamina D* debe aportarse más por la malabsorción que por la propia afectación hepática donde tiene lugar la hidroxilación (25-hidroxivitamina D3). La administración puede hacerse en forma de *colecalfiferol* o vitamina D3 (800-5.000 UI/día), *calcifediol* o 25-hidroxivitamina D3 (3-5 µg/kg/día), o como *calcitriol* o 1,25-dihidroxivitamina D3 (0,1 µg/kg/día) aunque esta última no es superior pues la conversión en 1-25-hidroxivitamina D3 tiene lugar en riñón que se encuentra indemne. El tratamiento con fenobarbital puede incrementar el riesgo de deficiencia en vitamina D. Deben suplementarse con 25-100 mg/kg/día de calcio (máximo 1 g/día).

La *vitamina K* es imprescindible en el tratamiento del síndrome colestásico por el grave riesgo de hemorragia derivada de su déficit. En situaciones de colestasis poco intensa es suficiente el aporte oral 2,5-5 mg/48 horas; en niños con colestasis severa es preciso la administración intramuscular. Cuando la afectación hepatocelular es grave, la administración de vitamina K no logra corregir la hipoprotrombemia, configurándose como factor pronóstico sombrío.

La *vitamina A*, por ser liposoluble, también debe suministrarse, pero al producir metabolitos potencialmente hepatotóxicos, la dosis será inferior a las de otras vitaminas liposolubles. Es prudente limitar la dosis oral a 5.000 UI/día, siendo precisa la monitorización de la concentración sérica antes y durante el tratamiento.

Las vitaminas hidrosolubles deben ser dadas al doble de la dosis normal para prevenir el déficit. En algunos pacientes será necesaria la suplementación con enzimas pancreáticos.

INMUNIZACIONES

Como todos los niños de su edad deben recibir en la medida de lo posible todas las vacunas programadas en el calendario vigente. Es particularmente importante la vacunación contra hepatitis A y B en todo paciente con hepatopatía crónica. En los pacientes candidatos a trasplante hepático conviene actualizar el estado vacunal con especial referencia a las vacunas de virus vivos atenuados. La administración de vacunas de virus vivos en pacientes inmunodeprimidos trasplantados o no está contraindicada. Los sujetos con asplenia funcional secundaria a hipertensión portal, por la especial susceptibilidad a la infección por gérmenes encapsulados, deben ser vacunados contra *Haemophilus*, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*.

TRASPLANTE HEPÁTICO

Es el tratamiento cada vez más esperanzador para aquellas hepatopatías descompensadas progresivas. Es complejo y entraña una mortalidad del 10% en el primer año de vida, si bien la supervivencia a los 5-10 años está en torno al 80% con buena calidad de vida. Estos buenos resultados son la suma de un buen programa nacional de trasplantes, del altruismo de los donantes y sus familias, de la mejor capacidad técnica, adecuada preservación de hígados donantes, del control del rechazo por inmunoterapia y del correcto estado nutricional del receptor. Además se han desarrollado alternativas quirúrgicas como el trasplante de injerto segmentario (o reducido), el split (trasplante compartido) o más recientemente el de donante vivo. También ha habido avances en el tratamiento médico, especialmente en el campo de la inmunosupresión. La calidad de vida a mediano plazo postrasplante está directamente relacionada con los efectos secundarios y complicaciones de un tratamiento farmacológico que, en el momento actual, debe mantenerse de forma indefinida. Los parámetros a considerar para el trasplante hepático en un paciente con hepatopatía crónica son: el deterioro de la función hepática con alargamiento del tiempo de protrombina que no responde a la administración de vitamina K parenteral, factor V inferior al 25%, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia > de 8 mg/dL, hipertensión portal grave, malnutrición grave, mala calidad de vida (prurito intratable), colangitis de repetición refrac-

tarias a tratamiento médico y quirúrgico, encefalopatía hepática, síndromes hepatorenal y hepatopulmonar. Normalmente se utilizan los scores de Child-Pugh y Malatack para decidir la indicación de trasplante en pacientes con hepatopatía crónica y el PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) score, para seleccionar a aquellos pacientes con mayor disfunción hepática, pudiendo ser útil para priorizar el trasplante en aquellos niños que están en lista por el mayor riesgo de muerte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stuart Tanner. En: Paediatric Hepatology. Londres: Churchill Livingstone; 1989.
2. McDiarmid SC. Treatment of endstage liver disease. En: Walker A. 3ª ed. Paediatric Gastrointestinal Disease. Hamilton: B.C. Decker Inc; 2000. p. 1250-1271.
3. Roggero P et al. Factors influencing malnutrition in children waiting for liver transplants. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1852.
4. Shepherd RW. Pre and postoperative nutritional care in liver transplantation in children. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: S7.
5. Goh DW, Myers NA. Portal hipertension in children the changing spectrum. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 688.
6. Molleston JP. Acute and chronic liver disease. En: Walker WA, Watkins JB, ed. Nutrition in Pediatrics. Hamilton: B.C. Decker Inc.; 1996. p. 565-582.
7. Camarena MC. Hipertensión portal. En: Jara P. Ed. Trasplante hepático en niños. Madrid: Ergon; 2006. p. 1-14.
8. Baker A, Alonso ME, Aw MM, Ciocca M, Porta G, Rosenthal P. Hepatic failure and liver transplant: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: S632-9.
9. Malatack JJ, Schaid DJ, Urbach AH, Gartner JC Jr, Zitelli BJ, Rockette H, et al. Choosing a pediatric recipient for orthotopic liver transplantation. *J Pediatr* 1997; 11: 479-89.
10. McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS; Principal Investigators and Institutions of the Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) Research Group. Development of a pediatric endstage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 173-81.
11. Debray D, Yousef N, Durand Ph. New management options for endstage chronic liver disease and acute liver failure. Potential for pediatric patients. *Pediatr Drugs* 2006; 8: 1-13.
12. Heyman MB, Laberge J. Role of transyugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of portal hypertension in pediatric patient. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 240-9.
13. Yachha SK, Khanna V. Ascites in childhood liver disease. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 819-24.
14. Molleston JP. Variceal Bleeding in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 538-45.
15. Celinska-Cedro D, Teisseyre M, Woynarowski M, Socha P, Socha J, Ryzko J. Endoscopic ligation of esophageal varices for prophylaxis of first bleeding in children and adolescents with portal hypertension: preliminary results of a prospective study. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1008-11.
16. Albillos A. Preventing first variceal hemorrhage in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: S305-11.
17. Carbajo AJ, Manzanares J. Tratamiento médico y soporte nutricional del paciente con enfermedad colestática crónica. *An Pediatr* 2003; 58: 174-80.
18. Roberts E. The jaundiced baby. En Kelly D. Ed. Disease of the liver and biliary system in children. 2ª Ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2004. p. 35-73.
19. Sheperd R. Complications and management of chronic liver disease. En: Kelly D, Ed. Disease of the liver and biliary system in children. 2ª Ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2004. p. 259-81.
20. Santamaria F, Sarnelli P, Celentano L et al. Noninvasive investigation of hepatopulmonary syndrome in children and adolescents with chronic colestasis. *Pediatric Pulmonology* 2002; 33: 37-49.
21. Stringer MD, Howard ER. Surgical disorders of the liver and bile ducts and portal hypertension. En: Kelly D, Ed. Disease of the liver and biliary system in children. 2ª Ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2004. p. 324-62.
22. Thabut D, Bernard-Chabert B. Management of acute bleeding from portal hypertension. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 19-29.
23. Leonis MA, Balistreri WF. Evaluation and management of endstage liver disease in children. *Gastroenterology* 2008; 134: 1741-51.
24. ElRifai N, Mention K, Guimber D, Michaud L, Boman F, Turck D, et al. Gastropathy and gastritis in children with portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 137-40.
25. Shneider B, Emre S, Groszman R, Karani J, McKiernan P, Sarin S, et al. Expert pediatric opinion on the Report of the Bavono IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 893-907.

INTRODUCCIÓN

Son muchos los virus que pueden causar inflamación hepática, pero los principales son los virus denominados “de las hepatitis”: A, B, C, D y E. La siguiente revisión se va a ceñir a la profilaxis de las hepatitis originadas por los virus A, B, C y E, puesto que el D (o delta) se previene al mismo tiempo que el virus B, al ser un agente defectivo que requiere la presencia del AgHBs para su expresión.

PROFILAXIS DE LA HEPATITIS A

La hepatitis A es una infección universal por el virus de la hepatitis A (VHA), perteneciente a la familia de los picornavirus. Es un virus que se elimina por heces, siendo por tanto la *vía de transmisión fecal-oral*. El contagio se produce a través del contacto directo con una persona infectada (con frecuencia asintomática), en situaciones de higiene personal deficiente (falta del lavado de manos). Se producen a veces brotes en guarderías, cuando los cuidadores o los niños entran en contacto con las heces infectadas de los pañales, o por ingestión de agua o alimentos contaminados (sobre todo mariscos o moluscos marinos que se crían cerca de aguas residuales). Por lo tanto pueden aparecer brotes familiares o en otras colectividades (colegios, campamentos...). También es posible su adquisición por vía sanguínea (por contacto con sangre de un sujeto en el periodo de viremia), aunque esta eventualidad es rara y se suele producir sobre todo en drogadictos, y por contacto sexual oralanal. El VHA es un virus muy estable, que puede permanecer viable en el agua y alimentos durante meses. Se inactiva por los rayos ultravioletas, el cloro y el calor elevado. Puede permanecer, sin embargo, en los alimentos que se consumen crudos o poco cocinados (al vapor). El periodo de contagiosidad abarca desde las

2-3 semanas previas a la sintomatología hasta 1-2 semanas después. Produce inmunidad permanente, pero no cruzada con los otros virus de hepatitis.

La incidencia y la prevalencia del VHA están ligadas directamente al grado de desarrollo socioeconómico e higiénicosanitario del país o región, distinguiéndose tres patrones epidemiológicos:

- El primer patrón, de endemicidad elevada, se observa en los países menos desarrollados (Asia, África, América del Sur y Central). La exposición a este virus se produce en la infancia (<15 años) debido a la contaminación y presencia ubicua del virus. La población adulta es inmune, puesto que ya ha desarrollado la infección (generalmente asintomática), y posee anticuerpos.
- El segundo patrón, de endemicidad intermedia, se observa en países con mejoría en las condiciones higiénico-sanitarias en los últimos años (Europa Mediterránea y del Este). La exposición se produce en la adolescencia y en adultos jóvenes.
- El tercer patrón, de baja endemicidad, tiene lugar en los países más desarrollados con un elevado nivel higiénico-sanitario (Europa del Norte y Occidental, América del Norte, Japón). Aquí los adultos son susceptibles, y pueden adquirir la enfermedad por viajes a zonas endémicas, o por brotes epidémicos relacionados con la ingesta de alimentos contaminados provenientes de dichos países.

En España se aprecia un patrón epidemiológico cambiante. Estábamos situados en el primer patrón en la década de los setenta; en la década de los noventa nos encontrábamos en el segundo, y actualmente se inicia la transición hacia el tercero, salvo en las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla, que se encuentran todavía en el primer patrón epidemiológico.

Inmunoglobulina intramuscular polivalente

- En España se limita su empleo a las personas menores de 40 años, puesto que, a partir de esta edad, la mayoría de la población posee anticuerpos. Se recomienda su empleo junto a la vacuna frente al VHA, excepto en los niños menores de 1 año, que no tienen indicación de vacuna, por la posibilidad de inmunidad pasiva a partir de los anticuerpos maternos, y en los que se administrará sólo en caso de riesgo importante de contagio con el VHA
- Debe administrarse lo antes posible (<2 semanas de la exposición), y la inmunidad que confiere dura de 2 a 4 meses.
- Puede interferir con la respuesta inmunológica a las vacunas por virus vivos, por lo que éstas deben administrarse al menos 3 semanas antes o 3 meses después de la aplicación de la inmunoglobulina. No interfiere, sin embargo, con las vacunas con virus inactivados.
- Se administra una única dosis de 0,02 ml/kg de peso (máximo 3 ml en niños pequeños y lactantes, y 5 ml en niños mayores).

Vacunas

Las vacunas disponibles actualmente se producen a partir de virus inactivados. Inducen la producción de anticuerpos específicos antiVHA en el 100% de los vacunados. Se administran 2 dosis separadas por 6 a 12 meses. Tras una dosis de vacuna, el 95% de los individuos presentan anticuerpos a partir de las 2-4 semanas, confiriendo protección durante 1 año. Tras la dosis de refuerzo (a los 6-12 meses de la primera), el porcentaje de seroprotección alcanza el 99-100%, y ésta dura de 10 a 20 años. La vacuna se tolera bien. Se pueden producir reacciones locales (dolor, enrojecimiento...) en el lugar de la inyección en el 10% de los vacunados, mientras que las reacciones generales (fiebre, malestar...) ocurren en menos del 10%.

INDICACIONES DE LA VACUNA

Las indicaciones de la vacuna frente al VHA, según el Comité Asesor de Vacunas de la AEP, en sus recomendaciones para el 2009 son las siguientes: vacunación sistemática de los niños entre los 12 y 24 meses

de edad, en las zonas con brotes epidémicos frecuentes, con altas tasas de enfermedad, o en poblaciones marginales con riesgo de transmisión de la infección. Asimismo, se podría considerar la vacunación en niños más mayores pertenecientes a las mismas poblaciones. También estaría indicada en los niños mayores de 1 año viajeros a países endémicos y en los niños con factores de riesgo personales (hepatopatía crónica, candidatos a transplante hepático) o ambientales. No es una vacuna incluida de momento en el calendario vacunal financiado, salvo en 3 comunidades autónomas:

- Cataluña: incluida a los 12 años de edad, combinada con la de la hepatitis B.
- Ceuta y Melilla: en el 2º año de vida, debido a la elevada incidencia de esta enfermedad en dichas zonas.

Contraindicaciones

Son las generales para las vacunas inactivadas. No se ha evaluado su inocuidad durante el embarazo y la lactancia, pero los riesgos para el feto y lactante pueden considerarse mínimos. Los niños menores de 1 año pueden poseer anticuerpos transmitidos, por lo que se recomienda su aplicación a partir de esa edad. Puede administrarse simultáneamente con la inmunoglobulina, utilizando jeringas diferentes y aplicándolas en lugares anatómicos distantes. Puede administrarse simultáneamente con otras vacunas. Excepto en el caso de las vacunas combinadas, deben administrarse en zonas corporales diferentes.

Tipos de vacuna pediátrica

(Niños de 1 a 18 años)

- Havrix 720 U-EIA (0,5 ml)
- Vaqta 25 U (0,5 ml)
- Epaxal 24 U (0,5 ml)

PROFILAXIS DE LA HEPATITIS B

La hepatitis por virus B (VHB) es una de las infecciones más frecuentes, casi un tercio de la población mundial, 2 mil millones de personas, están infectadas por este virus, estimándose en aproximadamente 350 millones de personas los portadores. La prevalencia varía según el área geográfica, siendo muy elevada (>8%) en África, Asia y Pacífico Occidental, inter-

media (2-7%) en Europa del Sur y del Este, y baja (<2%) en el resto de Europa, Norteamérica y Australia. En cuanto a la incidencia en Europa, aproximadamente 1 millón de personas se infectan anualmente, situación que debe ser mucho más elevada en las regiones endémicas. Las vías de transmisión incluyen la exposición a sangre o fluidos corporales (saliva, semen, secreciones vaginales, sangre menstrual, sudor, leche, lágrimas u orina) de sujetos infectados, ya que el VHB se encuentra en algún grado en casi todos los líquidos corporales, aunque su concentración más alta es en el suero. La transmisión se puede producir a partir de la madre infectada a su hijo (*transmisión vertical o perinatal*), que puede ocurrir en el 90% de las mujeres AgHBs +, o por *exposición percutánea o de las membranas mucosas al material infectado*.

La vía predominante de la transmisión del virus de la hepatitis B varía según la prevalencia de la infección por este virus. Así, en regiones de endemidad elevada, la transmisión vertical es la principal forma de contagio con la consecuente adquisición de infección crónica en alrededor del 95%. Además de ella, la infección también se puede adquirir en edades precoces de la vida (en el primer o segundo año), a partir de transmisión horizontal de otros miembros de la familia que también pueden ser portadores. En regiones de endemidad intermedia, la infección se puede producir en cualquier grupo de edad, generalmente a partir de exposición percutánea, originándose infección crónica en los casos de transmisión en la infancia. En las regiones de baja prevalencia, la transmisión es principalmente horizontal (a partir de un individuo infectado). La transmisión sexual (bien homosexual o heterosexual) a partir de adultos de riesgo elevado es la forma principal en Europa y Norteamérica, si bien también es importante el uso compartido de agujas en consumidores de drogas intravenosas, o el riesgo laboral por exposición a material contaminado. En estas situaciones, la tasa más elevada de infección se produce en los adolescentes y adultos jóvenes (15-25 años). La edad a la cual un individuo se infecta determina la presentación clínica; la infección crónica se produce sobre todo en neonatos y niños menores de 5 años (hasta el 95% de recién nacidos infectados), aunque es generalmente subclínica por la inmadurez de su sistema inmunitario. La

incidencia de enfermedad clínica es mayor (30-50%) en los niños infectados después de los 5 años. En adultos, la infección causa hepatitis aguda en la mayoría, con sólo un 1-2% de ellos en los que la infección se cronifica.

Inmunoglobulina hiperinmune frente a la hepatitis B

Proviene del plasma de donantes “hiperinmunizados” que poseen títulos elevados de Anti HBs. Se utiliza en la profilaxis postexposición, acompañada de la vacuna. En los recién nacidos de madre portadora, cualquiera que sea su peso, se deberá administrar al nacimiento la gammaglobulina hiperinmune (0,5 ml) en las primeras 24 horas de vida (preferiblemente en las primeras 8-12 horas, e idealmente en la propia sala de partos), así como la vacuna, aunque ésta puede aplicarse hasta el 2º día de vida.

Vacunas

Las vacunas contienen únicamente el AgHBs purificado. Existen dos vacunas comercializadas en nuestro país, siendo la inmunogenicidad de ambos tipos similar.

Pauta de vacunación

- Se aplican 3 dosis pediátricas:
- Engerix B 10 mg hasta los 15 años
 - HBV Axpro 5 mg hasta los 18 años
- Con el esquema de 0, 1 y 6 meses de intervalo entre ellas. El intervalo máximo desde la 1ª dosis hasta la 2ª puede ser de 2 meses, y hasta la 3ª, de 12 meses.

Eficacia de la vacuna

La vacuna induce una respuesta de anticuerpos protectores (Anti-HBs) en el 95-98% de los individuos vacunados, por lo que, en la práctica, no es necesario hacer control posvacunación salvo en casos puntuales, como son los hijos de madre portadora de VHB. Los títulos protectores se empiezan a alcanzar a las 2 semanas de la 2ª dosis y se consideran protectores a partir de 10 mUI/ml. En un individuo que ha seroconvertido tras la vacunación, la protección específica se mantiene aun cuando desciendan con el tiempo los niveles de Anti-HBs <10 mUI/ml, ya que persiste la

memoria inmunológica. No está indicada, por lo tanto, en el momento actual, la revacunación, salvo en el caso de niños sometidos a hemodiálisis, en los que, si los títulos descienden por debajo de los 10 mUI/ml, se recomienda la administración de otra dosis de vacuna. La combinación del AgHBs con otros antígenos vacunales no altera la respuesta inmune específica de este componente ni de ninguno de los otros, por lo que las vacunas combinadas pueden usarse con garantías. Tampoco se altera la inmunogenicidad de la vacuna con la administración simultánea de la gammaglobulina hiperinmune frente a la hepatitis B.

Reacciones adversas

Las reacciones locales (eritema, induración y dolor en el punto de inyección) se presentan en el 25% de los vacunados, siendo excepcional este tipo de reacción en el periodo de recién nacido. Las reacciones generales son de incidencia muy baja. Se pueden producir: molestias abdominales, náuseas, febrícula, cefalea y síndrome gripal con artralgias y mialgias, que se resuelven espontáneamente. Otras reacciones más raras pueden ser de tipo alérgico, como vértigo o parestesias. El síndrome de Guillain-Barré se relacionó con las vacunas plasmáticas, pero dicha asociación no ha sido definitivamente comprobada.

En el caso de usarla en forma de vacuna combinada, no se incrementa la posibilidad de reacciones adversas.

Estrategias de vacunación

Dentro del calendario vacunal, se pueden emplear dos pautas de vacunación:

- a) Con inicio al nacimiento, y siguiendo a los 2 y 6 meses de edad, coincidiendo con el resto de las vacunas.
- b) Con inicio a los dos meses, y siguiendo a los 4 y 6 meses con el resto de vacunas.

En los recién nacidos de madre portadora de AgHBs, se debe seguir la primera pauta.

Vacunación en situaciones especiales

- Recién nacidos pretérmino. Los recién nacidos pretérmino, hijos de madre AgHBs+, deben recibir la gammaglobulina hiperinmune al nacimiento, junto con una dosis de vacuna. Esta dosis no

se contabilizará dentro de la pauta habitual, debiendo recibir otras tres dosis comenzando a 1-2 meses de vida, según el esquema recomendado para los neonatos de madres AgHBs+. Por lo tanto a estos niños se les administra 4 dosis en total. En los recién nacido pretérmino de madre seronegativa, se ha establecido los 2.000 g de peso como límite para iniciar la vacunación, aunque parece que influye más la edad. Las dosis no varían con respecto a las de los niños a término.

- Niños adoptados o inmigrantes procedentes de países con endemicidad elevada o intermedia. Vacunar si son seronegativos. Si son seropositivos, vacunar a los familiares y contactos próximos que no estén inmunizados.
- Niños inmunodeprimidos o en hemodiálisis: Deben recibir una dosis doble de vacuna.
- En caso de exposición a VHB (por ej punción accidental de aguja de jeringa u otro objeto punzante con contenido hemático, aun desconociendo si está contaminado con el virus B, contacto doméstico o íntimo con individuo infectado). En estos casos se efectúa el esquema rápido de vacunación (0-1-2 meses del contacto, con una dosis de refuerzo a los 12 meses), acompañada de una dosis inicial de gammaglobulina hiperinmune de 0,06 ml/kg (máximo 5 ml) en caso de no haber estado vacunado previamente. Si el niño ya estuviera vacunado, pero el nivel de anticuerpos fuera <10 mUI/ml, se administrará una dosis de vacuna.

PROFILAXIS DE LA HEPATITIS C

La OMS estima que, actualmente, 170 millones de individuos están infectados con el virus de la hepatitis C (VHC). La mejor forma de prevenir la hepatitis ocasionada por este virus es entender su epidemiología de este virus, puesto que, en el momento actual, no se dispone de una vacuna que pueda evitar esta infección, principalmente debido a su variabilidad genómica, lo que dificulta enormemente el poder obtenerla. Tampoco el empleo de inmunoglobulina polivalente sirve para su prevención. Podría ser útil la inmunoglobulina hiperinmune, no disponible en la actualidad.

La principal vía de transmisión de este virus RNA es la parenteral (85%), es decir, postransfusional o por

contacto percutáneo o de mucosas con material contaminado con sangre, hemoderivados o fluidos corporales infectados. Esta vía de transmisión ocasiona que niños que hayan recibido transfusiones sanguíneas o hemoderivados antes del desarrollo de técnicas para su detección (desde la clonación de este virus, en 1989, los tests han ido aumentando en sensibilidad y especificidad) sean sujetos de riesgo, principalmente aquellos que recibieron múltiples transfusiones (talaémicos, hemofílicos, oncológicos o neonatos ingresados en cuidados intensivos. Dadas las circunstancias actuales, con la detección de anti VHC de forma sistemática en la sangre o hemoderivados de Banco, estos casos son muy poco probables. Otra vía de transmisión importante en la infancia la constituye la transmisión vertical (10%), por el contacto con la sangre materna contaminada en el momento del parto. Ello, si bien es mucho menos frecuente que en el caso del virus B, cobra importancia puesto que la posibilidad de contagio por otras vías ha disminuido. Para que la transmisión vertical tenga lugar es necesario que la madre sea virémica en el momento del parto (>2 millones de copias/ml). Ello ocurre con más frecuencia en mujeres con infección activa por este virus y en aquellas mujeres coinfectadas por el VIH. En cuanto a la transmisión a través de la leche materna, parece que es despreciable, y también depende de la viremia sanguínea; el virus puede estar presente con mayor probabilidad si la leche se contamina con sangre (grietas del pezón). No se contraindica la lactancia materna, aunque se debe informar a la madre de que el riesgo no es totalmente nulo. Es posible también la transmisión intrafamiliar (5%), a través de contactos percutáneos desapercibidos, y la sexual en el caso de adolescentes, si bien esta última es muy poco probable. Los niños adoptados de países en vías de desarrollo pueden constituir una población de riesgo de padecer esta infección, ya que pueden concurrir en ellos diversas circunstancias epidemiológicas. El niño que presenta positividad de los anticuerpos frente al virus C, incluso con positividad del RNA circulante (PCR-virus C), no debe ser sometido a ningún tipo de aislamiento especial, salvo las medidas higiénicas necesarias a tener en cuenta para evitar el contacto sanguí-

neo (material desechable, que debe ser incinerado tras el uso).

PROFILAXIS DE LA HEPATITIS E

La hepatitis por virus E (VHE) está originada por un virus RNA, perteneciente a la familia de los calicivirus. Se transmite, al igual que el virus A, por vía fecaloral, a través de agua y alimentos contaminados. Es endémico en ciertas zonas del planeta como África del Norte, América Central y Caribe, India y zona del Pacífico Sur, donde se pueden producir brotes epidémicos. Es posible también la aparición de casos esporádicos en personas que viajan a dichas zonas o en inmigrantes que proceden de ellas. Hay baja incidencia intrafamiliar (2,5%), siendo más frecuente en adultos jóvenes, y caracterizándose por una mortalidad elevada (hasta el 20%) en mujeres gestantes. La profilaxis está basada en medidas higiénicas y de control sanitario principalmente. Se ha desarrollado una vacuna que parece tener un 95% de eficacia en prevenir la infección sintomática en pacientes masculinos. No se conoce su eficacia en otros grupos de población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernaola Iturbe E, Giménez Sánchez F, Baca Cots M, De Juan Martín F, Díez Domngó J, Garcés Sánchez M, Gómez Campderá A, Martínón Torres F, Picazo JJ, Pineda Solás V. Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría: Recomendaciones 2009. *An Pediatr* 2009; 70: 72-82.
2. Davis AR, Rosenthal P. Hepatitis B en la infancia. *Pediatr Rev* 2008; 29: 254-264.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization practices (ACIP). Part 1. Immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recom Rep* 2005; 54: 1-23.
4. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27ª ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of pediatrics; 2006.
5. Comité Asesor de Vacunas. Manual de Vacunas en Pediatría. 3ª Ed. Madrid: Egraf; 2005.
6. Servicios de Salud Infantil y de Epidemiología. Dirección General para la Salud Pública. Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana.

HEPATOPATÍA AGUDA

El concepto más sencillo de hepatopatía aguda es aquel que la define como una inflamación aguda del hígado por cualquier noxa patológica y que suele conllevar una transaminitis. Esta definición va más allá del concepto de "hepatitis aguda" atribuido generalmente a los virus mayores hepatotropos específicos.

ETIOLOGÍA

Virus hepatotropos específicos

Los virus hepatotropos específicos están en franca disminución como causa etiológica en nuestro medio. Son numerosos los posibles virus hepatotropos que han ido añadiendo sus siglas al alfabeto: VHA, VHB, VHC, VHD, VHE, VHF, VHG, VHP, VTT, V-SEN. A pesar de esta larga lista de virus, solo aquellos identificados antes de 1990: VHA, VHB (con o sin VHD), VHC y VHE constituyen causa de enfermedad hepática comprobada. Con respecto al resto de virus identificados posteriormente, del VHF al VSEN con prevalencia demostrada en sujetos sanos y con afectación bioquímica hepática, su implicación patogénica permanece en estudio y cuestionada.

Virus hepatitis A (VHA)

Aún existen brotes en guarderías, donde asisten niños con pañales y la consiguiente posibilidad de contaminación fecal, y por contaminación de alimentos (pastelería y mariscos). El virus se excreta por las heces durante dos semanas antes de que aparezca la clínica y un periodo semejante después de desaparecer. El aislamiento es complicado dado que en el 90% de los casos la hepatitis es subclínica. La prevalencia en nuestro medio es de un 5% en la infancia, hasta un 15% en la adolescencia, llegando a frecuencias de

50% a los 30 años y de 90% a los 60 años. Aunque su incidencia ha disminuido a lo largo de los últimos 20 años, continua siendo el responsable de más del 70% de los casos de hepatitis aguda en nuestro medio dada la existencia de reservorios. Los casos declarados en España en el año 2007 (Centro Nacional de Epidemiología) fue del 1,5 casos/100.000 habitantes. Para valorar dichos datos hemos de tener en cuenta que la incidencia estimada es el resultado de la incidencia declarada multiplicada por 5 dado los estudios de prevalencia de anticuerpos en asintomáticos (4 de cada 5 sujetos cursan asintomáticos y no son diagnosticados). Presenta escasa morbilidad y la mortalidad por HVA es baja y se debe a casos fulminantes.

Virus de la hepatitis B (VHB)

La prevalencia de la hepatitis por VHB en la infancia ha descendido drásticamente gracias a los programas de vacunación universal y prevención neonatal en nacidos de madres HBs Ag positivas, estimándose en una incidencia del 0,05/100.000 con una cobertura de vacunación alcanzada del 95%. En nuestro medio la hepatitis por VHB parecía controlada pero los movimientos migratorios han relanzado levemente el problema. La posible transmisión del VHB por parte de inmigrantes infectados crónicos a sujetos no vacunados, estará condicionada por el grado de integración de dichos portadores en el país de acogida. En un reciente trabajo realizado en Cataluña se determinó la prevalencia de hepatitis activa en 1.226 niños, menos de un año de llegada a nuestro país y sin constancia de vacunación en nuestro país. En 8 casos se encontró HBs Ag positivo sin sintomatología clínica. Con respecto a niños adoptados los datos de que disponemos de prevalencia son: China y Corea 4,3%, India 31%, Rusia-Rumania 35%

y países africanos 20%. El riesgo se produce lógicamente en caso de estar afectos de hepatitis crónica o ser portadores crónicos para los miembros de la familia de acogida no inmunizados previamente. Un dato importante al respecto es que los datos que documentan sobre las inmunizaciones administradas en sus países de origen no suelen ser fiables. Estudios efectuados y comunicados en la Reunión de la Societat Catalana de Pediatria del año 2002 demostraron que el estudio serológico de anticuerpos de las distintas vacunas no se correspondía con la fichas de inmunizaciones recibidas. La hepatitis por VHB en estos momentos en nuestro medio se puede considerar excepcional, y solo puede verse en niños emigrantes o adoptados de otros países, que no han sido sometidos a la vacunación anti VHB. Su posible diagnóstico deberá ser seguido en el tiempo para asegurarnos que no evoluciona a la cronicidad. Una novedad importante ha sido los avances en el conocimiento de las mutaciones virales del VHB. Durante la replicación viral son cientos de millones los genomas que se reproducen, y muchas de ellos pueden ser variantes virales debido a mutaciones de aminoácidos del DNA en el gen S y en el gen P. La mayoría son destruidas pero algunas son viables y mantienen similar capacidad de reproducción que el virus convencional, denominado "salvaje", conllevando sin embargo un comportamiento de expresión bioquímica y de respuesta al tratamiento diferente. La mutación que con más frecuencia provoca esta variante es la sustitución de guanina por adenina en el nucleótido 1896 lo cual impide la expresión de la secuencia precore y con ello la secreción del HBe Ag. Esta variante del virus conocida como la mutante precore, mutante mediterránea o variedad "e menos" es la causante de la mitad de los casos de hepatitis B crónica en el área mediterránea y escaparía a la vacunación administrada en la actualidad. El anti-HBe es positivo, y se mantienen altos niveles de ADN viral.

Virus hepatitis C (VHC)

Gracias a las medidas preventivas adoptadas desde 1989 en los bancos de sangre, en las unidades de diálisis, al empleo de la eritropoyetina recombinante y a otras medidas sanitarias para evitar la transmisión de enfermedades nosocomiales el riesgo de conta-

gio ha disminuido extraordinariamente. El riesgo en la actualidad queda conferido a la transmisión vertical por madres VHC +, a posibles infecciones nosocomiales excepcionales en el medio hospitalario y a casos esporádicos de infección, cuya fuente es difícil de encontrar. El VHC es en la actualidad el responsable de prácticamente todas las hepatitis crónicas de origen vírico en la infancia. Los datos retrospectivos de nuestro centro entre 2000-2007 son:

- Incidencia neonatológica:
 - 4.500 partos anuales.
 - Incidencia madres ARNVHC +: 154 casos (0,45%).
 - De ellas coinfección con HIV: 28 casos.
 - RN infectados 15 (9,7%).
 - RN infectados de madres VHC: 10 casos (8%).
 - RN infectados de madres con coinfección HIV: 5 casos (18,5%).
 - Ningun caso de madres con solo Ac VHC.
 - Evolución a hepatitis crónica 5 casos (33%) a los tres años de seguimiento.
 - En 10 casos clearance Ac VHC: media 12,5 meses (Intervalo 7-27 meses).
- Genotipo viral: 13 casos (1b), 1 caso (1a), 1 caso (4a).
- Otras vías de infección:
 - Infecciones nosocomiales declarados 2 casos.
 - Etiología no determinada: 1 caso.

Hepatitis E (VHE)

Se ha dado poca importancia a la investigación de este virus en los casos de hepatitis aguda en los países desarrollados. La prevalencia de anticuerpos anti-HVE en donantes de sangre es de 2% en países del norte de Europa, de 3% en EE.UU., de 6,8% en España y del 70% en Tailandia. El periodo de incubación es de 6 semanas no evolucionando a la cronicidad y en la mayoría de los casos al igual que la hepatitis VHA es asintomática. Sin embargo el VHE de forma global, es una amenaza para la salud. La única publicación en nuestro país a nivel pediátrico describe una prevalencia de anticuerpos de 5,3%, El diagnóstico entraña dificultad dado que el empleo sistemático de test serológico no suele ser rutinario en nuestro medio. Se ha demostrado que los cerdos y su carne poco cocinada pueden ser un reservorio del

VHE, concretamente de cepas con el mismo genotipo que el encontrado en humanos..

¿Dónde acaba el alfabeto?

La participación del HGV en los casos de hepatitis aguda ha sido evaluado por numerosos trabajos pero hasta el momento los casos descritos de hepatitis aguda VHG ha sido en postransfundidos y siempre según criterios bioquímicos retrospectivos. Su mayor prevalencia en el caso de pacientes que poseen también el VHB o el VHC ha hecho pensar que podría tratarse de un virus defectivo, al igual que en el caso del VHD, pero faltan argumentos convincentes. Nuestro estudio en una población pediátrica sana sin riesgos de contagio, aporte por primera vez en la literatura, unos datos de prevalencia de exposición al virus de 6% . No hemos diagnosticado, casos de hepatitis aguda, hepatopatía crónica o hepatitis fulminante lo cual demuestra al igual que pasa en los adultos que la infección cursa con una clínica asintomática y con una ligera afectación bioquímica y siempre transitoria. La presencia en la población sana de una alta incidencia de anticuerpos VHG nos demuestra una tendencia del virus a su aclaramiento. Nuestra opinión sobre el VHG, en el contexto de los datos disponibles, al menos en la edad pediátrica, sería que dada la alta prevalencia de dicho virus y la escasa o nula afectación hepática, podría tratarse de un virus accidental o defectivo. Es posible también que se trate de un virus linfotropo que puede persistir en sangre sin causar daño hepático. Por el momento no recomendaríamos su determinación sistemática en el screening diagnóstico de las hepatitis agudas, crónicas o en las hepatopatías no catalogadas, a no ser que sea con propósitos de investigación. Del resto de virus hepatotropos descritos TT virus (VTT), Virus SEN (VSEN), P virus hepatitis (VHP) se dispone de escasos datos acerca de su implicación en la hepatitis aguda. Todavía entre un 20-30%, según diferentes estudios de las hepatitis agudas y esporádicas y entre un 10-20% de las hepatitis crónicas y de las hepatitis posttransfusionales quedan sin clasificar etiologicamente tipificándose de no A-no E. En la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro centro hemos asistido en los últimos 10 años a 20 pacientes con fallo hepático agudo por posible etiología vírica (descartadas metabo-

lopáticas-tóxico-sotras enfermedades hepáticas). Cinco fueron debidos a VHB, uno al VHA , ninguno por VHE y 14 no fueron catalogados precisando 4 de ellos trasplante hepático.

Virus de afectación sistémica

Habitualmente un estudio bioquímico hepático en el curso de enfermedades víricas suele evidenciar una transaminitis transitoria. Los virus: Epstein Barr, citomegalovirus, rubéola, sarampión, varicela, herpes virus, echovirus, adenovirus, rotavirus y otros, pueden producir una citotoxicidad hepática. En sujetos inmunocompetentes no suelen plantear ningún problema y el clínico no debe alarmarse por su hallazgo. Normalmente un análisis practicado al mes de la convalescencia suelen presentar normalización de los valores. El virus de Epstein Barr causante de la mononucleosis infecciosa suele ser el que más afectación hepática presenta en intensidad y duración. La afectación hepática, con o sin hepato esplenomegalia, se presenta en el 30-60% de los pacientes según estadísticas con aumento de las transaminasas, fosfatasa alcalinas (patognomónico) e incluso ictericia por aumento de la bilirrubina. Suele solucionarse en 4 semanas, no evolucionando a la cronicidad pero la normalización puede prolongarse hasta 6 meses.

MEDICAMENTOSA Y TÓXICA

El metabolismo hepático de las drogas o biotransformación es básico para prevenir la alteración de la función hepática. Son muchos los factores que pueden actuar en las fases de activación y detoxificación hepática de las drogas. La mayor parte de las drogas que ocasionan enfermedad hepática son citotóxicas siendo frecuentemente el hepatocito la célula diana. No se conoce el mecanismo exacto de la muerte o lisis del hepatocito y probablemente difiere en función del tipo de tóxico o fármaco, dosis y de una cierta susceptibilidad genética ligada a los HLA. También va a influir en la diferente manifestación del daño hepático el lugar histológico afectado; hepatocitos, células de los canalículos, células estrelladas, epitelio ductal o bien epitelio de los grandes conductos biliares. También se puede acumular grasa u otras sustancias en el hepatocito. Normalmente únicamente se aprecia una elevación de las transaminas pero si hay toxi-

cidad a nivel ductular aparece colestasis con ictericia, prurito, y elevación importante de la fosfatasa alcalina. El mayor consumo de fármacos y un mejor conocimiento de los efectos adversos ha conllevado un aumento de las estadísticas de hepatopatía aguda. Generalmente no existe sintomatología clínica y cuando la hay puede ser muy vaga como; fatiga, anorexia, náuseas, vómitos, ictericia y prurito. Sin embargo hemos de tener en cuenta la intoxicación pueden ser motivo de fallo hepático agudo. Es importante recordar que en ocasiones puede aparecer un periodo de latencia de hasta tres meses entre la ingestión del fármaco y aparición de los síntomas. Se ha relacionado efectos adversos con las siguientes drogas:

- Analgésicos: Acetaminofeno (Paracetamol), Halotano.
- Antimicrobianos: Antituberculosos (isoniácida, rifampicina, pirazinamida), Antibióticos: (amoxicilina-clavulánico, tetraciclinas, eritromicina, sulfamidas, minociclina), Antifúngicos (ketocanazol, fluconazol).
- Antiepilépticos y medicaciones neurológicas.: valproílico, imipramina, haloperidol, pemoline.
- Antineoplásicos e Inmunosupresores: azatioprina, ciclosporina, metotrexato, 6-mercaptopurina, L-asparaginasa, nitroreínas, arabinosido citosina, otras.
- Empleo frecuente en adolescentes: anfetaminas (consumo de éxtasis), contraceptivos orales, ácido retinoico (tratamiento acné).

En una reciente revisión Murray KF et al. comunican datos de que un 20% de los fallos hepáticos agudos corresponden a fármacos, siendo la causa más frecuente de morbilidad debida al acetaminofeno (15% de los fallos hepáticos agudos) seguidos de los antituberculosos y antiepilépticos. Toxinas naturales y venenos como: *Amanita phalloides*, otras setas, fosforo, hierbas medicinales, han disminuido debido a una mejora en la prevención de accidentes domésticos.

ENFERMEDADES SISTÉMICAS Y HALLAZGO DE HEPATOPATÍAS CRÓNICAS

La hepatopatía aguda puede presentarse en el curso de bacteriemias como: leptospirosis, brucelosis, fiebre tifoidea y cuadros sépticos en general.

En el curso de enfermedades de otros órganos; como enfermedad celíaca, enfermedades reumáticas, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunes, colagenosis, SIDA y fibrosis quística. En todas ellas pueden detectarse alteraciones bioquímicas hepáticas que demuestran una lesión hepática de distinta intensidad. Habitualmente las enfermedades sistémicas ya suelen estar diagnosticadas y el hallazgo de pruebas hepáticas alteradas es una consecuencia de las complicaciones, más que un hallazgo inicial. Las hepatopatías agudas secundarias a enfermedades sistémicas tienen una incidencia asociada a la de la enfermedad de base en la población. Un mención especial merece la obesidad infantil, patología emergente y responsable del llamado “síndrome metabólico” con posible daño hepático. La obesidad infantil es el trastorno nutricional más frecuente en los países desarrollados, habiendo sido declarada por la OMS como una epidemia global. En los niños, al igual que ocurre en los adultos, la obesidad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, por lo que es probable que se convierta en la enfermedad hepática crónica infantil más frecuente. En la actualidad el hígado graso no alcohólico (NAFLD) término que engloba la esteatosis simple y la esteatohepatitis (NASH), momento en el que se aprecia aumento de las transaminasas, debe ser considerado como la manifestación hepática del síndrome metabólico, asociándose a resistencia a la insulina (RI), hiperinsulinemia e hiperlipidemia. En la edad pediátrica, la mayoría de los pacientes cursan de forma asintomática, El primer impacto resulta en una esteatosis macrovesicular, pero el crónico no suele efectuar ecografía en la obesidad con screening inicial, siendo una hipertransaminemia (NASH) el hallazgo más común. La RI probablemente juega un papel central en la retención de lípidos, particularmente triglicéridos, dentro de los hepatocitos. Los mecanismos responsables de la aparición de RI en la obesidad podrían tener su origen en la liberación tanto de factores que promueven la resistencia (ácidos grasos, TNF α y resistina) como factores que la disminuyen (la adiponectina, leptina). El segundo impacto se atribuye generalmente al estrés oxidativo, lo que provo-

ca una peroxidación de los lípidos en la membrana del hepatocito, la producción de citoquinas, y la inducción de ligandos Fas. Todo esto en conjunto es, en gran parte, responsable de la progresión de esteatosis a NASH y a cirrosis en casos extremos. Estudios recientes en familias han puesto de relieve que hay factores genéticos que pueden tener un papel importante a la hora de determinar la susceptibilidad genética a esteatohepatitis.

En ocasiones el hallazgo de una transaminitis por parte del clínico corresponde al hallazgo de una enfermedad hepática que no estaba dando sintomatología clínica. En un estudio efectuado por Iorio R et al. se investigó a 425 niños con aumento de las transaminasas y serología de virus hepatotropos mayores negativa resaltando que: 259 mostraron normalización de las transaminasas a los 6 meses sin encontrarse la causa el resto 166 fueron diagnosticados de (obesidad, autoinmunidad hepática, enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1-antitripsina, intolerancia a la fructosa, glucogenosis tipo IX, celiacía, distrofia muscular y otros). En 22 pacientes (9%) con persistencia de transaminitis no se encontró la causa persistiendo la hipertransaminemia. En todas las unidades de hepatología tenemos similar experiencia y la causa de la hepatopatía que da lugar a la transaminitis queda sin catalogar. El diagnóstico de estos cuadros correspondería a especialistas en hepatología y para evitar estudios mal enfocados o repetitivos lo mejor es remitirlos a un centro especializado.

DIAGNÓSTICO

Valoración de antecedentes

Deberemos tener en cuenta la existencia de posibles casos de hepatitis A, en guarderías, instituciones o intrafamiliares. El VHB se deberá sospechar en el entorno de niños emigrantes y adoptados. Se deberá interrogar acerca de tratamientos con medicamentos hepatotóxicos o de alguna eventual infección vírica en el momento de la extracción de sangre. Entre los más habituales tenemos, tratamiento del acné (tetraciclinas, ácido retinóico), de la tuberculosis (rifampicina, isoniacida), de encefalopatías y epilepsias (anticónculsivos), de tratamiento con antidepresivos y de esteroides anticonceptivos. Sospecha de ingesta de toxinas o la existencia de alguna enfer-

medad que cursa con afectación hepática. Valorar la obesidad, cansancio muscular, exceso de ejercicio, aversión a la fruta, antecedentes familiares. Con cierta frecuencia son remitidos a las unidades de hepatología por haberse encontrado una transaminitis, siendo sin embargo clasificados posteriormente de otra patología (miopatía, anemia hemolítica, pancreatitis, etc.).

Clínica

A excepción del fallo hepático agudo suele presentar una clínica anodina o muy larvada. Las hepatitis por virus específicos por lo general son asintomáticas presentando solamente una anorexia, astenia, febrícula. Raramente se evidencian los datos clínicos patognomónicos de acoliocoluria e ictericia. Muchos de los pacientes remitidos por hepatopatía aguda son fruto del hallazgo de transaminasas elevadas en exámenes rutinarios. En las virsis de afectación sistémica, o en las enfermedades de otros órganos, predominarán los síntomas propios de la enfermedad de base, siendo el diagnóstico de la hepatopatía, debido a los datos bioquímicos alterados..

Pruebas función hepática

– *Marcadores de necrosis:* Las lesiones fugaces a veces sin sustrato morfológico, suelen ocasionar un aumento pasajero de las enzimas y siempre con predominio de las ALT (GPT), debido a cambios en la permeabilidad de la membrana celular, sin que ello signifique lesión irreversible, mientras que el predominio de AST (GOT) traduce una destrucción mitocondrial índice de lesión celular más profunda. La gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) es un enzima mitocondrial y su síntesis puede ser fácilmente inducida por múltiples medicamentos o tóxicos que actúan sobre el sistema biotransformador del hígado. El nivel total de transaminasas carece de importancia pronóstica ya que pacientes con niveles muy altos pueden evolucionar bien en un corto espacio de tiempo, mientras que otros niveles menores pueden tener una evolución tórpida. Su descenso unido a un aumento de las cifras de bilirrubina y alargamiento del tiempo de protrombina son signos de mal pronóstico. En general

los valores de transaminasas no nos ofrecen información sobre diagnósticos específicos, si bien hemos de considerar que un aumento importante suele corresponder a etiología vírica o intoxicación por toxinas o fármacos. Determinadas circunstancias pueden modificar el valor de estas enzimas sin existir daño hepático (variación horaria, variación entre días, IMC, hemólisis, ejercicio, traumas musculares, macroenzimas). Algunos autores aconsejan en sujetos asintomáticos con hallazgo de transaminasas de < 2 veces lo normal, sin ningún tipo de antecedentes, repetir el estudio antes de iniciar pruebas más complejas ya que en muchas ocasiones se normalizan, dado que corresponden a inflamaciones secundarias a virus sistémicos pasajeros (ver referencia anterior de Iorio R et al.). La lácticodehidrógenoasa (LDH) está aumentada en tejidos extrahepáticos por lo que no es específica de daño hepático. Solo la fracción 5 es hepatoespecífica. La gamma-glutamil transpepsidasa (GGT) se encuentra en el hepatocito y en el epitelio del ducto biliar, por lo que es una enzima de citolisis y de obstrucción al flujo biliar.

- *Marcadores de colestasis:* se produce un aumento de las fosfatasas-alcólicas, de la bilirrubina, del colesterol, de la GGT y de la 5-nucleotidasa. El aumento de la fosfatasa alcalina (FA) se debe a un incremento de síntesis por el estímulo de los ácidos biliares que se elevan en la colestasis. Se sintetiza en la superficie de la membrana de los canalículos biliares. Se encuentra también en el hueso, riñón e intestino, por ello si no va acompañada de aumento de bilirrubina y /o GGT no debemos sospechar lesión hepática.
- *Marcadores de la capacidad de síntesis del hepatocito:* en las hepatopatías agudas no complicadas no suele existir compromiso de la síntesis hepática. Entre los marcadores se encontraría un déficit en la síntesis de albúmina, de colinesterasa sérica, y un alargamiento del tiempo de protrobina.
- *Otras exploraciones* como: pruebas radiológicas, ecografías, gammagráficas o estudio anatomopatológico tras biopsia no suelen ser necesarias en las hepatopatías agudas no complicadas. Las prue-

bas de imagen tienen un papel limitado en el diagnóstico de NAFLD, debido a la variabilidad de la sensibilidad de las técnicas siendo la más usada la ecografía simple. Para distinguir con seguridad entre esteatosis simple y la NASH se hace necesaria la realización de biopsia hepática.

Pruebas encaminadas al diagnóstico etiológico

- Para el VHA anticuerpos anti VHA de tipo IgM (de tipo IgG en convalecientes). Ante la sospecha de VHB: HBs Ag, HBe Ag, y anti HBe Ag. En la fase de convalecencia se evidenciara una negativización del HBs Ag y del HBe Ag, con una positivización del anti HBs Ag. El VHD solo se sospechara en los pacientes afectados de VHB crónica que sufran una reactivación clínica, evidenciándose el marcador anti VHD de tipo IgM positivo. Los marcadores del VHC serán los anticuerpos anti VHC (RIBA 3ª generación) y la determinación del RNA por PCR. El VHE puede ser evidenciado por la presencia de anti VHE de tipo IgM. El virus VHG por la determinación de RNA viral por PCR y los antiE2 por Elisa.
- Virus sistémicos con afectación hepática. Los más habituales son CMV y virus de Epstein Barr. El diagnóstico de CMV se efectúa mediante la determinación del virus en sangre y orina, la seroconversión de las IgG, la determinación viral en suero por PCR y la determinación del antígeno en los granulocitos. Los marcadores del virus de E. Barr son los anticuerpos heterófilos (test de Paul-Bunnell), la determinación del antígeno nuclear del genoma viral, la presencia de linfocitos atípicos en sangre periférica y anticuerpos de tipo IgM.
- Diagnóstico de medicamentos y toxinas. El diagnóstico se efectuara mediante la monitorización de los niveles de medicamento en plasma o la investigación de la toxina o sustancia sospechosa.
- Enfermedades sistémicas. Habitualmente las enfermedades sistémicas ya suelen estar diagnosticadas y el hallazgo de pruebas hepáticas alteradas es una consecuencia de las complicaciones, más que un hallazgo inicial.

- Enfermedades hepáticas genéticas, metabólicas y autoinmunes: el protocolo diagnóstico específico de estos cuadros, no es objeto de este capítulo, y el diagnóstico deberá efectuarse en unidades de hepatología.

TRATAMIENTO

Las hepatitis agudas carecen de tratamiento médico. Se pueden aplicar una serie de medidas generales, como reposo, dieta blanda y rica en hidratos de carbono, para evitar las náuseas en la fase aguda, y vitaminoterapia. Las dietas pobres en grasa, tan preconizadas antiguamente no influyen para nada en la evolución de la enfermedad. Los corticoides están absolutamente contraindicados. Las pautas de prevención e inmunización activa y pasiva pueden consultarse en otro capítulo de este tratado de protocolos. Las hepatitis debidas a cuadros víricos generales no precisan de ningún cuidado y su evolución es siempre favorable. En las hepatitis por medicamentos, estos deben monitorizarse, ajustar las dosis mínimas terapéuticas y valorar la correlación de beneficio/riesgo, y en su caso retirar el medicamento, dado que además la lesión tisular desaparece con la retirada del fármaco. El ursodeoxicólico estará indicado en aquellos casos de toxicidad medicamentosa que curse con colestasis a dosis de 20 mg/kg/día. En las secundarias a enfermedades de otros órganos se deberá de proceder al tratamiento de las mismas. El tratamiento más aceptado en el caso de obesidad incluye dieta hipocalórica con bajo índice glicémico (para evitar la hiperinsulinemia postprandial), estimulación del ejercicio principalmente aeróbico y vitamina E 400 mg/día durante 2 meses. Se ha descrito que una disminución del 5% de peso en los primeros 3 meses normalizan las transaminasas.

Se sale del propósito de este protocolo la consideración a fondo del tratamiento de las enfermedades hepáticas metabólicas, autoinmunes y crónicas, así como de la insuficiencia hepática aguda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chun LJ, Tong MJ, Busuttill RW, Hiatt JR. Acetaminophen Hepatotoxicity and Acute Liver Failure. *J Clinical Gastroenterology* 2009; 22. (ahead of print).
2. Hernandez Merino A. Niños de familias emigrantes y procedentes de la adopción internacional. Disponible en: <http://aepap.org/inmigrante/suroeste.pdf>.
3. Infante D. Hepatitis virales: actualización del alfabeto. *Pediatratria* . 2005; 25: 42-50.
4. Infante D., Pich M, Tormo R, Sauleda S, Esteban JL, Esteban R. Prevalence of Hepatitis G Virus in Healthy Children In liver Disease and in HIV1 Infection. Response to Interferon. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 4: 23-29.
5. Iorio R, Sepe A, Giannattasio A, Cirillo F, Vegnente A. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders. *J Gastroenterol*. 2005; 40: 820-6.
6. Murray KF, Hadzic N, Wirth S, Bassett M, Kelly D. Drugrelated hepatotoxicity and acute liver failure *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 47: 395-405.
7. 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.
8. PeñaQuintana L, Colino E, Montedeoca N, González D, Aguiar IA, Saavedra P et al. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 686-687.
9. Smith LA, Ignacio JR, Winesett MP, Kaiser GC, Lacson AG, GilbertBarnes E, Vanishing bile duct syndrome: amoxicillin/clavulanic acid associated intrahepatic cholestasis responsive to ursodeoxycholic acid. et al, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41: 469-73.
10. Valeri LI, Barro S, Perez B, Roca C, Fernandez J, Solsona L et al. Seroprevalencia de marcadores de hepatitis crónica vírica en 791 inmigrantes recientes en Cataluña. Recomendaciones de cribado y de vacunación contra la hepatitis B. *Rev Clin Espa* 2008; 208: 426-31.

INTRODUCCIÓN

El hígado es el órgano más grande del cuerpo humano y uno de los más importantes en cuanto a la actividad metabólica que desarrolla en el organismo. Entre sus innumerables funciones se destacan: 1) Almacenamiento de glucógeno; 2) Síntesis de ácidos grasos (AG) y conversión a cetonas, formación de lipoproteínas, colesterol y fosfolípidos; 3) Síntesis de proteínas plasmáticas, conversión y desaminación de aminoácidos y formación de urea; 4) Metabolismo y almacén de vitaminas; 5) Síntesis, liberación y degradación factores de coagulación; 6) Catabolismo y excreción de hormonas; 7) Detoxificación de sustancias endógenas (Bilirrubina), bacterias, subproductos y sustancias exógenas (fármacos); 8) Formación de bilis: secretora y excretora; 9) Mantenimiento del balance hidroelectrolítico y 10) Barrera defensiva por medio de células del SRE

En la práctica clínica diaria, las múltiples funciones hepáticas sólo son superadas por los métodos bioquímicos diseñados para examinarlos (Sheila Sherlock). De forma esquemática, las pruebas funcionales hepáticas se pueden dividir en: a) Pruebas que informan sobre posible lesión hepatocelular o citólisis; b) Pruebas relacionadas con el metabolismo de la bilirrubina (captación, conjugación y excreción), así como del éstasis biliar (colestasis); y c) Pruebas que analizan la síntesis hepática de sustancias necesarias para el funcionalismo corporal. Generalmente suelen alterarse varias de estas funciones al mismo tiempo, aunque hay formas aisladas con afectación única.

Entre las pruebas que informan de lesión hepatocelular o citólisis destacan las transaminasas o aminotransferasas. Éstas representan enzimas del metabolismo intermedio, que catalizan la transferencia de

grupos amino del ácido aspártico o alanina al ácido acetoglutarico, formando ácido oxalacético y ácido pirúvico. En el hígado se producen múltiples reacciones de transaminación, pero las únicas transaminasas con valor clínico son dos: 1) aspartato-aminotransferasa o transaminasa glutámicooxalacética (AST o GOT) cuya vida media es de 48 horas, y 2) alanino-aminotransferasa o transaminasa glutámico-pirúvica (ALT o GPT) con una vida media de 18 horas. La ALT es más específica de daño hepático que la AST, debido a que la primera se localiza casi exclusivamente en el citosol del hepatocito, mientras que la AST, además del citosol y mitocondria, se encuentra en el corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmón, eritrocitos y leucocitos.

La elevación sérica de transaminasas se correlaciona con el vertido a la sangre del contenido enzimático de los hepatocitos afectados, aunque la gradación de la elevación enzimática puede no relacionarse con la gravedad lesional.

Así, pues, se puede considerar la enfermedad hepática como la causa más importante del aumento de la actividad de la ALT y frecuente del aumento de la actividad de la AST.

ACTITUD ANTE UNA HIPERTRANSAMINEMIA

- Ambas enzimas (ALT y AST) están normalmente presentes en bajas concentraciones en el suero, con valores inferiores a 40 U/l, aunque el rango de normalidad varía según laboratorios. La distribución de valores de normalidad no muestra una distribución típica, pero son dibujados con una amplia cola en los niveles más altos (Fig. 1). Así, se consideran patológicos los valores superiores al percentil 97.

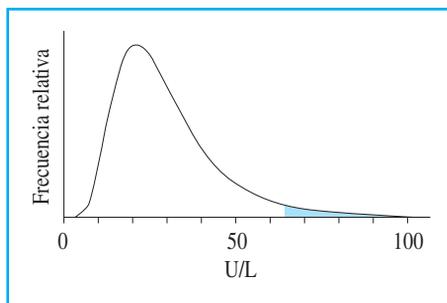


FIGURA 1. Concentraciones normales de transaminasas séricas.

TABLA I. Factores modificadores de la actividad de transaminasas sin existir daño hepático.

1. Momento del día de la extracción
2. Variación entre días
3. Raza/sexo
4. Índice de masa corporal
5. Comidas
6. Ejercicio
7. Hemólisis, anemias hemolíticas
8. Daño muscular
9. Condiciones de almacenamiento
10. Otras: macrotransaminasemia

- Una elevación de transaminasas inferior al doble del límite alto del rango normal debe ser confirmada con otra determinación antes del inicio de cualquier otro estudio complementario, al existir factores (Tabla I) que pueden modificar la actividad enzimática sin que exista lesión hepática.
- Una vez comprobada la hipertransaminemia real, será la anamnesis y una detallada exploración física la que nos ponga en la pista de signos/síntomas de afectación hepática, aunque esta elevación enzimática puede ser la única manifestación de la lesión hepática.
- En primer lugar solicitaremos serología vírica, al ser ésta una de las causas más frecuentes de hepatitis. Se valorarán los virus hepatotropos mayores (A, B, C, D, E, G) y menores (CMV, EBV, herpes, adenovirus, paramyxovirus, parvovirus, etc.). En las Tablas II y III se esquematizan las características de los virus hepatotropos mayores, con especial mención de los antígenos y anticuerpos que serán necesarios para el diagnóstico preciso de la enfermedad.
- Ante una ALT elevada y confirmada, se pondrá en marcha el primer escalón para descartar en especial la afectación por virus hepatitis A, virus de hepatitis B (VHB), y virus hepatitis C (VHC), tras realizar una adecuada historia clínica (con valoración especial de antecedentes familiares y epidemiológicos) y exploración clínica. Opcionalmente se realizará en este estadio una ecografía abdominal, para valorar la morfología hepática y vías biliares.
- El cociente AST/ALT nos podrá orientar sobre una patología determinada según el siguiente esquema:
 - $AST/ALT \leq 1$: Hepatitis vírica.
 - $AST/ALT > 2$: Cirrosis (de cualquier etiología).
 - $AST/ALT > 4$: Sugiere fallo hepático agudo.
- En caso de infección por VHB y VHC nos valdremos de la Figura 2, en orden a definir el estadio de la enfermedad y plantear la actitud diagnósticoterapéutica posterior. Opcionalmente y según las antecedentes habrá que descartar infección concomitante por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- Si los marcadores virológicos son negativos la siguiente etiología a descartar será la de lesión hepática por tóxicos o medicamentos (Tabla III y Fig. 3), aunque en estos casos, aparte del valor de los datos anamnésicos obtenidos en la historia clínica, podremos ver la concomitancia con otros datos analíticos de colestasis, alteración del metabolismo de la bilirrubina, etc.
- En la Tabla IV se muestran los principales fármacos que inducen hepato toxicidad ocasionando citólisis hepática, exponiendo un modelo de actuación ante la coexistencia de hipertransaminemia y administración de un posible fármaco hepatotóxico.

TABLA II.

Hepatitis	A	B	C	D	E
Familia	Picornavirus	Hepadnavirus	Flavivirus	Viroid	Calicivirus
Dímetro	27 nm	42 nm	40-60 nm	36 nm	32-34 nm
Ácido nucleico	ADN dote hebra, lineal	ADN doble hebra, circular	ARN simple hebra, lineal	ARN simple hebra, circular	ARN simple hebra, circular
Periodo de incubación (media)	14-45 d (30 d)	30-180 d (70 d)	14-180 d (50 d)	-	14-60 d (40 d)
Transmisión	Sí	No	No	No	Sí
*Fecal-oral					
*Sangre	No	Sí	Sí	Sí	Sí
*Vertical	No	Sí	Sí	Sí	No
*Sexual	No	Sí	Sí	Sí	No
Antígenos	HAAG	HBsAg, HBeAg	-	HDAG	HEAG
Anticuerpos	Anti-HAV IgM	Anti-HBs Anti-HBe Anti-HBc Anti-HBc IgM	Anti-HCV Anti-HBe	Anti-HDV Anti-HCV IgM	Anti-HEV Anti-HDV IgM
Hepatitis fulminante	0,001-0,5%	0,001-1,0%	0,5-1,0%	1,3-2,5%	2% (2,5-?)
Resolución espontánea de hepatitis aguda	> 99%	< 90%	5-15%	50-85%	> 90%
Hepatitis crónica activa	> 0%	> 10%	75-85%	20-50%	? (< 5%)
Cirrosis hepática	> 0,1%	1%	5-30%?	10%?	?
Vacunación activa	Sí	No	No	No	No
Inmunoprofilaxis pasiva	Sí	No	No	No	No

TABLA III. Indicadores serológicos de la hepatitis viral.

Virus	Indicadores	Definición	Método	Significado
VHA	Anti-HVA	Ac totales contra HVA	RIA/ELISA	Infección actual o antigua
	IgM de anti-HVA	Ac IgM contra HVA	RIA/ELISA	Infección actual o reciente
VHB	HB _e Ag	Antígeno superficie VHB	RIA/ELISA	Infección VHB en evolución o portador
	Anti-HB _e	Anticuerpo contra HB _e Ag	RIA/ELISA	Infección antigua o resolución -Inmunidad protectora -Inmunidad por vacuna
	HB _e Ag	Ag de la nucleocápside	RIA/ELISA	Infección activa. Muy transmisible
	Anti-HB _e VHB-DNA	Anticuerpo contra HB _e Ag ADN viral VHB	RIA/ELISA PCR	Infección antigua o resolución Infección activa • Se correlaciona con la actividad de la enfermedad
	HB _e Ag	Ag nuclear de VHB		Sólo medible en tejido hepático • Indicación sensible de multiplicación
	Anti-HB _e	Anticuerpo contra Hb _e Ag	RIA/ELISA	Infección antigua o actual
VHC	Anti-HCV	Anticuerpo contra antígenos múltiples de VHC	ELISA RIBA	Infección actual o antigua Más específico y confirma ELISA+
	VHC-RNA	ARN vital del VHC	PCR	Infección activa
VHD	Anti-VHD	IgG/IgM contra Ag VHD	RIA/ELISA	Infección aguda crónica
	IgM de anti-VHD	IgM contra Ag VHD	RIA/ELISA	Infección activa
VHE	IgM de anti-VHE	IgM contra Ag VHE	EIA	Infección temprana por VHE
	IgG de anti-VHE	IgG contra Ag VHE		Infección tardía por VHE

- Una vez descartadas las causas víricas y tóxicas, habrá que pensar en otras etiologías menos frecuentes. En el próximo esquema, revisamos estas posibles causas, haciendo hincapié en otros datos clínicos o biológicos de relevancia (Fig. 4).
- En este estadio, las causas que habrá que descartar se exponen a continuación, haciendo resalte en los datos analíticos complementarios necesarios para su correcto diagnóstico:
 - Hepatitis autoinmune:
 - Proteinograma patológico con hipergammaglobulinemia.
 - Autoanticuerpos (ANA, antimúsculo liso AML, anti KLM):
 - Tipo 1: ANA, AML.
 - Tipo 2: anti-LKM.
 - Enfermedad de Wilson:
 - Datos sospecha:
 - Ceruloplasmina baja (< 20 mg%).
 - Cobre en orina descendido (< 50 µg%).
 - Datos confirmatorios:
 - Cobre en tejido hepático elevado (> 250 µg/ tejido seco hepático.)
 - Enfermedad celíaca:
 - Datos de sospecha:
 - IgA sérica descendida.
 - Positividad de anticuerpos antitransglutaminasa y/o antiendomiso, de clases IgA e IgG.

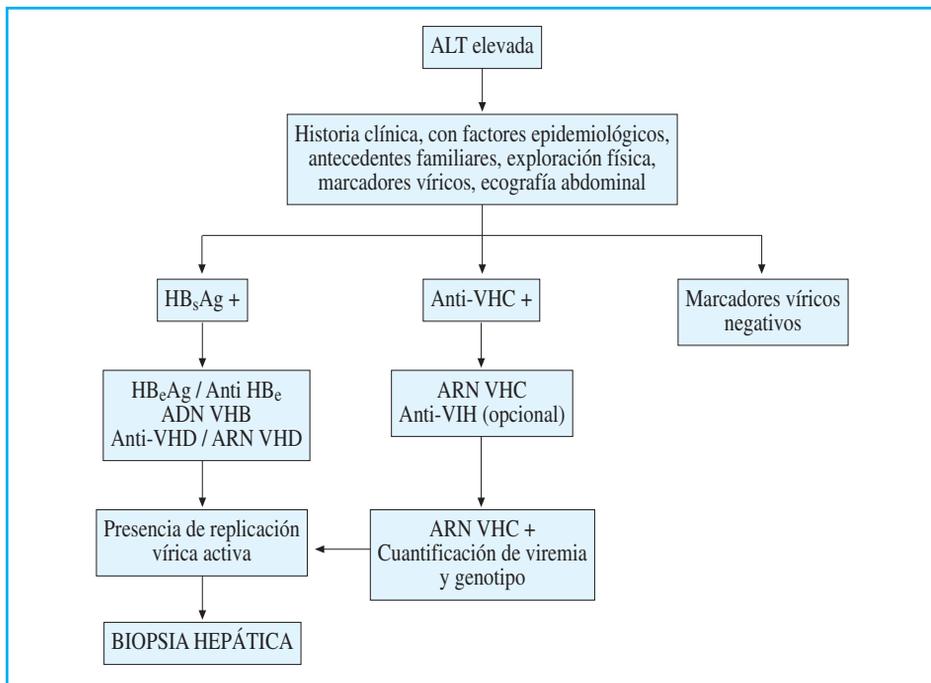


FIGURA 2.

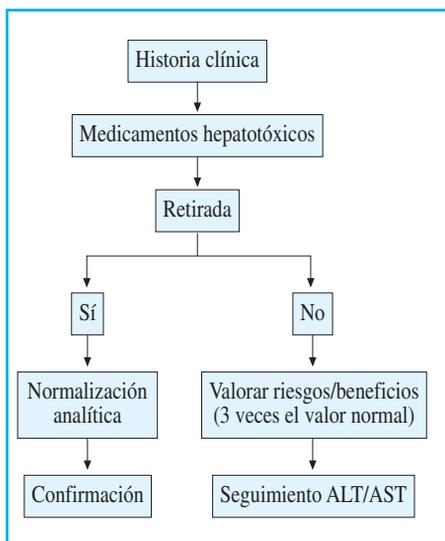


FIGURA 3.

TABLA IV. Principales fármacos relacionados con lesión hepática aguda.

1. Paracetamol
2. Ácido aminosalicílico
3. Antiinflamatorios no esteroideos
4. Isoniazida
5. Sulfamidas
6. Metildopa
7. Ketoconazol
8. Verapamilo
9. _____

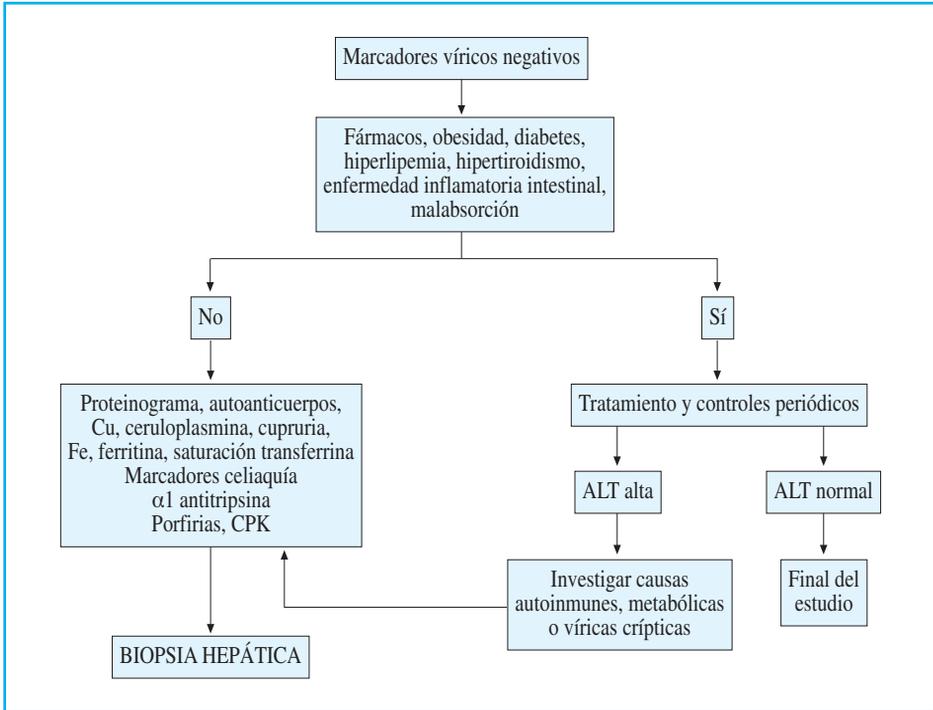


FIGURA 4.

- Datos confirmatorios:
 - . Biopsia duodenoyeyunal, según tipo de lesión (siguiendo la clasificación anatomopatológica de Marsh).
 - Déficit de alfa 1 antitripsina:
 - Nivel bajo de $\alpha 1$ antitripsina sérica ($<0,5$ g/L).
 - Análisis de fenotipos (M, S, Z).
 - Hemocromatosis:
 - Metabolismo del hierro alterado.
 - Miopatías:
 - Historia clínica compatible.
 - Elevación preferente de AST.
 - Elevación concomitante de aldolasa sérica, mioglobina y creatinfosfoquinasa sérica (CPK).
 - Intolerancia a proteínas de leche de vaca:
 - Normalización de la función hepática tras la retirada de la leche de vaca en lactantes.
 - Otros procesos que con la ayuda de otros medios diagnósticos, nos permitirá poner en marcha el adecuado manejo terapéutico lo encontramos en el (Fig. 5).
 - La hipertransaminemia igualmente se podrá presentar en el contexto de una patología sistémica, siendo en estos procesos de evolución crónica y mantenida. Se presenta a continuación esquema de actuación diagnóstica (Fig. 6).
 - Asimismo la alteración de la función hepática con signos de citólisis puede aparecer en el conjunto clínico de algún error innato del metabolismo (EIM), que se manifestará como:
 - Insuficiencia hepática con ascitis y edema o
 - Hepatoesplenomegalia.
- Se presenta a continuación la Tabla V con los posibles EIM a considerar, según la afectación hepática.

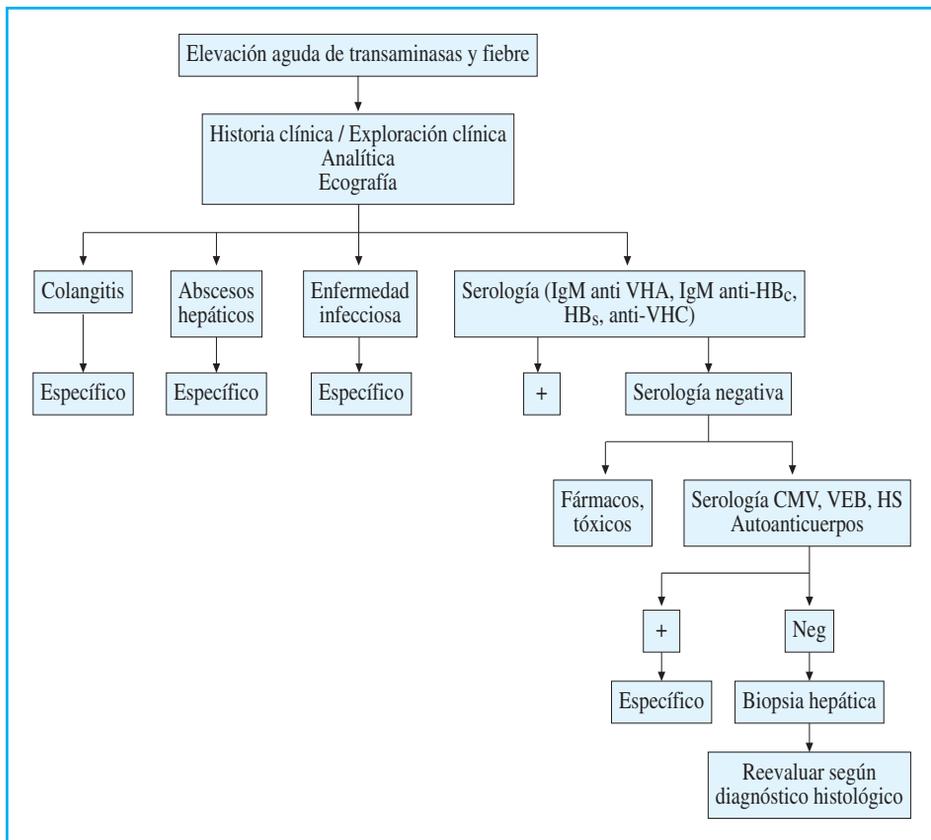


FIGURA 5.

TABLA V. Insuficiencia hepática / Ascitis /Edema en EIM.

Hidrops	Insuficiencia hepática	Signos neurológicos
Enf. de Landring	Galactosemia	Cadena respiratoria
Sialidosis II	Fructosemia	Glucogenosis IV
Galactosidosis	Hemocromatosis	Tirosinemia
Mucopolisacaridosis VII	Tirosinemia I	Mucopolisacaridosis
	Déficit α 1-antitripsina	Niemann Pick A y C
	Fibrosis quística	Enf. de Landring
	Déficit fructosa 1,6 DF	Sialidosis II
	Enf. de Wilson	Galactosidosis
		Enf. de Wilson

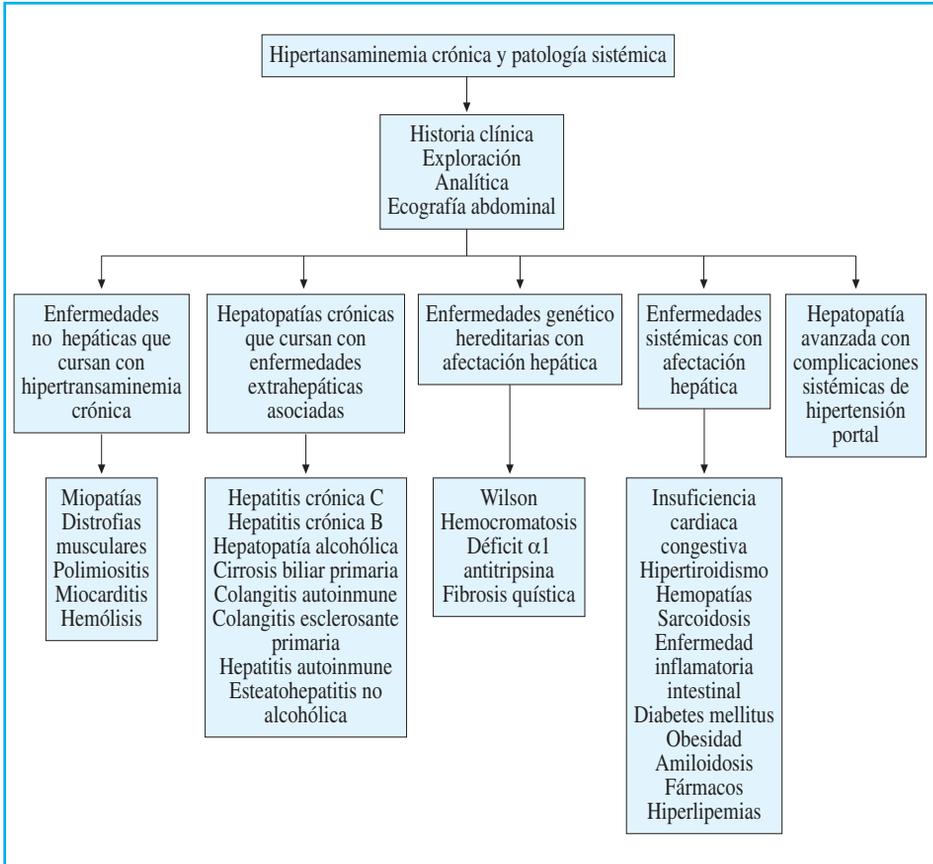


FIGURA 6.

RESUMEN

Ante un aumento de transaminasas séricas es preciso una escalonada petición de pruebas complementarias para lograr el adecuado enfoque diagnóstico-terapéutico de la entidad responsable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarez Martínez H. El paciente con hipertransaminemia. *Rev Fac Med UNAM*. 2005; 48: 58-65.
2. Ayman A. Liver abnormalities in celiac disease. *Clin-Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2: 107-112.
3. Gianini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*. 2005; 172:367-79.
4. Jara Vega P. Hipertransaminemia. Hepatitis. Guías diagnóstico-terapéuticas en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. *Anales de Pediatría Continuada*. Elsevier Doyma; 2007. p. 60-70.
5. Moitinho Puigserver E. Protocolo diagnóstico ante elevación aguda de transaminasas. *Medicine (Madrid)* 1996; 379-381.
6. Saito M, Obi M, Kimura M. Infantile hepatic dysfunction of cow's milk formulas. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16: 445-8.

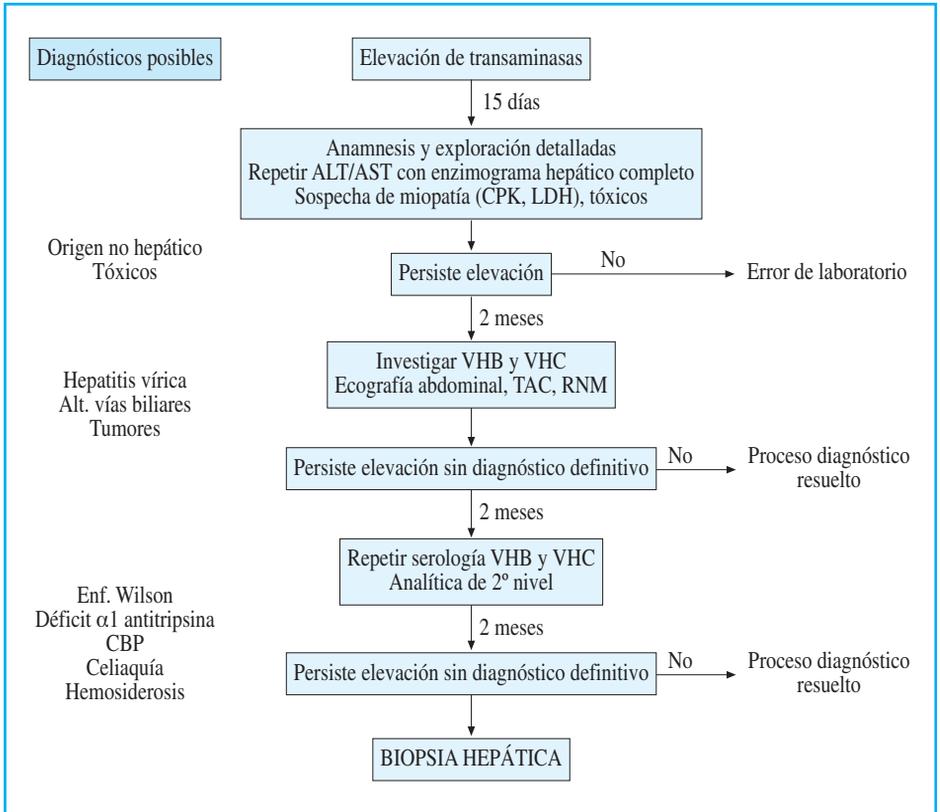
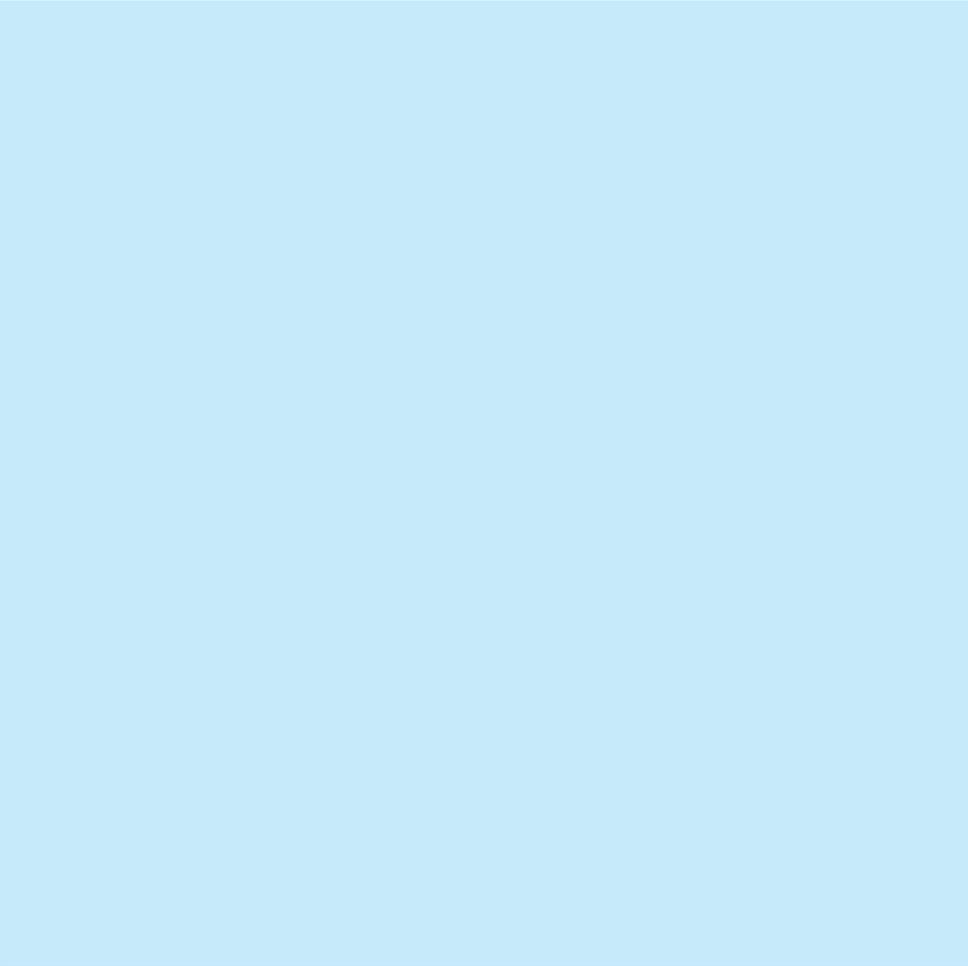
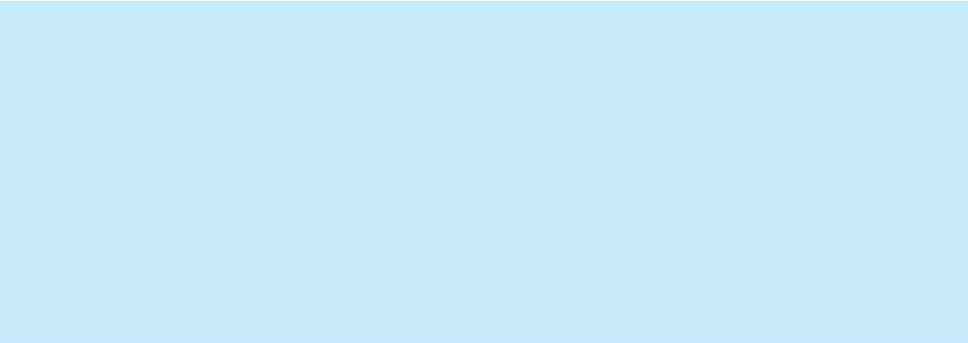


FIGURA 7. Resumen.

- Sanjurjo P. Enfermedades Congénitas del Metabolismo: Bases diagnósticas para el Pediatra, 2003.
- Sojo Aguirre A. Alteración de las transaminasas y estudio de la función hepática: enfoque diagnóstico. XVI Curso de formación Continuada. Sección Pediatría Extrahospitalaria de Bizkaia. Bilbao, 2002.
- Sort i Jané P. Protocolo diagnóstico ante elevación crónica de transaminasas. Medicine (Madrid) 1996; 379-381.
- Vajro P. Approach to the asymptomatic child with protracted hypertransaminemia. Essential Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2005; 335-344.



NUTRICIÓN



Lactancia materna

María José Lozano de la Torre

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander.
Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría

La evidencia científica avala la superioridad de la leche materna para la alimentación del recién nacido y del lactante durante los primeros seis meses de vida. Después de esta edad, deben recibir alimentos complementarios al tiempo que continúan con leche materna hasta los 2 o más años.

COMPOSICION:

La leche humana (LH) no es una simple colección de nutrientes sino un producto vivo de gran complejidad biológica, activamente protectora e inmunomoduladora que estimula el desarrollo adecuado del lactante. La LH es un sistema que se estructura en tres fases: emulsión-glóbulos de grasa, suspensión-micelas de caseína y solución-constituyentes hidrosolubles. Las principales variaciones en la composición de la leche humana afectan a una u otra de estas fracciones o fases. De hecho, el aumento del contenido energético de la leche al final de la toma, correctamente atribuido al incremento de la concentración de lípidos, es la consecuencia del predominio de la fracción emulsión en la fase del vaciamiento de la mama. Sin embargo, al inicio de la toma, el lactante recibe una leche compuesta fundamentalmente por componentes hidrosolubles, que van siendo progresivamente sustituidos por los constituyentes hidrosolubles y estos, a su vez, acaban por ceder el paso a los componentes liposolubles de la fracción emulsión. De esta forma, a lo largo de una toma completa, el lactante recibe un producto dinámico, variable, con características distintas y ajustadas al momento específico en que se encuentra.

Composición de la fracción emulsión

Constituye la fase lipídica de la leche humana en la que se encuentran los aceites, las grasas, los ácidos

grasos libres, las vitaminas y demás componentes liposolubles. La grasa de la LH se encuentra en forma de glóbulos envueltos por una membrana fosfolipoproteica originada en la célula alveolar. Este hecho contribuye a: 1) Minimizar las interacciones indeseables que podrían ocurrir entre los componentes de la leche como, por ejemplo, la saponificación. 2) Maximizar los procesos de digestión y absorción de los nutrientes. 3) Permitir la coexistencia de grasa y lipasa. Los lípidos constituyen la principal fuente de energía de la leche y su aprovechamiento es posible gracias al suplemento extra de lipasa que el lactante recibe a través de la LH.

Colesterol: la fracción emulsión es rica en colesterol. Su presencia en la leche sugiere que la exposición precoz al colesterol desempeña un papel importante en el correcto desarrollo de los mecanismos del metabolismo de este lípido en la edad adulta.

Antioxidantes: la LH es rica en ácidos grasos insaturados, particularmente en poliinsaturados de cadena larga (LCP) fundamentales para el desarrollo del sistema nervioso central y la retina. Estos nutrientes al ser químicamente inestables se oxidan fácilmente perdiendo su función biológica. Los antioxidantes de la LH confieren estabilidad a estos compuestos protegiéndoles de los daños oxidativos desde la síntesis hasta su absorción.

Factores de protección: en la fracción emulsión se encuentran dos importantes agentes de defensa: los ácidos grasos de cadena corta y los ésteres, ambos con una importante actividad bactericida, destacando el factor antiestafilocócico de los ésteres.

Composición de la fracción suspensión

Sus principales componentes son las proteínas con función plástica –caseínas– y la práctica totali-

dad del calcio y fósforo. Su primordial y exclusiva función parece ser nutricional, proporcionando las necesidades de crecimiento estructural celular del lactante.

Composición de la fracción solución

Está constituida por las sustancias hidrosolubles como carbohidratos, proteínas, enzimas, hormonas y algunas vitaminas y minerales. Es lo que se considera el suero de la leche.

Agua: es el principal componente de esta fracción y cubre las necesidades del lactante si es amamantado exclusivamente y a demanda. Debido al equilibrio osmolar que se establece entre leche y sangre es imposible la sobrecarga renal de solutos en lactantes exclusivamente amamantados.

Proteínas del suero: son especialmente importantes por su actividad biológica: inmunoglobulinas, enzimas, algunas hormonas, factores de crecimiento y componentes antiinflamatorios.

Factores protectores: la fracción solución contiene la mayoría de los factores de protección presentes en la leche. Los principales son las inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM, IgD e IgE), la lactoferrina, el interferón, los factores del complemento C3 y C4, la lisozima, el factor bifidus, el factor anticólera, el factor antidengue y la lactoperoxidasa. La eficacia protectora de estos componentes guarda una relación directa con la frecuencia y duración del amamantamiento.

Carbohidratos: se presentan libres o combinados con aminoácidos y proteínas en una concentración aproximada del 7%. El 15% está compuesto por oligosacáridos, glucopéptidos, glucosa y galactosa y, el resto, es lactosa que constituye el carbohidrato predominante. Proporciona el 40% de la energía, aporta glucosa como fuente de energía y galactosa necesaria para la síntesis de galactopéptidos (fundamentales para el desarrollo del sistema nervioso central). La lactosa sirve de sustrato a la flora intestinal que produce importantes cantidades de ácido láctico reduciendo el pH intestinal. Entre los oligosacáridos nitrogenados para el LH cabe destacar el factor bifidus, necesario para el crecimiento de la flora bífida o bifidógena que constituye la flora predominante de los niños lactados al pecho.

Minerales: Su concentración es suficiente para cubrir las necesidades del lactante. Además, su alta biodisponibilidad conlleva a un aprovechamiento máximo de su contenido, como ocurre con el hierro cuya fracción de absorción es del 70%.

RIESGO DE LA ALIMENTACIÓN CON SUCEDÁNEOS

La leche humana y la lactancia materna exclusiva deben considerarse la referencia o “patrón de oro” de la alimentación del lactante y del niño pequeño y las otras formas de alimentación deben demostrar ausencia de efectos perjudiciales sobre la salud del lactante y de su madre a corto, medio y largo plazo y resultados similares en cuanto a desarrollo pondero-estatural, psicomotor o psicosocial. Por ello, no debería ser necesario resaltar los beneficios del amamantamiento, sino tener siempre presente los riesgos que conlleva la alimentación con sucedáneos de leche materna. El lactante no amamantado deja de obtener numerosos beneficios existiendo evidencia suficiente para afirmar que estos lactantes están expuestos a un mayor riesgo de morbilidad y generan un importante coste económico y social.

Riesgos y perjuicios de la alimentación con sucedáneos para el lactante

A corto plazo

Existe una peor adaptación gastrointestinal: La alimentación con sucedáneos provoca un tránsito intestinal más lento, 3 horas para el vaciado gástrico frente a 1 hora en los niños amamantados junto con una eliminación de meconio más lenta. La ausencia de hormonas en los sucedáneos (insulina, hormona de crecimiento...) retrasa la maduración del epitelio intestinal y el cierre de las uniones intercelulares favoreciendo el paso de antígenos y bacterias a la circulación sistémica los primeros días de vida, lo que condiciona que los lactantes alimentados con sucedáneos sean más susceptibles a las intolerancias alimenticias, principalmente a la leche de vaca, al cólico del lactante, al estreñimiento, al reflujo gastroesofágico y a la hernia inguinal. Así mismo hay un *aumento en la incidencia y duración de procesos infecciosos* ya que el lactante alimentado con sucedáneos no dispone de factores que estimulen su

inmunidad y que ejerzan un efecto barrera frente a agentes infecciosos o potencialmente nocivos. Por ello padecen con mayor frecuencia *infecciones gastrointestinales por Rotavirus, Giardia Lamblia, Shigella, Campylobacter* y *E. Coli* enterotoxigénica. Las *infecciones respiratorias de vías bajas* por virus sincitial respiratorio, haemophilus influenzae y neumococo son hasta un 60% más elevadas. Las *infecciones de orina, la otitis media aguda y la sepsis y meningitis* también son más frecuentes en niños y niñas no amamantados incluso meses después de finalizar el periodo de lactancia. Entre los prematuros se observa mayor incidencia de *enterocolitis necrotizante y de sepsis neonatal tardía*.

Paricio y cols, en un estudio de cohortes que incluyó a más de 1.000 niños valencianos, demostraron que el *riesgo de hospitalización* por procesos infecciosos en el primer año de vida, es 5 veces mayor entre los lactantes no amamantados y 2,5 veces mayor entre los que fueron amamantados menos de 4 meses, frente a los amamantados durante 4 o más meses. Por cada mes de no lactancia el riesgo de hospitalización se multiplicó por 1,5. El amamantamiento durante más de 4 meses hubiera prevenido el 56% de los ingresos que tuvieron como causa una infección no perinatal.

El *síndrome de muerte súbita del lactante* ocurre con mayor incidencia global en los lactantes no amamantados con clara relación dosis respuesta: a menor tiempo de amamantamiento mayor riesgo de muerte súbita. Así mismo, en EEUU se constató que el riesgo relativo de *mortalidad postneonatal* entre los lactantes no amamantados fue 1,3 veces mayor cuando se comparó con la mortalidad de los amamantados; el efecto protector aumentó con el tiempo de amamantamiento.

A medio y largo plazo

Dificultades digestivas o de alimentación: el sabor del sucedáneo no se modifica; sin embargo la leche de madre traslada los aromas y sabores de la dieta materna al lactante amamantado. Por ello la administración de sucedáneos puede dificultar la adaptación a la alimentación complementaria.

Además se ha descrito un *aumento de riesgo de maloclusión y mordida abierta* en los lactantes alimentados con biberones.

Peor desarrollo neurológico: Durante la etapa postnatal de desarrollo cerebral en el lactante no amamantado se observa menor cantidad de ácido siálico y ácido docosahexaenoico en la sustancia gris y en la sustancia blanca cerebelosa, menor maduración al año de vida y retraso en la adquisición de los valores adultos de conducción nerviosa central y periférica. En los prematuros se observa peor desarrollo psicomotor, neurovisual y de la maduración del tronco cerebral. Recientemente Kramer y cols publicaron los resultados de un estudio controlado y aleatorizado, basado en el seguimiento a lo largo de seis años y medio de 13.889 niños nacidos en 31 centros materno-infantiles de Bielorrusia en el que se demostró que los niños de la muestra cuyas madres participaron en un programa de fomento de la lactancia materna exclusiva obtuvieron registros 7,5 puntos superiores en test de inteligencia verbal respecto al grupo control. La ventaja fue de 2,9 puntos en inteligencia no verbal y de 5,9 en desarrollo cognitivo.

Obesidad: metaanálisis recientes demuestran que los lactantes no amamantados presentan un incremento del 20% en el riesgo de sobrepeso y un 25% en el de obesidad cuando se comparan con los amamantados, con relación dosis respuesta que apoya la asociación causal. Si se compara con el grupo que han sido amamantados al menos 6 meses, el riesgo de sobrepeso se eleva al 35% y el de obesidad al 43%.

Cáncer: el metaanálisis realizado sobre todos los estudios publicados entre 1966 y 2004 sugiere un incremento en el riesgo de cáncer infantil en los lactantes no amamantados: 9% para leucemia linfoblástica aguda, 24% para linfoma de Hodgkin, y 41% para neuroblastoma.

Enfermedades autoinmunes: en los no amamantados hay mayor riesgo de *enfermedad inflamatoria intestinal* y se incrementa el riesgo de *enfermedad celíaca*.

En familias susceptibles, la introducción temprana de leche de vaca y/o la ausencia de amamantamiento aumenta el riesgo de desarrollar *diabetes mellitus tipo I y II*. El riesgo es mayor cuanto menor es el tiempo de lactancia o más temprana la exposición a las proteínas de leche de vaca. Hay también aumento de riesgo de *artritis reumatoide juvenil y de enfermedad tiroidea autoinmune*.

Enfermedades alérgicas: en un estudio de cohorte en Suecia se comparó la evolución de los lactantes amamantados al menos cuatro meses frente a los no amamantados y se encontró que estos últimos tenían mayor incidencia de *asma, dermatitis atópica, rinitis alérgica, alergia a alimentos, síntomas respiratorios tras exposición a pólenes o pelo de animales y enfermedad alérgica con manifestaciones múltiples.*

Peor vínculo afectivo y mayor riesgo de maltrato infantil: el contacto estrecho con la madre durante el amamantamiento, con máximo contacto físico e intercambio de olores y sonidos, el aporte de triptófano en la leche humana y la secreción de oxitocina en la sangre materna, favorecen sentimientos de bienestar, reducen el estrés y ayudan a establecer un estrecho vínculo afectivo entre madre e hijo. En el estudio de factores de riesgo para el maltrato infantil se identificó que el no haber sido amamantado incrementaba el riesgo en mayor proporción que el ser hijo o hija de madre joven, pobre o bebedora.

Riesgos y perjuicios de la alimentación con sucedáneos para la madre que no amamanta

A corto plazo

La madre que no amamanta está expuesta a un *mayor riesgo de hemorragia postparto, peor involución uterina y pérdidas menstruales* en los meses siguientes al parto que dificultan la recuperación de los depósitos de hierro y *umentan el riesgo de anemia*. Así mismo existe una *peor recuperación del peso preconcepcional*, habiéndose demostrado una asociación entre amamantamiento y pérdida de peso postnatal de hasta medio kilo por mes de lactancia materna.

A medio y largo plazo

En un estudio de seguimiento de 121.700 enfermeras se observó un *aumento* de incidencia de *artritis reumatoide* en las mujeres en relación inversa al tiempo de amamantamiento. Este mismo estudio detectó que el riesgo de *diabetes tipo II* disminuye un 15 % por cada año de lactancia materna. En relación al cáncer, el riesgo de *cáncer de mama* se incrementa 4,3 veces por cada 12 meses de no lactancia. Según los resultados de un reciente metanálisis, la incidencia acumulada de cáncer de mama en los países desarrollados podría reducirse a la mitad si la mayoría

de las mujeres amamantaran a sus hijos. También se ha descrito un riesgo más elevado de *cáncer epitelial de ovario* en relación al tiempo total de amamantamiento, así como de *cáncer endometrial*.

Impacto social y ambiental de la alimentación con sucedáneos

Diferentes estudios con perspectivas distintas y utilizando diferentes supuestos, concluyen que es *más barato amamantar que alimentar con sucedáneos*. Además el exceso de enfermedad que produce el no amamantamiento aumenta el gasto sanitario. En España el coste medio de la fórmula es hasta un 20% más caro que en Europa y los lactantes españoles consumen más fórmula que los europeos. En 1998, los ingresos por venta de fórmulas para lactantes superaron los 20 billones de pesetas sin incluir el gasto en biberones, tetinas y otros. En 1998, en Estados Unidos se estimó un gasto económico de 3.600 millones de dólares tan sólo en los costes generados por el exceso de morbilidad por otitis media, gastroenteritis y enterocolitis necrotizante. Este gasto se habría evitado si las tasas de lactancia materna hubieran sido de un 75% al alta hospitalaria y del 50% a los 6 meses. El coste por gastos médicos y el del tiempo dedicado por ambos padres cuando el niño está enfermo se calcula en 500 millones de dólares por año. Otros autores calculan que las madres dedican 500 horas al año a lavar y esterilizar biberones. La producción de sucedáneos derivados de la leche de vaca contribuye de forma no despreciable a la contaminación medioambiental: plásticos, papel, latas, agua y consumo de energía para limpiar utensilios.

PATRÓN DE CRECIMIENTO DE LOS LACTANTES AMAMANTADOS

El crecimiento de los lactantes alimentados exclusivamente con LM ha despertado siempre un gran interés entre los pediatras, investigadores y nutricionistas. La evidencia científica demuestra que la leche humana es el mejor alimento para el lactante por lo que lógicamente la valoración del crecimiento fisiológico debería realizarse teniendo en cuenta el patrón de crecimiento de los niños amamantados. Sin embargo, las gráficas de referencia utilizadas habitualmente están basadas en una mayoría de niños alimenta-

dos con sucedáneos. Dewey y cols en el estudio DARNING compararon datos relativos al crecimiento en niños alimentados exclusivamente con leche materna o fórmulas infantiles y observaron que el crecimiento longitudinal y el perímetro craneal no presentan diferencias significativas entre los dos grupos pero sin embargo, el aumento de peso en los lactantes amamantados fue más lento aproximadamente a partir de la edad de 3 meses. Estudios realizados en otros países como en Bielorrusia (estudio PROBIT) y en EEUU y Canadá (estudio de la OMS) documentan que el crecimiento de los lactantes sanos amamantados difiere significativamente de los alimentados artificialmente, deduciéndose una discrepancia entre los beneficios evidentes de la leche materna y el aparente retraso de crecimiento. Las desviaciones del crecimiento en el grupo de niños amamantados inducen al personal sanitario a tomar decisiones erróneas recomendando la introducción de suplementos innecesarios e incluso la suspensión de la lactancia materna con efectos negativos para la salud del lactante.

Patrón de crecimiento de la OMS

En 1994 la OMS, tras reconocer las deficiencias de los patrones de crecimiento vigentes, creó un grupo de trabajo con el objetivo de elaborar un *estándar* más que una *referencia* superando métodos antiguos que describen *cómo crecen los niños* en una región y momento determinados, para alcanzar el objetivo deseable de describir como *deben crecer todos los niños* cuando se siguen prácticas saludables como alimentación con leche materna, adecuada atención de salud y ausencia de tabaquismo (ni antes ni después del parto).

El estudio multicéntrico de la OMS combinó un seguimiento longitudinal desde el nacimiento hasta los 24 meses y un estudio transversal en niños entre 18 y 71 meses de edad y recogió datos de crecimiento de 8.440 niños de muy distintos orígenes étnicos y entornos culturales (Brasil, Estados Unidos de América, Ghana, India, Noruega y Omán), lo que ha permitido la elaboración de un patrón verdaderamente internacional, en contraposición a la mayoría de los patrones que están basados en niños de un solo país. El nuevo patrón de crecimiento infantil de la OMS difundido en abril de 2006, disponible en www.who.int/childgrowth/en/ pre-

senta una serie de características innovadoras con respecto a los patrones de crecimiento existentes: 1) establece la lactancia materna como la “norma” biológica y al lactante alimentado al pecho como patrón de referencia para determinar el crecimiento saludable, lo que asegura la coherencia entre los instrumentos utilizados para evaluar el crecimiento y las directrices sobre alimentación infantil que recomiendan la lactancia materna exclusiva durante 6 meses y posteriormente con alimentos complementarios hasta la edad de 2 o más años; 2) describe el crecimiento infantil “idóneo” y confirma que todos los niños del mundo si reciben una atención óptima desde el nacimiento tienen el mismo potencial de desarrollo, y demuestra que hasta la edad de cinco años las diferencias en el crecimiento dependen más de la nutrición y de la atención sanitaria que de factores genéticos o étnicos; 3) proporciona un conjunto de indicadores de crecimiento tales como peso para la edad, talla para la edad y peso para la talla, y por primera vez se dispone de un índice de masa corporal normalizado para los niños hasta la edad de cinco años, lo que resulta particularmente útil para la vigilancia de la creciente epidemia de obesidad infantil. Permite, además, el desarrollo de patrones de *velocidad de crecimiento* lo que facilita la identificación temprana y la prevención de la subnutrición, el sobrepeso y la obesidad. La OMS ha conseguido desarrollar un instrumento que nunca antes había estado a disposición de los pediatras, a saber, un *gold standard* internacional en el que la población de referencia son niños sanos bien nutridos, con acceso a cuidados sanitarios, procedentes de madres no fumadoras y alimentados con LM por lo que el nuevo patrón debería recomendarse para valorar el crecimiento de todos los niños del mundo independientemente del tipo de alimentación.

Valoración del crecimiento de los lactantes

Para una correcta evaluación del crecimiento es necesario conocer los patrones normales de crecimiento de los niños amamantados y sus márgenes de variabilidad a fin de detectar precoz y adecuadamente una alteración del crecimiento consecuencia de alguna enfermedad o de una mala alimentación y evitar actuaciones incorrectas. A menudo, una ganancia de peso por debajo de lo esperado se traduce en la introducción precoz de leche artificial u otro tipo de alimen-

TABLA I. Ganancia de peso durante el primer año de vida.

0-6 semanas	20 gramos/día
< 4 meses	113-227 gramos/semana
4-6 meses	85-142 gramos/semana
6-12 meses	42-85 gramos /semana

tos, sin tener en cuenta otros signos que ayuden a evaluar la situación del lactante y a continuar con la lactancia materna. El objetivo es identificar precozmente los problemas e intervenir para mejorar la salud del niño, lo cual debería traducirse en mayores tasas de niños amamantados. Debemos conocer, así mismo, que los percentiles son medidas estadísticas y que, por definición, la mitad de los niños están por debajo de la media. El objetivo no es estar en la media ni estar siempre en el mismo percentil. De hecho no es infrecuente que un niño “cambie” de percentil en una o más ocasiones a lo largo de su crecimiento sin que esto signifique enfermedad o alimentación insuficiente. Se debe valorar un periodo de tiempo y no el peso concreto en un momento determinado (Tabla I). Además, para un adecuado control del lactante amamantado, el peso para la edad es demasiado inespecífico y conduce a que un mayor número de niños sean catalogados de fallo de medro. Es preferible utilizar peso para la talla e índice de masa corporal junto a una buena evaluación clínica antes de aconsejar un cambio de alimentación como administración de suplementos o interrupción de la lactancia.

CONTRAINDICACIONES DE LA LACTANCIA MATERNA

En numerosas ocasiones la lactancia materna se interrumpe por motivos no justificados. En la práctica son muy pocas las situaciones que la contraindican. Entre estas se incluyen **niños** con *galactosemia*, *malabsorción congénita de glucosa-galactosa* y *la deficiencia primaria de lactasa*. La infección **materna** por el *virus de la inmunodeficiencia humana* (VIH) constituye una contraindicación para la lactancia en países desarrollados en los que se dispone de medios adecuados para la alimentación con sucedáneos.

Tampoco deben lactar a sus hijos las madres que estén infectadas por el virus de la leucemia humana de células T (HTLV tipo 1 ó 2) ya que se ha demostrado, como con el VIH, su transmisión a través de la LM. Otras situaciones relacionadas con enfermedades maternas o del lactante requieren de una **valoración individualizada**. A este respecto debemos señalar que la LM no está contraindicada en los hijos de madres con hepatitis A, B o C. En las hepatitis A y B se debe indicar la profilaxis adecuada para evitar la transmisión de la infección.

FÁRMACOS Y LACTANCIA MATERNA

Por una política probablemente proteccionista y más relacionada con intereses legales que sanitarios, casi todos medicamentos incluyen en su prospecto o en el vademecum contraindicaciones en relación con la madre lactante. Sin embargo la realidad es bien diferente y pocos medicamentos son incompatibles con el amamantamiento. Además de los antineoplásicos y las drogas de abuso social solo cuatro medicamentos están absolutamente contraindicados: la fenindiona, amiodarona, derivados del ergot y yoduros. Cuando una madre lactante debe recibir medicación y se planteen dudas acerca de la suspensión de la lactancia, aconsejamos visitar la página web sobre medicación y lactancia que mantiene actualizada el Servicio de Pediatría del Hospital de Denia: www.e-lactancia.org.

RECOMENDACIONES PARA LA PROMOCIÓN DE LA LACTANCIA MATERNA

La alimentación al pecho materno es, frente a otras alternativas, la que ofrece al lactante un óptimo inicio en la vida, el desarrollo psicofísico más adecuado y la mejor protección frente a problemas de salud suyos y maternos. Esta afirmación tiene una base científica más robusta, una calidad de evidencia mayor y una fuerza de recomendación más elevada que muchos tratamientos de uso regular. Sin embargo, en todo el mundo persisten bajas tasas de inicio de la lactancia materna y la duración media es corta por abandonos precoces, constituyendo todo ello ocasiones perdidas de **protección de la salud** con consecuencias adversas importantes para mujeres y lactantes y de **protección social** para la comunidad y

TABLA II. Signos de ingesta suficiente de leche materna.

Edad	Número de micciones	Color orina	Número de deposiciones	Color deposiciones	Consistencia deposiciones	Peso
Día 1	1	Amarillo	1	Negra	Pegajosa	<5% pérdida
Día 2	2-3	Pálido	1-2	Verde/negra	Menos pegajosa	<5% pérdida
Día 3	3-4	Pálido	3-4	Verde/amarilla	Blanda	<8-10% pérdida
Día 4	4-6	Pálido	4 grandes	Amarilla	Líquida	15-30 g/día
Día 5 y siguientes	> 6	Pálido	4-10 pequeñas	Amarilla	Líquida	

el entorno. Así, nos encontramos ante un importante problema de salud pública que exige la puesta en marcha de medidas de promoción y apoyo, prioritarias y urgentes pero que carece del respaldo suficiente de las autoridades y de los profesionales de la salud.

Es necesario mejorar la formación teórica y práctica del personal de salud con programas de formación continuada dirigidos a educar sobre técnicas de lactancia adecuadas, proceso de producción de leche, información sobre el control ponderal de los lactantes alimentados a pecho y apoyo y seguimiento adecuado de la madre lactante. La formación es primordial en el personal situado en las áreas de maternidad y cuidados infantiles ya que se ha demostrado la efectividad de la formación de estos profesionales en el mantenimiento y duración de la lactancia.

Para una correcta instauración de la lactancia materna y prevención de problemas es necesario que las maternidades adopten la **Iniciativa para la Humanización de la Asistencia al Nacimiento y la Lactancia**. Inmediatamente **después del nacimiento** es importante promover el *contacto precoz y directo piel con piel* para establecer el vínculo y favorecer la lactancia. Debe favorecerse la lactancia a demanda, y abandonar rutinas erróneas como la administración de sucedáneos, salvo que exista estricta indicación médica. Se realizará una evaluación formal de la LM todos los días que dure la estancia del recién nacido (RN) en el hospital, incluyendo la observación de la postura y del agarre al pecho. **Después del alta**, todos los RN amamantados deben ser vistos por un pediatra o por una enfermera experta en los dos o cuatro días siguientes. Esta visita debe comprender: peso, exploración física especialmente dirigida a la búsqueda

de ictericia o deshidratación, problemas con el pecho (congestión mamaria, grietas); número de micciones y características, número de deposiciones y características (Tabla II). Las **primeras semanas** es un periodo crítico en la que aparecen problemas que pueden ocasionar el abandono de la lactancia o la introducción de sucedáneos. Grietas, pezones doloridos, sensación de hipogalactia, síntomas de ansiedad materna o depresión posparto deben ser detectados y corregidos adecuadamente, mientras se refuerza la confianza de la madre y su familia en la lactancia.

El personal de salud debe ser consciente de la importancia de la LM y de que suprimir una lactancia de modo injustificado expone al lactante y a su madre a riesgos para su salud presente y futura, y priva a la sociedad de beneficios de todo tipo, incluso económicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Almeida JAG. La leche humana: un híbrido biológico-social. En: Manual de Lactancia Materna. De la teoría a la práctica. Asociación Española de Pediatría. Editorial Médica Panamericana; 2008. p. 69-74.
- American Academy of Pediatrics. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 2005; 115: 496-506
- De Onis M, Garza C, Onyango AW, Martorell RGE. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Acta Paediatr 2006; Suppl 450: 1-104.
- Dewey KG, Heineg MJ, Nommsen LA, Peerson JM, and Lonnerdal B. Growth of Breastfed and formula fed infants from 0-18 months: the DARLING study. Pediatrics 1992; 89: 103
- Hernández Aguilar MT, Aguayo Maldonado J. La lactancia materna. Cómo promover y apoyar la lactancia

- materna en la práctica pediátrica. Recomendaciones del Comité de Lactancia Materna de la AEP. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 340-356.
6. Hernández Aguilar MT, Aguayo Maldonado J, Gómez Papí A. Toma de decisiones informadas sobre la alimentación del lactante. En: *Manual de Lactancia Materna. De la teoría a la práctica*. Asociación Española de Pediatría. Editorial Médica Panamericana; 2008. p. 41-47.
 7. Kramer MS, Guo T, Platt RW, Shapiro S, Collet JP, Chalmers B, Hodnett E, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Vanilovich I and the PROBIT Study Group. Breastfeeding and infant growth: biology or bias? *Pediatrics* 2002; 110: 343-347.
 8. Kramer MS, Aboud F, Mironova E, Vanilovich I, Platt RW, Matush L et al. Breastfeeding and Child Cognitive Development. New Evidence From a Large Randomized Trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 578-584.
 9. Lozano de la Torre MJ, Hernández Aguilar MT. El pediatra y la lactancia materna. Promoción y apoyo. *Monografías Anales Pediatría Continuada* 2008; 3: 21-29.
 10. Paricio Talayero JM, Lizán García M, Otro Puime A, Benloch Muncharaz MJ, Beseler Soto B, Sánchez Palomares M et al. Full breastfeeding and hospitalization as a result of infections in the first year of life. *Pediatrics* 2006; 118: e92-e99.

INTRODUCCIÓN

La ciencia de la nutrición es una de las que más cambios ha sufrido en el último siglo, debido al progreso tecnológico, y al conocimiento de la importancia que la nutrición tiene en la prevención del riesgo a enfermar.

La edad infantil, es el periodo de la vida crítico, en el que se establecen unos hábitos nutricionales óptimos para conseguir el crecimiento adecuado y evitar las enfermedades relacionadas con la dieta.

PERIODOS DE LA ALIMENTACIÓN INFANTIL

El lactante es el niño que se alimenta fundamentalmente de leche. Comprende la edad que va desde el nacimiento a 12 meses. Los “Periodos de la Alimentación del Niño” como definió el Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría en 1982 son tres:

- *Periodo de lactancia*: comprende los 6 primeros meses de vida, durante los cuales su alimento debe ser de forma exclusiva la leche materna (según la OMS), y en su defecto, las fórmulas para lactantes.
- *Periodo transicional*: integra el segundo semestre de vida, hasta cumplir un año. En el se inicia la Diversificación Alimentaria (DA) que comporta el inicio progresivo de la alimentación complementaria, introduciendo alimentos distintos a la leche materna o fórmula.
- *Periodo de adulto modificado*: abarca la edad preescolar y escolar hasta los 7-8 años de edad. En este periodo el niño va adoptando una alimentación progresivamente más parecida a la de los adultos, y gradualmente a una dieta que proporcione un 30% de la energía total en for-

ma de grasa, y de ésta un tercio en forma de grasa saturada, en lugar del 50% de grasa y mayor proporción de grasa saturada propia de la leche materna.

El establecimiento de estos periodos responde a las características propias de cada edad, en cuanto a requerimientos energéticos y maduración funcional, hábitos familiares y culturales.

FUNCIONES DIGESTIVAS DEL LACTANTE

El lactante sano es capaz de una succión efectiva, con reflejo del cierre anatómico de la glotis. Sin embargo la deglución de sólidos es impedida por movimientos de extrusión de la lengua hasta el 4º o 5º mes de vida. Los movimientos masticatorios reflejos aparecen entre el séptimo y noveno mes de vida aunque no tenga dientes. En la saliva tanto la amilasa, presente antes que la amilasa pancreática, y la lipasa lingual, están bien desarrolladas al nacimiento e inician la hidrólisis de los triglicéridos de la leche. El tono del esfínter esofágico inferior aumenta progresivamente en los 6 primeros meses aunque su completa madurez se alcanza a los 3 años.

Las pautas de vaciado gástrico pueden verse influidas por el contenido proteico y graso del alimento. La leche materna se vacía en dos fases, una primera rápida y otra lenta. La leche de fórmula se vacía más lentamente y de forma lineal. El ritmo de vaciado gástrico normal se alcanza hacia los 9 meses de edad. El pH gástrico es más alto que el del adulto; alcanza los valores de este hacia los 3 años de edad. La secreción de pepsina es baja hasta los 3 meses, y hasta los 18 meses no alcanza valores del adulto. Al ser el pH gástrico menos ácido, la acción de la pepsina sobre la digestión de proteínas es menor, lo que puede favorecer el paso a la circulación de proteínas

enteras. La secreción del factor intrínseco es la mitad que la del adulto hasta los 3 meses pero el lactante pequeño es capaz de absorber la vitamina B12 por un mecanismo distinto a este. Al mes de edad el volumen de secreción pancreática es normal. La actividad amilasa es nula al nacimiento y va aumentando hasta los 3 años; es inducible por el sustrato como por ejemplo, al dar almidón. La actividad de tripsina quimotripsina y lipasa, están presentes desde el nacimiento y, la respuesta a la secretina desde el primer mes. La secreción de sales biliares es insuficiente hasta el primer mes de vida, y la concentración micelar crítica es menor.

Morfológicamente el intestino está maduro, pero bioquímicamente al nacimiento la lactasa y maltasa son un tercio de los valores del adulto. Los sistemas de absorción están presentes pero la bomba sodiopotasio no alcanza valores normales hasta el año de edad. Las enzimas citoplasmáticas a nivel de enterocitos funcionan bien ya al nacimiento. La tolerancia inmunológica viene marcada por el tipo de proteínas, digestión y momento de contacto con la pared intestinal. La barrera intestinal constituye una defensa contra numerosas agresiones antigénicas: alimentarias, bacterianas, víricas y parasitarias. La hipoacidez gástrica del lactante pequeño, disminución de sales biliares y motilidad, pueden contribuir al contacto con dichos antígenos en un momento en el que no está bien desarrollado el sistema linfocítico asociado al intestino, y la introducción de proteínas heterólogas podrán ser fuente de intolerancia o alergia cuanto más precozmente se introduzcan.

Otra función que tiene que alcanzar su madurez en el primer año es la renal. En los tres primeros meses, el lactante alcanza una filtración glomerular que le permite mayor tolerancia al agua y solutos, pero los valores del adulto no se alcanzan hasta los 2 años. Son bajos también los valores de excreción y reabsorción tubular. Pero si la alimentación es adecuada el lactante puede tener una función renal satisfactoria. Es capaz de diluir la orina, siempre que no se le administren cantidades excesivas de líquidos hipertónicos. Tiene menos capacidad de concentración renal por ser más cortas las asas de Henle, bajo transporte tubular de sodio, mayor flujo medular sanguíneo, baja excreción de urea y menor respuesta tubular a la hormona

antidiurética. Es muy importante tener en cuenta que el lactante no dispone de ningún sistema de excreción de sodio, y éste se controla variando la reabsorción tubular del sodio filtrado. La ingesta moderada de sodio el lactante la tolera bien, pero eliminar un exceso de sodio, puede acarrearle un grave problema del medio interno. Se estiman unas necesidades diarias de sodio de 2-3 mEq/100 Kcal metabolizadas o 1-1,5 mEq/kg/día. Si el lactante recibe alimentos con elevada carga de solutos sin suplemento de agua, puede presentar un balance hídrico negativo. Lo que podría ocurrir con fórmulas distintas a la leche materna que no estuvieran adaptadas o con la introducción precoz de alimentos sólidos en la dieta. Por tanto hay que tener muy en cuenta, que los riñones maduran morfológica y funcionalmente durante el primer año de la vida.

El proceso de maduración del sistema nervioso central también va marcando los distintos periodos de la alimentación del niño. La maduración del sistema neuromuscular hasta los 4 meses permite deglutir líquidos. De los 4-6 deglutirá semisólidos y posteriormente adquirirá la masticación. La sedestación a partir de los 6 meses y luego la bipedestación le permitirán distinguir objetos, colores, coger y manipular las cosas y elegir incluso alimentos.

REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

El conocimiento de las necesidades nutricionales del lactante en los primeros meses se ha obtenido del modelo biológico insuperable que es la leche materna. Se admite que la leche materna es capaz de cubrir, por sí sola, las necesidades energéticas hasta los 6 meses pero a partir de ellos podrían establecerse carencias en algunos nutrientes. La Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición establece que la alimentación complementaria no se introduzca antes de los 4 meses ni después de los 6 meses. Las fórmulas de inicio deben asemejarse todo lo posible a la leche de mujer. La Directiva 2006/141/CE establece que los preparados de continuación no podrán administrarse antes de los 6 meses. Las recomendaciones de ingesta más utilizadas son las elaboradas por el Comité de Expertos Food and Nutrition Board de la National Research Council en sus ediciones de 1997-2005, donde establecen las RDA, o raciones dietéticas

TABLA I. Requerimientos de proteínas y aminoácidos esenciales en el primer año de vida.

	0-6 meses	6 meses-2 años
Histidina	16 mg/g proteína	19 mg/g proteína
Isoleucina	40 mg/g proteína	28 mg/g proteína
Leucina	93 mg/g proteína	66 mg/g proteína
Valina	60 mg/g proteína	58 mg/g proteína
Metionina + Cisteína	33 mg/g proteína	25 mg/g proteína
Fenilalanina + Tirosina	72 mg/g proteína	63 mg/g proteína
Treonina	50 mg/g proteína	34 mg/g proteína
Triptófano	10 mg/g proteína	11 mg/g proteína
Valina	54 mg/g proteína	35 mg/g proteína
Total (sin histidina)	412 mg/g proteína	320 mg/g proteína
Proteínas	2,2 g/kg/día	1,6 g/kg/día

National Research Council: RDA, 1989.

cas recomendadas, para cubrir las necesidades del 97-98% de la población de referencia. En 1997-98 el mismo Comité y la Academia Canadiense, elaboraron nuevos informes sobre recomendaciones de ingesta de calcio, fósforo, magnesio, flúor, vitamina D, vitaminas del grupo B y colina.

Las necesidades diarias de agua del lactante son aproximadamente 150 ml/kg de peso y día. Aunque puede variar en función de la temperatura, aumento de pérdidas o carga renal de solutos de la alimentación. El NRC (National Research Council) en 2004 recomienda 1,5 ml/Kcal de energía administrada que es la relación agua / energía de la leche humana.

Las necesidades energéticas del lactante para el crecimiento durante el primer año son muy grandes, inversamente proporcionales a la edad del niño y, varían con la velocidad de crecimiento y tipo de tejido sintetizado según la edad. Las necesidades de mantenimiento incluyen el metabolismo basal, excretas y acción dinámico específica de los alimentos. Las requeridas para actividad física oscilan entre 9 Kcal/día en los primeros meses, hasta 23 Kcal/kg/día en el segundo semestre. El ajuste de energía aconsejable es de 108 Kcal/kg/día en los primeros 6 meses y 96 Kcal/kg/ día de los 6 a 12 meses. La proporción de energía suministrada por los principios inmediatos debe ser similar a la aportada por la leche humana. Así las grasas el 50-54% de la energía, los hidratos de carbono el 36-40% y las proteínas un 7% de la energía.

Proteínas

El cálculo de la ingesta proteica en el lactante se basa en el de los alimentados a pecho es decir: 2,04 g/kg/día en los primeros 3 meses y 1,73 g/kg/día de los 3 a los 6 meses. La ingesta de proteínas en el segundo semestre de vida con la introducción de puré de verduras con carne y pescado colabora en sobrepasar estas necesidades diarias de proteínas llamando la atención de los diferentes Comités de Nutrición y su relación con la Obesidad en la infancia. Esto ha comportado una importante reducción del máximo de proteínas en los preparados de continuación según la Directiva 2006/141/CE (1,8-3,5 g/100 kcal) (Tabla I).

Grasas

Las recomendaciones de ingesta grasa son de 46 g por 100 Kcal, siendo 1.200 mg. de ácido linoleico/100 Kcal según la Directiva. Para el ácido linoléico se ha determinado un mínimo de 50 mg/100 kcal y mantenerse la relación linoleico/linoléico de 5-15/1.

Hidratos de Carbono

Son necesarios como aporte energético y no se pueden reemplazar por otro tipo de nutrientes. La lactosa es el disacárido predominante sintetizada por la glándula mamaria de los mamíferos. Proporciona doble cantidad de energía sin elevar la osmolaridad. La lactosa es fuente de galactosa para la formación

TABLA II. Ingesta recomendada de proteínas y vitaminas.

Edad/Necesidades	Energía media recomendada		Proteínas (gramos)		Vit. A (µg ER) ¹	Vit. D (µg) ²	Vit. E (µg a-ET) ³	Vit. K (µg)
0-6 meses	6 kg, 60 cm				375	7.5	3	5
	Por kg	Por día	Por kg	Por día				
	108	650	2.2	13				
6-12 meses	9 kg, 71 cm				375	10	4	10
	Por kg	Por día	Por kg	Por día				
	98	850	1.6	14				

¹En equivalentes de retinol (ER) (1 ER= 1 mg de retinol o 6 µg de β-caroteno). ²En mg de colesteciferol (10 mg de colesteciferol = 400 UI de vitamina D). ³En equivalentes de α-tocoferol (1 mg de α-tocoferol = 1 ET)

de galactocerebrósidos. La mínima cantidad aconsejada de lactosa es de 4-5 g por 100 Kcal. Los hidratos de carbono deben ser de 9-14 g/100 Kcal.

Minerales

El hierro es el que puede dar lugar a deficiencias. Aunque la leche materna es pobre en hierro, su biodisponibilidad es muy elevada y puede cubrir las necesidades hasta los 6 meses. Las fórmulas, sin embargo, deben ser suplementadas con 0,3-1,3 mg/100 kcal en las formulas de inicio y 0,62 mg/100 Kcal (Tabla II).

LACTANCIA MATERNA

La superioridad de la leche materna sobre cualquier otro alimento hace que deba ser el alimento aconsejado y recomendado para el recién nacido y lactante sano durante los 6 primeros meses de vida, ya que su composición se adapta a las limitaciones fisiológicas del tubo digestivo, del metabolismo intermedio y de la función renal. Aportando una serie de ventajas: nutricionales, inmunológicas, psicológicas y económicas.

El inicio de la lactancia debe ser precoz, en las primeras horas del posparto evitando tomas de suero o biberones, incluso inmediatamente después del parto. Ello favorece el contacto madre-hijo y el primer estímulo para la secreción láctea. El tipo de lactancia materna puede ser a "demanda" o controlada. Parece tener más ventajas la lactancia a demanda, al menos en el primer mes, pero ello puede crear a veces

una situación de ansiedad materna creyendo que el niño no queda satisfecho. Puede ofrecerse al niño en cada mamada uno o los dos pechos, comenzando, si son los dos, por el último que ha tomado. El tiempo de cada tetada debe estar entre 8 y 10 minutos, pues el 90-95% de la leche se obtiene en los 5 primeros minutos. Prolongar la tetada puede favorecer el meteorismo del bebé y la aparición de grietas a la madre. Las mamas deben lavarse con agua hervida antes y después de la toma y secarlas con gasa estéril. La madre debe seguir una vida normal, evitando situaciones de estrés. Es aconsejable una alimentación variada. El alcohol, el café y el tabaco pueden afectar al lactante siendo aconsejable su supresión. Se mantendrá una lactancia materna exclusiva durante los 46 meses de vida realizando mensualmente una valoración antropométrica del niño.

Contraindicaciones de lactancia materna serán: madres drogadictas; en países desarrollados la infección por VIH; galactosemia, tuberculosis activa en la madre, neoplasias con tratamiento quimioterápico o gravemente afectadas, y pacientes homocigotos de fibrosis quística por la elevada concentración de CINA en la leche. También psicosis graves pueden contraindicar la lactancia.

LACTANCIA CON FÓRMULA

Cuando no sea posible la alimentación al pecho materno se realizará con las llamadas leches para lactantes o fórmulas de inicio. Son leches elaboradas a partir de la leche de vaca y sustituyen a la leche mater-

na para los lactantes sanos durante los 6 primeros meses de vida y pueden ser utilizadas junto a otros alimentos hasta el año de vida o sustituidas por preparados de continuación a partir de los 6 meses. En ellas se han realizado modificaciones, para asemejarlas a la leche materna en cuanto a contenido proteico, dada la limitación del lactante para la concentración renal y metabolismo de aminoácidos, invirtiendo la relación caseína/seroproteínas que oscilan entre 20/80 hasta 40/60 según los fabricantes..

Actualmente las recomendaciones de las fórmulas de lactantes sanos deben acogerse a la Directiva 2006/141/CE que prevé los siguientes plazos:

- 31 de Diciembre de 2009: quedará prohibida la comercialización de los preparados que no cumplan la Directiva.
- 1 de Enero de 2012: Quedará prohibida la comercialización de los alimentos dietéticos para usos médicos para usos médicos especiales (ADUME) que no cumplen los límites fijados en la Directiva 2006/141/CE para los macronutrientes.

En los últimos años se añaden diversos aminoácidos con funciones nutricionales concretas, cuyo contenido en la leche humana es mayor que en la de vaca (taurina y carnitina). No existen recomendaciones específicas sobre la suplementación de taurina ni tampoco en nucleótidos. A estos se les atribuyen efectos beneficiosos para el desarrollo gastrointestinal y el sistema inmune, la microflora intestinal y la absorción de hierro.

Las grasas de estas fórmulas deben constituir el 40-55% del aporte calórico total; pueden ser de origen vegetal, animal o mezcla de ambas siempre que se garantice una absorción del 85%. La Directiva europea limita la cantidad de ácidos láurico y mirístico, y los ácidos grasos trans saturados. Se asume que el recién nacido es capaz de sintetizar ácidos grasos polisaturados de cadena larga (AGP-CL), araquidónico (ARA) y docosaexanoico (DHA) a partir de sus precursores (linoleico y α -linolénico). En los niños alimentados a pecho estos ácidos grasos están a mayor concentración, lo que sugiere a algunos autores su incorporación a las leches para lactantes. La Unión Europea permite su adición optativa, fijando un valor máximo de 1% para el ARA y del 1% para la proporción EPA/DHA, así como una proporción AGPCL/w6 \geq 1.

La lactosa debe ser el carbohidrato mayoritario pero pueden incorporarse glucosa y dextrinomaltoza. El contenido en sales minerales es reducido aunque no inferior al contenido en la leche de mujer. La relación Ca/P no debe ser inferior a 1 ni superior a 2. Estos preparados deben contener todos los requerimientos en vitaminas y minerales.

Preparados de Continuación

Son fórmulas para la alimentación del lactante a partir de los 6 meses de edad. Son fórmulas muy semejantes a las de inicio. Las diferencias más importantes son un contenido proteico máximo más elevado; pueden contener sacarosa, fructosa y miel. Es mayor el contenido de hierro (0,6 a 2 mg/100 kcal). Los probióticos podrán ser añadidos cuando se disponga de datos científicos aceptados que demuestren su adecuación y seguridad nutricional.

Normas de preparación

Se seguirán las normas de reconstitución de las fórmulas dadas por el fabricante. En general se reconstruyen añadiendo una medida rasa por cada 30 ml de agua para obtener la concentración recomendada sea en torno del 13% según el fabricante. Los utensilios, biberones, tetinas, etc., deben lavarse concienzudamente y esterilizarse para el lactante de menos de 4 meses. Las cantidades de cada toma se establecerán de acuerdo con las necesidades energéticas recomendadas anteriormente según edad y peso (Tablas III y IV).

DIVERSIFICACIÓN ALIMENTARIA

Se entiende por Diversificación Alimentaria (DA) que comporta el inicio de la Alimentación Complementaria, o Alimentos de Destete, a la variación o introducción en la dieta del lactante de alimentos diferentes a la leche materna o de fórmula ya sean líquidos, semilíquidos o sólidos. En Europa también se utiliza el término Beikost a la introducción de cualquier alimento distinto de la leche. Se trata de la alimentación complementaria, llevada a cabo gradualmente, conduciendo al niño de manera suave a la dieta del adulto modificado.

Las razones para la DA son en primer lugar nutricionales, pero también adaptativas a su desarrollo neu-

TABLA III. Comparación leche humana y leche para lactantes.

	Leche humana (por 100 ml)	Leche de vaca (por 100 ml)	Leche para lactantes (por 100 ml/100 kcal)
Energía (kcal)	62-70	68	60-75
Proteínas (g)	0,9-1	3,5	1,2-2,04 (1,83 g/100 kcal)
Caseína/Seroproteínas	40/60	82/18	40/60
Grasas (g)	3,8	3,7	2,72-4,42 (4,0-6,5)
Ácido linoleico (g)	0,38	0,06	0,2-0,82 (0,3-1,2)
Hidratos de carbono(g)	7,1	6,1	4,8-9,5 (7-14)
Lactosa (g)	6,5	5,0	>2,38 (>3,5)
Sodio (mg)	16	95	13,6-41(20-60)
Potasio (mg)	53	89	41-98,6 (60-145)
Calcio (mg)	29-34	120	>34 (>50)
Fósforo (mg)	14	92	17-61,2 (25-90)
Hierro (mg)	0,05-0,1	0,05	Suplementadas: 0,34-1 (0,5-1,5)

romuscular así como razones de tipo familiar, social o educacional, ya que errores de mal manejo en la introducción de alimentos pueden dar lugar a problemas de anorexia infantil, obesidad, hipertensión y alergias. En este periodo el contenido proteico de la leche podría ser suficiente pero el volumen y ajuste energético resultaría inseguro. Otros oligoelementos sería insuficientes, de ahí que Fomon considere indispensable el suplemento de Fe. La administración oportuna entre los 4 y 6 meses de una papilla de cereales puede hacer compatible el trabajo materno y prolongar el periodo de lactancia, consiguiendo un crecimiento satisfactorio y beneficiándose de los factores protectores presentes en la leche materna como la IgA secretora, lisocima y lactoferrina. Será la reiteración en la oferta, la frecuencia de exposición del alimento y la selección por parte del niño la que irá determinando su aceptación.

En relación a los alimentos que se deben dar, habrá que tener siempre en cuenta las preferencias y costumbres familiares, zona geográfica, cultura, etc. Los sabores dulces suelen ser mejor aceptados. Mantener una ingesta de leche de 500 ml/día a lo largo del segundo semestre nos asegura los requerimientos energéticos básicos, las necesidades de calcio y ácidos grasos esenciales.

El primer alimento que puede complementar la lactancia son los cereales ya que su principal componente, el almidón es tolerado y digerido perfectamen-

te a partir del cuarto mes tanto por la amilasa pancreática como por las disacaridasas intestinales. Las primeras harinas deben ser predigeridas, sin azúcar. El gluten se introducirá no antes de los 4 meses y no mas tarde de los 7 meses. Las primeras tomas, pueden iniciarse añadiendo 1-2 cucharaditas por cada 100ml, comprobando la tolerancia, para ir poco a poco pasando a 5-7 cucharaditas/100 ml. Espesando la papilla con 8-9 cucharaditas por cada 100 ml. Hacia los 8 meses. Las papillas de cereales pueden prepararse con leche materna, fórmula de inicio o la de continuación a partir de los seis meses. Si son lacteadas se preparan con agua. Desde el punto de vista nutricional los cereales proporcionan energía en forma de hidratos de carbono, pocas proteínas, sales minerales, vitaminas (tiamina) y ácidos grasos esenciales (0,5 a 1g/100g de cereales). Según la ESPGHAN su contenido proteico debe ser de 1-3 g/100 Kcal., excepto cuando llevan leche o enriquecidas con proteínas.

La adición de sacarosa no debe sobrepasar 7,5 g/100 Kcal, y 5 g/100 Kcal, en las lacteadas. Y de hierro la ESPGHAN sugiere 0,5 mg/g de producto seco, unos 12,5 mg/100 Kcal. La mezcla de varios cereales constituye una mayor riqueza de aminoácidos.

Las frutas constituyen un aporte energético por su contenido en azúcares, fibras vegetales, vitaminas y otros antioxidantes. Suelen administrarse comenzando en forma de zumo y a cucharaditas para evitar la costumbre del biberón con zumo azucarado, y

TABLA IV. Comparación leche humana, de vaca y fórmulas de continuación

	Leche humana (por 100 ml)	Leche de vaca (por 100 ml)	Leche para lactantes (por 100 ml/100 kcal)
Energía (kcal)	62-70	68	60-80
Proteínas (g)	0,9-1	3,5	1,62-3,24 (2,25-4,5)
Caseína/Seroproteínas	40/60	82/18	80/20
Grasas (g)	3,8	3,7	2,37-4,68 (3,3-6,5)
Ácido linoleico (g)	0,38	0,06	>0,21 (>0,3)
Hidratos de carbono(g)	7,1	6,1	5-10 (7-14)
Lactosa (g)	6,5	5,0	>1,26 (>1,8)
Sodio (mg)	16	95	16,1-57,5 (23-85)
Potasio (mg)	53	89	54,6-132 (80-208)
Calcio (mg)	29-34	120	>63 (>90)
Fósforo (mg)	14	92	>40 (>60)
Hierro (mg)	0,05-0,1	0,05	0,72-1,44 (1-2)

prevenir las caries (caries del biberón). Es aconsejable utilizar fruta fresca, e ir introduciéndolas una a una a partir de los 4-6 meses en cortos periodos, para comprobar su tolerancia.

Las verduras se ofrecerán a partir de los 6 meses en forma de puré, evitando los primeros meses las espinacas, col y remolacha que pueden ser causa de metahemoglobinemia por su contenido en nitratos; pueden ser introducidas a partir de los 12 meses.

La carne aporta fundamentalmente proteínas en un 20% de su peso en forma de miosina con todos los aminoácidos esenciales. Es fuente de Fe y Vitamina B. Suele ofrecerse en primer lugar el pollo por ser más digerible, de forma cocida y triturado con la verdura. Posteriormente se introduce el cordero, y después la ternera.

El huevo no debe introducirse hasta los diez meses, comenzando por yema cocida que puede añadirse a la papilla o puré de la cena. La clara cocida se dará a partir del año. Las legumbres pueden ofrecerse en el último trimestre, hacia el año.

El pescado no se introducirá antes de los 8 meses por su potencial poder antigénico aunque su aporte de LCPUFAS lo hacen recomendable lo antes posible.

La leche de vaca entera sin modificar no debe formar parte de la DA antes de los 12 meses debido a pérdidas de sangre por heces, ferropenias y sensibilizaciones en familias de riesgo; hay leche de vaca fermentada modificada adecuada para lactantes a partir

de los 8-9 meses que son fuente de Ca, proteínas y energía.

La ingesta de Na en niño debe ser prudente y aunque no esta suficientemente aclarada su relación con la hipertensión del adulto es aconsejable mantener ingestas de 6-8 mEq/día desde los 5 a los 12 meses.

La fibra forma parte de la DA en los cereales, frutas y verduras tanto soluble como insoluble hasta aporte de 5 g/día en el segundo semestre.

El flúor no se aconseja entre los 0-6 meses. De los 6 meses a los 3 años, se suplementará si el contenido en el agua es menor de 0,3 mg/L. Si las concentraciones en el agua bebida, son de 0,6 mg/L, no se aconseja suplementarlo.

Los requerimientos de Ca en el segundo semestre serán de 500 a 600 mg/día, que deben ser cubiertos por la fórmula de seguimiento (Tabla V).

RECOMENDACIONES A LOS PADRES/ DECÁLOGO

1. La lactancia materna o fórmulas de inicio, cubren todas las necesidades del lactante sano, como alimento exclusivo hasta los 6 meses de vida
2. No se introducirá en la alimentación ningún alimento sin el consejo de su pediatra.
3. La administración de alimentos distintos a la leche, será de forma gradual, firme, sin forzar al niño. El cambio de un sabor a otro requiere repetidas ofertas.

TABLA V. Edad de introducción de alimentos.

Nutrientes/meses		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Cereales	Sin gluten												
	Con gluten												
Fruta (clase)	Zumo												
	Pieza												
Verduras	Espinacas, col, remolacha												
	Resto												
Carne	Pollo												
	Cordero												
Huevo	Ternera												
	Yema (cocida)												
	Clara (cocida)												
Legumbres													
Pescado													
Leche de vaca													

- Si toma el pecho, evitará la utilización de tetinas y biberones para administrar cereales o zumos. Los zumos deberán ser naturales y sin adición de azúcar.
- No añadirá sal a la comida durante el primer año.
- La leche de vaca ni entera ni desnatada, se la ofrecerá hasta después de los 12 meses. Tampoco yogures o derivados lácteos que no estén elaborados con leche de vaca modificada.
- Los cereales o harinas de trigo, avena, cebada y centeno, por su contenido en gluten se administraran no antes de los 4 meses y no más tarde de los 7 meses
- De los 6 a los 12 meses, la ingesta de leche debe ser de 500 ml al día.
- Todos los cambios dietético serán bien admitidos si los realiza lentamente y con intervalos para cada nuevo alimento entre 8-10-15 días.
- El huevo y el pescado, conviene no introducirlos en la dieta hasta cumplidos 8-9-10 meses. Se ofe-

cerá la yema cocida, disuelta o trituradas en caldos, purés o papillas. Y la clara no la ofrecerá hasta después de los 12 meses.

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. On the Feeding of Supplemental Foods to Infants. *Pediatrics* 1980; 65: 1178-1181.
- Ballabriga A, Carrascosa A. Alimentación Complementaria y Periodo del Destete. En: *Nutrición de la Infancia y Adolescencia* 2ª ed. Madrid: Ergon; 2001.
- Bueno Lozano O, Lázaro Almarza A. Lactancia Materna. En: *Nutrición en la Infancia y Adolescencia*, 2ª ed. Madrid: Ergon; 2001.
- ESPGHAN Committee on Nutrition. Guidelines on Infant Nutrition II. Recomendations for the compositions of follow up Formula and Beikost. *Acta Paediatr. Scand.* 1981; 336 (suppl): 1-25.
- Fomon SJ, Ziegler EE. En: *Nutrición del Lactante*. Fomón SJ. Madrid: Mosby-Doyma; 1994.

6. Gibson RA, Makrides M. N3 polyunsaturated fatty acids requirements of term infants. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (suppl): 251-255.
7. Hernández M. Requerimientos Nutricionales en la Infancia y Adolescencia. *Pediatría Integral*. 1995; 1: 141-149.
8. Lázaro Almarza A. Diversificación Alimentaria en Pediatría. *Anales Españoles de Pediatría*. 2001; 54.
9. National Research Council. Committee Food and Nutrition Board. Recommended Dietary Allowances. National Academy of Science. 10ª ed. Washington; 1989.
10. Perez Choliz V. Alimentación complementaria. Diversificación Dietética. En: Bueno M, Sarriá A, Pérez-Gonzalez JM. eds. *Nutrición en Pediatría*. Madrid: Ergon; 1999.
11. Ribas Malagrida S, García Gabarra A. Fórmulas para lactantes sanos: Principales novedades de la Directiva 2006/141/CE sobre preparados para lactantes y preparados de continuación. *Acta Pediatr Esp*. 2007; 65: 391-403
12. Directiva 2006/141/CE de la Comisión, de 22 de diciembre de 2006, relativa a los preparados para lactantes y preparados de continuación. DOCE L401, 30.12.2006, p.1-33.
13. ESPGHAN Committee on Nutrition: Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Moreno L, Puntis J, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J. Medical Position Paper. Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal. J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 99-110
14. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fibre, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Institute of Medicine. Washington, D.C.: National Academy Press; 2002-2005.
15. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Institute of Medicine. Washington, D.C.: National Academy Press; 1997.
16. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Thiamine, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Institute of Medicine. Washington, D.C.: National Academy Press; 1998.
17. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Institute of Medicine. Washington, D.C.: National Academy Press; 2000.
18. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Institute of Medicine. Washington, D.C.: National Academy Press; 2001.
19. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. Institute of Medicine. Washington, D.C.: National Academy Press; 2004.

Alimentación del preescolar y escolar

Luis Peña Quintana^{1,2}, Luis Ros Mar³, Daniel González Santana¹,
Ramiro Rial González¹

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. ²Universidad Las Palmas de Gran Canaria. ³Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Dentro de los objetivos de la Pediatría el mantenimiento de un estado de salud óptimo y la prevención de enfermedades no sólo infantiles, sino su repercusión en la vida adulta son de crucial importancia. En este sentido, el conocimiento de unas correctas normas nutricionales por parte del pediatra debe ser un eslabón principal en la consulta diaria, que además debe promover estos conocimientos a la familia y a los educadores, que son a la postre los que ofrecen los diferentes alimentos a los niños. El uso de la pirámide de los alimentos (Fig. 1) es un método práctico y sencillo para lograr estos fines.

Las necesidades de nutrientes en la actualidad vienen marcadas por las recomendaciones de la Academia Nacional de Ciencias Americanas en forma de RDIs (*Dietary Referente Intakes*), que se refieren a la cantidad requerida que previene el riesgo de deficiencia de un nutriente o bien la reducción del riesgo de enfermedades crónicas degenerativas.

RECOMENDACIONES DIETÉTICAS GENERALES

I. Alimentos

Se debe incluir a diario alimentos de todos los grupos:

1. Leche y derivados

- Ingesta de 500-1.000 ml/día.
- Principal fuente de calcio (Tabla I) como prevención de la osteoporosis en etapas adultas.
- Principalmente semidesnatados, si el estado nutricional es adecuado.
- Restringir la mantequilla (82% de grasa) y margarina (ácidos grasos trans) y los quesos grasos (> 30% grasas).

2. Carnes, pescados, mariscos, huevos y legumbres

- Preferibles las carnes y pescados magros.
- Evitar la grasa visible, la piel de las aves de corral y los sesos por su alto contenido graso.
- Se aconseja el consumo de pescado frente a la carne por su menor contenido energético y su mejor perfil graso (ricos en omega 3).
- Limitar el consumo de embutidos (ricos en grasa saturada, colesterol y sal).
- Huevos (yema) no más de uno al día y de tres a la semana.
- Promover el consumo de legumbres.

3. Cereales:

- Se incluyen en este grupo los cereales fortificados o integrales (más aconsejables), el gofio, el pan y las pastas.
- Base de la pirámide de los grupos de alimentos en una dieta equilibrada (Fig. 1).
- Altamente recomendables en la alimentación diaria de los niños.

4. Frutas, frutos secos, verduras y hortalizas:

- Incluir cada día frutas maduras (2-3 piezas) y verduras-hortalizas frescas si es posible.
- Promover el consumo de frutos secos nunca salados, que son ricos en mono y poliinsaturados. En menores de 3 años de edad darlos molidos, por el peligro de atragantamiento.
- Almacenar las verduras donde no le den la luz ni el aire (refrigerador o bodega).
- Se aconseja ser lavadas enteras sin dejarlas en remojo, para evitar la difusión de nutrientes al agua de lavado.

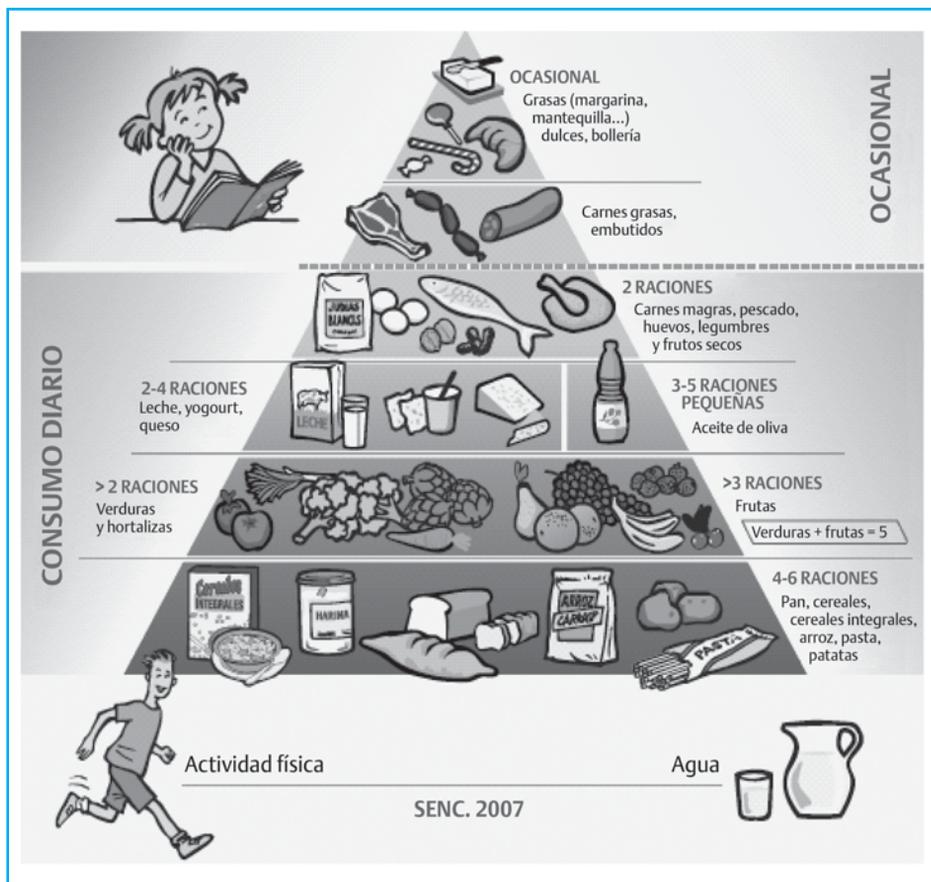


FIGURA 1. Pirámide de la Alimentación Saludable

- Deben pelarse para evitar contaminantes.
- La cocción se realizará con el mínimo de agua bien al vapor, en el menor tiempo posible y sin luz ni aire (recipiente con tapadera u olla a presión).

II. Distribución

1. La distribución dietética del niño en edad preescolar y escolar a lo largo del día debe dividirse en 5 comidas, con un 25% al desayuno (se incluye la comida de media mañana), un 30% a la comida, un 15-20% a la merienda y un 25-30% a la cena, evitando las ingestas entre horas. Al
2. La distribución calórica debe ser de un 50-55% de hidratos de carbono (principalmente complejos y menos del 10% de refinados), un 30-35% de grasas (con equilibrio entre las grasas animales y vegetales) y un 15% de proteínas de origen animal y vegetal al 50%.

finalizar la comida debe haber recibido el 55% de las calorías diarias, ya que es el período de mayor actividad física e intelectual.

La cena debe ser una comida de rescate para aportar los alimentos que no hayan sido ingeridos durante el día.

III. Raciones

Se deben utilizar tamaño de raciones adecuadas que quedan especificadas en la figura 1, siguiendo la pirámide de los alimentos.

IV. Características

- La dieta debe ser variada, equilibrada e individualizada, sin normas nutricionales rígidas, incluyendo alimentos de todos los grupos (Fig. 1), con no más de un 25% de calorías en forma de un solo alimento y valorando los gustos, las condiciones socioeconómicas y las costumbres del niño, los cuales pueden realizar un gran ingreso energético en unas comidas en detrimento de otras, con un consumo calórico global normal.
- Atender más a la calidad que a la cantidad de los alimentos.
- Establecer un horario, un lugar para las diferentes comidas y unas normas sencillas de comportamiento, estimulándoles a colaborar en la colocación de la mesa y en la preparación de los alimentos.
- Presentar los alimentos de forma atractiva y variada.
- Propiciar el mayor número de comidas en casa y en familia, no abusando de las comidas fuera de casa y enseñándoles a solicitar un menú saludable con raciones adecuadas.
- Restringir las comidas rápidas (“comida basura” o “fast food”) ya que poseen un alto aporte de sal, azúcares y grasas, con bajo contenido en minerales y vitaminas y una gran adicción a la misma.
- El agua debe acompañar a todas las comidas.
- Usar preparaciones culinarias sencillas que aporten poca grasa (cocidos, asados, crudos, a la plancha, al horno, al vapor, a la brasa, a la parrilla, escalfados, con microondas, a la papillote) sin sal ni grasas, debiéndose usar de elección el aceite de oliva. En los estofados controlar el aceite. Evitar los fritos, empanados y rebozados. Retirar la capa grasa tras enfriar los caldos con huesos, tocino o carnes grasas. Evitar la manteca, el tocino (70-90% grasa) y la nata.
- Evitar las salsas realizadas con aceite, mantequilla o huevo (mahonesa con 80-85% de grasa).

- Considerar la complementación proteica mediante la combinación de alimentos proteicos en la misma comida, para compensar los aminoácidos esenciales y mejorar su valor biológico (por ejemplo: pan y leche o legumbres y arroz).
- El 90% de los carbohidratos deben ser complejos y menos del 10% de azúcares simples con reducción del consumo de sacarosa para la prevención de la obesidad, la caries y la dislipemia.
- Educación de los niños en la compra responsable y en el valor del etiquetado.

OBJETIVOS NUTRICIONALES

- I. Asegurar el *crecimiento* y el *desarrollo* del niño, adecuándose a su estado físico.
- II. *Prevención de enfermedades* que se presentan en el adulto y con base nutricional desde la infancia: enfermedad isquémica coronaria, aterosclerosis, osteoporosis, ciertos tumores, accidentes cerebrovasculares, hipertensión arterial, obesidad, diabetes o trastornos del aprendizaje y del desarrollo mental (deficiencia de hierro).
- III. Promoción de hábitos dietéticos saludables:
 - III.A. (“*Dieta Mediterránea*”):
 1. Promoción de la lactancia materna.
 2. Moderación en el consumo de carne, sobre todo las procesadas.
 3. Elección del aceite de oliva, mejor virgen, (rico en antioxidantes y omega-9) en lugar de otros aceites o grasas de adición. Disminución del consumo de grasa y colesterol (100 mg/1.000 Kcal o menos de 300 mg/día), con 12-15% de ácidos grasos monoinsaturados (con aceite de oliva en nuestro medio), no más del 10% de poliinsaturados (relación omega 6: omega 3 de 10:1 aproximadamente) y menos del 10% de grasa saturada del valor calórico total.
 4. Mantenimiento y promoción del consumo de frutas, verduras y pescado.
 5. Asegurar el consumo de lácteos (500-1.000 ml/día, dependiendo de la edad).
 6. Aumento de la ingesta de alimentos ricos en hidratos de carbono complejos (pan, legumbres, pasta, gofio, patatas y cereales) y reducir el consumo de azúcar, dulces, bollería

industrial (rica en aceite de coco y de palma, con un 92% y 51%, respectivamente, de grasa saturada) y “snacks”.

7. Mantener la tradición gastronómica y la variedad en platos y recetas.
8. El agua debe ser la bebida de elección, debiendo ingerir suficiente cantidad y evitando los refrescos (no más de 240 ml/día según la Academia Americana de Pediatría-AAP), los zumos industriales, las colas, el té y el café, por su efecto excitante.
9. Disminuir el consumo de sal, evitando el salero, aperitivos y precocinados, previniendo el consumo de alcohol y tabaco. Siempre que sea posible usar sal yodada.
10. Estimular el *ejercicio físico*. Realizar un mínimo de 60 minutos de ejercicio diario moderado-vigoroso al aire libre, si es posible; que se puede repartir en varias sesiones. La actividad física debe ser divertida, atractiva y no estructurada.
11. Mantener un peso saludable estableciendo un equilibrio entre el aporte y el gasto energético (Fig. 1).

III.B. *Promoción de un buen desayuno*, costumbre aún poco extendida en muchas áreas de nuestro país, ya que contribuye a conseguir unos aportes nutricionales más adecuados, evita o disminuye el consumo de alimentos menos apropiados (bollería, azúcares, etc.), puede contribuir a la prevención de la obesidad, además de mejorar el rendimiento intelectual, físico y la actitud en el trabajo escolar. El desayuno se considera una comida principal y rompe el ayuno de 10-12 horas. La omisión del desayuno interfiere en los procesos cognitivos y de aprendizaje más pronunciado en los niños nutricionalmente en riesgo.

El desayuno debe contener preferentemente hidratos de carbono por su mejor control de la saciedad, con menor proporción de alimentos ricos en lípidos. Se aconseja preferentemente la tríada compuesta por lácteos, cereales y frutas o zumo de fruta fresca, que se podría complementar con otros alimentos

proteicos como huevos, jamón, etc., hasta llegar al 20-25% de las necesidades energéticas diarias.

Es necesario dedicar al desayuno entre 10 a 15 minutos de tiempo, sentados en la mesa, a ser posible en familia, en un ambiente relajado, por lo que hay que despertar al niño con suficiente tiempo, debiéndose acostar a una hora apropiada y dejando preparado desde la noche anterior el material escolar.

III.C. *Vigilar el consumo y la calidad de las comidas intermedias*, promoviendo el consumo de frutas, cereales, lácteos, bocadillos caseiros u otros alimentos con buena calidad nutricional.

Los snacks pueden suponer hasta casi 1/3 de las calorías totales de la dieta.

Restringir la ingesta de productos con peor calidad nutricional como dulces, bollería industrial, pastelería, refrescos, caramelos, chocolates, postres comerciales, zumos industriales, y los llamados “alimentos chatarra o basura”, en general productos manufacturados con elevadas cantidades de grasa total y saturada, azúcar, colesterol, energía, sal y con ninguno o pocos micronutrientes. No utilizarlos como premio, soborno, recompensa o entretenimiento, ni eliminarlos totalmente por su fácil acceso, por la publicidad y por su buen sabor, siendo mejor estrategia su disminución escalonada. Insistir preferentemente en las clases sociales más desfavorecidas, donde este consumo es mayor.

Se les debe enseñar a escoger los alimentos correctamente y a no dejarse influenciar por la publicidad de alimentos.

III.D. *Promoción del consumo de alimentos funcionales*. En los últimos años el concepto científico en salud pública en cuanto a los hábitos dietéticos ha cambiado y se propone modificar la composición de los productos alimenticios reduciendo de una parte las sustancias indeseables y de otra enriqueciéndolas con sustancias deseables. Todo ello entra dentro del campo de los conocidos como *alimentos funcionales*, que son definidos por la

TABLA I. RDIs: Requerimientos energéticos estimados.

Edad (años)	Requerimientos energéticos estimados (Kcal/día) ^a							
	NAF ^b sedentario		NAF ^b activo bajo		NAF ^b activo		NAF ^b muy activo	
	Niño	Niña	Niño	Niña	Niño	Niña	Niño	Niña
3	1.160	1.100	1.300	1.250	1.500	1.400	1.700	1.650
4	1.200	1.130	1.400	1.300	1.575	1.475	1.800	1.750
5	1.275	1.200	1.470	1.370	1.650	1.550	1.900	1.850
6	1.300	1.250	1.500	1.450	1.750	1.650	2.000	1.950
7	1.400	1.300	1.600	1.500	1.850	1.700	2.150	2.050
8	1.450	1.350	1.700	1.600	1.950	1.800	2.225	2.170
9	1.500	1.400	1.800	1.650	2.000	1.900	2.350	2.250
10	1.600	1.500	1.875	1.700	2.150	2.000	2.500	2.400

^aDerivados de las siguientes ecuaciones:
 Niños 3-8 años: $REE = 88,5 - 61,9 \times \text{edad (años)} + NA \times (26,7 \times \text{peso [kg]} + 903 \times \text{talla [m]}) + 20$ (kcal para depósito energía)
 Niñas 3-8 años: $REE = 135,3 - 30,8 \times \text{edad (años)} + NA \times (10,0 \times \text{peso [kg]} + 934 \times \text{talla [m]}) + 20$ (kcal para depósito energía)
 Niños 9-18 años: $REE = 88,5 - 61,9 \times \text{edad (años)} + NA \times (26,7 \times \text{peso [kg]} + 903 \times \text{talla [m]}) + 25$ (kcal para depósito energía)
 Niñas 9-18 años: $REE = 135,3 - 30,8 \times \text{edad (años)} + NA \times (10,0 \times \text{peso [kg]} + 934 \times \text{talla [m]}) + 25$ (kcal para depósito energía)

^bNAF se refiere al grado de actividad física:
 NA = 1,0 si NAF => 1 < 1,4 (sedentario); NA = 1,12 si NAF => 1,4 < 1,6 (activo bajo);
 NA = 1,27 si NAF => 1,6 < 1,9 (activo); NA = 1,45 si NAF => 1,9 < 2,5 (muy activo)

Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos como “*alimentos que engloban productos potencialmente saludables*” en los que se incluye “*cualquier alimento o ingrediente alimenticio modificado que pueda proporcionar un beneficio para la salud además de los nutrientes tradicionales que contiene*”. Para ello debe poseer un efecto sobre una o varias funciones específicas en el organismo, mejorando el estado de salud y de bienestar o bien reduciendo el riesgo de una enfermedad. Entre otros, el consumo de probióticos, generalmente vehiculizados a través de leches fermentadas poseen efectos preventivos y terapéuticos en determinadas patologías; su efecto se complementa con el uso de prebióticos o mejor con una mezcla de ambos, en los conocidos como simbióticos.

III.E. Restringir a 1-2 horas diarias de *televisión*, videojuegos y ordenador por su implicación en la obesidad, en la tendencia a la vida sedentaria y en la incitación al consumo de determinados alimentos. No se aconseja ver la televisión a niños menores de dos años de edad.

NIÑOS DE 1-3 AÑOS DE EDAD

Características de esta etapa

- Cambio negativo en el apetito y en el interés por los alimentos.
- Aumento de las extremidades inferiores, disminución de la cantidad de agua y grasa y aumento de la masa muscular y del depósito mineral óseo.
- Pueden realizar un gran ingreso energético en unas comidas en detrimento de otras, con un consumo calórico global normal.
- Período madurativo: rápido aprendizaje del lenguaje, de la marcha y de la socialización.
- Incorporación de muchos niños a la guardería y/o escuela donde una gran parte de ellos aprenden a comer y prueban nuevos alimentos. Influencia de los educadores y otros niños en la alimentación.
- A los 3 años madurez de la mayoría de órganos y sistemas, similar al adulto.
- Finalización de la erupción dentaria temporal. Saben utilizar los cubiertos y beben en vaso.
- Necesidades calóricas bajas por desaceleración del crecimiento.
- Aumento de las necesidades proteicas, por el crecimiento de los músculos y otros tejidos.

TABLA II. RDIs: requerimientos de agua, carbohidratos, fibra y proteínas.

Edad	Agua (L/d)	CHO (g/día)	Fibra (g/día)	Proteínas (g/día)	Proteínas (g/kg/día)
0-6 m	0,7	60	ND	9,1	
7-12 m	0,8	95	ND	11,0	
1-3 a	1,3	130	19	13	1,10
4-8 a	1,7	130	25	19	0,95
9-13 a (H)	2,4	130	31	34	0,95
9-13 a (M)	2,1	130	26	34	0,95

- Aumento de peso entre 2 a 2,5 kg por año.
- Crece aproximadamente 12 cm el segundo año, 89 cm el tercero y 57 cm a partir de esta edad.

Requerimientos

- Energía: queda especificado en la tabla I.
- Proteínas: 1,1 g/kg peso/día (RDIs).
- Calcio: 500 mg/día (RDIs).
- Hierro: 7 mg /día (RDIs).
- Fósforo: 460 mg/día (RDIs).
- Zinc: 3 mg/día (RDIs).
- Flúor: Si consumo de agua de abasto público, fluorización del agua si sus niveles son inferiores a 0,7 mg /litro. Contraindicadas las aguas con niveles superiores a 1,5 ppm (1,5 mg/litro) de flúor por el riesgo de fluorosis.
 - Si consumo de aguas emvasadas o de abasto público con niveles inferiores a 0,7 mg/litro: 0,7 mg/día (RDIs).
- Resto de nutrientes y fibra se indican en las Tablas II y III como RDIs. Para la prevención del raquitismo la AAP recomienda que la ingesta mínima de Vitamina D sea de 400 UI diarias para todas las edades y a partir del nacimiento; sin embargo las RDI lo estiman en 200 UI (Tabla III.)

Recomendaciones dietéticas

- Si dificultad aún para masticar algunos alimentos o no admitir nuevos (neofobia alimentaria), ofrecer alternativas de alimentos, con diferentes sabores, textura y colores, sin forzarle y dejarlo a su elección, con prevención sobre el consumo de grasas que poseen mejores características organolépticas. A veces es necesario hasta 8-10 inten-

tos hasta ser aceptados. Tener en cuenta la preferencia y aversión del niño sobre los distintos alimentos y su actividad social.

- Acostumbrarle a realizar las comidas en familia o con otros niños si lo hace en guarderías, evitando la televisión y los juegos, en un buen ambiente y relajado. Estimularle para que coma solo, usando los cubiertos. Dedicar el tiempo necesario para que aprenda a comer con disfrute.

NIÑOS DE 4-6 AÑOS DE EDAD

Características de esta etapa

- Crecimiento estable (57 cm de talla y entre 2,5 a 3,5 kg de peso por año).
- Bajas necesidades energéticas.
- Persistencia del poco interés por los alimentos y de las bajas ingestas.
- Ya pueden comer solos. A los 5-6 años usan el cuchillo.
- Consolidación de los hábitos nutricionales. Aprendizaje por imitación y copia de las costumbres alimentarias en su familia.

Requerimientos

- Energía: queda especificado en la tabla I.
- Proteínas: 0,95 g/kg peso/día (RDIs).
- Calcio: 800 mg/día (RDIs).
- Hierro: 10 mg /día (RDIs).
- Fósforo: 500 mg/día (RDIs).
- Zinc: 5 mg/día (RDIs).
- Suplementación con Flúor: 1 mg/día si el agua de consumo es inferior a 0,7 mg /L (RDIs). Contraindicadas las aguas con niveles superiores a 1,5 ppm (1,5 g/litro) de flúor por el riesgo de fluorosis.

TABLA III. RDIs: minerales y vitaminas

Edad	Calcio (mg/d)	Fósforo (mg/d)	Magnesio (mg/d)	Fluor ^a (mg/d)	Selenio (µg/d)	Hierro (mg/d)	Cinc (mg/d)	Cromo (µg/d)	Cobre (µg/d)	Yodo (µg/d)	Manganeso (mg/d)	Molibdeno (µg/d)	Potasio (g/d)	Sodio (g/d)	Cloro (g/d)
0-6 meses	210	100	30	0,01	15	0,27	2	0,2	200	110	0,003	2	0,4	0,12	0,18
7-12 meses	270	275	75	0,5	20	11	3	5,5	200	130	0,6	3	0,7	0,37	0,57
1-3 años	500	450	80	0,7	20	7	3	11	340	90	1,2	17	3,0	1,0	1,5
4-8 años	800	500	130	1	30	10	5	15	440	90	1,5	22	3,8	1,2	1,9
9-13 a. (H)	1.300	1.250	240	2	40	8	8	25	700	120	1,9	34	4,5	1,5	2,3
9-13 a. (M)	1.300	1.250	240	2	40	8	8	21	700	120	1,6	34	4,5	1,5	2,3

Edad	Vit D (µg/d) (1)	Tiamina (mg/d)	Riboflavina (mg/d)	Niacina (mg/d) (2)	Vit B6 (mg/d)	Folato (µg/d) (3)	Vit B12 (µg/d)	Acido Pantoténico (mg/d)	Biotina (µg/d)	Vit C (mg/d)	Vit E (mg/d) (4)	Vit A (µg/d) (5)	Vit K (µg/d)	Colina (mg/d)
0-6 meses	5	0,2	0,3	2	0,1	65	4	1,7	5	40	4	400	2,0	125
7-12 meses	5	0,3	0,4	4	0,3	80	5	1,8	6	50	5	500	2,5	150
1-3 años	5	0,5	0,5	6	0,5	150	0,9	2	8	15	6	300	30	200
4-8 años	5	0,6	0,6	8	0,6	200	1,2	3	12	25	7	400	55	250
9-13 a. (H)	5	0,9	0,9	12	1,0	300	1,8	4	20	45	11	600	60	375
9-13 a. (M)	5	0,9	0,9	12	1,0	300	1,8	4	20	45	11	600	60	375

^aAguas con < 0,3 mg/L de fluor: 0,25 mg (6 meses-3 años); 0,5 mg (3-6 años); 1 mg (6-16 años); Aguas con 0,3-0,6 mg/L de fluor: 0,25 mg (3-6 años); 0,5 mg (6-16 años); Aguas con > 0,6 mg/L de fluor: No precisas suplementación.

(1) Como colecáliciferol. 1 µg colecáliciferol = 40 UI Vitamina D. En ausencia de exposición solar adecuada.

(2) Como equivalente de Niacina (EN). 1 EN = 1 mg de niacina = 60 mg triptófano.

(3) Como equivalente de folato dietético (DFE). 1 DFE = 1 µg de folato alimentario = 0,6 µg de ácido fólico de alimento fortificado o como suplemento consumido con la comida = 0,5 µg de un suplemento tomado en ayunas.

(4) Como α-tocoferol. 1 mg α-tocoferol = 1 α-ET (Equivalente de tocoferol).

(5) Como equivalentes con actividad retinol (RAE). 1 RAE = 1 µg retinol, 12 (g β-caroteno, 24 µg β-caroteno o 24 µg β-criptoxantina).

- El resto de necesidades de nutrientes y fibra (RDIs) se expresan en las Tablas II y III. Para la prevención del raquitismo la AAP recomienda que la ingesta mínima de Vitamina D sea de 400 UI diarias para todas las edades y a partir del nacimiento; sin embargo las RDI lo estiman en 200 UI (Tabla III).

Recomendaciones dietéticas

- Vigilar los menús escolares. A modo de ejemplo, se ofrecería como primeros platos: verduras, legumbres, pasta, arroz; como segundos platos: pescados, carnes magras, huevos con patatas, ensaladas o guarnición de verduras y como postres frutas y más ocasionalmente leche o derivados lácteos. El agua debe ser la bebida de elección y el pan el acompañamiento.
- Los menús escolares deben aportar el 30-35% de los requerimientos energéticos y al menos el 50% de las proteínas diarias. Deben adaptarse a la cocina tradicional, ser atractivos y variados para su consumo, estar regulados en cuanto a macronutrientes, micronutrientes y energía, así como presentar un riguroso control sanitario.
- Programas de educación sanitaria en los colegios, como complemento de la familia, sobre las mejores normas dietéticas.

NIÑOS DE 7-12 AÑOS DE EDAD

Características de esta etapa

- Tiende a ser más estable.
- El crecimiento lineal es de 5 a 6 cm por año. Aumento ponderal medio de 2 kg anual en los primeros años y de 4 a 4,5 kg cerca de la pubertad.
- Aumento progresivo de la actividad intelectual.
- Mayor gasto calórico por la práctica deportiva aunque es variable, siendo algunos muy activos y otros muy sedentarios (televisión, ordenadores, videojuegos). Vigilar los que realizan actividad física intensa como danza o gimnasia de competición, ya que se pueden encontrar en riesgo nutricional.
- Aumento de la ingesta alimenticia.
- Adopción de costumbres importadas de otros países (hamburgueserías, snacks y consumo de refrescos, entre otros).

- Imitan los hábitos de los adultos y son muy influenciados por sus compañeros.

Requerimientos

- Energía: queda referido en la tabla I.
- Proteínas: 0,95 g/kg peso/día (RDIs).
- Calcio: 800-1300 mg/día según la edad (4-8 y 9-13 años, respectivamente) (RDIs).
- Hierro: 10-8 mg/día según la edad (4-8 y 9-13 años, respectivamente) (RDIs).
- Fósforo: 500-1.250 mg/día según la edad (4-8 y 9-13 años, respectivamente) (RDIs).
- Zinc: 5-8 mg/día según la edad (4-8 y 9-13 años, respectivamente) (RDIs).
- Si el agua de consumo es inferior a 0,7 mg/litro de flúor se debe administrar según las RDIs 1 mg/día entre 4-8 años de edad y 2 mg/día entre 9-13 años de edad. Contraindicadas las aguas con niveles superiores a 1,5 ppm (1,5 g/litro) de flúor por el riesgo de fluorosis.
- El resto de necesidades de nutrientes y fibra (RDIs) se expresan en las Tablas II y III. Para la prevención del raquitismo la AAP recomienda que la ingesta mínima de Vitamina D sea de 400 UI diarias para todas las edades y a partir del nacimiento; sin embargo las RDI lo estiman en 200 UI (Tabla III).

Recomendaciones dietéticas

- Ingestión de alimentos de todos los grupos, aunque en mayor proporción.
- Vigilar la calidad nutricional de los snacks.
- Vigilar los menús escolares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la edad preescolar y escolar. En: Ballabriga A, Carrascosa A, eds. Nutrición en la infancia y adolescencia 3ª ed. Madrid: Ergon; 2006. p. 499-523.
2. Wagner CL, Greer FR, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents. Pediatrics 2008; 122: 1142-1152.
3. FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Report on Human Energy Requirements. Interim Report. Roma: FAO; 2004.

4. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes (DRI) for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington DC: The National Academy Press; 1997.
5. Dietary Reference Intakes (DRI) for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington DC: The National Academy Press; 1998.
6. Dietary Reference Intakes (DRI) for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington DC: The National Academy Press; 2000.
7. Dietary Reference Intakes (DRI) for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Washington DC: The National Academy Press; 2001.
8. Dietary Reference Intakes (DRI) for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Aminoacids. Washington DC: The National Academy Press; 2002.
9. Dietary Reference Intakes (DRI) for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. Washington DC: The National Academy Press; 2004.
10. Guía de la alimentación saludable 2007. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC).
11. Tojo Sierra R, Leis Trabazo R. Alimentación del niño escolar. En: Comité de Nutrición de la AEP (ed.). Manual Práctico de Nutrición Pediátrica. Madrid: Ergon; 2007. p. 91-106.
12. Martínez Costa C, Ros Mar L. Nutrición en el niño preescolar y escolar. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ed.). Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2008. p. 603-613.
13. Peña Quintana L, Madruga Acerete D, Calvo Romero C. Alimentación del preescolar, escolar y adolescente. Situaciones especiales: Dietas vegetarianas y deporte. *An Esp Pediatr* 2001; 54:484-496.
14. Ruiz Pons M, Aranceta Bartrina J. Nutrición en la infancia. En: Aranceta J, Mataix J, Serra L (eds.). Nutrición y Salud Pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones. 2ª ed. Barcelona: Masson; 2006. p. 288-301.
15. Serra Majem L, Aranceta Bartrina J. Desayuno y equilibrio alimentario. Estudio Enkid. Barcelona: Masson; 2000.

José Manuel Marugán de Miguelsanz¹, Lydia Monasterio Corral²,
M^a Pilar Pavón Belinchón²

¹Hospital Clínico Universitario de Valladolid. ²Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela.

INTRODUCCIÓN

La adolescencia es el periodo que comprende la transición de la infancia a la vida adulta. Se inicia con la pubertad y termina sobre los veinte años cuando cesa el crecimiento biológico y la maduración psicosocial. Es una etapa compleja en la que acontecen cambios importantes, tanto a nivel físico, hormonal y sexual (pubertad), como social y psicoemocional. En este periodo se asiste a un gran aumento en la velocidad de crecimiento corporal, y se alcanza el pico de masa ósea. Así, se adquiere el 50% del peso definitivo, el 25% de la talla, y el 50% de la masa esquelética. Además, se asiste a un cambio en la composición corporal diferente en función del sexo, con un notable incremento de la masa magra en los varones, y de la masa grasa en las mujeres, que hace que los requerimientos de energía y nutrientes no sólo sean muy elevados, sino diferentes en uno y otro sexo desde entonces.

La alimentación del adolescente debe favorecer un adecuado crecimiento y desarrollo y promover hábitos de vida saludables para prevenir trastornos nutricionales. Esta etapa puede ser la última oportunidad de preparar nutricionalmente al joven para una vida adulta más sana.

Pero por otra parte, en esta época pueden adquirirse nuevos hábitos de consumo de alimentos, debido a varios factores: influencias psicológicas y sociales, de los amigos y compañeros, el hábito de comer fuera de casa, el rechazo a las normas tradicionales familiares, la búsqueda de autonomía y un mayor poder adquisitivo.

La gran demanda de nutrientes, sumadas a los cambios en el estilo de vida y hábitos dietéticos, convierten a la adolescencia en una época de alto riesgo nutricional.

NECESIDADES NUTRICIONALES.

Durante la adolescencia se producen cambios importantes en la composición corporal. Aumenta el ritmo de crecimiento en longitud y aparecen fenómenos madurativos que afectan al tamaño, la forma y la composición corporal, procesos en los que la nutrición juega un papel determinante. Estos cambios son específicos de cada sexo. En los chicos aumenta la masa magra más que en las chicas. Por el contrario, en las niñas se incrementan los depósitos grasos. Estas diferencias en la composición corporal van a influir en las necesidades nutricionales.

Las ingestas recomendadas en la adolescencia no se relacionan con la edad cronológica sino con el ritmo de crecimiento o con la edad biológica, ya que el ritmo de crecimiento y el cambio en la composición corporal, van más ligados a esta.

El principal objetivo de las recomendaciones nutricionales en este periodo de la vida es conseguir un estado nutricional óptimo y mantener un ritmo de crecimiento adecuado, lo que conducirá a mejorar el estado de salud en esta etapa y en la edad adulta y a prevenir las enfermedades crónicas de base nutricional que pueden manifestarse en etapas posteriores de la vida.

Además, hay que tener en cuenta la actividad física y un estilo de vida saludable, o bien la existencia de hábitos perjudiciales, como el tabaco y el consumo de alcohol, entre otros.

Las referencias más utilizadas para valorar las necesidades nutricionales han sido las publicadas por la National Academy of Sciences norteamericana desde 1941 como RDA (ingestas dietéticas recomendadas), aludiendo a las cantidades suficientes para evitar la aparición de enfermedades carenciales en la práctica totalidad de personas sanas, la última de las cua-

TABLA I. Ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes en la adolescencia (DRI).

Edad (años)	Energía Kcal/día		Proteínas g/kg/día		Fibra g/día	Calcio mg/día	Fósforo mg/día	Hierro mg/día		Folato µg/día
	V	M	V	M				V	M	
11-13	2.500	2.200	1	1	15-19	1.300	1.250	8	8	300
14-18	3.000	2.200	0,9	0,8	20-23	1.300	1.250	11	15	400

les apareció en 1989. Desde entonces, se han ido publicando en forma de DRI, o ingesta dietética de referencia, que incluye un concepto más amplio de mejorar la calidad de vida, el riesgo y prevención de las enfermedades crónicas, y el límite máximo tolerable. Dichas recomendaciones se han ido evaluando científicamente y con periodicidad.

Los requerimientos son únicos para niños hasta los 11 años, y diferentes por sexos a partir de esa edad. Las DRI en este grupo de edad pueden consultarse en la página www.nap.edu, aunque los principales nutrientes están representados en la Tabla I.

En cuanto a las proteínas las recomendaciones se establecen en 1 g/kg para ambos sexos entre los 11 y 14 años, y 0,9 y 0,8 respectivamente en varones y mujeres, entre los 15 y 18 años. El límite máximo tolerable de ingesta proteica es el doble de las recomendaciones. Deben aportar entre el 10 y el 15% de las calorías de la dieta y deben ser predominantemente de alto valor biológico (origen animal).

En relación con la ingesta de grasa, sirven para esta edad las recomendaciones generales de una dieta saludable:

- La grasa total representará el 30% de las calorías totales.
- Los ácidos grasos saturados supondrán como máximo el 10% del aporte calórico total.
- La ingesta de colesterol debe ser inferior a 300 mg/día.

No existen unas recomendaciones específicas de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, aunque una alimentación variada y equilibrada suele aportar cantidades suficientes de los mismos.

Los hidratos de carbono deben representar entre el 55-60% del aporte calórico. Se aconseja que este aporte sea en su mayoría en forma de carbohidratos complejos, aportados con los cereales, frutas y vege-

tales, que constituyen además una importante fuente de fibra. La recomendación de esta última es de 0,5 g/kg de peso, aunque puede utilizarse una fórmula más práctica, que es la edad en años más 5.

En este grupo de edad las necesidades de vitaminas aumentan respecto a otras etapas de la infancia, debido al crecimiento acelerado y al aumento de los requerimientos de energía. Necesitan un aumento del aporte de tiamina, riboflavina y niacina, que participan en la obtención de energía a partir de los macronutrientes. Las vitaminas B6 y el ácido fólico son necesarias para la síntesis de ADN y ARN, y las vitaminas A, C y E participan en la función y estructura celular.

Las necesidades de minerales también están aumentadas en la adolescencia, sobre todo las de hierro, cinc y calcio, no cubriéndose con la dieta en algunas ocasiones. Existe una mayor demanda de hierro debido al incremento de masa magra y volumen sanguíneo, y la ferropenia es el déficit nutricional más frecuente a esta edad. La padecen entre un 10-15% de adolescentes, siendo más frecuente en deportistas, y en general en mujeres con pérdidas menstruales abundantes. En ellas habría que aconsejar alimentos ricos en hierro y un aporte adecuado de vitamina C, que aumenta la absorción de hierro.

En las últimas DRI publicadas para calcio, fósforo y magnesio, se aconseja como ingesta adecuada en este grupo de edad, 1.300 mg/día de calcio (el contenido aproximado de 1 litro de leche y/o derivados), de ahí que se aconseje tomar $\frac{3}{4}$ a 1 litro de lácteos al día, cantidad que un elevado porcentaje de adolescentes no llegan a alcanzar.

Una dieta variada y equilibrada, con el aporte calórico total recomendado, es la mejor garantía para la ingesta correcta de otros minerales tales como el cinc, magnesio, cobre, cromo, fósforo y selenio.

ERRORES NUTRICIONALES MÁS FRECUENTES

Aunque hay diferencias locales, la gran influencia de la industria alimentaria por una parte, y la publicidad y medios de difusión por otro, hacen que los hábitos alimentarios que vamos a exponer tiendan a ser comunes a todo el mundo occidental.

Irregularidades en el patrón de ingesta

El estilo de vida del adolescente le lleva con frecuencia a comer fuera de casa, suprimiendo o restringiendo comidas, que son reemplazadas muchas veces por pequeñas ingestas entre las comidas principales. Éstas disminuyen el apetito, suelen tener bajo poder nutritivo y alto valor calórico, favoreciendo además problemas como la obesidad, caries dental y malos hábitos dietéticos.

La asistencia frecuente a restaurantes de comidas rápidas, y la disponibilidad de alimentos precocinados en el propio domicilio, han contribuido también a cambios de hábitos alimentarios, con mayor consumo de grasa total, grasa saturada, colesterol, azúcares y sodio, y un menor consumo de fibra, frutas y vegetales, incluso con déficits de micronutrientes, vitaminas y minerales, alejándose cada vez más de la dieta mediterránea tradicional. En casa, el hábito de estar muchas horas ante la televisión, y la inactividad física y sedentarismo facilitan asimismo el picoteo.

Un porcentaje creciente no toma nada al desayuno. En concreto, 1 de cada 45 adolescentes no desayuna o hace un desayuno muy escaso, argumentando falta de tiempo, de apetito o por falta de costumbre, lo que probablemente conlleva dificultades en el aprendizaje y rendimiento escolar. Este hecho es más patente a partir de los 14 años, llegando a un máximo a los 18 años de edad, donde el 15% de la población española no desayuna.

Consumo frecuente de “snacks”

Se trata de diferentes alimentos sólidos o líquidos tomados entre las comidas, y en general ricos en mezclas de grasas y azúcares. Suelen ser comprados en tiendas, cafeterías, kioscos o directamente en máquinas expendedoras. Proporcionan una cantidad elevada de energía con poca densidad de nutrientes, y un aporte excesivo de grasas y azúcares simples, o

bien de sal, suponiendo incluso entre un 10-30% del total energético de la dieta diaria. Aunque muchas veces se les atribuye propiedades negativas, su consumo ocasional no debería tener consecuencias nutricionales siempre que el conjunto de la dieta del adolescente “compense” dicho consumo, y en casos de mucha actividad física incluso pueden ayudar a aportar la energía que se necesita, debiendo únicamente seleccionar el producto adquirido.

Aquí están incluidas también muchas bebidas azucaradas y refrescos. Su consumo se incrementó en España un 41,5% entre 1991 y 2001, y este hecho es mucho más evidente entre adolescentes. Una excesiva ingesta de bebidas “blandas” puede desplazar a alimentos y bebidas de elevado interés nutricional como la leche, por lo que deberían ser sólo una opción de consumo ocasional.

Consumo de alcohol

El alcohol aporta calorías vacías además de sus conocidos efectos nocivos sobre el apetito y múltiples órganos y sistemas. También es frecuente en esta edad el inicio del consumo de tabaco y drogas y anticonceptivos orales.

Dietas no convencionales. Dietas vegetarianas, macrobióticas, de alimentos naturales, etc, comienzan con frecuencia a practicarse en esta época.

Dietas restrictivas

Puede aparecer una preocupación excesiva por la imagen corporal, basándose en un determinado ideal de belleza, iniciándose así los regímenes para adelgazar que conducen a una ingesta insuficiente de muchos nutrientes, sobre todo en mujeres. Además, estas personas incrementan la actividad física o incluso inician conductas purgativas para el mantenimiento del peso. Existe el riesgo de que esta práctica conduzca a un verdadero trastorno de la conducta alimentaria.

Deportistas

En el cálculo de necesidades energéticas ya está incluida una actividad física moderada a la hora de valorar el aporte energético total (2.500-3.000 kcal/día para varones, y 2.200 kcal/día para mujeres). Si además el adolescente realiza deporte de competición,

con entrenamientos periódicos, requerirá un cálculo individualizado según gasto. En algunos deportes o actividades, donde el aspecto físico es importante, y un bajo peso aumenta el rendimiento, como algunas modalidades de gimnasia, carreras o ballet, entre otros, hay que vigilar la aparición de desórdenes alimentarios, déficits nutricionales, osteoporosis prematura y amenorrea.

Embarazo en la adolescente

En esta situación aumentan las necesidades energéticas, y se asocia con una mayor frecuencia de recién nacidos de bajo peso y mortalidad neonatal.

PROBLEMAS COMUNES RELACIONADOS CON LA ALIMENTACIÓN A ESTA EDAD

De lo expuesto con anterioridad se deduce que la alimentación de nuestros adolescentes es con frecuencia desequilibrada en el aporte de nutrientes, con dietas hipergrasas (35-50% del total calórico), con un bajo índice de ácidos grasos poliinsaturados/saturados. La mayor parte de la grasa saturada procede del consumo de carnes, embutidos y patés, y no de la leche y derivados. Asimismo la ingesta de proteínas y sal es muy superior a las recomendaciones, y hay un aporte insuficiente de carbohidratos complejos y fibra, por el bajo consumo de frutas y vegetales.

Todo ello colabora a que la obesidad sea el mayor problema nutricional en la adolescencia, con la consiguiente morbilidad asociada, como la tendencia a hipertensión arterial e hipercolesterolemia, que a la larga favorecerán el desarrollo de cardiopatía isquémica y aterosclerosis, amén de la persistencia de malos hábitos dietéticos y de sobrepeso en la edad adulta, y la repercusión inmediata sobre la autoestima del adolescente.

Las cifras sobre prevalencia de obesidad varían en función de las gráficas utilizadas, pero en el estudio Enkid, afectaba ya a un 16,6% de adolescentes entre 10 y 13 años, y un 12,5% entre 14 y 18, siempre con un predominio en varones.

Si la alimentación es equilibrada y variada no se precisan en general suplementos dietéticos, que sí pueden estar justificados en determinados casos. La alta frecuencia de ferropenia sugiere que podrían precisarse suplementos de hierro en algunos adoles-

centes, sobre todo en deportistas y en mujeres con menstruaciones abundantes. En los casos de baja ingesta de leche y/o derivados, será conveniente una suplementación con calcio que cubra los requerimientos del mismo, por el riesgo de no alcanzar una masa ósea adecuada, con mayor riesgo de fracturas y osteoporosis en la vida adulta.

RECOMENDACIONES EN LA ALIMENTACIÓN DEL ADOLESCENTE.

La recomendación de una alimentación sana en el adolescente no difiere mucho de la dieta saludable del adulto. La promoción de la "dieta mediterránea" puede ser una estrategia útil en nuestro país, y la pirámide de los alimentos es un sencillo método para enseñar buenas prácticas dietéticas dentro de la consulta diaria.

La Sociedad Española de Nutrición Comunitaria propuso su pirámide de alimentos en 2004 (Fig. 1).

"Porción de alimento" es aquella parte de alimento que sirve como unidad de cantidad o volumen. Es necesario consumir diariamente el mínimo de las porciones de los 5 grupos, aunque dependerá de la cantidad de energía requerida por cada individuo, que esta relacionada con la edad, sexo, estado de salud y nivel de actividad. En la tabla II puede verse la frecuencia recomendada de consumo de raciones.

Una distribución calórica apropiada, con un equilibrio entre la ingesta y el ejercicio físico, y una variedad de alimentos en los cuales haya consumo de leche y productos lácteos, hidratos de carbono complejos, frutas, verduras, legumbres, aceite de oliva y pescados, limitando el consumo de carnes, grasas saturadas, tentempiés y refrescos. Todo ello aporta la cantidad de macronutrientes y micronutrientes necesarios para un desarrollo adecuado.

Se recomienda una ingesta de leche y/o derivados de entre $\frac{3}{4}$ y 1 litro al día, que aportaría entre el 25 y 30% de las necesidades energéticas, y la mayor parte del calcio.

En cuanto a las carnes son preferibles las magras, evitando la grasa visible, la piel de las aves y los sesos por su alto contenido graso, con un bajo consumo de carnes rojas y fritos. Es más aconsejable el pescado por su menor contenido energético y mejor perfil graso. El embutido suele ser rico en grasa satura-



FIGURA 1. Pirámide de la Alimentación Saludable.

da, colesterol y sal, por lo que su consumo debe ser limitado.

De otras fuentes proteicas, las legumbres tienen alto interés nutricional y elevado contenido en fibra. Finalmente, el consumo aconsejable de huevos no debe exceder de tres a la semana.

Los cereales aportan energía en forma de hidratos de carbono y ácidos grasos esenciales, además de proteínas, minerales y vitaminas. Constituyen la base de la pirámide de los alimentos de una dieta equilibrada, y son altamente recomendables, con consumo parcial de cereales integrales, ricos en fibra.

Finalmente, las frutas, verduras y hortalizas aportan hidratos de carbono, vitaminas, minerales y fibra vegetal, y componen el siguiente escalón de la pirámide, con recomendación de consumo de 5 o más raciones diarias.

La familia puede ejercer una influencia favorable en la dieta de los adolescentes, con el desarrollo de buenos hábitos alimentarios y patrones de conducta. Está demostrado que la comida en familia favorece un mayor consumo de vegetales y productos ricos en calcio, y menor de fritos y refrescos azucarados.

TABLA II. Raciones de consumo de la “Pirámide de la alimentación saludable”. SENC, 2004.

Consumo ocasional

- Grasas (margarina, mantequilla)
- Dulces, bollería, caramelos, pasteles
- Bebidas refrescantes, helados
- Carnes grasas, embutidos
- Vino/cerveza Consumo opcional y moderado en adultos
- Actividad física diaria (< 30 minutos)

Consumo diario

- Pescados y mariscos	3-4 raciones/semana
- Carnes magras	3-4 raciones/semana
- Huevos	3-4 raciones/semana
- Legumbres	2-4 raciones/semana
- Frutos secos	3-7 raciones/semana
- Leche, yogur, queso	2-4 raciones/día
- Aceite de oliva	3-6 raciones/día
- Verduras y hortalizas	≥ 2 raciones/día
- Frutas	≥ 3 raciones/día
- Pan, cereales, cereales integrales, arroz, pasta, patatas	4-6 raciones/día
- Agua	4-8 raciones día

Como conclusión, podemos afirmar que en general los déficits de macronutrientes, oligoelementos, vitaminas y minerales se evitan con una dieta completa y variada. Sin embargo el problema de nuestros adolescentes no suele ser carencial, sino de desequilibrio alimentario o de exceso de nutrientes, con el riesgo de obesidad y enfermedad cardiovascular consiguiente.

En este sentido, la adolescencia es un momento ideal para la promoción de la salud del adulto, con

la instauración de hábitos de vida y alimentación saludables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia, 3ª ed. Madrid: Ergon, 2006. p. 499-571.
2. Casas J, González-Bross M, Marcos A. Nutrición del adolescente. En, R. Tojo (ed), Tratado de Nutrición Pediátrica. Barcelona: Doyma; 2001. p. 437-454.
3. Dapcich V, Salvador Castell G, Ribas Barba L, Pérez Rodrigo C, Aranceta Bartrina J, Serra Majem L. Guía de la alimentación saludable. Madrid: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria; 2004.
4. Food and Nutrition Board. National Research Council: Recommended Dietary Allowances, 10th ed. Washington DC: National Academy of Science; 1989.
5. Hernández Rodríguez M. Alimentación y problemas nutricionales en la adolescencia. En, M. Hernández, A. Sastre (eds.), Tratado de Nutrición. Madrid: Díaz de Santos; 1999. p. 837-854.
6. Hidalgo Vicario MI, GYemes Hidalgo M. Nutrición en la edad preescolar, escolar y adolescente. *Pediatr Integral*. 2007; 11: 347-362.
7. National Academy of Sciences. Dietary Reference Intakes (DRI). www.nap.edu
8. Peña Quintana L, Madruga Acerete D, Calvo C. Alimentación del preescolar, escolar y adolescente. Situaciones especiales: dietas vegetarianas y deporte. *An Pediatr (Barc)*. 2001; 54: 484-496.
9. Sarría A, Moreno LA. Alimentación del adolescente. En, M. Bueno y cols. (eds.), Nutrición en Pediatría. Madrid: Ergon; 2003. p. 207-216.
10. Tojo Sierra R, Leis Trabazo R. La obesidad en niños y adolescentes. Una epidemia del siglo XXI. Causas y consecuencias. Estrategias de prevención e intervención. Ed. Cátedra de Nutrición Clínica Pediátrica; 2004.

INTRODUCCIÓN

El pediatra de atención primaria mediante el seguimiento periódico del niño en los exámenes de salud, y a través de la exploración ante cualquier circunstancia patológica, resulta ser el mejor conocedor de su desarrollo y estado de nutrición. Entendiendo bien las bases fisiológicas del crecimiento y valorando la progresión individual en el tiempo, dispone de la mejor herramienta para detectar precozmente cualquier desviación de la normalidad.

En nuestra sociedad, determinados hábitos han propiciado la tendencia a la sobrenutrición y obesidad de la población infantil, con la consiguiente predisposición a padecer en la edad adulta enfermedades nutricionales (obesidad, hipertensión arterial, aterosclerosis). No obstante, también se sufre desnutrición como consecuencia de una alimentación inadecuada en cantidad y/o calidad (desnutrición primaria) o por enfermedades que desencadenan un balance energético negativo (desnutrición secundaria).

CAUSAS DE RETRASO DEL CRECIMIENTO Y MALNUTRICIÓN

Conceptualmente, se denomina **retraso del crecimiento o desmedro** a aquella situación clínica en la que el niño deja de progresar respecto al ritmo esperado para su edad. Como consecuencia surge la **desnutrición** considerada como la expresión clínica de un fallo del crecimiento mantenido que se traduce en la alteración del tamaño y composición corporales.

1. Causas primarias o ambientales

Obedece a la ingesta insuficiente o inadecuada de alimentos, que generalmente se asocia a circunstancias desfavorables del entorno del niño tanto ambientales como psicosociales:

- a) Errores en la alimentación por defecto de técnica (frecuencia desordenada, alimentos hipocalóricos, biberones mal preparados), dietas inadecuadas, vegetarianismo, prolongación de la lactancia materna sin introducción de la alimentación complementaria, etc.
- b) Alteraciones en el establecimiento del vínculo madre-hijo y en el desarrollo de la conducta alimentaria del niño. El proceso de creación de hábitos alimentarios se inicia en el periodo de total dependencia de recién nacido y se culmina en la autonomía de la adolescencia. En él, es determinante la actitud de los padres para que los niños desarrollen correctamente los mecanismos de control del apetito y, por tanto, del ingreso de energía, al ser capaces de reconocer sus sensaciones de hambre y saciedad. Los padres deberían enseñar al niño a comer variedad de alimentos sanos y dejarle en todo momento el control de la cantidad.
- c) La marginación social, la pobreza e ignorancia, aseguran una alimentación insuficiente. Este es un problema que se ha ido acrecentando en los últimos años con la inmigración de familias de países sin recursos, que se incorporan a nuestra sociedad en condiciones precarias y cuya situación requiere una implicación sanitaria y social prioritaria.

2. Causas secundarias

Cualquier enfermedad que incida sobre el organismo va a desencadenar un trastorno nutricional por diversos mecanismos:

- a) Imposibilidad de ingestión: encefalopatías, parálisis cerebral infantil, anorexia de las enfermedades crónicas o de las infecciones de repetición;

entre ellas una causa frecuente es la hipertrofia adenoidea.

- b) Enfermedades que cursan con maldigestión-malabsorción: fibrosis quística, celiacía, intolerancia a la proteína de leche de vaca, parasitosis (giardiasis), síndrome de intestino corto, etc.
- c) Enfermedades crónicas que conllevan un aumento del gasto energético, de las pérdidas y/o de los requerimientos: enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedad pulmonar crónica, cardiopatías, nefropatías, cáncer, etc.

VALORACIÓN DEL ESTADO DE NUTRICIÓN

El uso inteligente de la anamnesis, exploraciones clínicas y antropométrica y la selección de algunas pruebas complementarias constituye la forma más eficaz de orientar un trastorno nutricional para poder instaurar pronto medidas terapéuticas y determinar aquellos casos que deben ser remitidos al centro de referencia para su evaluación más completa.

La valoración del estado de nutrición tiene como objetivos:

- Controlar el crecimiento y estado de nutrición del niño sano identificando las alteraciones por exceso o defecto.
- Distinguir el origen primario o secundario del trastorno nutricional.

La sistemática de la valoración incluirá los siguientes aspectos:

1. Anamnesis

- Se obtendrán datos a cerca de la familia y el medio social (trabajo de los padres, personas que cuidan del niño, número de hermanos, afecciones de los padres y hermanos).
- *Antecedentes personales:* Se deben conocer circunstancias ocurridas durante la gestación, medidas al nacimiento y progresión en el tiempo. Se pondrá especial atención en los datos sugerentes de patología orgánica aguda, crónica o de repetición, y en la sintomatología acompañante, sobre todo a nivel gastrointestinal.
- *Encuesta dietética:* Es fundamental para orientar el origen de un trastorno nutricional. Una encuesta detallada (recuerdo de 24 horas, cuestionario

de frecuencia, registro de ingesta con pesada de alimentos durante varios días), es prácticamente inviable en la consulta porque requiere mucho tiempo y necesita informatización. Sin embargo, siempre se puede hacer una aproximación con la **historia dietética** preguntando qué consume habitualmente en las principales comidas del día, cantidad aproximada, tipo y textura del alimento y tomas entre horas, completándolo con la frecuencia diaria o semanal de los principales grupos de alimentos, alimentos preferidos o rechazados y suplementos vitamínicos y minerales. Al tiempo que nos informa sobre la ingesta aproximada, nos da una idea de la conducta alimentaria y permite establecer recomendaciones dietéticas.

2. Exploración clínica

Siempre hay que inspeccionar al niño **desnudo**, porque es lo que más informa sobre la constitución y sobre la presencia de signos de organicidad. El sobrepeso y la obesidad son fácilmente detectables, pero no así la desnutrición, ya que hasta grados avanzados los niños pueden aparentar “buen aspecto” vestidos, porque la última grasa que se moviliza es la de las bolas de Bichat. Al desnudarlos y explorarlos podremos distinguir los niños constitucionalmente delgados de aquellos que están perdiendo masa corporal con adelgazamiento de extremidades y glúteos, con piel laxa señal de fusión del pániculo adiposo y masa muscular. Otro aspecto importante es valorar la presencia de distensión abdominal hallazgo muy sugestivo de enfermedad digestiva como la celiacía. La exploración sistematizada permitirá detectar signos carenciales específicos y los sospechosos de enfermedad. En niños mayores se debe valorar siempre el estado de desarrollo puberal.

3. Antropometría

Permite valorar el tamaño (crecimiento) y la composición corporal del niño. Es muy útil siempre que se recojan bien las medidas y se interpreten adecuadamente.

3.1. Medidas básicas

Incluyen: peso, talla, perímetro craneal, perímetro braquial y pliegue tricípital. Es fundamental obte-

TABLA I. Índices nutricionales derivados del peso y de la talla. Cálculo y clasificación.

Relación o índice	Cálculo
Relación peso/talla ¹	Curva percentilada / Puntuación z
Índice de masa corporal ² (IMC)	$\frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Talla (m)}^2}$ Valorar resultado según: Curva percentilada / Puntuación z
¹ Relación peso/talla. Se clasifica según percentil y/o puntuación z: <ul style="list-style-type: none"> - Normal: P15–P85 ($z \geq -1$ y $z \leq +1$) - Subnutrición (tres niveles): a) Leve, $<P15$ y $>P3$ ($z < -1$ y $z \geq -2$); b) Moderada, $z < 2 \geq -3$; c) Grave, $z < -3$ - Sobrenutrición (tres niveles): a) Leve (sobrepeso) $>P85$ y $<P97$ ($>+1$ y $z \leq +2$); b) Obesidad, $>P97$ ($z > +2$ y $z \leq +3$); 2) Obesidad intensa, $z > +3$. 	
² IMC (OMS, Cole): Hasta 5 años se clasifica igual que la relación peso/talla. En mayores de 5 años: <ul style="list-style-type: none"> - Normal: P15–P85 ($z \geq -1$ y $z \leq +1$) - Sobrepeso $>P85$ (puntuación $z > +1$), equivalente a un IMC de 25 kg/m² a los 19 años; - Obesidad $>P98$ (puntuación $z > +2$), equivalente a un IMC de 30 kg/m² a los 19 años. Sobrepeso y obesidad deben valorarse junto al perímetro braquial y pliegue tricúspital para distinguir exceso de grasa o masa muscular. - Subnutrición $<P3$ ($z < -2$) 	
Cálculo de la puntuación Z: $\frac{\text{Valor antropométrico real} - \text{Mediana (Percentil 50)}}{\text{desviación estándar}}$	
Desviación estándar: Se obtiene a partir de las tablas originales, o a partir de los percentiles (para valores superiores a P50 se calcula dividiendo el valor de la distancia P97 - P50 por 1,88; y para los inferiores a P50, dividiendo la distancia P50 - P3 por 1,88.	
Equivalencias: Percentil 97 = + 1,88; Percentil 50 = 0; Percentil 3 = -1,88	

nerlos con la técnica y el instrumental adecuados. Una vez recogidas las medidas del niño, para interpretarlas, es necesario contrastarlas con las de sus familiares y con los patrones de referencia, lo que se puede hacer mediante percentiles o calculando puntuaciones Z (Tabla I).

3.2. Patrones de crecimiento

Los estándares de crecimiento representan la distribución de una medida antropométrica en una población y reflejan su estado de nutrición. Constituyen una herramienta muy útil para el seguimiento longitudinal de niños y permiten detectar individuos y/o grupos de riesgo nutricional. Un patrón puede constituir la “norma” a alcanzar si se elabora de una población normonutrida o puede ser solo una “referencia” del estado de salud de una población (OMS, 1983).

Los estudios locales es decir, los realizados en los distintos países, son muy útiles para conocer la situación de ese entorno determinado, sin embargo, su uso como patrón comparativo no es deseable pues los datos estadísticos obtenidos (percentiles, etc.) dependen de la situación nutricional de la población estudiada. Así, en los países con gran prevalencia de desnutrición, ésta se infravaloraría y el sobrepeso se sobrevaloraría, y en los países con gran número de niños con sobrepeso/obesidad, ocurrirá lo contrario.

En nuestro país entre otros, se han difundido en los últimos años las tablas de Orbegozo (2004) y más recientemente, se ha publicado un estudio muy amplio (Estudio español 2008 de Carrascosa y cols, 2008) que pone en evidencia la grave tendencia hacia la obesidad de los niños españoles. Su información es muy valiosa pero al ser una población sobrenutrida,

no parece recomendable utilizarlos para realizar comparaciones. Como patrón internacional, se dispone de la versión 2000 del CDC (Center for Disease Control) de niños norteamericanos. En Europa se ha elaborado un patrón multicéntrico pero solo para niños de 0-5 años (Euro-Growth 2000). Recientemente la OMS ha desarrollado y propuesto unos nuevos patrones de referencia internacional que incluyen las medidas de peso, longitud/estatura, perímetro craneal, perímetro del brazo y pliegues tricipital y subescapular y los cálculos de la relación peso/talla y del índice de masa corporal (IMC). Incluyen datos de niños de 0-5 años alimentados con lactancia materna, procedentes de diversos países del mundo. Los datos se presentan en tablas o en gráficos tanto de percentiles como de puntuaciones Z. Para el resto de edades (5-19 años) ha creado unas nuevas tablas tomando como base los datos de NCHS de 1979 en las que la obesidad era muy poco prevalente y en las que se conoce que se ha alcanzado la talla máxima por el fenómeno de la aceleración secular del crecimiento (debido a las mejoras nutricionales y del medio ambiente). Incluyen peso, talla e IMC. Ambos están accesibles en <http://www.who.int/childgrowth/en/> y disponen de software para su cálculo automático lo que los hace muy fáciles de aplicar.

3.3. Velocidad de crecimiento y perfil de desarrollo

Es muy importante valorar los cambios de una medida a lo largo del tiempo ya que una medida aislada tiene poco valor. Las mediciones seriadas nos van a permitir: a) calcular su velocidad de crecimiento, sobre todo de la talla y b) construir un perfil de desarrollo del niño.

La sistemática de rellenar los percentiles en la cartilla de salud con las medidas del peso, talla y perímetro craneal y hacer el seguimiento longitudinal de cada niño permitirá evidenciar cuál es su canal de crecimiento y detectar cuándo desvía su percentil habitual. Esto aporta una información extraordinariamente importante para interpretar el crecimiento y estado de nutrición de un niño. Así comprobaremos que hay niños constitucionalmente pequeños (en percentiles bajos), que no deben causar preocupación siempre que la velocidad de crecimiento esté conser-

vada; por el contrario, un peso y/o talla estacionarios debe de ser motivo de alarma aunque el niño aún se encuentre en percentiles altos.

3.4. Cálculo de índices

Con las medidas del peso y talla se pueden calcular índices derivados que permiten clasificar el estado de nutrición, evaluarlo en el tiempo y cuantificar la respuesta a las medidas terapéuticas. En la Tabla I se recogen los índices de mayor aplicación práctica, la fórmula de obtención y sus límites.

- **La relación peso/talla.** Se valora mediante percentiles o calculando puntuaciones Z. Valora la relación del peso para la talla independientemente de la edad y es muy útil para detectar precozmente la malnutrición aguda (Fig. 1).
- **Índice de masa corporal (IMC).** Inicialmente se usó para clasificar la sobrenutrición y obesidad en escolares y adolescentes y actualmente ya están establecidos los límites de subnutrición (OMS, 2006). Es muy fácil de calcular (kg/m^2) pero como varía con la edad, debe interpretarse mediante percentiles o calculando la puntuación Z. Es importante tener en cuenta que cuando está elevado indica “sobrepeso” que puede ser debido a exceso de masa grasa (obesidad) o a exceso de masa magra (constitución atlética). Para diferenciarlo resulta muy útil el perímetro del brazo y el pliegue tricipital, como se explica en las Tablas I y II.
- **Otros.** Durante mucho tiempo se han usado para clasificar el estado de nutrición los índices de Waterlow (porcentaje del peso estándar y porcentaje de talla para la edad) y los nutricionales de Shukla y McLaren, pero actualmente ya no se recomiendan por la dificultad para su cálculo y, sobre todo, de interpretación.

4. Exploraciones complementarias

En la mayor parte de centros de atención primaria se puede acceder a diversas exploraciones complementarias para valorar la nutrición y el crecimiento, bien realizadas en el mismo, o remitidas a otros concertados. Cada profesional debe conocer los mecanismos habituales para su solicitud. Una forma especialmente beneficiosa es disponer de contacto estrecho con los

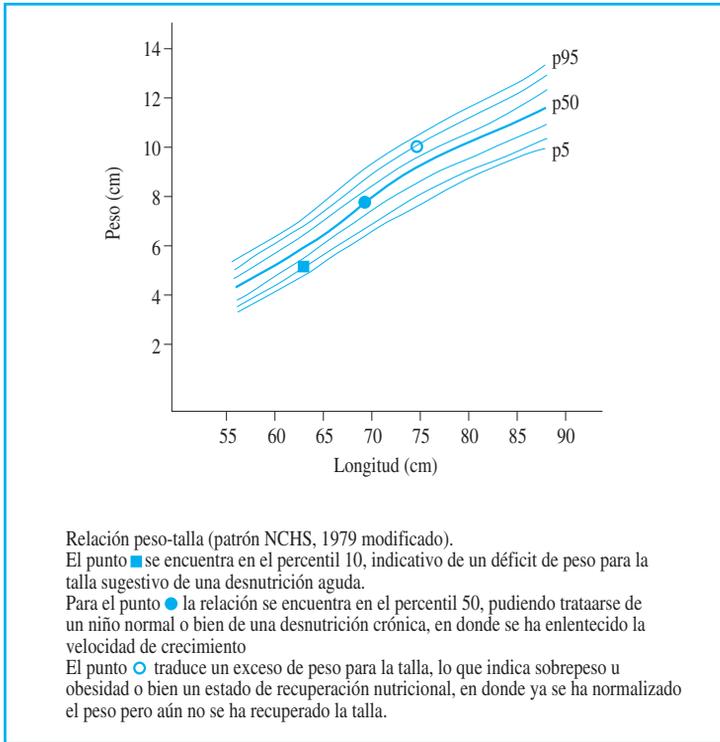


FIGURA 1. Relación peso para la talla: interpretación.

pediatras especialistas del hospital de referencia, tanto para la realización de pruebas como para el seguimiento conjunto de pacientes remitidos para estudio.

4.1. Determinaciones analíticas

Se deben seleccionar cuidadosamente. Habitualmente se precisa la determinación de hemograma, y bioquímica con metabolismo del hierro, cinc, prealbúmina, albúmina, inmunoglobulinas y función hepática. La albúmina es muy buen índice del estado de la síntesis hepática, pero como tiene una vida media muy larga (21 días) tarda en modificarse con el trastorno nutricional y en recuperarse con la terapia; por ello, la determinación de la prealbúmina al tener una vida media más corta (2 días) resulta mucho más eficaz para evaluar la desnutrición aguda y la respuesta al tratamiento. La determinación de factores de crecimiento, principalmente el factor de crecimiento similar a la insulina o IGF-1, a la vez que refleja precoz-

TABLA II. Interpretación del sobrepeso.

	Obesidad	Constitución atlética
Peso para la edad	Elevado	Elevado
Talla para la edad	Normal o elevada	Normal o elevada
IMC	Elevado	Elevado
Perímetro braquial	Elevado	Elevado
Pliegue tricúspital	Elevado	Normal

mente los cambios nutricionales informa sobre alteraciones del crecimiento.

4.2. Análisis de composición corporal

En la práctica clínica pediátrica se aplica la antropometría ya expuesta anteriormente, y la impedancia

bioeléctrica (BIA). La conductividad eléctrica corporal total o TOBEC es un método preciso e inocuo, pero actualmente su aplicabilidad está limitada por el costo. La interacción por infrarrojos, método muy sencillo y económico, precisa mayor validación.

La densitometría es una exploración que permite cuantificar el contenido mineral óseo, por lo que es de gran interés en niños con carencias dietéticas intensas (trastornos de la conducta alimentaria) o con enfermedades crónicas (fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal).

4.3. Radiografía del carpo

Es de primera importancia para valorar la maduración esquelética y relacionarla con la edad cronológica del niño. El método más utilizado para su lectura es la comparación con el atlas de Greulich y Pyle. Es muy útil para valorar niños de tamaño corporal pequeño que no representan más que variantes de la normalidad; así por ejemplo, en el retraso constitucional del crecimiento, la maduración ósea está retrasada y corresponde a la edad-talla (edad a la que la talla del niño estaría en el percentil 50), sin embargo, en la talla baja familiar, van acordes la edad cronológica y la maduración esquelética.

4.4. Exploraciones de enfermedades específicas

Durante el seguimiento del niño si se sospecha que el trastorno nutricional es secundario se orientará el screening de las enfermedades que sugiera la exploración, la edad y el deterioro de las curvas de peso y talla. Siempre que se asocie diarrea crónica se debe investigar la presencia de parásitos en las heces (*Giardia lamblia*, *Cryptosporidium sp.*); en niños con enfermedades respiratorias de repetición, desmedro y heces malolientes se realizará test del sudor para el despistaje de la fibrosis quística; en aquellos con detención de la curva pondoestatural y distensión abdominal se realizarán anticuerpos antiendomisio y anti-transglutaminasa tisular para detectar la enfermedad celiaca; en escolares y adolescentes con desnutrición

habrá que pensar en la enfermedad inflamatoria y solicitar en primer lugar reactantes de fase aguda. Obviamente, si se detecta alguno de estos procesos deberá remitirse el paciente al centro de referencia para completar el diagnóstico e iniciar la terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68: 552-69.
2. CDC. National Center for Health Statistics 2000. <http://www.cdc.gov/growthcharts/zscore>.
3. Cole TJ, et al. Establishing standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ* 2000; 320: 1240-3.
4. Dibley MJ, Staehling N, Nieburg P, Trowbridge FL. Interpretation of z-score anthropometric indicators derived from the international growth reference. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 749-62.
5. Euro-Growth. Haschke, Van't Hof MA, eds. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31 (Suppl 1).
6. Garza C, De Onís M. An overview of growth standards and indicators and their interpretation. In: Baker S, Baker RD, Davis AM, eds. *Pediatric nutrition support*. Boston: Jones and Bartlett Publishers; 2007. p. 1-13.
7. Hendricks K. Anthropometric evaluation. In: Baker S, Baker RD, Davis AM, eds. *Pediatric nutrition support*. Boston: Jones and Bartlett Publishers; 2007. p. 57-64.
8. Martínez Costa C, Martínez Rodríguez L. Valoración del estado nutricional. En: Comité de Nutrición de la AEP, ed. *Manual Práctico de Nutrición en Pediatría*. 1ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 31-9.
9. Sobradillo B, Agirre A, Aresti U, et al. Curvas y tablas de crecimiento (Estudio longitudinal y transversal). Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Bilbao: Fundación Faustino Orbeagozo; 2004.
10. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standard based on length/height, weight, and age. *Acta Paediatrica* 2006; Suppl 450: 76-85. Estándares disponibles en <http://www.who.int/childgrowth/en/>.

CONCEPTO

La obesidad, desde el punto de vista conceptual, se define como un exceso de grasa corporal. Sin embargo, los métodos disponibles para la medida directa del compartimento graso no se adaptan a la práctica clínica de rutina. Por esta razón, la obesidad se suele valorar utilizando indicadores indirectos de la grasa corporal obtenidos a partir de medidas antropométricas sencillas. El que se utiliza con mayor frecuencia es el índice de masa corporal (IMC), que es el resultado de dividir el peso en kilogramos por la talla en metros al cuadrado (kg/m^2).

EPIDEMIOLOGÍA

Como se comentará en el apartado de diagnóstico, no se dispone de un criterio aceptado unánimemente para la definición de la obesidad infantil. Por esta razón es difícil describir la epidemiología de la obesidad, sobretodo si se intenta hacer comparaciones entre regiones y países. Sin embargo, algunos hechos parecen observarse de manera constante: a) mayor frecuencia en el sexo femenino, sobretodo antes de la pubertad; b) mayor frecuencia en los niños de categoría socioeconómica más baja; y c) aumento de la prevalencia en los últimos años.

Recientemente, se tuvo la oportunidad de comparar la prevalencia de obesidad en Aragón (región representativa del resto de España), con la de otros países (Rusia, USA, Brasil, China, Inglaterra y Escocia) utilizando el mismo método de diagnóstico. En los niños de 6-7 años, España era el país que presentaba mayor prevalencia, incluso por encima de USA. En adolescentes de 13-14 años, la prevalencia en Aragón también era muy elevada, quedando en segundo lugar, tras Estados Unidos.

ETIOPATOGENIA

Los síndrome genéticos y/o endocrinológicos representan el 1% de la obesidad infantil, correspondiendo el 99% restante al concepto de obesidad nutricional, simple o exógena (Tabla I).

La obesidad nutricional es una anomalía multifactorial en la que se han identificado factores genéticos y ambientales.

Factores genéticos

La búsqueda de genes relacionados con la obesidad nutricional ha obtenido respuesta positiva en los últimos años. La deficiencia congénita de leptina ha sido demostrada en unos pocos niños con obesidad de comienzo precoz; también se conoce algún caso de deficiencia congénita del receptor de la leptina.

Factores ambientales

Se ha observado relación entre el peso al nacimiento, que es el resultado del medio ambiente fetal, y la aparición de obesidad. Sin embargo, los factores más importantes parecen ser los dietéticos y los relacionados con el gasto energético. Los resultados sobre la relación entre ingesta elevada de energía y obesidad no son concluyentes; mayor efecto parece tener la proporción de energía aportada por la grasa. En cuanto al gasto energético, el factor que determina en mayor medida la aparición de obesidad en niños y adolescentes es el sedentarismo y en concreto la práctica de actividades sedentarias como ver la televisión, utilizar el ordenador o los video-juegos.

CLÍNICA

El objetivo principal en la valoración de la obesidad es intentar precisar su origen.

TABLA I. Obesidad de tipo orgánico.**Síndromes somáticos dismórficos**

- Síndrome de Prader-Willi
- Síndrome de Vásquez
- Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
- Síndrome de Cohen
- Síndrome de Alström
- Alteraciones ligadas a X
- Pseudohipoparatiroidismo

Lesiones del SNC

- Trauma
- Tumor
- Post-infección

Endocrinopatías

- Hipopituitarismo
- Hipotiroidismo
- Síndrome de Cushing
- Corticoides exógenas
- Síndrome de Mauriac
- Síndrome de Stein-Leventhal

Anamnesis

Interesa conocer el peso y la longitud en el momento del nacimiento, aunque generalmente no suelen diferir de los observados en niños no obesos. Otros aspectos a investigar son: tipo de lactancia, calendario de administración de alimentos no lácteos, desarrollo psicomotor, historia de traumatismos, intervenciones quirúrgicas o enfermedades que obligaron a períodos de reposo prolongado. Habrá que valorar también su actividad física y el tipo de deportes que prefiere, su carácter, sus relaciones familiares y escolares, su rendimiento escolar y la aceptación que el propio niño, sus compañeros y la familia tienen de la obesidad. También se anotará cuidadosamente el peso de los progenitores y de sus hermanos, así como los hábitos dietéticos de la familia. Se recogerán también los antecedentes familiares de diabetes, hipertensión, gota, obesidad y enfermedades cardiovasculares.

Exploración física

El niño con obesidad simple o exógena, generalmente tienen talla alta (superior al percentil 50) y

maduración ósea acelerada, mientras que los niños con obesidad endógena suelen tener tallas inferiores al percentil 5 y maduración ósea retardada.

La adiposidad suele ser generalizada, con predominio troncular en un tercio de los casos. Ello origina una pseudoginecomastia y el enterramiento de los genitales externos del varón en la grasa suprapúbica. Frecuentemente se observan estrías en la piel, de color rosado o blanco, localizadas en abdomen, tórax y caderas, lo que puede plantear en casos exagerados un diagnóstico diferencial con el síndrome de Cushing.

Los niños con maduración ósea acelerada suelen presentar pubertad anticipada. En conclusión, se puede establecer que los dos parámetros más importantes en la exploración física del niño obeso son la talla y la edad ósea.

DIAGNÓSTICO

En la actualidad se acepta que la obesidad infantil se define en función de los valores de IMC referidos a cada edad y sexo. Parece importante utilizar los estándares internacionales publicados recientemente, que fijan unos valores equiparables a los 25 y 30 kg/m² utilizados en adultos, pudiendo así definir la presencia de sobrepeso u obesidad, respectivamente. Los valores de referencia se presentan en las Figuras 1A y 1B.

Parece importante también valorar el riesgo de complicaciones que presentan estos niños. Para ello se podría utilizar la circunferencia de la cintura. Aquellos niños que presenten obesidad y una medida de la circunferencia de la cintura superior al percentil 75, deberían beneficiarse de una exploración completa del riesgo cardiovascular que incluiría la medida de la tensión arterial y determinación de glucosa, insulina y perfil lipídico completo. Los valores de la circunferencia de la cintura correspondientes al percentil 75 se presentan en la Figura 2.

Teniendo en cuenta la descripción clínica previa, se puede plantear el diagnóstico diferencial de la obesidad siguiendo el algoritmo que se presenta en la Figura 3.

COMPLICACIONES

En la Tabla II se resumen algunas de las complicaciones más frecuentes.

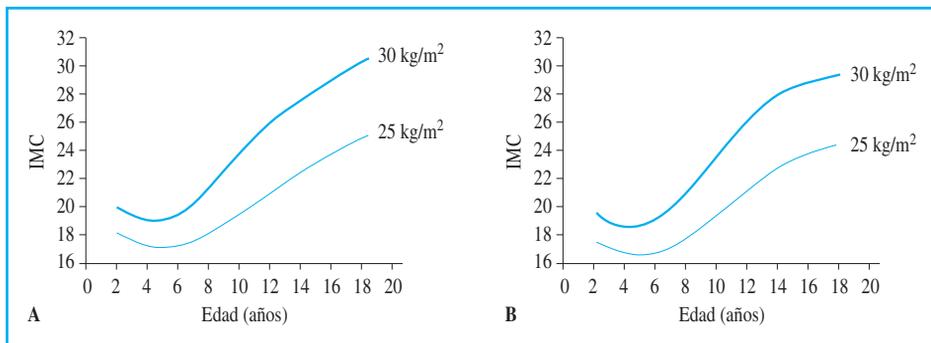


FIGURA 1. Valores de referencia de índice de masa corporal (IMC) para el diagnóstico de sobrepeso (equivalente a 25 kg/m² en adultos) y obesidad (equivalente a 30 kg/m² en adultos): A) Niños y B) Niñas.

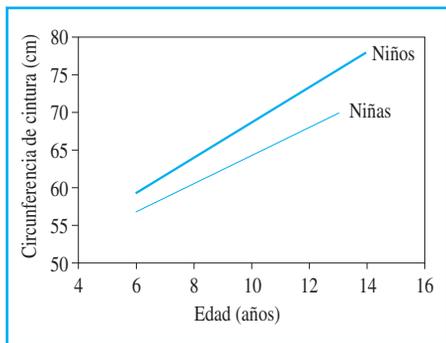


FIGURA 2. Valores de la circunferencia de la cintura a partir de los cuales se debe valorar los factores de riesgo cardiovascular, en ambos sexos.

La obesidad se asocia, sobretodo en los adolescentes, con tensión arterial elevada, concentraciones de lípidos y lipoproteínas anormales y elevación de la insulina plasmática. También se trata de una población con riesgo elevado de presentar enfermedades cardiovasculares en la vida adulta.

En relación con los factores de riesgo cardiovascular, la distribución de la grasa corporal parece más importante que la cantidad de grasa total. Por ello es importante también la medida de la circunferencia de la cintura, como se ha indicado en el apartado Diagnóstico. Desde este punto de vista, la obesidad de tipo abdominal, central o androide, es más perjudicial que la obesidad de caderas, periférica o ginoide.

TABLA II. Complicaciones de la obesidad.

Psicosociales

- Discriminación con compañeros, aceptación escolar disminuida.
- Aislamiento, reducción en la promoción social*.

Crecimiento

- Edad ósea avanzada; incremento de la talla, menarquía precoz.

SNC

- Pseudotumor cerebri.

Respiratorio

- Apnea durante el sueño, S. de Pickwick, infecciones.

Cardiovascular

- Hipertensión, hipertrofia cardíaca*.
- Muerte súbita*.

Ortopédico

- Epifisiolisis de la cabeza del fémur, enfermedad de Blunt.

Metabólico

- Resistencia a la insulina, diabetes tipo II, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, gota*, esteatosis hepática*, enfermedad ovárica poliquística.

* Manifestaciones en edad adulta

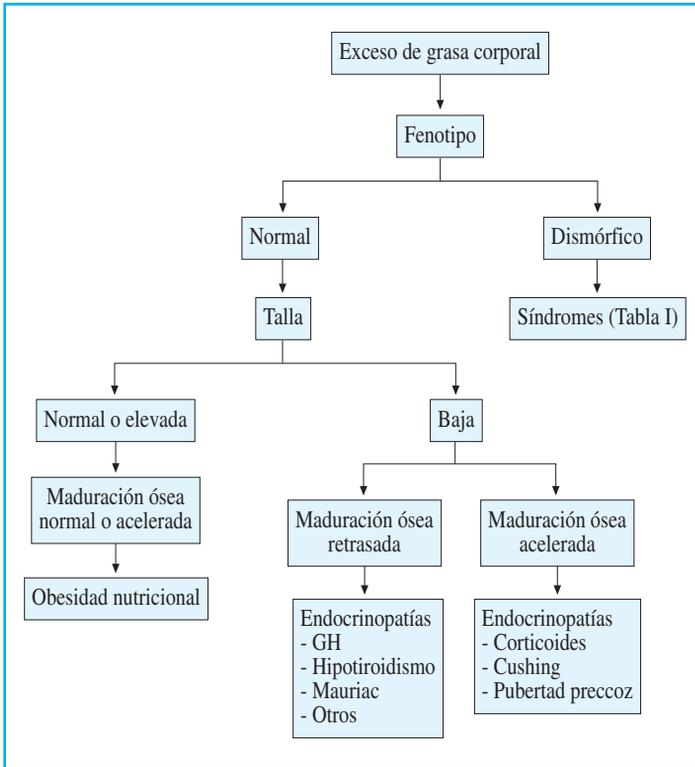


FIGURA 3. Algoritmo diagnóstico de la obesidad.

Los niños con obesidad nutricional pueden presentar problemas ortopédicos como epifisiolisis, pie plano y escoliosis. Pueden también presentar manifestaciones psicológicas derivadas de la falta de aceptación social y de la baja autoestima. La alteración de la función respiratoria es poco frecuente; sin embargo, en casos extremos puede aparecer un síndrome de Pickwick que combina hipoventilación alveolar, retención de dióxido de carbono y somnolencia.

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento es disminuir el peso corporal y la masa grasa, pero asegurando un crecimiento normal. El peso ideal debe mantenerse a lo largo del tiempo y para ello es necesario modificar la conducta alimenticia y la actividad física. Los cambios conductuales no sólo deben tener lugar en el

niño, ya que para que tengan éxito deben afectar a los diversos miembros de la familia.

Antes de comenzar el tratamiento hay que valorar la capacidad del individuo y de la familia para seguir un programa exigente y por ello hay que adaptarlo a las necesidades y a los problemas particulares de cada caso. Los planteamientos terapéuticos con más éxito incluyen dietas bajas en calorías, educación en nutrición, modificación de la conducta y realización de actividad física. En resumen un tratamiento multidisciplinar, para lo que se requiere un equipo compuesto por pediatras, dietistas, especialistas en educación física, enfermeras y psicólogos.

Dieta

En niños, sólo en muy raras ocasiones se necesitan grandes restricciones calóricas. En niños y ado-

lescentes con obesidad moderada es suficiente una restricción calórica del 30-40% de los requerimientos calóricos teóricos (generalmente una dieta entre 1.200 y 1.300 kcal.). Se administra en forma de una dieta equilibrada con 25-30% de grasa, 50-55% de hidratos de carbono y 15-20% de proteínas, repartiéndose en 5-6 comidas. Conviene beber abundante agua. Con este tipo de dieta se describen muy pocos efectos secundarios, no se afecta el crecimiento longitudinal y los niños pueden perder unos 0,5 kg por semana.

En los niños muy obesos es posible la utilización de dietas muy bajas en calorías, si se controlan adecuadamente. Se utilizan durante un corto período de tiempo y constan de entre 600 y 900 kcal. por día. Es obligatorio el control del crecimiento, así como las posibles modificaciones del electrocardiograma, principalmente el ritmo cardíaco y el acortamiento del intervalo QT.

Actividad física

El aumento de la actividad física es un componente importante del tratamiento. Se debe realizar actividad moderada al menos durante 30 minutos al día. Muchos niños disfrutan realizando deportes organizados y en compañía de sus padres, hermanos y amigos.

Terapia conductual

El enfoque conductual en el tratamiento de la obesidad se desarrolló a partir de la teoría del aprendizaje social. En relación con la alimentación es necesario el establecimiento de metas intermedias y finales, con objeto de evitar frustraciones. Debe esperarse recaídas, para las que deben tenerse soluciones ya preparadas. El fin principal de las estrategias de reforzamiento es compensar las posibles frustraciones debidas a alteraciones de los planes previstos.

PREVENCIÓN

El principal objetivo de la prevención es evitar los efectos negativos que la obesidad tiene sobre la salud tanto a corto como a largo plazo. La prevención y el tratamiento no difieren en sus metas, sino que varían en el momento y en la población a la que debe

aplicarse. En general se plantea la prevención no sólo a nivel individual sino también en el ámbito escolar. En todo caso es importante la puesta en marcha de programas de prevención para intentar disminuir el incremento de la prevalencia de obesidad observado en nuestro país y sobretodo sus consecuencias para el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bueno G, Bueno O, Moreno LA, García R, Tresaco B, Garagorri JM, Bueno M. Diversity of metabolic syndrome risk factors in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem* 2006; 62: 125-134.
2. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240-1243.
3. Doak CM, Visscher TLS, Renders CM, Seidell JC. The prevention of overweight and obesity in children and adolescents: a review of interventions and programmes. *Obes Rev* 2006; 7: 111-136.
4. Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, González-Gross MM, Sarriá A, Marcos A, Bueno M and the AVENA Study Group. Overweight, obesity and body fat composition in Spanish adolescents. The AVENA Study. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 71-76.
5. Moreno LA, Ochoa MC, Wärnberg J, Martí M, Martínez JA, Marcos A. Treatment of obesity in children and adolescents: How nutrition can work? *Int J Pediatr Obes* 2008; 3: 72-77.
6. Moreno LA, Rodríguez G. Dietary risk factors for development of childhood obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 336-341.
7. Moreno LA. Interventions to improve cardiovascular risk factors in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 433-435.
8. Oude Luttikhuis H, Baur L, Jansen H, Shrewsbury VA, O'Malley C, Stolk RP, Summerbell CD. Interventions for treating obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD001872.
9. Rey-López JP, Vicente-Rodríguez G, Biosca M, Moreno LA. Sedentary behaviour and obesity development in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 242-251.
10. Summerbell CD, Waters E, Edmunds LD, et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD001871.

Trastornos del comportamiento alimentario: Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa

Diana Madruga Acerete¹, Rosaura Leis Trabazo², Nilo Lambruschini Ferri³

¹Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. ²Hospital Clínico Universitario de Santiago. USC. Santiago de Compostela. ³Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA), son una de las enfermedades crónicas, más frecuentes en adolescentes y mujeres jóvenes. Enfermedades psiquiátricas, que se caracterizan por tener una alteración definida del patrón de ingesta o de la conducta sobre el control del peso, que produce un deterioro físico y psicosocial. En consecuencia aparece una malnutrición que afecta a todo el organismo y al funcionamiento cerebral, lo que perpetúa el trastorno mental. Esta alteración de la conducta no debe ser secundaria a ninguna enfermedad médica o psiquiátrica. Se ha relacionado con una seria morbilidad, así como una significativa mortalidad, constituyendo un problema de salud pública, por su curso clínico prolongado y su tendencia a la cronicación.

Los TCA comprenden la anorexia nerviosa (AN), la bulimia nerviosa (BN) y los trastornos no especificados o atípicos (EDNOS), reservando esta denominación a las situaciones en las que falta una o más de las características principales que definen los cuadros típicos. Dentro de los TCA se incluyen la anorexia nerviosa (AN), la bulimia nerviosa (BN) y el trastorno atípico o no especificado. Aunque fueron reconocidos hace más de dos siglos en los países occidentales, se ha producido un incremento progresivo de su incidencia y prevalencia en los últimos años debido, fundamentalmente a factores socioculturales. Afectan de forma preferente a la población adolescente femenina y se observa una tendencia al aumento, sobre todo de formas parciales, en prepúberes y varones de riesgo.

En las mujeres adolescentes de los países occidentales se estima una prevalencia del 1% para la AN

y del 2-4% para la BN. La prevalencia de TCA atípico puede situarse en torno al 5-10%. Aunque los datos en varones son más limitados se estima una relación de prevalencia entre mujeres y varones de 9:1. La edad de comienzo de la AN más frecuente es la adolescencia o la juventud, aunque algunos casos aparecen después de los 40 años o en la infancia. La BN suele tener un comienzo más tardío. Estudios recientes indican su aparición en todas las clases sociales, además algunos grupos profesionales como modelos, bailarinas, atletas, gimnastas, etc., parecen más afectados. En la mayoría de los estudios los pacientes con AN, no tanto las bulímicas, presentan un buen rendimiento escolar, lo que suele ir ligado a actitudes de auto exigencia y perfeccionismo.

ETIOPATOGENIA

En la etiopatogenia intervienen factores genéticos, biológicos, psicológicos, sociales y culturales que actúan como factores predisponentes, desencadenantes o mantenedores de la enfermedad, considerándose en la actualidad un trastorno multifactorial. En ella participan factores genéticos y ambientales, de cuya interacción surge la vulnerabilidad individual. Interviene además unos factores desencadenantes y otros derivados de la propia enfermedad que favorecen el mantenimiento y la perpetuación del trastorno. Los mayores avances han venido de la confirmación del hambre e inanición, como factor básico en la perpetuación del cuadro por sus consecuencias psicológicas, emocionales y físicas. También son importantes las influencias culturales con el énfasis de la delga-

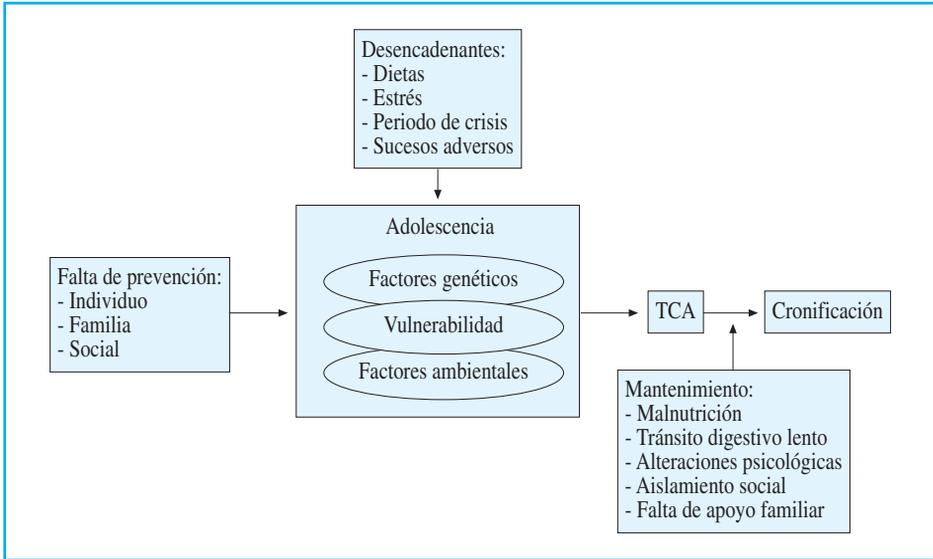


FIGURA 1. Modelo causal de los trastornos de comportamiento alimentario.

dez como el modelo de éxito social y existente en nuestra sociedad, exacerbado por los medios de comunicación. Todos estos factores pueden concluir en la aparición de un TCA en un adolescente vulnerable (Fig. 1).

No se ha identificado un marcador genético específico, los estudios se centran en análisis de polimorfismos de genes, relacionados con el control del peso corporal, con vías serotoninérgicas y dopaminérgicas alteradas en estos pacientes. El papel de la genética se sustenta por estudios (contribución en el 50% de la varianza) de agregación familiar y en gemelos (concordancia de monocigotos en el 50%). Estudios de análisis de linkage (fenotipos homogéneos) encuentra susceptibilidad para BN en el cromosoma 10p y para AN en cromosoma 1p.

La regulación de la ingesta (hambre/saciedad) en el organismo se produce a través de la interacción de complejos sistemas y señales que proceden del sistema gastrointestinal, las reservas energéticas y el sistema nervioso central (hipotálamo). Los pacientes con TCA, presentan importantes alteraciones en las percepciones del hambre y saciedad y en sus patrones

alimentarios. Se han documentado importantes alteraciones en estos pacientes en algunos neurotransmisores que participan activamente en la regulación de la homeostásis energética (serotonina, dopamina, noradrenalina) y en los sistemas de la colecistoquinina, grelina, leptina, adiponectina, neuropeptido Y u otros péptidos implicados en el control de la ingesta. Un hallazgo reciente relevante ha consistido en demostrar que el tejido adiposo no es un reservorio pasivo de energía; antes al contrario, se trata de un auténtico órgano de gran actividad endocrina y metabólica, existiendo una interconexión bidireccional del cerebro y del tejido adiposo sugiriendo que este último desempeña un papel importante en la regulación del balance energético.

Dentro de los factores biológicos en las alteraciones neuroquímicas, encontramos niveles disminuidos de norepinefrina en relación con la bradicardia e hipotensión en estados de malnutrición, así como disregulaciones de la serotonina, que explicaría, a menos en parte la alta incidencia de comorbilidades psiquiátricas en estas pacientes como depresión, ansiedad y trastornos obsesivo-compulsivos. Existen factores de

TABLA I. Criterios diagnósticos (DSM-IV y CIE-10) de anorexia y bulimia nerviosas.

Criterios	Anorexia	Bulimia
DSM-IV	<ul style="list-style-type: none"> - Rechazo a mantener un peso en un nivel mínimamente normal para la edad y sexo (por debajo del 85%) - Miedo intenso a engordar - Distorsión de la imagen corporal - Negación de la situación de peligro - Amenorrea secundaria (con ausencia de, al menos, 3 ciclos consecutivos) o primaria (retraso de la menarquia) - Se establecen dos tipos de AN: purgativo o restrictivo, en función de que existan o no conductas purgativas y/o episodios de atracones 	<ul style="list-style-type: none"> - Episodios recurrentes de ingesta voraz, al menos 2 semanales durante 3 meses - Conductas compensatorias para no ganar peso, con carácter mantenido: vómitos autoprovocados, uso de laxantes, diuréticos, enemas u otros fármacos, ejercicio físico excesivo. - Distorsión de la imagen corporal - También se establecen dos tipos: purgativo (vómitos autoprovocados, uso de laxantes, diuréticos, enemas en exceso) y no purgativo (utilizan el ayuno o el ejercicio físico excesivo)
CIE-10	<ul style="list-style-type: none"> - Pérdida significativa de peso (IMC inferior a 17,5) o ausencia de ganancia ponderal prepúberes - La pérdida de peso es autoinducida por: <ul style="list-style-type: none"> - vómitos autoprovocados y/o - utilización de laxantes y/o - diuréticos y/o - anorexígenos u otros fármacos y/o - ejercicio físico excesivo - Distorsión de la imagen corporal - Amenorrea en la mujeres y pérdida de interés y potencia sexual en los varones - Retraso en la aparición de la pubertad 	<ul style="list-style-type: none"> - Preocupación constante por la comida, con episodios de polifagia durante los cuales consumen gran cantidad de alimentos en períodos cortos de tiempo - Uso de técnicas compensatorias frente al aumento de peso: <ul style="list-style-type: none"> - vómitos autoprovocados - utilización de laxantes - anorexígenos u otros fármacos y/o - periodos intermitentes de ayuno - miedo intenso a engordar, con objetivos de peso siempre inferior al peso óptimo - antecedente o no de anorexia prexia

susceptibilidad genética (gen del receptor de la 5HT 2A) cada vez más estudiados, así como problemas psicológicos y de la dinámica familiar en estos pacientes. Los pacientes con AN se describen como ansiosos, depresivos, perfeccionistas y con baja autoestima. Entre los pacientes con BN predominan los problemas de control de impulso.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN LA AN Y BN

Actualmente los criterios que se siguen para el diagnóstico son los de la Academia Americana de Psiquiatría de 1994 (DSMIV) y los elaborados por la OMS (CIE-10) (Tabla I). La AN es una enfermedad psicósomática, caracterizada por una alteración de la imagen corporal y un trastorno de la conducta alimen-

taria, siendo el rasgo clínico principal la negativa a alimentarse de forma apropiada, por un temor irracional ante la posibilidad de ganar peso. Estos datos específicos permiten diferenciarla de otras enfermedades que cursan con restricción de la ingesta, asociadas o no a descenso ponderal. La AN tiene una forma típica o restrictiva y otra purgativa en la que al intento de ayuno se añaden vómitos y diarrea autoprovocada y a veces uso de diuréticos. La BN se caracteriza por la aparición de episodios de descontrol alimentario, que llevan al paciente a efectuar un consumo rápido de grandes cantidades de comida, siendo habitual la puesta en marcha a continuación de medidas encaminadas a neutralizar los efectos de los "atracones" (inducción del vómito, ejercicio intenso, dietas estrictas, utilización de diuréticos o laxantes

entre otros). Los cuadros bulímicos se dividen también en purgativos y no purgativos. En los períodos intercríticos el paciente tiende a ayunar ya que participa plenamente del ideal anoréxico. Dentro de las anoréxicas, aproximadamente la mitad de ellas, en su evolución, van a desarrollar conductas bulímicas. En el incremento actual se cuestiona si la anorexia y la bulimia sin cuadros clínicos diferentes o distintas fases de el curso evolutivo de un mismo cuadro.

Existen formas atípicas o incompletas, denominadas en el DSM-IV como trastorno de la conducta alimentaria no especificado, en los que falta algún criterio mayor o bien los síntomas son más leves: síntomas de anorexia conservando la menstruación o con peso en límites normales. Incluye el “trastorno por atracón” definido en el DSM-IV por la presencia de atracones recurrentes (al menos 2 por semana durante 6 meses, asociados a tres o más síntomas: comer por encima del nivel de saciedad, ingerir grandes cantidades de alimentos, consumidos a gran velocidad, esconder la voracidad comiendo a solas o sentir culpabilidad tras el atracón). El síndrome de temor a la obesidad” tan frecuente en los adolescentes, se caracteriza por el mismo miedo a engordar y empleo de dietas hipocalóricas y ejercicio físico, pero sin conducta purgativa, ni alteración de la imagen corporal. El pediatra de atención primaria, por su accesibilidad al adolescente y familia, ocupa una posición clave en la detección precoz de estos trastornos.

PAPEL DEL PEDIATRA EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS TCA

El diagnóstico precoz de los TCA es fundamental en el pronóstico y depende de la búsqueda de conductas de riesgo. Una buena historia clínica es la base del diagnóstico. Existen cuestionarios con preguntas dirigidas a explorar hábitos alimentarios o más específicos sobre las conductas encaminadas a perder peso, de gran utilidad en la detección de los distintos TCA. El diagnóstico de sospecha se valorará en todos aquellos pacientes prepúberes o adolescentes con alguna de estas características:

1. Realización de una dieta hipocalórica en ausencia de obesidad o sobrepeso.
2. Periodos de semiayuno alternados con ingesta normal.

3. Miedo exagerado al sobrepeso o a la ganancia ponderal.
4. Rechazo de la propia imagen corporal.
5. Valoración del peso o figura como prioridad.
6. Valoración de los alimentos exclusivamente en relación a la ganancia ponderal.

La *American Medical Association* publicó en 1994 unas guías para realizar el screening de los TCA entre los adolescentes. Aquellos que presenten un TCA deben ser evaluados por un equipo multidisciplinar que incluya un médico general, un nutricionista, un psiquiatra y un psicólogo.

Las manifestaciones clínicas de estas enfermedades (AN y BN) son multisistémicas debido a que se afectan casi todas las partes del organismo como consecuencia de la malnutrición, pudiendo producir en ocasiones daños irreversibles. Unas manifestaciones clínicas son secundarias a los trastornos psiquiátricos y de la conducta y otros al cuadro clínico de malnutrición. Ambas se combinan en grados diversos según la fase evolutiva del paciente. Todos los clínicos deben conocer la gran amplitud de las anomalías físicas. Algunas complicaciones médicas no son sólo clínicamente importantes sino que amenazan la vida, por la que requieren atención especial. La paciente crónica que está severamente emaciada, abusa de laxantes y se induce vómitos presenta serias complicaciones. Estos pueden pasar desapercibidas antes del ingreso y hacerse patentes cuando la realimentación rompe su precario equilibrio (Tablas II y III).

La evaluación de los pacientes con TCA puede resultar difícil por su actitud negadora y escasamente colaboradora. Por estas razones la entrevista clínica debe denotar un estilo empático, evitando actitudes o comentarios críticos o culpabilizadores por parte de ningún miembro del personal que atiende a estos pacientes. Las pacientes purgobulímicas pueden presentar una actitud de descontrol conductual y extrema ansiedad, que hace necesario una actitud serena y contenedora del personal que las atiende.

La evaluación del estado mental se realizará explorando los síntomas específicos del trastorno (criterios diagnósticos) y los síntomas inespecíficos: depresión, ansiedad, obsesividad, ideación de muerte, impulsividad. Los pacientes con TCA presentan alta prevalencia de comorbilidad psiquiátrica, princi-

TABLA II. Complicaciones en la anorexia nerviosa.

<p>1. Metabólicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la tasa metabólica basal - Distermia - Hipercolesterolemia - Hipercarotinemia <p>2. Cardiovasculares</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bradicardia - Hipotensión - Disminución del tamaño cardíaco - Alteraciones del ECG <p>3. Gastrointestinales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gastroparesia - Estreñimiento - Distensión abdominal <p>4. Renales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones hidroelectrolíticas - Uremia prerrenal - Fallo renal crónico 	<p>5. Endocrinológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipogonadismo hipogonadotrófico - Aumento de cortisol y GH - Disminución de T3 <p>6. Óseas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Osteopenia - Retraso en maduración ósea <p>7. Dermatológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Piel seca - Lanugo <p>8. Hematológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pancitopenia - Hipoplasia de la médula ósea <p>9. Cognitivas y del comportamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> - Depresión - Dificultad de concentración - Obsesión por la comida
--	--

TABLA III. Complicaciones en la bulimia nerviosa.

<p>1. Metabólicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alcalosis metabólica hipoclorémica <p>2. Cardiovasculares</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prolapso mitral - Alteraciones en el ECG <p>3. Renales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones hidroelectrolíticas - Fracaso renal agudo - Nefropatía hipopotasémica 	<p>4. Dermatológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Callosidades en nudillos (Signo de Russell) <p>5. Del tracto digestivo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erosión del esmalte dental - Gingivitis - Hipertrofia de glándulas salivares - Esofagitis - Regurgitaciones - Rotura esofágica - Dilatación/ perforación gástrica - Pancreatitis aguda - Estreñimiento
---	--

palmente trastornos depresivos y de ansiedad; en las formas purgo-bulímicas son además frecuentes las conductas impulsivas y los intentos autolíticos. La conflictiva familiar que puede producirse en algu-

nas etapas del curso clínico puede llevar al paciente al ingreso urgente.

La **evaluación médica** incluirá un diagnóstico diferencial con otras patologías que puedan también

producir un deterioro del estado nutricional, así como estudiar las posibles secuelas de los TCA en los pacientes. Esta valoración permitirá además enfocar el tratamiento y decidir si el paciente precisa o no ser hospitalizado.

Dentro de la **exploración complementaria** en una evaluación inicial debe realizarse: hemograma con VSG, gasometría venosa y electrolitos incluyendo calcio, fósforo y magnesio, test de función renal incluyendo urea/BUN, creatinina y ácido úrico, test de función hepática, hormonas tiroideas, análisis elemental de orina, electrocardiograma y radiografía de tórax. Pruebas que se aconsejan considerar en evaluaciones posteriores: hierro sérico, Ferritina, zinc, cobre y niveles de vitaminas, hormonas: estradiol, LH, FSH, testosterona y prolactina, amilasa sérica, estudios del tracto gastrointestinal y endoscopia, densitometría ósea, TAC craneal o RMN, ecocardiograma. Las anomalías en los exámenes complementarios de los pacientes afectados se deben a la desnutrición, a los hábitos de control de peso empleados por el paciente o a sus complicaciones. Como los resultados de los estudios complementarios sobre todo de inicio son normales en muchos pacientes, es importante subrayar que los estudios se utilizan como información basal y no para confirmar diagnóstico. La analítica inicial esta dirigida a establecer parámetros de urgencia sobre todo: anomalías de líquidos y electrolitos, estados de deshidratación y anomalías en el electrocardiograma. Posteriormente la individualizada está encauzada al diagnóstico diferencial y valorar evoluciones. Malnutrición severa (IMC $<13 \text{ kg/m}^2$), deshidratación, anormalidades de electrolitos, arritmias cardíacas y bajos niveles en glucosa y albumina, indican un incremento en el riesgo de mortalidad,

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA A LA SITUACIÓN NUTRICIONAL

Todos los pacientes con TCA deben ser sometidos a un screening nutricional ya que son pacientes en riesgo nutricional. El screening nutricional trata de seleccionar aquellos pacientes en riesgo nutricional para que se les realice una valoración nutricional más completa. La "alteración patológica del patrón alimentario", en vía de la restricción o conducta compensatoria inapropiada, se va a asociar al ayuno en dife-

rentes grados, lo que va a modificar la composición corporal e induce a consumir las propias reservas de grasa y músculo para mantener la glucemia. El 60% de la energía requerida por el cerebro se va a cubrir con los cuerpos cetónicos; con producción hepática de cuerpos cetónicos a partir de ácidos grasos y liberación de aminoácidos musculares para la neoglucogénesis, con ahorro de energía y bajo metabolismo basal.

Dentro de la **historia clínica** que realicemos al paciente debemos evaluar el grado de restricción calórica y el tipo de alimentación que ingiere, así como la duración de las posibles desviaciones de la normalidad. La determinación de la ingesta calórica en bulímicas es más difícil. Dichas pacientes pueden monitorizar su ingesta en la fase restrictiva, pero tienen dificultades para reconocer la cantidad de comida consumida durante el periodo de ingesta compulsiva. En el seguimiento de la ingesta calórica es importante determinar el concepto de requerimientos calóricos para pérdida y mantenimiento de peso en adolescentes. La ingesta dietética debe incluir la valoración de líquidos, a veces con ingestas excesivas para intentar calmar la sensación de hambre, ansiedad o por motivos destructivos.

El **examen físico** de los pacientes va a depender del grado de malnutrición en el momento de su observación, pueden ir desde una pérdida de peso del 15% del peso ideal hasta grados extremos de emaciación, caracterizándose por un profundo estado de deficiencia, en ocasiones sin manifestar los signos de malnutrición crónica, por lo que estas características que deben ser evaluadas en todo TCA (Tabla IV).

En la **valoración antropométrica** los pacientes deben ser seguidos y monitorizados. La AN es un modelo de malnutrición de predominio energético, de instauración lenta y progresiva por lo que el organismo realiza un proceso de adaptación.

La medición del peso y la talla nos permitirán calcular el índice de masa corporal [IMC: $\text{peso (kg) / talla}^2 \text{ (m}^2\text{)}$], el porcentaje del peso ideal y el porcentaje de pérdida de peso. Se considera indicativo de malnutrición un pérdida de peso superior al 10% en 6 meses o al 5% en un mes. Se considera un IMC normal entre $18,5\text{-}25 \text{ kg/m}^2$, y en niños $\geq P15$ y $< P85$.

La medida de los pliegues cutáneos (tricipital, subcapular, bicipital, suprailíaco) y circunferencias (circun-

TABLA IV. Exploración física en TCA: síntomas y signos

- Aspecto triste y demacrado.
- Resaltes óseos marcados.
- Atrofia muscular
- Piel agrietada, seca, pigmentada.
- Extremidades frías y cianóticas.
- Palmas y plantas amarillentas.
- Lanugo, vello axilar y púbico conservado.
- Caída de pelo.
- Atrofia mamaria
- Hipertrofia parótida
- Alteraciones dentarias
- Edemas
- Corazón. bradicardia, arritmias, hipotensión
- Abdomen: palpitaciones, masas fecales

ferencia media del brazo y circunferencia media muscular del brazo) permiten aproximarnos al estado de los compartimentos corporales graso y proteico muscular respectivamente, muy afectados en estos pacientes

El compartimento proteico visceral no se afecta hasta estadios muy avanzados de la enfermedad. Se pueden valorar proteínas de vida media más corta, como la transferrina (8-10 días), prealbúmina (2-3 días) proteína ligadora del retinol (10 horas). Los niveles de IGF-1 se encuentran descendidos y aumentan precozmente tras la realimentación

La calorimetría indirecta (CI) resulta muy útil para establecer el gasto energético en reposo en estos pacientes (GER) de cara a realizar un tratamiento nutricional adecuado. Como consecuencia de la adaptación al ayuno se ha señalado que estos pacientes presentan un estado hipometabólico. Es bien conocido en la literatura y nosotros lo hemos podido comprobar en nuestros pacientes con AN que las fórmulas habituales que miden el gasto energético basal (Harris-Benedict, FAO, Schofield, etc.) sobreestiman el gasto energético en estos pacientes con el riesgo de inducir un síndrome de realimentación si se les administra excesivas calorías. Por otro lado diferentes autores han señalado que aunque los requerimientos son bajos al ingreso, aumentan mucho durante la hospi-

talización debido a un incremento del gasto en reposo y posprandial, por ello la CI es una herramienta muy útil en la evaluación de los pacientes.

La evaluación nutricional nos permite establecer estadios de la enfermedad en función de la severidad de la afectación de los pacientes. El peso necesario para alcanzar los diferentes índices de masa corporal sirve para definir objetivos terapéuticos basándose en ganancias específicas de peso. El índice de masa corporal (IMC), el % del peso ideal y, el grado de cooperación del paciente, son los datos que mejor se correlacionan con los diversos estadios de la enfermedad, estableciéndose en la guía APA 2006, de acuerdo a estos parámetros, diferentes niveles de tratamiento (Fig. 2).

TRATAMIENTO DE LOS TCA

El tratamiento de los TCA requiere de un equipo multidisciplinar en el que participan médicos familiarizados con estos trastornos, especialistas en nutrición, psiquiatras y psicólogos. Este tratamiento incluye la psicoterapia, los psicofármacos, el tratamiento nutricional y de las complicaciones de la enfermedad.

La creación de **unidades específicas para el tratamiento** de los trastornos de la conducta alimentaria ha supuesto un considerable avance terapéutico, mejorando el pronóstico de estos pacientes. La agilidad funcional y la aplicación de una terapia multidisciplinar representan una herramienta fundamental que incrementa las posibilidades de recuperación. La coordinación o dirección de las unidades de TCA corre habitualmente a cargo de un psiquiatra, que establece las líneas generales del tratamiento y coordina al resto del equipo. Todos los miembros del equipo deben tener experiencia en el tratamiento de los TCA, sus funciones deben estar claramente delimitadas para evitar interferencias que sólo pueden repercutir negativamente en el tratamiento del paciente.

Existen diferentes protocolos de tratamiento pero son escasos los trabajos en los que se valoran los resultados evolutivos finales. La naturaleza de los trastornos alimentarios y la gran diversidad de tratamientos ya establecidos en la práctica hacen difícil en ocasiones satisfacer la demanda de datos basados en la evidencia, que es básico en las decisiones del tratamiento clínico. Entre las diferentes guías clínicas, comentaremos las diferentes recomendaciones. Todas ellas

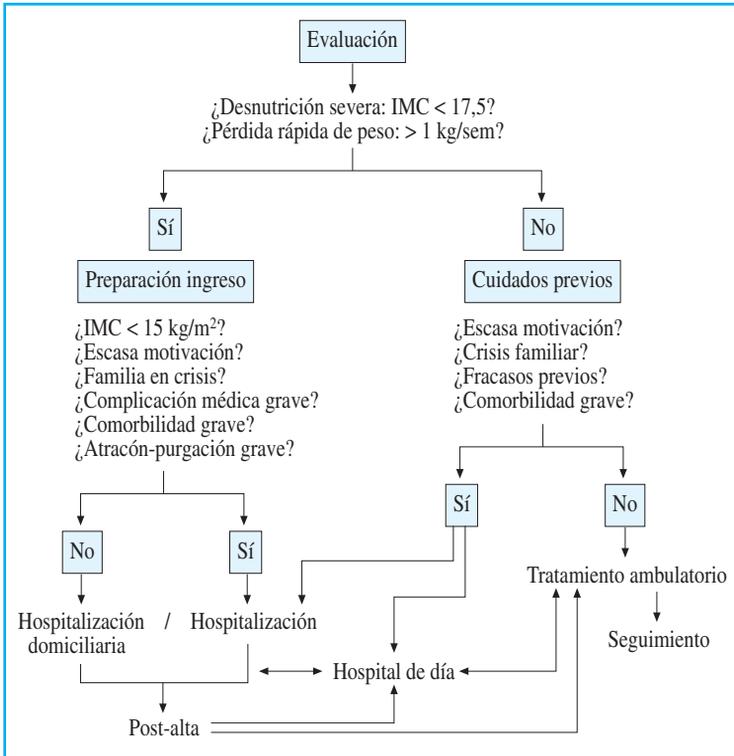


FIGURA 2. Tratamiento de los TCA.

convergen en la necesidad de un tratamiento que tenga en cuenta las cuestiones biológicas, psicológicas y sociales relacionadas con el desarrollo y la persistencia de un trastorno alimentario.

La finalidad de los programas de tratamiento en los TCA, es la de ofrecer a estos pacientes un plan terapéutico global donde integremos y coordinemos las actuaciones de diferentes especialidades; siendo los objetivos:

1. Restaurar el peso corporal.
2. Tratar las complicaciones físicas.
3. Mejorar la motivación del paciente para que normalice sus hábitos dietéticos y colabore en el tratamiento.
4. Educar al paciente sobre nutrición saludable y patrones de alimentación adecuados.
5. Abordaje de conflictos psicosociales con arreglo a la técnica psicoterapéutica empleada,

6. Corregir pensamientos, actitudes y sentimientos erróneos sobre su trastorno.
7. Tratar las complicaciones psiquiátricas asociadas (autoestima, depresión, etc.).
8. Favorecer la colaboración de la familia.
9. Prevenir recaídas.

Una vez establecido el diagnóstico de TCA los pacientes deben seguir un tratamiento que se prolonga varios años, y puede estar organizado en diferentes modalidades asistenciales con diferentes niveles de intensidad: 1) Ambulatorio; 2) Hospital de día; 3) Hospitalización; 4) Programas de postalta; 5) Tratamiento residencial; 6) Programa de prevención de recaídas; 7) Programas específicos para pacientes resistentes a tratamiento.

La primera pregunta que deberemos realizarnos es si el paciente puede ser tratado ambulatoriamente o necesita hospitalización (Fig. 2). El tratamiento hos-

pitalario implica que el tratamiento en la consulta externa o en el hospital de día ha fracasado o que el estado nutricional y/o la situación orgánica es de gravedad suficiente para no permitir otras alternativas terapéuticas. Las razones que obligan a la hospitalización pueden ser médicas o psiquiátricas. Los criterios de ingreso son variables en la guía APA 2006 recomienda la admisión con pérdida de peso persistente (25-30% del peso inicial o $IMC < 17,5 \text{ kg/m}^2$) en menos de tres meses o porcentaje mayor en forma progresiva (pérdida de 1 kg/semana). Los parámetros físicos más importantes que deben considerarse son el peso y el estado cardíaco y metabólico (Tabla V).

El protocolo de hospitalización en nuestra unidad consta de tres fases o etapas y una duración aproximada de 5 a 6 semanas. Etapa I: ruptura de la escalada anoréxica, estabilización médica e inicio de la recuperación nutricional; Etapa II: recuperación nutricional, ampliación de actividades y programa de ejercicio; Etapa III: recuperación y mantenimiento nutricional, así como transición a casa y al colegio.

TRATAMIENTO DIETOTERÁPICO

La rehabilitación nutricional es un objetivo primordial en todo paciente malnutrido y debe ser una meta temprana del tratamiento, en virtud de una serie de premisas: 1) Hasta que no se haya corregido la desnutrición grave, la psicoterapia tendrá una eficacia limitada. 2) Se sabe que la restauración ponderal se asocia con una disminución de los síntomas claves de la anorexia y con la mejora de las funciones cognitivas y físicas. 3) Existen a veces problemas digestivos en estos pacientes en general por motilidad alterada y vaciamiento gástrico retrasado, pero también psiquiátricos, que pueden dificultar la ingesta oral y condicionan el uso en ocasiones de nutrición artificial. Podemos distinguir dos fases: una fase educativa, donde se proporcionan los fundamentos sobre los que el paciente deberá modificar las conductas relacionadas con el peso y el comer; y otra fase experimental o psiconutricional, intentando modificar la conducta alimentaria.

Como consecuencia de la adaptación al ayuno se ha señalado que los pacientes presentan un estado hipo metabólico, que se puede comprobar por el gasto energético en reposo (GER) medido por calorime-

TABLA V. Criterios de ingreso.

En anorexia nerviosa

1. Pérdida de peso persistente (25-30% peso inicial o $IMC < 17,5 \text{ kg/m}^2$ sin criterios de hospitalización en casa) en menos de tres meses o porcentaje mayor en forma progresiva. Pérdida de 1 kg/semana.
2. Índice de Masa Corporal $< 14 \text{ kg/m}^2$.
3. Alteraciones biológicas:
 - Trastornos hidroelectrolíticos (Ej: $K < 3 \text{ mEq/l}$)
 - Arritmias cardíacas: bradicardia (F.C. < 45)
 - Inestabilidad fisiológica: hipotermia, hipotensión
 - Cambios ortostáticos en pulso ($> 20 \text{ L/min}$) o TA ($> 10 \text{ mmHg}$)
4. Rechazo manifiesto a alimentarse.
5. Fallo de tratamiento ambulatorio/hospitalización en casa.
6. Conflictividad familiar manifiesta ante un cuadro en evolución.
7. Intervenciones en crisis y descompensaciones.
8. Trastorno psiquiátrico que requiere ingreso (depresión mayor con riesgo de suicidio y psicosis agudas).

En bulimia nerviosa

1. Atracones y vómitos incontrolables en tratamiento ambulatorio.
2. Complicaciones médicas de malnutrición: hipopotasemia, hiponatremia, deshidratación, alteraciones digestivas o cardíacas.
3. Conflictividad familiar manifiesta.
4. Trastornos psiquiátricos que requieren ingreso (depresión mayor con riesgo suicida, impulsividad y psicosis aguda)

tría indirecta, siendo inferior al estimado por las fórmulas teóricas habitualmente utilizadas. Estos programas se harán de acuerdo al paciente de forma escalonada pactando las ganancias de peso en el tiempo y el peso al alta. Generalmente se establece como objetivo una ganancia de peso de 1-1,5 kg/semana en unidades de hospitalización y 250-500 g/semana en programas ambulatorios, según las recomendaciones en guía APA 2006. El tratamiento nutricional debería aportar de forma inicial 30-40 kcal/kg/día (1.000 a 1.500

Kcal/día) e irse incrementando durante la hospitalización. En ocasiones durante la etapa de ganancia de peso son necesarios aporte de 70-100 kcal/kg/día. Durante la fase de mantenimiento y para mantener un crecimiento y desarrollo adecuado en niños y adolescentes serán necesarios hasta 40-60 kcal/kg/día. Los pacientes que tengan requerimientos calóricos superiores suelen presentar conductas inadecuadas, el seguimiento con encuestas dietéticas y calorimetría indirecta nos ayudara a solventarlas de forma adecuada. Hay que recordar que cuanto mayor sea el peso logrado por el paciente al alta, menor será la probabilidad de recaída, por ello los ingresos suelen ser prolongados.

El control médico de los pacientes durante la realimentación es esencial, el control debe incluir la medición de constantes vitales, así como equilibrio alimentario e hídrico, fósforo, magnesio, niveles de electrolitos y función renal deben ser monitorizados. De esta forma la ganancia ponderal será progresiva y evitaremos la aparición de un síndrome de realimentación. Se han reportado síndrome de realimentación en cerca del 6% de los pacientes hospitalizados, con pérdidas del 70% del peso corporal ideal y que reciben, nutrición parenteral, nutrición enteral y realimentación enérgica por vía oral. El síndrome de realimentación se caracteriza por alteraciones hidroelectrolíticas severas e incluso puede conducir a la muerte súbita en pacientes con malnutrición severa. La primera etapa del ingreso la rehidratación deberá ser cuidadosa cubriendo las necesidades basales; dado que los pacientes con AN suelen presentar una disminución de los niveles corporales totales de K, P, Mg y biotina, a pesar de niveles plasmáticos normales, durante la realimentación pueden producirse cuadros severos de hipopotasemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia que pueden facilitar la aparición de arritmias, crisis convulsiva, coma y producir la muerte que deben ser monitorizados de forma periódica sobre todo en la primeras dos semanas de la realimentación,

En la mayoría de los pacientes el soporte nutricional artificial se realizará con dieta oral a la que añadiremos suplementos de nutrición enteral por boca a medida que la paciente lo requiera. Suelen utilizarse dietas poliméricas, generalmente con densidad calórica de 1,5 kcal/ml. No se ha demostrado que un tipo de soporte nutricional sea superior a otros.

La nutrición artificial estará indicada en aquellas pacientes con malnutrición severa que presenten una negativa a ingerir alimentos por boca. En la guía ASPEN del 2002 con un nivel de evidencia de clase B, se indica su empleo (con malnutrición grave definida por un peso < 70% del ideal para la talla) en el paciente que no pueda o no quiera ingerir una nutrición adecuada. La nutrición enteral es la forma de nutrición artificial preferida en este tipo de pacientes, consiste en la administración de nutrientes directamente en el tracto digestivo (directamente por boca o a través de una sonda). La nutrición enteral debe ofrecerse como mejoría de su estado nutricional y que se suspenderá cuando la ingesta oral sea suficiente. Suelen utilizarse dietas poliméricas sin lactosa y con fibra, ya que servirá para mejorar el estreñimiento. Se iniciará a un ritmo lento para optimizar su tolerancia. La administración por bomba de infusión permite un mejor control y dificulta la manipulación de la enferma. En ocasiones se utiliza en TCA como nutrición primaria o suplementaria, en donde con evidencia limitada se observa que se acorta el tiempo de ganancia ponderal y se obtienen buenos resultados.

La nutrición parenteral consiste en la administración de nutrientes por vía venosa, generalmente a través de catéteres insertados en venas centrales de alto flujo. Este tipo de soporte nutricional se utilizará únicamente en aquellos pacientes con malnutrición grave en los que está contraindicada la vía digestiva (hemorragia digestiva, obstrucción intestinal, íleo paralítico, etc.). Debe considerarse la alimentación parenteral durante breves períodos de tiempo, sin embargo la infección siempre es un riesgo en pacientes con un sistema inmunitario afectado. Habrá que prevenir el síndrome de realimentación con fórmulas de poco volumen, con calorías ajustadas a su peso actual, aporte de proteínas de 1,5 g/kg/día, vigilando niveles plasmáticos de electrolitos.

Consideramos criterios de alta hospitalaria: un IMC >18,5 kg/m² y mantenimiento del mismo como mínimo una semana en etapa de transición, con generalización de la conducta alimentaria en el domicilio, así como mejoría psicopatológica e incorporación progresiva a la escolarización. La restauración del peso durante la hospitalización es esencial en el tratamiento, seguimientos de larga duración donde nos indican

peores resultados en relación a una inadecuada ganancia de peso durante el primer ingreso. Cuanto más próximo a su peso saludable se encuentra en el momento del alta hospitalaria tanto menor es el riesgo de recaída.

La mayor parte de pacientes con **bulimia nerviosa** no complicada no requieren **tratamiento nutricional** hospitalario. A diferencia de la AN son hospitalizados con menos frecuencia, y cuando esto ocurre, se trata de una admisión para corregir deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico, conductas suicidas, y, alteraciones psiquiátricas que justifican hospitalización. En algunas investigaciones, se señala para pacientes con BN la combinación de intervenciones psicoterapéuticas y farmacológicas desde el inicio del tratamiento. Se describe la BN como un estado de caos alimentario, caracterizado por periodos de consumo de alimentos no controlados y mal estructurados, que a menudo van sucedidos de un periodo de restricción en el consumo de alimento. La participación del nutriólogo radica en ayudar a desarrollar un plan para el consumo controlado de alimentos y a la vez valorar la necesidad y tolerancia del paciente a la estructuración alimentaria. Las técnicas conductuales, tales como comidas planificadas y auto registros, también contribuyen al control inicial de los síntomas y a la interrupción de atracones y purgas. Hay evidencias de que los programas terapéuticos que incluyen asesoramiento y organización dietética como parte del programa son más eficaces que aquellos que no los incluye.

El Hospital Universitario de Toronto, fue uno de los pioneros en describir y aplicar un programa de **hospital de día** en pacientes con TCA. Se están utilizando cada vez más con la intención de reducir la duración de la hospitalización en algunos pacientes y para casos más leves se acude a estos programas como sustitutivos de la hospitalización. Pacientes con alta motivación y familias que cooperan pueden beneficiarse del hospital de día. Tales programas pueden no ser apropiados para pacientes con pesos iniciales más bajos (por ejemplo los que tienen un peso igual o inferior al 75% del peso medio según la altura). Siempre que el estado nutricional y psíquico del paciente lo permita, se preferirá el tratamiento ambulatorio en la consulta externa, intentando mantener al paciente

TABLA VI. Planteamiento nutricional ambulatorio TCA.

1. Estimación requerimientos energéticos

- Valoración nutricional clínica y analítica
- Encuesta dietética

2. Información paciente

- De su situación clínica
- De las consecuencias de malnutrición
- De las características de una alimentación equilibrada
- Pacto de ganancia ponderal semanal

3. Elaboración del plan de alimentación

- Horario reglado de comidas
- Grupos de alimentos a incluir
- Frecuencia recomendada de consumo diario/semanal
- Valorar conveniencia de raciones/gramaje
- Reparto fraccionado a lo largo del día
- Control de atracones y conductas compensatorias

4. Seguimiento

- Evolución ponderal
- Evolución hábitos dietéticos
- Introducción progresiva de alimentos "temidos"
- Replanteamientos periódicos conjuntos del equipo terapéutico y los pacientes

dentro de un entorno de normalidad que facilite su mantenimiento en una vida social, escolar o profesional y familiar normal (Tabla VI).

En última instancia el objetivo del tratamiento es la reeducación del paciente y la instauración o recuperación de una dieta variada y suficiente. Establecer un patrón de alimentación con comidas bien equilibradas no cura el trastorno alimentario, pero no se alcanzará una cura hasta que se establezca un patrón con estas características. La utilización de dietas programadas, así como los cálculos calóricos o los menús diarios cerrados deben utilizarse el mínimo tiempo posible. En primer lugar se ha de estructurar la alimentación, organizando las ingestas principales y sus

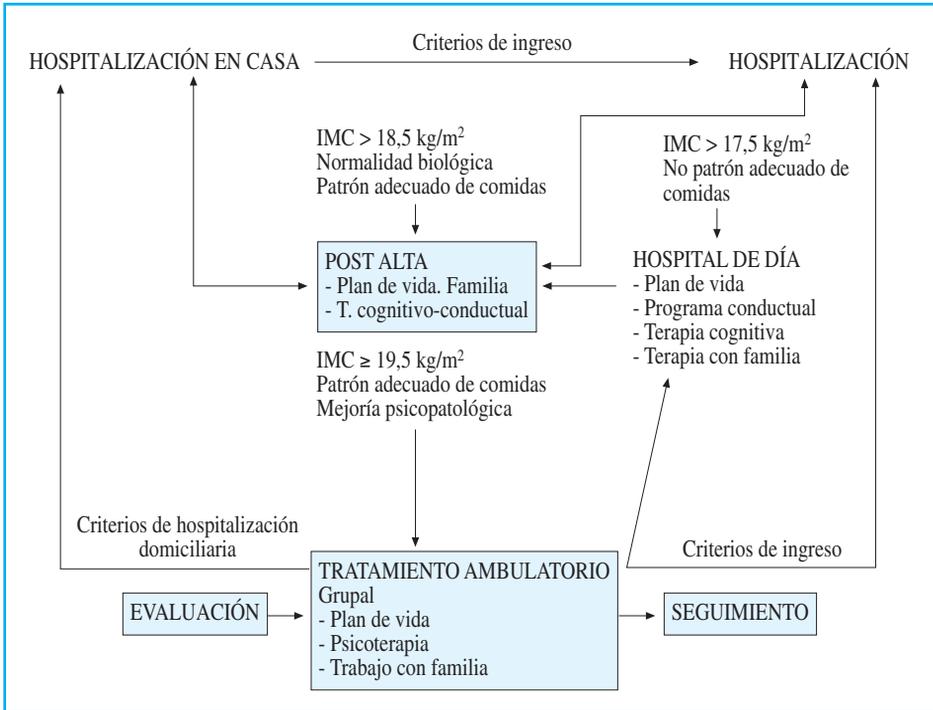


FIGURA 3. Tratamiento de los TCA: seguimiento.

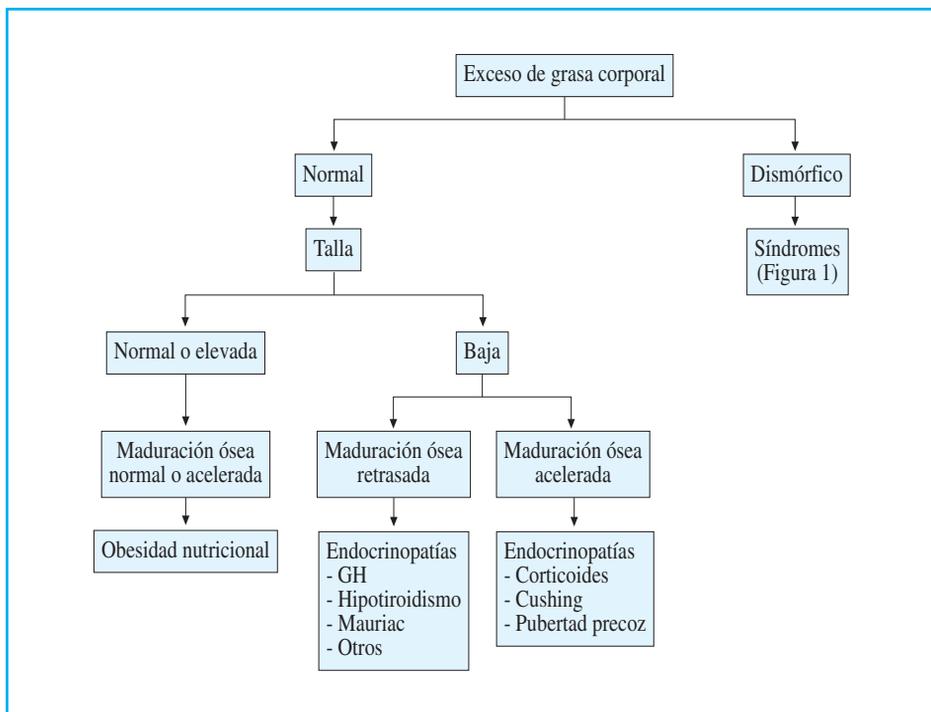
horarios, y luego se trabajará sobre la variedad y la elección de alimentos y, finalmente sobre su cantidad. Desde nuestro punto de vista, los mejores resultados se obtienen cuando se trabaja modificando normas de conducta alimentaria en el contexto de la alimentación de la familia (Fig. 3).

TRATAMIENTO PSICOTERÁPICO Y CON PSICOFÁRMACOS

El protocolo de hospitalización se sigue de un programa de postalta, cuyo objetivo principal es evitar reingresos, con una técnica basada en: 1) Plan de vida en donde se incluyen las indicaciones nutricionales, 2) Técnicas conductuales, 3) Técnicas cognitivo-conductuales, 4) Técnicas familiares (Tabla VI). El equipo tratante, el enfermo y la familia deben ser realistas respecto al tratamiento, que a menudo es un proceso a largo plazo. Aunque los resultados pueden ser favorables, el curso de tratamiento raras veces

es sin incidencias y el clínico debe estar preparado para vigilar con cuidado el progreso.

En pacientes con AN la psicoterapia puede ser útil una vez corregida la malnutrición. En un metaanálisis la psicoterapia conductual produjo mayor ganancia de peso y acortó la estancia hospitalaria respecto al tratamiento exclusivo con psicofármacos. El tratamiento cognitivo es superior a los consejos dietéticos, en términos de evitar recaídas desde la restauración del peso en el hospital. Hay evidencia limitada para pacientes < 19 años con duración de enfermedad < a 3 años, en donde la terapia familiar fue superior en términos de ganancia de peso a la psicoterapia individual. Los fármacos psicótropos no deberían utilizarse como el único tratamiento primario en estos pacientes ya que ningún fármaco se ha demostrado eficaz en la recuperación de su peso. Las indicaciones en base a los datos actuales serían: 1) Prevenir recaídas en pacientes que han recuperado peso,


FIGURA 4.

2) Tratar comorbilidades asociadas como depresión o trastornos obsesivocompulsivos una vez que el paciente haya comenzado a recuperar peso. Indicaciones contempladas en la guía American Psychiatric Association (APA) 2000 y 2006.

A diferencia de lo que ocurre en la AN, los pacientes con BN se benefician del tratamiento con psicofármacos en la fase aguda.

No está claro el tiempo que se deben administrar, pero en algunos estudios puede desprenderse que los tratamientos más prolongados consiguen una menor tasa de recaídas. El tratamiento más eficaz es la terapia cognitivo-conductual (PCC) que consigue un porcentaje de remisiones del 50%. La psicoterapia interpersonal también ha demostrado ser eficaz en algunos estudios.

La evolución de estas enfermedades es tórpida con gran tendencia a la cronificación. En la revisión de Steinhausen se concluye que el pronóstico de la

AN es grave a pesar de los esfuerzos en mejorar el tratamiento. El pronóstico para la anorexia de inicio en la adolescencia en el metaanálisis es mejor que el inicio en la edad adulta, el 57% de los pacientes se ha recuperado, el 25,95 % mejoraron y el 16,9% ha tenido un curso crónico, la mortalidad media fue de 1,8%. Strober encontró que el tiempo medio de recuperación fue mayor a 4 años, por tanto precisan tratamientos de larga duración. En la AN se relaciona con un peor pronóstico la mayor edad de comienzo, menor índice de masa corporal alcanzado, mayor duración de la enfermedad, síntomas bulímicos, mayor duración del tratamiento hospitalario y las variables de comorbilidad psiquiátrica (depresión, ansiedad, trastornos de personalidad obsesivo-compulsivo) que produciría una resistencia psicológica al aumento de peso y a la mejoría. La BN suele tener una evolución más benigna con curación en el 50% de los casos, mejoría en el 30% y persistencia en el 20%. Entre factores

de buen pronóstico se sitúan edades tempranas, duración corta de enfermedad, siendo la obesidad en la infancia, baja autoestima y alteraciones de personalidad factores de mal pronóstico.

RESUMEN

Los trastornos de la alimentación son una patología frecuente en nuestros días principalmente entre los adolescentes y jóvenes, la AN es la tercera enfermedad crónica en la adolescencia. Programas de prevención deben iniciarse de forma temprana, en la edad escolar, sobre estilos de vida y hábitos dietéticos saludables, así como desarrollando la autoestima y la toma de decisiones. Es importante el diagnóstico y tratamiento precoz de estos pacientes, ya que con frecuencia se cronifican y ocasionan secuelas físicas irreversibles. Las especiales características de los trastornos de la conducta alimentaria hacen indispensable un enfoque altamente especializado de su tratamiento. En este contexto, la figura del médico experto en nutrición se considera importante. Los TCA pueden inducir graves repercusiones nutricionales que, por un lado interfieren en el tratamiento psicológico y, por otro, ponen en peligro la vida del paciente. El control y la resolución de estas complicaciones han de ser resueltas por especialistas en el manejo de estas enfermedades. El asesoramiento nutricional como complemento de otras modalidades terapéuticas puede ser útil para reducir ciertas conductas relacionadas con los trastornos del comportamiento alimentario, minimizar la restricción alimentaria, aumentar la variedad de alimentos ingeridos y estimular pautas de ejercicio físico.

Por último es necesario avanzar en estrategias más adecuadas de prevención e intervención, así como, estudios controlados de pacientes con recuperación completa o parcial, que ayudarán a diferenciar los factores que contribuyen al mantenimiento de la enfermedad para diseñar programas de tratamiento adecuados.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Adolescence. Police Statement Identifying and treating eating disorders. *Pediatrics* 2003; 111: 204-211.
2. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: nutrition intervention in the treatment of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and eating disorders not otherwise specified (EDNOS). *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 810-819.
3. American Psychiatric Association: *Dianosis and estadística Manual of Mental disorders*. 4ª Edition (DSMIV). Washington: American Psychiatric Association; 1994.
4. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with eating disorders American Psychiatric Association Work Group on Eating Disorders. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1-39.
5. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with eating disorders, third edition. *Am J Psychiatry* 2006; 163(Suppl): 1-50
6. ASPEN board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parent Enteral Nutr* 2002; 26(Supl 1): 1-138SA.
7. Alonso Franch M, Redondo del Rio MP. Anorexia y bulimia. En: *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. 2ª Edición SEGHP. Madrid: Ergon; 2008. p. 661-669.
8. Bellido D, Martínez-Olmos M: Síndrome de realimentación. *Endocrinología y Nutrición* 2004; 51: 336-342.
9. Cañedo Villroya E, Madruga Acerete D, Graell-Berna M, Correa Perry M, Pedrón Giner C, Morande Lavín G. Estudio de calorimetría indirecta en adolescentes con anorexia nerviosa. XIII Congreso de la SEGHP 2006. *Pediatría* 2006; 5: 18.
10. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el tratamiento (CIE10). Madrid: Meditro; 1992.
11. Deter HC, Schellberg D, Kopp W, Friederich HC, Herzog W. Predictability of favorable outcome in anorexia nervosa. *European Psychiatry* 2005; 20: 1-17.
12. Fairburg CG, Harrison PJ. Eating disorders. *The Lancet* 2003; 361: 407-416.
13. Fairburg CG. Evidence-based treatment of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2005; 37: S26-S35.
14. Fisher M. Treatment of eating disorders in children, adolescents, and young adults. *Pediatr Rev* 2006; 27: 5-16.
15. Fisher M. The course and outcome of eating disorders in adults and adolescents: a review *M Adolescent Medicine: State of the Art Reviews* 2003; 14: 149-158.
16. Forman SF. Eating disorders: Epidemiology, pathogenesis and clinical features. Up To Date (actualizado el 19/01/2009). Disponible en www.uptodate.com

17. Forman SF. Eating disorders: Treatment and outcome. Up To Date (actualizado el 19/01/2009). Disponible en www.uptodate.com
18. Graell-Berna M, Correa Perry M, García Mayo M, Madruga Acerete D, Morandé Lavín G. Curso de recuperación de peso durante la hospitalización de adolescentes con Anorexia Nerviosa. XIII Congreso de la SEGHN. 2006. *Pediatría* 2006; 5: 19.
19. Golden NH, Katzman DK, Kreipe RE et al. Eating disorders in adolescent: Position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2003; 33: 496.
20. Gowers S, Pilling S, Treasure J, Fairburn CG et al. Core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders. National Institute for clinical Excellence (NICE); 2004. www.nice.org.uk
21. Gowers SG. Management of eating disorders in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2008; 93: 331.
22. Kaye W, Kaplan AS, Zucker ML. Treating eating disorders in a managed care environment. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19: 793-810.
23. Klump KL, Bulik CM, Kaye WH, Treasure J, Tyson E. Academy for Eating Disorders Position Paper: Eating Disorders are Serious Mental Illness. *Int J Eat Disord* 2009; 42: 97-103.
24. Kreipe RE, Yussman SM. The role of the primary care practitioner in the treatment of eating disorders. *Adolescent Medicine: State of the Art Reviews* 2003; 14: 133-147.
25. McKabe RE, McFarlane T, Polivy J, Olmsted MP. Eating disorders, dieting, and the accuracy of self-reported weight. *Int J Eat Disord* 2001; 29: 59-64.
26. Madruga D. Manejo nutricional en los trastornos del comportamiento alimentario. XIII Congreso de la SEGHN. 2006. *Pediatría* 2006; 5: 9-17.
27. Madruga D, Graell-Berna, Deschamps P. Adapting nutritional support in adolescents with restrictive anorexia. 10 th General Meeting of the European Council on eating disorders. 2008. p. 31.
28. Meier U, Gressner A. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clinical Chemistry* 2004; 50: 1511-1525.
29. Russell J, Baur LA, Beumont PJV et al. Altered energy metabolism in anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 51-63.
30. Schebendach J. The use of indirect calorimetry in the clinical management of adolescents with nutritional disorders. *Adolescent Med* 2003; 14: 77-85.
31. Seidenfeld ME, Sosin E, Rickert VI. Nutrition and eating disorders in adolescents. *Mt Sinais J Med* 2004; 71: 155-61.
32. Sylvester CJ, Forman SF. Clinical practice guidelines for treating restrictive eating disorder patients during medical hospitalization. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 390.
33. Steinhausen HC. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1284.
34. Steinhausen HC, GrigoriuSerbanescu M, Boyadjieva S et al. Course and predictors of rehospitalisation in adolescent anorexia nervosa in multisite study. *Int J Eat Disord* 2008; 41: 2936.
35. Strober M, Freeman R, Morrell W. The longterm course of severe anorexia nervosa in adolescents: survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10-15 years in prospective study. *Int J Eat Disord* 1997; 22: 339-60.
36. Wymelbeke V, Brondel L, Marcel Brun J, Rigaud D. Factors associated with the increase in resting energy expenditure during refeeding in malnourished anorexia nervosa patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1469-77.
37. Yager J, Andersen A. Anorexia Nervosa. *N Engl J Med* 2005; 253: 1481-1488.

Nutrición en situaciones especiales: Enfermedad renal crónica y enfermedad oncológica

Agustín de la Mano Hernández¹, Ana Moráis López²

¹Hospital de Henares. Coslada, Madrid. ²Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

I. NUTRICIÓN EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es un proceso fisiopatológico de etiología diversa, cuya consecuencia es la pérdida inexorable del número y funcionamiento de nefronas, desembocando a menudo en insuficiencia renal terminal (IRT). La IRT es un estado en el que ha ocurrido la pérdida irreversible de la función renal endógena, en una magnitud suficiente para que el sujeto dependa de forma permanente de un tratamiento sustitutivo (diálisis o trasplante), con el fin de evitar la uremia. Según el Registro Español Pediátrico de Insuficiencia Renal Terminal (REPIR), 30-40 nuevos niños al año entrarían en programa de diálisis o trasplante en nuestro país.

La etiología de la ERC incluye anomalías estructurales (displasias renales, nefropatía por reflujo), glomerulopatías (como en el síndrome nefrótico corticorresistente), nefropatías hereditarias (cistinosis, nefroptosis, etc), enfermedades vasculares, etc.

Según la reserva funcional del riñón, se distinguen 5 estadios, desde el daño renal con filtrado glomerular (FG) normal (estadio 1) hasta la ERC terminal (estadio 5), en la que el FG es inferior a 15 ml/min/1,73 m² y se precisaría tratamiento sustitutivo.

Malnutrición y ERC

Los pacientes con ERC tienen un riesgo elevado de deterioro nutricional, favorecido por diversas alteraciones fisiopatológicas y comorbilidades:

- Existe una situación de resistencia periférica a la insulina y una sensibilidad aumentada al glucagon que, entre otros efectos, produce un enlentecimiento del vaciado gástrico y, por tanto, una disminución del apetito.

- La propia uremia también contribuye a la anorexia que presentan estos pacientes.
- Cuando existan alteraciones hidroelectrolíticas, la utilización de los nutrientes puede no ser óptima.
- Las infecciones repetidas del tracto urinario también favorecen la malnutrición, tanto por acompañarse frecuentemente de una disminución del apetito, como por el aumento del gasto energético que originan.
- El riñón interviene en el recambio proteico y en la producción neta de glucosa, lo que influye en el estado nutritivo de estos enfermos.
- El tratamiento sustitutivo con diálisis también ocasiona un aumento en las pérdidas energético-proteicas y en los micronutrientes.

Soporte nutricional en la ERC

El objetivo del tratamiento nutricional del niño con ERC es conseguir un aporte energético y proteico que favorezca un crecimiento y desarrollo óptimos sin que aumente la velocidad de deterioro de la función renal. Para lograrlo, el tratamiento debe ir dirigido a las siguientes metas:

1. Mantener un balance nitrogenado positivo, para no condicionar una situación de hiperfiltración renal.
2. Asegurar unos aportes suficientes de energía, macro y micronutrientes, con un control riguroso en el aporte de proteínas, fósforo, sodio y lípidos.
3. Prevenir el ascenso precoz en la concentración sérica de parathormona (PTH), para frenar la evolución a osteodistrofia renal. El aumento de PTH está en parte provocado por la hiperfosforemia secundaria a la propia enfermedad renal.
4. Minimizar los efectos secundarios del tratamiento y las complicaciones de la propia enferme-

dad renal, como la hipertensión, la dislipidemia y la proteinuria, situaciones que necesitan un componente dietético en su tratamiento.

Las recomendaciones dietéticas para los niños con ERC dependerán de la edad, del tipo de tratamiento de diálisis, de la evaluación nutricional y de la evaluación bioquímica. Estas recomendaciones han de ser, por tanto, individualizadas.

Aportes energéticos

El aporte energético debe ser el recomendado para los niños sanos de la misma edad (si la talla del paciente se encuentra fuera de los percentiles normales, podrán considerarse los aportes recomendados para la edad a la que corresponde su talla). La adecuación del aporte energético debe revisarse periódicamente y siempre que se presente un aumento de la urea sérica y/o de los niveles de potasio, que nos orientarán sobre un posible empeoramiento de la función renal y/o una situación de catabolismo.

Aporte proteico

Las necesidades proteicas disminuyen con la edad, estimándose en al menos 2,2 g/kg/día para lactantes (en ocasiones es necesario aportar cantidades mayores para lograr un balance nitrogenado positivo) y descendiendo a 0,8 g/kg/día en adolescentes. Diversos autores han referido que la restricción proteica puede influir negativamente en la velocidad de crecimiento, y que no conlleva un menor deterioro de la función renal en comparación con una ingesta estándar de proteínas, siempre que junto con ésta se asegure un aporte suficiente de kilocalorías no proteicas para conseguir un balance nitrogenado positivo. Para la monitorización de la ingesta proteica puede emplearse el cociente plasmático urea/creatinina, reflejando valores inferiores a 20 aportes insuficientes, y valores superiores a 25 una situación catabólica o una baja relación de kilocalorías no proteicas por gramo de nitrógeno.

Nutrición en la ERC prediálisis

Como se ha indicado, en esta etapa los aportes proteicos han de estar controlados, no restringidos. Deben ser adecuados a la edad del paciente, pero aportando un 7-9% del valor calórico total (VCT), especialmente en el caso del lactante. Esto implica, por lo

tanto, que el aporte de kilocalorías no proteicas (hidratos de carbono y lípidos) deberá ser elevado. En lactantes, debe procurarse el aporte de un 38-42% del VCT en forma lipídica, con una relación ácidos grasos poliinsaturados/saturados de 1,5/1. Los hidratos de carbono han de constituir 50-55% del VCT. En caso de precisar una restricción importante de los aportes de fósforo y potasio se puede recomendar la alimentación con una fórmula de lactante con bajo contenido en estos nutrientes (Kindergen® lab. SHS).

En el niño mayor se recomienda que el aporte de lácteos sea de aproximadamente 400 ml diarios. En lo que se refiere a otros alimentos de procedencia animal, se recomienda preferentemente carne de aves y pescados blancos por su menor contenido en fósforo. Los hidratos de carbono aportados deben ser mayoritariamente complejos, evitando la ingesta excesiva de azúcares refinados. Es conveniente incluir fibra, a través del consumo de cereales, fruta y verdura. En casos necesarios, puede suplementarse el aporte energético con una fórmula diseñada para pacientes adultos con ERC (Suplena® lab. Abbott).

En caso de hipertensión arterial deben controlarse los aportes de sodio. Se asegurarán aportes adecuados de hierro, calcio y vitamina D, así como de ácido fólico, vitamina B12 y B6 para evitar la hiperhomocisteinemia. Será necesario restringir el aporte de potasio cuando la disminución del FG sea importante. Para ello, se hará hincapié en la ingesta de frutas con bajo contenido en potasio, como la manzana, pera, mandarina y frutas en almíbar (sin el almíbar) y la ingesta de verdura con más de una cocción.

En ocasiones, es difícil lograr con la ingesta oral unos aportes óptimos para conseguir los objetivos propuestos en el apartado anterior. En este caso, es necesaria la instauración de soporte nutricional enteral por sonda nasogástrica o gastrostomía. Esto es de especial importancia en el lactante y niño pequeño, en los que la eliminación del ayuno nocturno mediante la nutrición enteral continua contribuye a lograr un balance nitrogenado positivo y mejorar el crecimiento, a la vez que se enlentece la velocidad de progresión del daño renal.

Soporte nutricional en diálisis

En esta situación, la función renal ya está siendo sustituida, por lo que la atención debe centrarse en con-

seguir una óptima nutrición del paciente. Los aportes proteicos han de ser relativamente elevados (15% del VCT) por la pérdida proteica que conlleva la diálisis per se, y que dificulta el logro de un balance nitrogenado positivo, especialmente en el caso de la diálisis peritoneal. Hay fórmulas en el mercado diseñadas para el paciente adulto con un alto contenido energético y proteico y que, por su osmolaridad, podríamos utilizarlas en el paciente pediátrico a partir de los 6-8 años (Nepro®, lab. Abbott). Los hidratos de carbono deben contribuir con el 50-55% del VCT, teniendo en cuenta que la absorción de glucosa durante la diálisis peritoneal contribuye al aporte total de energía.

II. SOPORTE NUTRICIONAL DEL PACIENTE ONCOLÓGICO

Introducción

La incidencia de malnutrición en los pacientes pediátricos con tumores malignos es variable, siendo mayor en los niños con tumores sólidos (20-50%) que en aquéllos con leucemia aguda linfoblástica (< 10%). La malnutrición en el paciente oncológico se asocia a morbimortalidad de origen diverso: riesgo mayor de infección, peor cicatrización, reducción de la fuerza muscular, aumento del tiempo de estancia hospitalaria, etc. Por otro lado, los pacientes malnutridos presentan menor tolerancia al tratamiento quimioterápico. La identificación y tratamiento de la malnutrición en este tipo de pacientes puede, por tanto, facilitar el manejo terapéutico, disminuir la morbilidad asociada y mejorar la situación inmunológica.

Los objetivos del tratamiento nutricional del paciente oncológico consisten en mantener el crecimiento y desarrollo normales durante el tratamiento, identificar y revertir un estado de malnutrición ya establecido y prevenir futuras alteraciones del estado nutritivo, todo ello minimizando los riesgos para el paciente.

Problemas nutricionales en relación con el tumor

En las enfermedades crónicas, incluido el cáncer, existe un desbalance energético al concurrir una disminución de la ingesta con un aumento de las pérdidas energéticas y un incremento de los requerimientos. En los pacientes con cáncer se han demostrado cambios en el metabolismo de proteínas, hidratos de

carbono y grasas. Existe un aumento de la lipólisis con disminución de los depósitos lipídicos. El recambio proteico se encuentra aumentado, siendo el tejido muscular el principal proveedor de aminoácidos. La glucosa utilizada como combustible es obtenida tanto de la dieta como de la gluconeogénesis a partir de aminoácidos, y puede ser transformada en lactato por las células tumorales. El hígado es capaz, mediante el ciclo de Cori, de reciclar este lactato, con un elevado coste energético. Todas estas alteraciones, junto a una pérdida del mecanismo fisiológico compensatorio del ayuno, resultan finalmente en una pérdida de peso, especialmente de masa magra.

El síndrome de caquexia cancerosa, caracterizado por saciedad precoz, pérdida de peso y astenia, es menos frecuente en niños que en adultos, y en su desarrollo están implicados factores humorales, además de las alteraciones metabólicas producidas por el propio tumor. Los factores humorales son básicamente citocinas que actúan mediante diferentes mecanismos, como el estímulo en la producción de neuropéptidos anorexígenos y la inducción de cambios metabólicos. Las más ampliamente estudiadas son el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleuquina 6 (IL-6), el interferón gamma (IFN- γ), el factor inhibidor leucémico (LIF) y el factor neutropénico ciliar (CNTF).

Problemas nutricionales derivados del tratamiento antitumoral

1. *Anorexia*: puede ser consecuencia del propio tumor o del tratamiento radio o quimioterápico, así como del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Además de una disminución general del apetito, puede aparecer aversión a algunas comidas y alteración de la percepción gustativa y olfativa. Los fármacos más comúnmente asociados a este grupo de efectos son el cisplatino, la ciclofosfamida y el etopósido.
2. *Náuseas y vómitos*: el tratamiento quimioterápico es la causa principal de náuseas y vómitos en el paciente oncológico y guarda relación con la dosis, vía de administración y tipo de fármaco. También pueden dar lugar a la aparición de síntomas gastrointestinales la radioterapia en la región abdominal y el TPH.

3. *Mucositis y xerostomía*: es frecuente la aparición de lesiones orales asociadas al tratamiento quimioterápico, pudiendo desarrollarse también con la radioterapia. Debido al dolor de las lesiones orales, es causa de disminución de la ingesta de sólidos y líquidos.
4. *Diarrea, malabsorción y estreñimiento*: diversos factores pueden favorecer la aparición de diarrea en el paciente oncológico, tales como la acción de los fármacos citotóxicos, infecciones y los ciclos prolongados de antibióticos. La radioterapia en la región abdominal puede dar lugar al desarrollo de enteritis rádica y malabsorción, que puede ser grave. Los pacientes que desarrollan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) intestinal tras un TPH pueden presentar, en casos graves, diarrea sanguinolenta profusa. El estreñimiento puede aparecer asociado al uso de opiáceos y algunos quimioterápicos, como la vincristina. En función de los factores que concurren, un mismo paciente puede alternar fases de estreñimiento y diarrea. Por otro lado, cirugías tumorales extensas, que requieran resección de segmentos intestinales, pueden traer como consecuencia una malabsorción de nutrientes.
5. *Disfagia*: además de la odinofagia causada por la mucositis, la radioterapia sobre cabeza, cuello y tórax puede favorecer la aparición de esofagitis y disfagia. Algunos procedimientos quirúrgicos sobre esa área pueden provocar igualmente dificultades para tragar.
6. *Pérdida de nutrientes específicos*: algunos quimioterápicos, a través fundamentalmente de un efecto nefrotóxico, pueden ocasionar pérdidas elevadas de algunos nutrientes. Así, el uso de cisplatino es causa de disminución de potasio, magnesio, calcio y fósforo.

Valoración nutricional del paciente oncológico

Incluye la recogida de datos referentes a enfermedades y tratamientos previos, datos antropométricos, bioquímicos, exploración física, cálculo de los requerimientos e historia dietética. La valoración de forma conjunta de estos datos, junto con el tipo de tumor y la modalidad terapéutica, nos ayudarán a calibrar el riesgo nutricional del paciente. Así, se consi-

dera que el riesgo nutricional es menor en casos de leucemia aguda linfoblástica de riesgo estándar y tumores sólidos en estadios I y II; por el contrario, este riesgo es elevado en las leucemias de alto riesgo, en los tumores sólidos en estadios más avanzados, en los tumores intracraneales, en los pacientes previamente malnutridos (con independencia del tipo de tumor) y en los receptores de TPH.

- *Antropometría*: la recogida sistemática de datos referentes al peso (que puede encontrarse artefactado en el caso de tumores sólidos), la talla, los índices que los relacionan y el perímetro craneal permiten detectar de forma rápida y accesible desviaciones de la normalidad en el momento del diagnóstico y evolutivamente, así como cuantificar la magnitud y velocidad de progresión de estas desviaciones. La medida del perímetro braquial y los pliegues cutáneos puede utilizarse para estimar la masa muscular y reservas del tejido adiposo.
- *Bioquímica*: la utilización de parámetros bioquímicos, como la prealbúmina y albúmina plasmáticas, para estimar el status proteico tiene el inconveniente de que en sus valores pueden influir el estado de hidratación y la función hepática y renal, que pueden verse alterados por la enfermedad de base y su tratamiento. La monitorización analítica tiene especial importancia, sin embargo, al programar el tratamiento nutricional de los pacientes crónicamente malnutridos, ya que presentan riesgo de desarrollar síndrome de realimentación, debiendo controlar de forma estrecha los niveles de glucosa, calcio, fósforo, magnesio, sodio y potasio, así como el balance hídrico.
- *Exploración física*: deben buscarse signos carenciales específicos, así como valorar evolutivamente la calidad de la masa muscular y pániculo adiposo, la presencia de edemas y de lesiones orales u otros factores que dificulten la ingesta.
- *Cálculo de los requerimientos*: puede realizarse estimando el gasto energético basal mediante ecuaciones predictivas y aplicando un factor de actividad física. Hay que tener en cuenta que, en las fases de hospitalización prolongada, la actividad física se encuentra generalmente disminuida, siendo menor su contribución al gasto ener-

gético total. Por otro lado, los tumores de crecimiento rápido pueden producir un aumento del gasto energético basal, por lo que la determinación del gasto energético en reposo mediante calorimetría, si se dispone de esta técnica, puede resultar de gran utilidad. Situaciones puntuales, como la cirugía o la infección, pueden aumentar transitoriamente los requerimientos energéticos.

- *Historia dietética:* además de obtener información sobre la ingesta actual, valorando si ésta se adecúa a los requerimientos del paciente, es importante comprobar la presencia de factores que dificulten una óptima nutrición, como los citados en el apartado anterior, así como la posibilidad de que exista una malabsorción.

Abordaje nutricional: medidas no invasivas

En aquellos pacientes con bajo riesgo nutricional y que conserven la capacidad de alimentación oral, diversas medidas pueden contribuir a evitar su deterioro:

- Ante una disminución del apetito, distribuir el aporte calórico a lo largo del día, en comidas pequeñas y frecuentes. Aunque algunos autores han referido buenos resultados a corto plazo con el uso de ciproheptadina (0,25 mg/Kg/día en dos dosis diarias) y acetato de megestrol (10 mg/Kg/día en una dosis) como estimulantes del apetito, los estudios publicados son escasos. Con la primera se han referido escasos efectos secundarios (somnia, cefalea, insomnio, sequedad de boca); el acetato de megestrol puede ocasionar supresión del eje hipofiso-suprarrenal.
- Ofrecer los alimentos preferidos por el niño durante los periodos que éste pase fuera del hospital, entre los ciclos de quimioterapia, para prevenir el desarrollo de aversiones. Durante la hospitalización es habitual que la ingesta disminuya, con independencia de los alimentos ofertados.
- Completar el aporte calórico con fórmulas completas, módulos o suplementos cuando sean bien tolerados y aceptados por el paciente.
- Cuando el niño presente náuseas o vómitos, además de aplicar tratamiento farmacológico antiemético, deben evitarse las comidas y bebidas calientes y con olores fuertes, realizando la inges-

ta despacio. Los líquidos pueden ofrecerse en vasos dotados de tapa y una pajita. Es recomendable ofrecer líquidos claros entre comidas.

- Si aparecen lesiones en la mucosa oral, deben ofrecerse alimentos blandos con texturas suaves, o en forma triturada o líquida. Pueden añadirse salsas y aliños suaves para facilitar la deglución y suavizar la textura. Conviene evitar en estos casos las comidas altamente sazonadas.
- Cuando esté alterada la percepción gustativa, sí pueden usarse aderezos más acentuados y alimentos salados o con sabor fuerte, en lugar de aquellos excesivamente dulces.
- En casos de diarrea o estreñimiento, aumentar progresivamente la ingesta de líquidos y fibra.

Nutrición enteral

La nutrición enteral por sonda nasogástrica o gastrostomía ha demostrado su utilidad en el tratamiento y prevención de la malnutrición en los niños con cáncer, cuando la ingesta oral no logre cubrir los requerimientos. La posibilidad de nutrición enteral debe ser considerada siempre antes de la instauración de nutrición parenteral aunque, en numerosos pacientes, la presencia de trombopenia o mucositis ya establecida en el momento de la valoración dificulta la colocación de las sondas. Las ventajas que presenta la nutrición enteral con respecto a la nutrición parenteral incluyen menor riesgo de infección, menor posibilidad de alteración de la función hepática, mantenimiento de la funcionalidad de la mucosa gastrointestinal y menor coste. Para la mayor parte de los pacientes, la primera opción a utilizar será una fórmula estándar adecuada a su edad. En aquellos que presenten alteración de la funcionalidad del tracto gastrointestinal, las fórmulas semielementales constituyen una buena opción. Aún no se dispone de ensayos clínicos que documenten la eficacia en población infantil de las fórmulas específicas para pacientes oncológicos que se encuentran disponibles para pacientes adultos. Estas fórmulas tienen un elevado contenido en proteínas y ácidos grasos omega-3.

Nutrición parenteral

La eficacia de la alimentación parenteral como soporte nutricional en el paciente oncológico pediá-

trico ha sido bien establecida en el caso de receptores de TPH. En los pacientes en tratamiento quimioterápico convencional que presenten complicaciones digestivas, la nutrición parenteral puede ayudar en el tratamiento de un estado nutricional deteriorado, aunque la posibilidad de complicaciones metabólicas, hepáticas e infecciosas debe tenerse especialmente presente, ya que se trata de pacientes con frecuencia inmunodeprimidos y tratados con múltiples fármacos citotóxicos. Debe considerarse su aplicación en los casos en los que los requerimientos no pueden ser cubiertos con el soporte nutricional oral/enteral, por mala funcionalidad del tracto gastrointestinal o pérdida de su integridad. Sus indicaciones incluyen la mucositis intensa, el íleo paralítico prolongado, la malabsorción grave y la EICH de asiento intestinal.

En cuanto a su administración, es preferible contar con un acceso venoso central de múltiples luces, para evitar interrupciones repetidas en la infusión de la fórmula, ya que estos pacientes precisan múltiples dosis de fármacos, algunos en infusión prolongada, y suelen necesitar transfusiones de hemoderivados.

Nutrición en el trasplante de progenitores hematopoyéticos

Las altas dosis de quimioterápicos necesarias en la preparación del TPH pueden alterar el tracto gastrointestinal, causando mucositis y enteritis, lo que hace que necesiten habitualmente soporte nutricional por vía parenteral. Por otro lado, inducen un estado de catabolismo muscular importante, con la consecuente alteración de la composición corporal. Este deterioro en la masa magra hace que sea difícil calcular los requerimientos energético-proteicos de estos pacientes, que en general disminuyen en el momento del trasplante, para recuperarse semanas después, tras el prendimiento. Los aportes por vía parenteral deben valorarse de forma individualizada, siendo recomendable la realización de calorimetría indirecta cuando sea posible. Para controlar el adecuado ajuste de la nutrición parenteral a los requerimientos del enfermo y a su capacidad de utilización óptima de los nutrientes, debemos vigilar de forma estrecha los niveles

de glucosa, iones, triglicéridos y estado del equilibrio ácido-base, así como la evolución del balance nitrogenado, en aquellos casos en que sea posible la recogida de orina de 24 horas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Couluris M, Mayer JLR, Freyer DR, Sandler E, Xu P, Krischer JP. The effect of cyproheptadine hydrochloride (Periactin) and megestrol acetate (Megace) on weight in children with cancer/treatment related cachexia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 791-7.
2. Garófolo A, Lopez FA, Petrilli AS. High prevalence of malnutrition among patients with solid nonhematological tumors as found by using skinfold and circumference measurements. *Sao Paulo Med J* 2005; 123: 277-81.
3. Kuvibidila S, Yu L, Gardner R, Velez M, Ode D, Warrior RP. Association between increased levels of TNF- α , decreased levels of prealbumin and retinolbinding protein and disease outcome. *J Natl Med Assoc* 2000; 92: 485-91.
4. Ladas EJ, Sacks N, Meacham L, Henry D, Enriquez L, Lowry G, et al. A multidisciplinary review of nutrition considerations in the pediatric oncology population: a perspective from Children's Oncology Group. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 377-93.
5. Lama More RA, Melgosa Hijosa M. Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico. En: Recomendaciones nutricionales y dietéticas al alta hospitalaria en pediatría. 1ª ed. Barcelona: Glosa; 2007. p. 443-7.
6. Norman LJ, Coleman JE, MacDonald IA, et al. Nutrition and growth in relation to severity of renal disease in children. *Pediatr Nephrol* 1999; 5: 259-65.
7. O'Sullivan AJ, Lawson JA, Chan M, Nelly JJ. Body composition and energy metabolism in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 369-75.
8. Quan A, Baum M. Protein losses in children on continuous cycler peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 728-31.
9. Sala A, Pencharz P, Barr RD. Children, cancer, and nutrition – A dynamic triangle in review. *Cancer* 2004; 100: 677-87.
10. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicentre study of a lowprotein diet on the progression of chronic renal failure in children. European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Lancet* 1997; 349: 1117-23.

INTRODUCCION

La prevalencia de las malformaciones cardíacas congénitas no ha aumentado en las últimas décadas, pero los avances diagnósticos, terapéuticos y quirúrgicos han conseguido en la mayoría de ellas prolongar de forma importante su vida, al tiempo que generaron unos cuidados paralelos innecesarios en épocas en las que su evolución abocaba a un fallecimiento precoz.

Se calcula que entre el 3-4 por 1.000 de los recién nacidos con malformación cardíaca van necesitar corrección quirúrgica y presentar afectación en mayor o menor grado de su desarrollo. Esa malnutrición no sólo ocasiona efectos adversos en su crecimiento, si no que además incrementa la morbilidad de su enfermedad de base y puede alterar la indicación y los resultados de la cirugía.

Múltiples estudios han descrito diversos mecanismos responsables del fallo de crecimiento en los niños con cardiopatía congénita pero su etiología precisa todavía no ha sido encontrada. Existen importantes controversias sobre el papel que cada uno de ellos juega en la desnutrición pero el intento de revertir el círculo: ingesta escasa vs incremento de consumo energético, va a ser el objetivo prioritario en su manejo nutricional.

La valoración nutricional realizada en estos pacientes de forma precoz y rutinaria, con especial importancia en momentos clave (diagnóstico, cirugía y descompensaciones), puede permitir el reconocimiento de la malnutrición y facilitar la identificación y el manejo de los problemas que ésta ocasiona.

MECANISMOS RESPONSABLES DE LA MALNUTRICION

Desde que Naeye y cols. demostraron en el estudio necrópsico de una serie de 220 pacientes falleci-

dos por cardiopatía que había retraso de crecimiento y disminución en el peso de sus órganos, incluidos el corazón y el cerebro, con la consiguiente disminución del contenido proteico y de ADN, se sabe que la caquexia cardíaca afecta sobre todo a la masa magra, a diferencia de la malnutrición habitual en la que el déficit es fundamentalmente a expensas del depósito de grasa.

La desnutrición energético-proteica va a afectar de forma cualitativa al sistema inmune con riesgo aumentado de infecciones y con incremento de la morbilidad-mortalidad en relación con la cirugía.

Cuando se intenta describir las causas de la malnutrición en estos niños, la práctica totalidad de las publicaciones enumera las mismas causas: tipo de lesión estructural, ingesta energética insuficiente, hipermetabolismo, edad al momento de la cirugía y factores prenatales. No existe unanimidad a la hora de valorar el grado de responsabilidad de cada una de ellas en el desarrollo de la malnutrición, por lo que se considera que su etiología es multifactorial y que el mecanismo preciso por el que surge todavía no se conoce.

A. Tipo de lesión estructural

En 1969 Feldt y cols. relacionaron de forma directa el fallo de crecimiento con el fallo cardíaco y con la severidad del defecto estructural. Esta afirmación todavía se mantiene hoy aunque matizada por otros autores que pretenden explicar ese desmedro en relación con factores genéticos, prenatales y hereditarios. La hipoxia crónica severa y la hipertensión pulmonar se asocian con los retrasos nutricionales más severos.

Clásicamente se consideraba que las cardiopatías cianóticas cursaban con mayor fallo de crecimiento que las no cianóticas, pero esta hipótesis ya fue puesta en duda hace 20 años por Salzer y cols. Esta

discordancia puede deberse al hecho de que la afectación nutricional se relacione con un determinado umbral de hipoxia y se relacione con una determinada duración de la misma; y no sólo con su existencia o inexistencia. La hipoxia severa a nivel del tubo digestivo produce una alteración en las funciones de absorción de nutrientes, hecho que se agrava si a esa situación se asocia un descenso de la cifra de hemoglobina (con el consiguiente descenso en el transporte de oxígeno) y/o un trastorno hemodinámico con hipoaflujo esplácnico, aunque éste no parece tener impacto clínico por la gran reserva circulatoria que existe a ese nivel.

También se ha descrito una relación de proporcionalidad entre la severidad de la acidosis y el retraso de crecimiento, que se intentó relacionar con trastornos iónicos que dificultan la secreción de IGF-1 y secundariamente de GH. Sin embargo no parece que estos cambios hormonales sean específicos de los niños con cardiopatía si no que también existen en otros cuadros que, como la insuficiencia renal crónica, tienen en común cursar con desnutrición. Su objetivo sería lograr una forma de ahorro metabólico global frente a la desnutrición, de ahí que su tratamiento óptimo sea la corrección de la cardiopatía y no el tratamiento hormonal sustitutivo.

En la asistencia nutricional de estos niños es fundamental conocer el tipo de lesión estructural, porque las complicaciones que van a surgir son comunes a determinados defectos cardíacos (Tabla I).

Lo factores cardíacos intrínsecos que cursan con mayor grado de afectación nutricional, independientemente del defecto cardíaco, son: la insuficiencia cardíaca, la hipoxemia crónica severa, la hipertensión arterial pulmonar, la disfunción miocárdica y los *shunts* con sobrecarga izquierda-derecha.

Sea cual fuere la causa de la hipertensión pulmonar (hiperaflujo, mal drenaje o incremento de las resistencias vasculares) el mecanismo final responsable de la afectación del crecimiento va a ser la hipoxia mantenida, que causa anorexia y un ineficaz aprovechamiento de los nutrientes por acidosis láctica secundaria (surge con PaO₂ por debajo de 30 mmHg).

En la insuficiencia cardíaca existe un aumento del trabajo ventricular por hipoxia que produce un incremento del consumo de oxígeno a expensas de alteraciones de la beta-oxidación y de la glucólisis

TABLA I. Tipo de desnutrición en relación con tipo de lesión estructural

A. Cianóticas

Se afectan el peso y la talla:

- Transposición de grandes vasos
- Tetralogía de Fallot

B. No cianóticas

Con *shunt* izquierda/ derecha e hipertensión pulmonar secundaria. Se afecta más el peso que la talla:

- Ductus arterioso
- Defecto del septo ventricular
- Defecto del septo atrial

Sin *shunt*. Se afecta más la altura que el peso:

- Estenosis pulmonar
- Coartación aorta

C. Insuficiencia cardíaca

Se afectan el peso y la talla:

- La congestión venosa causa malabsorción a nivel intestinal
- Cambios del agua corporal en la distribución compartimental
- Disnea/ hipoxia mantenida con PaO₂ < 30 mmHg.

que producen una disminución de la contractilidad miocárdica y un agravamiento de la hipoxia a nivel periférico que causa anorexia y que puede afectar la multiplicación celular.

B. Ingesta calórica insuficiente

Quizás de todos los mecanismos implicados éste sea el más fácilmente reconocible como causa de desnutrición. Los niños con cardiopatía congénita, a excepción de aquellos con defectos leves y ausencia de repercusión hemodinámica, necesitan mayor aporte de calorías por kilogramo de peso y día.

Las causas directas de esa disminución de la ingesta son la pérdida de apetito, la fatiga que acompaña a la taquipnea, la saciedad precoz y el apetito cíclico (típico del niño con insuficiencia cardíaca al que el elevado aporte va a provocar descompensación cardíaca). Entre las causas indirectas que se relacio-

nan con un aporte insuficiente están: la disminución de la cavidad gástrica secundaria a hepatomegalia, la existencia de reflujo gastroesofágico agravado por trastornos de la motilidad relacionados con la hipoxia, ciertos fármacos (diuréticos y digoxina) y los vómitos secundarios a *shunts* izquierda/derecha.

El excesivo aporte calórico que necesitan se debe a un incremento del gasto metabólico y a un defecto de asimilación a nivel del tracto digestivo secundario a edema e hipoxia, agravando esta situación el incremento de necesidades que acompaña los múltiples procesos infecciosos intercurrentes que padecen en los primeros años de vida.

En ocasiones la ingesta calórica insuficiente se debe a malabsorción intestinal, desconociendo el mecanismo que la origina, aunque se postuló que sería debida a un retraso madurativo del tracto gastrointestinal. La absorción de los hidratos de carbono en niños con cardiopatía suele ser normal.

A nivel práctico la existencia de enteropatía, complicación gastrointestinal que puede ser grave, se limita sobre todo a pacientes con pericarditis constrictiva o tras la realización de actuaciones que elevan la presión arterial derecha como ocurre en la operación de Fontan (10%).

C. Hipermetabolismo

La insuficiencia cardíaca va a ser el resultado de una sobrecarga uni o biventricular, diastólica o sistólica, que indefectiblemente va a producir hipertrofia cardíaca e hipermetabolismo. Éste causa un incremento del gasto energético por aumento de la actividad del sistema simpático (mayor liberación de catecolaminas como mecanismo adaptador a su lesión cardíaca) y una elevación de la demanda energética, no sólo por el propio músculo cardíaco (es el órgano que necesita mayor consumo de oxígeno para realizar su trabajo) si no también por la musculatura respiratoria y por el sistema hematopoyético. Situaciones que con frecuencia van a agravar ese hipermetabolismo son las infecciones recurrentes de vías aéreas, el incremento de la temperatura basal y ciertos fármacos.

A nivel clínico debemos sospechar un aumento del metabolismo basal ante cualquier síntoma de descompensación cardíaca: aumento de la frecuencia cardíaca, sudoración profusa espontánea y/o con la ali-

mentación, taquipnea, fatiga fácil e ingestas muy prolongadas e insuficientes.

Otros mecanismos que facilitan el incremento de la demanda metabólica son: el aumento del metabolismo cerebral propio de la desnutrición, la disminución del almacenamiento de la grasa corporal, el incremento de la temperatura en relación con procesos infecciosos de repetición y la alteración de la composición corporal (cuanta mayor desnutrición más desequilibrio entre la masa magra y la masa grasa con mayor actividad metabólica y mayor consumo relativo de O_2).

D. Edad en el momento de la cirugía.

El promedio de la talla y peso previos a la cirugía cardíaca en todos los grupos de niños se encuentra por debajo de los valores normales. También se ha visto que los valores medios del peso son inferiores a los de la talla. Además los niños presentan un retraso mayor que las niñas y esta diferencia por sexos es mayor en las cardiopatías cianóticas.

Cuando el tratamiento médico y la estrategia nutricional agresivas no consiguen revertir el fallo de medro, la cirugía precoz, total o paliativa, está indicada. Actualmente la decisión quirúrgica está menos ligada a la edad que en el pasado (realización de switch arterial en cirugía neonatal para el tratamiento de la transposición de los grandes vasos), consiguiendo recuperaciones nutricionales próximas al 90% a largo plazo.

La corrección quirúrgica suele conducir a una aceleración del crecimiento, aunque cuando es tardía la recuperación puede no ser completa y en ocasiones incluso pueden surgir alteraciones permanentes a otros niveles (alteración de la función cognitiva en correcciones tardías de la transposición de los grandes vasos). Hay cardiopatías cuya corrección aunque sea posterior no parece limitar la recuperación del crecimiento como ocurre en la comunicación interventricular y en la estenosis pulmonar.

Aunque globalmente el resultado de la cirugía a nivel nutricional siempre es favorable, el grado de mejora depende también de otros factores: el código genético, la persistencia de trastornos hemodinámicos, la coexistencia de crecimiento intrauterino retardado, etc.

E. Factores prenatales

Los niños con cardiopatía congénita se sabe que asocian con mayor frecuencia factores genéticos y prenatales que afectan a su desarrollo de forma independiente: bajo peso para la edad gestacional (8,5%), mayor tasa de prematuridad (5%), alteraciones cromosómicas (22%) responsables de síndromes malformativos que cursan con retraso de crecimiento (Down, Turner, Noonan, etc.) y/o con otras anomalías extra-cardíacas (46%), síndrome alcohol-fetal e infecciones intrauterinas.

VALORACIÓN NUTRICIONAL

El objetivo que pretende la valoración del estado nutricional es identificar la existencia de problemas nutricionales, evaluar con la mayor precisión posible la composición corporal, detectar la existencia de malabsorción y/o de cualquier otro déficit nutricional (minerales, vitaminas o elementos traza) y optimizar la recuperación nutricional.

Muchos de los requerimientos nutricionales en los niños con defectos cardíacos se ven modificados no sólo por la propia cardiopatía, si no también por la existencia de reflujo gastroesofágico, intolerancia a distintos nutrientes, enteropatía, por los efectos secundarios del tratamiento diurético, etc.

En las cardiopatías congénitas la evaluación nutricional basada en el peso y la talla no es suficiente y debemos ampliarla con otras mediciones antropométricas (medición de los pliegues y del perímetro braquial). Partiendo de un modelo bicompartimental (magro/ graso) y en ausencia de edema, la masa no grasa se evalúa con aceptable fiabilidad a nivel clínico mediante la medición combinada de la circunferencia del brazo no dominante y el pliegue tricipital, y la masa grasa con la medición del pliegue subescapular.

Clásicamente se ha limitado el valor del IMC en niños en crecimiento por la variabilidad que aporta la talla en su determinación y por los resultados obtenidos cuando hay afectación conjunta y similar de la talla y del peso. Aún así creemos que su fácil obtención, su buena correlación con la curva de desarrollo del tejido graso y su independencia del observador siguen dándole utilidad en el seguimiento crónico de estos pacientes.

La valoración bioquímica del estado nutricional se evalúa por múltiples pruebas de laboratorio que determinan la concentración de nutrientes en sangre. Dentro de la evaluación inicial es importante conocer el estado hematológico (hasta un 41% de los 22 niños que estudiaron Ronholt y Dorup tenían microcitosis) y la situación metabólica del hierro, dado el riesgo de crisis hipoxémicas en las cardiopatías cianóticas. Posteriormente la mayor utilidad viene dada por la evaluación de la síntesis proteica, ya que su depleción no sólo repercute en la masa magra, sino también en la producción de proteínas implicadas en la inmunidad (inmunoglobulinas, complemento, enzimas, etc.).

En la fase de hipermetabolismo la respuesta hepática produce incremento de la síntesis de reactantes de fase aguda y disminuye la de sustancias no esenciales como la albúmina (vida media de 15 a 20 días) y otras proteínas transportadoras de diferente vida media: transferrina (8-9 días), prealbúmina (2-3 días), proteína transportadora del retinol (10-12 horas), fibronectina (4-24 horas), etc.

La inexactitud de las mediciones antropométricas ha estimulado la búsqueda de un método sensible, exacto, reproducible, no invasivo, económico y fácil de usar en la práctica clínica. Lamentablemente este método no existe. En general y a nivel práctico la valoración de la composición corporal queda limitada en la actualidad en la mayoría de los hospitales a determinar el contenido magro, graso y la cantidad de agua corporal total por antropometría, impedanciometría, y DEXA (absorciometría de rayos X de energía dual) que, además de cuantificar la masa magra y grasa, evalúa la masa ósea.

TRATAMIENTO NUTRICIONAL

El tratamiento nutricional ideal es la corrección total y precoz del defecto cardíaco. Desde que en el año 1972 Fomon y Ziegler postularon que el aporte nutricional en los niños con cardiopatía congénita debe ser realizado a expensas de calorías, sin exceder los líquidos y los solutos, esta idea sigue siendo la base del tratamiento nutricional.

La necesidad de aportar más calorías sin alterar el equilibrio metabólico y sin incrementar el volumen obligan en primer término a buscar estrategias que minimicen la anorexia (Tabla II). El aumento de

TABLA II. Estrategia nutricional.

1. Promocionar la lactancia materna.
2. Favorecer estrategias que minimicen la anorexia:
 - Tomas más pequeñas y frecuentes
 - Investigar y tratar la existencia de reflujo gastroesofágico
 - Limitar los efectos secundarios de la medicación diurética y de la digoxina
3. El aporte líquido total per os no debe exceder un máximo de 165 ml/ kg/ día.
4. El aumento del aporte nutricional a expensas de calorías se debe procurar alcanzar con incremento de la concentración de la fórmula hasta un 16% y posteriormente en forma de carbohidratos, con una fortificación máxima de 10% y un límite calórico de 165 kcal/ kg/ día.
5. La fortificación con grasas se debe limitar al 5-6% con aporte en forma de MCT limitado a 2 g/100 ml de fórmula, manteniendo un aporte de ácidos grasos esenciales del 4%.
6. Si el niño sufre una desnutrición grave y/ o existen datos de enteropatía pierde proteínas se debe pautar la fórmula láctea a base de una fórmula semielemental.
7. El aporte de Na⁺ se debe limitar a 2,2-3 mEq/kg/ día.
8. Investigar y combatir déficits específicos (hierro, vitaminas liposolubles, zinc). En cardiopatías cianóticas las cifras de hemoglobina menores de 15 g/ dl incrementan el riesgo de crisis hipoxémicas y de accidentes cerebro-vasculares por lo que deben ser tratadas con hierro por vía oral.
9. Conocer las indicaciones de las estrategias nutricionales agresivas: NEDC, gastrostomía, n. parenteral.
10. Realizar controles rutinarios de osmolaridad urinaria para mantenerla entre 300-400 mOs/L.

la concentración de la fórmula al 16% incrementa el aporte de 68 a 82 kcal/ 100 ml. Cualquier aumento posterior sobre todo en niños menores de 6 meses de edad y en pretérminos debe ser planteado a expensas de módulos nutricionales de carbohidratos y grasas (Tabla III), no excediendo el aporte proteico el 10% del aporte calórico total. Estas modificaciones deben hacerse de forma lenta y progresiva con incrementos diarios de carbohidratos y grasa hasta intentar alcanzar el aporte previsto. Los límites debemos establecerlos en un 10% para los azúcares y un 5-6% para las grasas, que si se aportan en forma de MCT no deben alterar la proporción de ácidos grasos esenciales (LCT) que será del 4%. La reciente disponibilidad en el mercado nacional de una dieta polimérica para niños con un peso inferior a 8 kg (Infatrini®), que aporta 1 kcal/ ml, es una alternativa que facilita el manejo nutricional de estos pacientes.

Fracasos a la hora de conseguir una adecuada tolerancia nos obligarían a aumentar antes el volumen que

la concentración, estableciendo el límite en 150-165 ml/ kg/ día. No parece razonable intentar alcanzar aportes con densidad calórica mayor de 1,2 kcal/ ml, ya que la aparición de diarrea obligaría a retrasar los aumentos e incluso a disminuir dichos aportes. En el probable caso de que el aporte no se logre por vía oral, Schwarz y cols. demostraron que la mejor forma de alcanzar aportes mayores de 140 kcal/ kg/ día era mediante alimentación por sonda nasogástrica continua (NEDC), frente a estrategias más fisiológicas: completar por sonda tras la ingesta, alimentación por sonda en forma de bolos o continua sólo por la noche.

Si pese a aportar una cantidad de calorías mayor de 160 kcal/ kg/ día el paciente no responde con ganancia ponderal, deberíamos investigar causas no relacionadas con su cardiopatía: un trastorno gastrointestinal (reflujo gastroesofágico, enteropatía), un descenso sérico de Na⁺ secundario a pérdida urinaria excesiva y/o un trastorno de origen prenatal.

BIBLIOGRAFÍA

TABLA III. Módulos nutricionales para fortificar la fórmula.

H. de carbono	Lípidos	H. de carbono y lípidos
Fantomalt 3.80 kcal/g	Liquigen (MCT) 4.50 kcal/ml	Duocal 4.92 kcal/g (35% MCT en 22.3%)
Maxijul 3.80 kcal/g	MCT oil 8.55 kcal/ml	Duocal MCT 4.97 kcal/g (83% MCT en 23.2%)
Polycose 3.80 kcal/g	MCT Wander 5.10 kcal/g	Duocal líquido 1.58 kcal/ml (30% MCT en 7.1%)
Resource Dextrino Maltose 3.80 kcal/g	Resource MCT 7.84 kcal/ml	PDF-1 5.30 kcal/g (54% LCT)
Vitajoule 3.80 kcal/g	Supracal 4.50 kcal/ml (LCT)	PDF-2 4 kcal/g (11% LCT)

- Feldt RH, Strickler GB, Weidman WH. Growth of children with congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1969; 117: 753-759.
- Fomon SJ, Ziegler EE. Nutritional management of infants with congenital heart disease. *Am Heart J* 1972; 83: 581-588.
- Freeman LM, Roubenoff R. The nutrition implications of cardiac cachexia. *Nutr Rev* 1994; 52: 340-347.
- Lama RA. Nutrición y enfermedades del corazón: cardiopatías congénitas. En: Tojo R ed. *Tratado de Nutrición Pediátrica*. 1ª ed. Barcelona: Ediciones Doyma; 2001. p. 873-883.
- Meberg Alf. Critical Heart defects-the diagnostic challenge. *Acta Paediatrica* 2008; 97: 1480-1483.
- Nydegger A, Bines JE. Energy metabolism in infants with congenital heart disease. *Nutrition* 2006; 22: 697-704.
- Olivares JL. Nutrición en el niño con cardiopatía congénita. En: Bueno M, Sarría A, Pérez-González JM, eds. *Tratado de Nutrición en Pediatría*. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 465-470.
- Salzer HR, Haschke F, Wimmer M, Heil M, Schilling R. Growth and nutritional intake of infants with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 1989; 10:17-23.
- Schwarz SM, Gewitz MH, See CC, Berezin S, Glassman MS, Medow Fish BC, Newman LJ. Enteral nutrition in infants with congenital heart disease and growth failure. *Pediatrics* 1990; 86: 368-373.
- Varan B, Tonel KYilmaz G. Malnutrition and growth failure in cyanotic and acyanotic congenital heart disease with and without pulmonary hypertension. *Arch Dis Child* 1999; 81: 49-52.

Soporte nutricional en las enfermedades digestivas: enfermedad inflamatoria intestinal y colestasis

Javier Blasco Alonso¹, Manuel Molina Arias², Antonio Rosell Camps³

¹Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga. ²Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. ³Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Problemas nutricionales en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

La enfermedad inflamatoria intestinal puede conducir al desarrollo de estado de malnutrición proteica, energética o ambas, con una cascada de acontecimientos que llevan a la pérdida de nutrientes. Los problemas nutricionales son más frecuentes y de mayor entidad en la enfermedad de Crohn (EC), por la frecuente afectación de otros segmentos digestivos –además del colon– y, por el retraso en el diagnóstico desde el inicio de los síntomas, a diferencia de lo que ocurre en la colitis ulcerosa (CU) que presenta habitualmente un intervalo de tiempo considerablemente más corto.

La vigilancia de los trastornos nutricionales así como la elección del soporte nutricional más adecuado son aspectos importantes para el tratamiento de la EII. La posibilidad de frenar el brote en la EC y tras ello mantener la remisión constituyen metas nutricionales que deben ser desarrolladas en los próximos años.

Patogenia de los trastornos nutricionales

1. Disminución de la ingesta. Está justificada por diversos factores: náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea postprandial; inflamación crónica a través de la secreción de citocinas proinflamatorias, algunas de ellas anorexígenas; restricción dietética frecuentemente por orden médica no bien fundamentada que limita la alimentación en grado variable; problemas psicológicos derivados del curso de la enfermedad.

2. Malabsorción intestinal: De mecanismo múltiple, especialmente si existe afectación del intestino delgado.
3. Aumento de las pérdidas intestinales: Secundario y proporcional al grado de inflamación intestinal o bien a través de fístulas.
4. Interacciones medicamentosas: El efecto nutricional más temido es proporcionado por los corticoides, que favorecen el desarrollo de la enfermedad ósea asociada a la EII.
5. Aumento de los requerimientos energéticos: aumento del gasto energético en reposo en relación a la masa magra, especialmente en los brotes de EC. Los requerimientos energéticos en los niños con EC están comprendidos entre el 105-135%, dependiendo del estado nutricional y el grado de actividad de la enfermedad. El recambio proteico está correlacionado con la actividad de la enfermedad y disminuido por el efecto de los corticoides que provocan hipercatabolismo proteico con la consiguiente reducción en las reservas proteicas.
6. Fracaso del crecimiento: el nivel de IGF1 suele estar disminuido, reflejando el estado nutricional. Además, la producción de citocinas proinflamatorias favorece el desarrollo de enfermedad ósea y genera una resistencia a los efectos periféricos de la hormona del crecimiento.

Objetivos y modalidades del tratamiento nutricional en EII

Las modificaciones dietéticas tienen por objeto los siguientes aspectos:

- a) Prevenir y/o corregir los defectos nutricionales para asegurar un crecimiento adecuado.
- b) Constituir una alternativa eficaz al tratamiento farmacológico para el control de la enfermedad.

La dieta debe ser equilibrada y diversificada, con mayor frecuencia de consumo del pescado –especialmente el azul–, por su riqueza en ácidos grasos poliinsaturados n-3, de acción antiinflamatoria, y mayor ingesta de frutas y verduras. La eliminación o reducción de lácteos se ha propuesto frecuentemente en los pacientes con EII, con lo que se agrava el estado ya precario de salud ósea al disminuir el aporte de calcio alimentario. Hay que individualizar la tolerancia del niño enfermo a la lactosa pues es muy poco frecuente que el yogur y la leche fermentada ocasionen diarrea y/o dolor abdominal. No tiene fundamento instaurar dieta pobre en grasas excepto en resección intestinal, especialmente del ileon, ni tampoco ofrecer dieta pobre en fibra, salvo en aquellos pacientes con estenosis intestinal, especialmente a nivel de colon. La acción de la fibra soluble como fuente de ácidos grasos de cadena corta, puede ejercer un efecto antiinflamatorio sobre la mucosa intestinal.

El papel de la nutrición en el tratamiento de la CU ocupa un discreto lugar en el arsenal terapéutico. En cuanto a la EC, existe una resistencia de los gastroenterólogos pediátricos al uso de corticoides debido a los numerosos efectos adversos, especialmente en relación al crecimiento, densidad mineral ósea y a la imagen corporal. Además, está bien establecido que los corticoides no siempre logran curar la mucosa. Todo ello ha conducido a la buena aceptación que ha tenido el tratamiento nutricional primario como estrategia de primera línea en base, además de los buenos datos de eficacia para alcanzar la remisión clínica, a la rápida restitución nutricional, a los efectos beneficiosos sobre el crecimiento y al menor número de efectos secundarios.

Los resultados de los ensayos pediátricos recientes favorecen el tratamiento nutricional primario en la EC, al obtenerse mejores resultados en niños que en adultos.

El objetivo principal en el tratamiento de la EC es la curación de la mucosa intestinal afecta.

Con los datos actuales, parece que el tratamiento nutricional primario en niños con EC puede ser tan efi-

caz como los corticoides en la inducción de la remisión, pero sin sus efectos deletéreos. En EEUU y en Europa no se siguen los mismos criterios a la hora de utilizar la nutrición como tratamiento inicial para la inducción de la enfermedad. La tendencia americana conduce a menor frecuencia en el tratamiento nutricional (generalmente en forma de dieta elemental) mientras que los gastroenterólogos europeos lo empleamos con mayor frecuencia como pauta de primera línea para la inducción de la remisión, abriéndose distintas posibilidades como es el empleo conjunto con inmunomoduladores.

Actualmente se está generalizando el uso de probióticos como tratamiento coadyuvante en diversas patologías digestivas. En la EII se han ensayado, no presentando de momento gran evidencia su efecto beneficioso excepto en el tratamiento de la “pouchitis” en el adulto donde sí se ha observado prevención en su aparición tras la cirugía.

PROTOCOLO DE NUTRICIÓN EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Indicaciones posibles

1. Soporte nutricional para mantener y recuperar el crecimiento.
2. Suplemento de vitaminas, minerales y oligoelementos específicos.
3. Como tratamiento inductor de remisión en las formas activas.
4. Como soporte suplementario para mantener la remisión.

Soporte nutricional

- Ajustar a la edad, sexo, severidad de la enfermedad y repercusión nutricional.
- Calcular unas necesidades en torno al 120-130% de las RDA (el gasto energético disminuye por la malnutrición pero aumenta entre un 5-35% por la actividad inflamatoria).
- No existen beneficios claros entre unos tipos de fórmulas y otros (elementales, semielementales o poliméricas) ni con distintas composiciones de proteína y grasa.
- Prestar atención a la suplementación con vitaminas y oligoelementos, especialmente zinc y calcio y vitamina D en adolescentes y en niños en tratamiento esteroideo.

Inducción de la remisión

- Más eficaz en casos:
 - De nuevo diagnóstico.
 - Formas ileales o ileocólicas. Peor resultados en formas colónicas puras. No útil en formas perianales graves.
- Tipo de alimentación. Más eficaz la nutrición enteral exclusiva que la mixta con alimentación normal.
- No diferencia demostrada en el uso de elementales frente a poliméricas, ni en la suplementación de factores antiinflamatorios ni de factores de crecimiento.
- Preferible la administración en enteral continua por sonda nasogástrica. En casos de mala tolerancia a la sonda puede administrarse por vía oral fraccionada.
- La duración mínima será de 4 semanas, aunque parece que se obtienen mejores resultados con 6-8 semanas. Puede valorarse la respuesta a partir de la segunda semana.
- Al final del tratamiento restablecer la alimentación normal de forma progresiva.
- Valorar la necesidad de asociar tratamiento inmunomodulador o biológico, especialmente en las formas con peor respuesta al tratamiento nutricional.
- Valorar la realización de endoscopia al finalizar el tratamiento (el objetivo final teórico es conseguir la curación mucosa).

Mantenimiento de la remisión

- Posibilidad de dos pautas de tratamiento:
 - Suplementación de la dieta habitual. Dieta elemental o polimérica, que puede administrarse mediante alimentación enteral continua nocturna o de forma oral fraccionada diurna.
 - Ciclos de nutrición enteral. La pauta más usada es dar ciclos de un mes de cada cuatro durante un año.
- No se ha demostrado claramente la eficacia de ninguna de las dos estrategias para mantener la remisión. Sí son útiles para tratar el fallo de crecimiento (generalmente asociado a otros tratamientos) y para mejorar el estado nutricional.

TABLA I. Suplementos de vitaminas y minerales en colestasis.

Vitaminas liposolubles	Dosis
Vit. A	2.500-25.000 UI/d oral 50.000 UI/mes IM
Vit D	35 µg/kg/d (25-OH-vit D) 400-1.200 UI/d
Vit E	15-25 UI/kg/d 50-200 mg/d
Vit K	2,5-10 mg/d
Vitaminas hidrosolubles	
x 2 las recomendaciones basales	
Minerales	
Zinc (sulfato de Zn)	1 mg/kg/d
Calcio	25-100 mg/kg/d
Fósforo	25-50 mg/kg/d

SOPORTE NUTRICIONAL EN EL SÍNDROME COLESTÁTICO

Introducción

El término colestasis incluye múltiples entidades de naturaleza diversa, cuya patogenia no está bien definida en muchas de ellas. En la práctica, el caso más habitual será el de un paciente menor de dos años con una enfermedad colestática de comienzo neonatal, aunque esto puede variar según la patología de base que esté condicionando la producción de un síndrome colestático.

Fisiopatología

Todos los síndromes colestáticos tienen unos aspectos comunes cuando se considera su enfoque desde el punto de vista del tratamiento nutricional:

- Disminución de secreción biliar. Tiene como consecuencia una malabsorción de calcio, grasa y vitaminas liposolubles.
- Retención de ácidos biliares y colesterol por disminución de la secreción biliar.
- Daño hepático progresivo, con la correspondiente repercusión sobre el estado general y nutricional del paciente.

TABLA II. Preparados comerciales con vitaminas

Vitamina A (Retinol)	Vitamina D (colecalfiferol)	Vitamina E (acetato de alfatocoferol)	Vitamina K (fitomenadiona)
<i>Auxina A Masiva</i> 1 cáps. 50.000 UI	<i>Vitamina D3</i> <i>Berenguer</i> 1 ml: 2.000 UI	<i>Auxina E-50</i> 1 cáps. 50 UI ó 50 mg (alfatocoferol)	<i>Konakion 2 mg/0,2 ml</i> 1 amp. 2 mg vit K
<i>Auxina A + E</i> 1 cáps: 5.000 UI retinol 10 mg acetato α -tocoferol		<i>Auxina E-200</i> 1 cáps. 200 UI ó 200 mg (alfatocoferol)	<i>Konakion 10 mg/1 ml</i> 1 amp. 10 mg vit K
<i>Auxina A + E Fuerte</i> 1 cáps: 50.000 UI retinol 100 mg acetato α -tocoferol		<i>Auxina E-400</i> 1 cáps. 400 UI ó 400 mg (alfatocoferol)	
<i>Biominol A Hidrosoluble</i> 5 ml solución 1 vial: 50.000 UI retinol		<i>Vitamina E 500</i> 1 cáps. 500 UI ó 500 mg (alfatocoferol)	
<i>Biominol AD Hidrosoluble</i> 5 ml solución 1 vial de 5ml: 50.000 UI retinol 600.000 UI ergocalciferol			

- Disminución de la ingesta. Es frecuente que haya dificultades para la alimentación por la existencia de anorexia o de otras circunstancias como visceromegalias masivas, ascitis a tensión, etc.
- Existe un aumento del gasto energético por la situación basal de hipermetabolismo, que puede verse agravada por complicaciones infecciosas o por sangrados digestivos.
- Puede haber déficits de ácidos grasos esenciales de cadena larga por combinación de los factores anteriores.

Objetivos del tratamiento

Son comunes a todas las enfermedades que cursan con colestasis:

- Prevención y/o tratamiento del fracaso nutricional.
- Prevención del déficit de vitaminas liposolubles.
- Disminuir el riesgo de complicaciones tales como hipoglucemia, encefalopatía o infección.
- Evitar la ingesta o producción interna de tóxicos

en metabolopatías específicas (p.ej. galactosa en la galactosemia).

- Mejorar el crecimiento y desarrollo del paciente.
- Mejorar en lo posible la calidad de vida.
- Optimizar el estado nutricional del paciente candidato a trasplante hepático.

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES

1. Energía

Se deben administrar entre un 125 y un 150% de las recomendaciones para cada grupo de edad y sexo. Puede hacerse aumentando el volumen de las tomas y/o suplementando con DMT o MCT (absorción portal directa). En menores de dos años considerar el uso de fórmula semielementales que aporten, al menos, un 40% de la grasa en forma de MCT. En casos de dificultad de administrar los volúmenes requeridos, valorar instaurar nutrición enteral nocturna por sonda nasogástrica o gastrostomía. La nutrición parenteral queda reservada para casos seleccionados, en especial cuando existen compli-

caciones como hemorragia digestiva, encefalopatía, etc.

2. Proteínas

Deben aportarse en torno a 2-3 g/kg/día para compensar el catabolismo y mejorar el estado nutricional. En casos de encefalopatía hepática grados I-II debe restringirse el aporte proteico a 0,5-1 g/kg/día y eliminarse si encefalopatía III-IV.

3. Vitaminas liposolubles

- *Vitamina A.* Administrar 2.500-5.000 U/día. En casos de déficit aumentar hasta 25.000 U/día uo 50.000 U/mes por vía parenteral. El objetivo es mantener el cociente vitamina A/RBP entre 0,8 y 1,2.
- *Vitamina D.* 400-1.200 U/día de colecalciferol, aumentando en casos de déficit hasta 1.200-5.000 U/día. El uso de formas hidroxiladas se reserva para formas refractarias al tratamiento con colecalciferol. Puede monitorizarse el tratamiento determinando los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D.
- *Vitamina K.* Administrar 1-3 mg/día con controles del tiempo de protrombina. En casos de déficit puede aumentarse la dosis o utilizar la administración parenteral.
- *Vitamina E.* Dosis de mantenimiento de 50-200 mg/día. El objetivo es mantener un cociente vitamina E/lípidos por encima de 0,6-0,8 mg/g. En casos refractarios al tratamiento puede administrarse por vía parenteral (100 mg, 1-2 veces al mes) o dar un preparado hidrosoluble por vía oral (si se encuentra disponible).

4. Minerales

Debe suplementarse la alimentación con calcio (25-100 mg/kg/día), fósforo (25-50 mg/kg/día en casos de déficit) y zinc (1 mg/kg/día, si se observa hipozinquemia). Utilizar con precaución las soluciones de elementos traza en las fórmulas parenterales por el

riesgo aumentando de toxicidad, especialmente de cobre y manganeso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ballabriga A, Carrascosa A. Malnutrición secundaria: aspectos etiológicos y mecanismos fisiopatológicos que conducen a malnutrición. En: Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia, 3ª ed. Madrid: Ergon; 2006. p. 499-571.
2. Casas J, González Bross M, Marcos A. Nutrición del adolescente. En: Tojo R (ed). Tratado de Nutrición Pediátrica. Barcelona: Doyma; 2001. p. 437-454.
3. Dapcich V, Salvador Castell G, Ribas Barba L, Pérez Rodrigo C, Aranceta Bartrina J, Serra Majem L. Guía de la alimentación saludable. Madrid: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria; 2004.
4. Food and Nutrition Board. National Research Council: Recommended Dietary Allowances, 10th ed. Washington DC: National Academy of Science; 1989.
5. Hernández Rodríguez M. Alimentación y problemas nutricionales en la adolescencia. En: Hernández M, Sastre A (eds.). Tratado de Nutrición. Madrid: Díaz de Santos; 1999. p. 837-854.
6. Hidalgo Vicario MI, Güemes Hidalgo M. Nutrición en la edad preescolar, escolar y adolescente. *Pediatr Integral.* 2007; 11: 347-362.
7. National Academy of Sciences. Dietary Reference Intakes (DRI). www.nap.edu
8. Peña Quintana L, Madrugá Acerete D, Calvo C. Alimentación del preescolar, escolar y adolescente. Situaciones especiales: dietas vegetarianas y deporte. *An Pediatr (Barc).* 2001; 54: 484-496.
9. Sarría A, Moreno LA. Alimentación del adolescente. En: Bueno M et al. (eds.). Nutrición en Pediatría. Madrid: Ergon; 2003. p. 207-216.
10. Tojo Sierra R, Leis Trabazo R. La obesidad en niños y adolescentes. Una epidemia del siglo XXI. Causas y consecuencias. Estrategias de prevención e intervención. Ed. Cátedra de Nutrición Clínica Pediátrica; 2004.
11. Sierra Salinas C, Navas López VM, Blasco Alonso. Nutrición en enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. *Nutr Clin Med.* 2008; 2: 36-43.

INTRODUCCIÓN

El colesterol y los triglicéridos son lípidos insolubles en agua que son transportados en sangre unidos a unas proteínas (apoproteínas) formando unas macromoléculas llamadas lipoproteínas. Su concentración sanguínea viene determinada fundamentalmente por factores genéticos y dietéticos; otros factores ambientales que influyen son el ejercicio físico y el tabaquismo.

Las alteraciones en las concentraciones de estas macromoléculas se denominan dislipemias o dislipoproteinemias. Su importancia clínica radica en la demostrada relación entre las dislipemias, fundamentalmente la hipercolesterolemia, y el desarrollo de la aterosclerosis. Éste es un proceso que empieza en la infancia con la aparición de las estrías lipídicas en la pared arterial, que puede progresar en la adolescencia y juventud con el desarrollo de las placas de ateroma, y que se expresa clínicamente en adultos con la obstrucción arterial, la cual ocasiona enfermedad cardiovascular (ECV), cerebrovascular o vascular periférica. Dado que este proceso es la principal causa de morbimortalidad en los países desarrollados, su prevención debe iniciarse cuando se inicia el proceso, es decir, en la edad pediátrica. Para ello debe definirse los niveles de colesterol total (C-total) y de baja densidad (C-LDL) adecuados y patológicos, identificar a los niños y adolescentes de riesgo y establecer unas normas preventivas y terapéuticas.

CLASIFICACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE C-TOTAL Y C-LDL EN BASE A SU RIESGO ATEROGÉNICO

Debe considerarse una situación de hipercolesterolemia cuando las concentraciones de C-total y C-LDL son superiores al percentil 95: C-total ≥ 200

mg/dl y C-LDL > 130 mg/dl. (Dado que existen notables diferencias en las concentraciones de lípidos sanguíneos según edad y sexo durante las dos primeras décadas de la vida, así como entre los diferentes países, las cifras que se citan de percentiles se han redondeado para que sean más fáciles de recordar).

Para evaluar el riesgo de ECV en función de los niveles de C-total y C-LDL, el Programa Nacional de Educación en Colesterol de EE.UU. propuso una clasificación para niños y adolescentes con antecedentes familiares de hipercolesterolemia o ECV precoz y que sigue vigente (Tabla I).

Además de los valores reseñados para el CT y el C-LDL, deben considerarse anormales en niños y adolescentes los niveles de triglicéridos (TG) mayores de 150 mg/dl y los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) menores de 35 mg/dl.

Para la determinación del colesterol total no se precisa ayuno. Para la determinación de C-LDL, colesterol de alta densidad (C-HDL) y triglicéridos se requiere ayuno de 12 horas.

IDENTIFICACIÓN DE POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE RIESGO ATEROGÉNICO

No se recomienda cribado (*screening*) en la población general. Sólo debe realizarse en niños mayores de 2 años y adolescentes en los que exista:

- Arteriosclerosis coronaria comprobada en padres o abuelos menores de 55 años, o que hayan padecido angor, infarto de miocardio o enfermedad vascular cerebral o periférica.
- Uno o ambos padres con C-total ≥ 240 mg/dl.
- Niños con sobrepeso u obesidad.
- En cualquier caso, sobre todo si no se dispone de historia familiar, el pediatra debe valorar el realizar cribado si existe una dieta muy desequilibrada.

TABLA I. Puntos de corte para CT y C-LDL (NCEP Panel Expert Guide, 1992).

	CT (mg/dl)	C-LDL (mg/dl)
Aceptable (<P75)	< 170	< 110
Límite (P75-95)	170-199	110-129
Elevado (>P95)	≥ 200	≥ 130

CT: colesterol total. C-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

brada mantenida durante largos periodos, o existen otros factores de riesgo: tabaquismo, hipertensión, dietas con alto contenido en grasa, diabetes y/o sedentarismo.

En caso de coexistir sobrepeso u obesidad con dislipidemia, debe realizarse cribado de otros componentes del síndrome metabólico, como resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hipertensión o adiposidad de predominio central.

PAUTA DIAGNÓSTICA

A los niños y adolescentes en los que esté indicado el cribado por la historia familiar se debe determinar el C-total, y si éste es inferior a 200 mg/dl se les debe repetir el estudio analítico cada 5 años, dado que son población de riesgo.

Si la concentración de C-total es superior a 200 mg/dl, se debe repetir el análisis en condiciones estandarizadas (con dieta normal, tras 12 horas de ayuno) con determinación de C-HDL, C-LDL, triglicéridos y, si es posible, apoproteínas B y AI. Si el C-LDL es inferior a 110 mg/dl, se debe controlar analíticamente cada 5 años. Si el C-LDL está entre 110 y 129 mg/dl, se debe prescribir una dieta en fase 1 y controlar anualmente, y si es superior a 130 mg/dl, se debe reevaluar al paciente excluyendo otras causas de hipercolesterolemia (Tabla II) (hipotiroidismo; consumo de alcohol; medicamentos: contraceptivos, corticoides, anabolizantes, etc; otras enfermedades que cursan con hipercolesterolemia suelen dar sintomatología evidente de la enfermedad primaria y la hipercolesterolemia no es el principal problema: diabetes, hepatopatías, síndrome nefrótico, etc.). Una vez confirmado que se trata de una

TABLA II. Principales causas de hipercolesterolemia secundaria.

Enfermedades endocrinológicas

- Diabetes mellitus
- Hipotiroidismo
- Enfermedad de Cushing
- Hipopituitarismo

Hepatopatías

- Cirrosis biliar
- Atresia de vías biliares

Nefropatías

- Enfermedad renal crónica
- Síndrome nefrótico
- Síndrome hemolíticourémico

Enfermedades de depósito

- Glucogenosis
- Enfermedad de Gaucher
- Enfermedad de Tay-Sachs
- Enfermedad de Niemann-Pick
- Cistinosis

Fármacos

- Corticoides
- Anovulatorios orales
- Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína

Otras

- Quemaduras
- Anorexia nerviosa
- Hipercalcemia idiopática
- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome de Klinefelter
- Artritis reumatoide

hipercolesterolemia primaria, se debe diagnosticar la enfermedad causante de la misma, lo cual es muy importante puesto que el riesgo de arteriosclerosis y ECV es diferente para cada enfermedad. Las enfermedades más frecuentes que cursan con hipercolesterolemia primaria detectables en la edad pediátrica son:

- *Hipercolesterolemia familiar heterocigota*. Es autosómica dominante, con riesgo elevado de enfermedad vascular. Su diagnóstico requiere C-LDL del paciente y de uno de los progenitores en percentil mayor de 98 (aproximadamente ≥ 150 y ≥ 170 mg/dl, respectivamente), y otro familiar (tíos, abuelos) con C-total > 300 mg/dl y/o antecedentes de angor o infarto de miocardio.
- *Hiperlipemia familiar combinada*. Herencia mendeliana dominante, con expresión incompleta en la infancia. Riesgo aumentado de enfermedad vascular, aunque menor que en caso anterior. Su diagnóstico requiere C-LDL y triglicéridos en percentil mayor de 95 (aproximadamente > 130 - 140 mg/dl, y > 110 mg/dl, respectivamente), pudiendo estar ambos elevados, o sólo uno de estos parámetros, y pudiendo ir cambiando este patrón. Las lipoproteínas de uno de los progenitores deben tener igual comportamiento (C-LDL y triglicéridos superiores a 160 y 170 mg/dl, respectivamente). Suele haber historia familiar de obesidad, diabetes no insulino dependiente o gota.
- *Hiperapobetalipoproteinemia*, caracterizada por apoproteína B en el paciente y en un progenitor en percentil mayor de 90 (aproximadamente > 105 mg/dl), con lípidos plasmáticos $<$ percentil 90, puede ser un subgrupo de la hiperlipemia familiar combinada.
- *Hipercolesterolemia poligénica*. Es la más frecuente de las hipercolesterolemias primarias y la de riesgo menos elevado. Se caracteriza por C-LDL discretamente elevado, mayor de 130 mg/dl, con padres y hermanos con concentraciones similares (agregación familiar).

TRATAMIENTO DE LAS HIPERCOLESTEROLEMIAS PRIMARIAS

El objetivo inicial del tratamiento de la hipercolesterolemia es la reducción de los niveles de lípidos plasmáticos por debajo de las cifras de partida. El objetivo mínimo es la reducción a valores menores de 130 mg/dl, aunque lo ideal es lograr una disminución por debajo de 110 mg/dl. Esta meta es aplicable tanto en el caso de abordaje con dieta y cambios en el estilo de vida, como si se realiza además tratamiento farmacológico.

Recomendaciones dietéticas

Tras el diagnóstico debe instaurarse una dieta dirigida a conseguir un estilo de vida saludable desde el punto de vista de la prevención cardiovascular cuyas características no difieren de las de una dieta prudente recomendable para toda la población pediátrica sana:

- Calorías adecuadas para mantener el crecimiento.
- Aporte lipídico del 30-35% de las calorías totales.
- Ácidos grasos saturados $< 10\%$ de las calorías totales.
- Ácidos grasos monoinsaturados de 10-15% de las calorías.
- Ácidos grasos poliinsaturados entre el 6 y 10% del total de calorías.
- Colesterol máximo diario de 300 mg, aunque quizás sería más aconsejable la recomendación de 100 mg/ 1.000 calorías.
- Restricción de ácidos grasos con isómeros trans ($< 1\%$ de calorías).
- Fibra dietética de 8 a 28 g (dependiendo de la edad).

Dadas las características de la dieta actual de la población española, las recomendaciones a realizar son:

- 1º. Disminuir la ingesta total de grasa (disminuir consumo de carne, embutidos, mantequilla/margarina, quesos cremosos, etc.).
- 2º. Aumentar la calidad de la grasa consumida (aumentar aporte de pescados, aceite de oliva).
- 3º. Disminuir consumo de colesterol (disminuir aporte de huevos, vísceras y bollería industrial).

Tras 3-6 meses debe repetirse el estudio analítico inicial, y si la concentración de C-LDL sigue siendo ≥ 130 mg/d, valorar una dieta que difiere de la anterior en el aporte de ácidos grasos saturados ($< 7\%$) y de colesterol (< 200 mg/día). A efectos prácticos se deben extremar las medidas de la dieta indicada en lo referente a alimentos ricos en grasa saturada (utilizar alimentos lácticos desnatados, carnes magras, pollo sin piel, procesos culinarios sencillos, etc.), así como restringir los alimentos ricos en colesterol (yemas, vísceras, etc.).

Siempre que se pautе un tratamiento dietético que incluya limitación de la ingesta de algunos alimentos, se requiere una planificación cuidadosa para asegurar una ingesta adecuada y correctamente proporcionada de calorías, vitaminas y minerales. El aporte calórico

TABLA III. Concentraciones de LDL-colesterol a partir de las cuales se recomienda tratamiento farmacológico en niños mayores de 10 años.

Características del paciente	Recomendación de tratamiento farmacológico
No otros factores de riesgo de ECV	LDL-Colesterol > 190 mg/dl a pesar del tratamiento dietético
Otros factores de riesgo de ECV presentes, incluyendo obesidad, hipertensión, hábito tabáquico o historia familiar de ECV en menores de 55 años	LDL-Colesterol > 160 mg/dl a pesar del tratamiento dietético
Niños con diabetes mellitus	El tratamiento farmacológico debe considerarse cuando la concentración de LDL-Colesterol \geq 130 mg/dl

ECV: Enfermedad cardiovascular; C-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

debe controlarse en la medida necesaria para lograr o mantener el peso deseable. Con respecto a los micronutrientes, debe vigilarse especialmente el aporte de vitaminas liposolubles, hierro, zinc y calcio.

Actividad física

Además de la dieta, el papel de la actividad física como factor independiente protector frente al desarrollo de enfermedades cardiovasculares ha sido ampliamente estudiado. Hay que educar al niño en una vida activa en la que se practiquen habitualmente una serie de movimientos cotidianos como andar, pasear, subir escaleras, etc. Los niños deben acostumbrarse a incorporar el ejercicio a las actividades de ocio y a evitar el sedentarismo (exceso de televisión, ordenador, etc).

Tratamiento farmacológico

Si tras un mínimo de 6-12 meses con tratamiento dietético la concentración de C-LDL es superior a 190 mg/dl, o a 160 mg/dl y además existen otros dos factores de riesgo, debe valorarse el tratamiento farmacológico (Tabla III). El paciente debe ser evaluado individualmente, y con el máximo de datos, por lo que es recomendable la realización de otros factores de riesgo (fibrinógeno, homocisteína, lipoproteína (a), PAI 1, etc.), e insistir en otros factores que pueden haber pasado desapercibidos (consumo de alcohol, contraceptivos, tabaquismo...), etc., además de los factores de riesgo clásicos (historia familiar de enferme-

dad vascular precoz, hipertensión, obesidad, C-HDL <35 mg/dl, diabetes, sedentarismo).

Se recomienda no iniciar tratamiento farmacológico antes de los 10 años, aunque cada caso debe ser valorado individualmente, para lo que puede ser de utilidad la evolución de la medida del grosor de la íntima-media de la carótida, así como otros factores de riesgo cardiovascular. Los fármacos más empleados actualmente en el tratamiento de las dislipemias son las estatinas. Clásicamente se recomendaban las resinas fijadoras de ácidos biliares (colestiramina y colestipol) pero por su menor eficacia y por sus efectos secundarios (malabsorción de vitaminas liposolubles, estreñimiento, dolor abdominal) así como por su baja palatabilidad, estos medicamentos han caído en desuso.

Las estatinas deben ser incluidas entre los potenciales fármacos de primera línea por la amplia experiencia adquirida en los últimos años y por su capacidad de disminuir los niveles de C total y de C-LDL en torno a 18-40%. El tratamiento no se debe iniciar antes de los 10 años en niños y, preferiblemente, después de la menarquia en niñas, aunque el especialista debe valorar la posibilidad de iniciarlo a edades más tempranas (8 años). Las estatinas aprobadas por la FDA para su uso en pediatría son la atorvastatina, lovastatina, simvastatina y prevastatina. Las dosis iniciales son de 10-20 mg en dosis única diaria, pudiendo variar según la estatina y la respuesta bioquímica.

Previamente al inicio del tratamiento con estatinas debe realizarse una determinación de los niveles

basales de transaminasas y creatincinasa (CPK), que debe ser repetida, junto con el análisis de lipoproteínas, a las 4 semanas de iniciada la terapia. Las estatinas están contraindicadas en el embarazo, lo que debe advertirse a las adolescentes.

Los efectos adversos de las estatinas son más frecuentes en los adultos e incluyen trastornos gastrointestinales, elevación de las transaminasas hepáticas, elevación de la CPK, mialgias y, más raramente, episodios de rabiomiolisis.

A la población de alto riesgo, que con estatinas no se le consigue disminuir de manera importante la concentración de C-LDL, existe la posibilidad de añadir los nuevos inhibidores de la absorción del colesterol como el ezetimibe. Utilizada en combinación con otros fármacos, fundamentalmente estatinas, los efectos son mayores. En los estudios publicados hasta el momento que han incluido población pediátrica, la tolerancia y la seguridad han sido buenas.

REFERENCIA DE UN PACIENTE A UN CENTRO ESPECIALIZADO

Debe realizarse en pacientes con C-LDL mayor de 150-160 mg/dl tras tratamiento dietético en los que exista: a) historia familiar positiva importante (angor, infarto, enfermedad vascular cerebral o periférica en padres o abuelos menores de 55 años); b) patrón lipoproteico cambiante; c) indicación de tratamiento farmacológico; d) coexistencia de dos o más factores de riesgo (citados anteriormente); e) posibilidad de que se trate de una hipercolesterolemia secundaria, para estudio. Hay que recordar que entre el 20% y el 40% de adultos con arteriosclerosis no tienen ninguno de los factores de riesgo clásicos, y que se están describiendo “nuevos” factores de riesgo como la homocisteína, fibrinógeno, PAI-1, alteraciones hemorreológicas, etc. Alguno de estos factores ya son detectables en niños, y su presencia en niños hipercolesterolémicos puede conferir un mayor riesgo. Por ello podría estar indicado su investigación en pacientes con historia familiar grave o para ayudar a decidir un tratamiento farmacológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalmau J, Montero C, Bretó M. Dificultad del tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia fami-

liar heterocigota en pacientes pediátricos. *An Esp Pediatr* 1994; 40: 209-214.

2. Dalmau J. Dieta y arteriosclerosis. Monografías de Nutrición Clínica. Madrid: Ergon; 1997.

3. Dalmau J. Nuevos factores de riesgo cardiovascular detectables en la edad pediátrica. *An Esp Pediatr* 2001; 54 (supl. 3): 4-8.

4. Daniels SR, Greer FR and the Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008; 122: 198-208.

5. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in highrisk pediatric patients. A scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006; 114: 2710-38.

6. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, et al. Drug therapy of highrisk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007; 115: 1948-67.

7. Moráis A, Lama RA, Dalmau J, and Comité de nutrición de la AEP. Hipercolesterolemia. Abordaje terapéutico. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70: 488-96

8. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; 89: 525-583.

9. Sarría A, Martín MT, Lomba B, Moreno LA, Lázaro A, Bueno M. Determinantes del perfil lipídico en niños y adolescentes asistidos en una consulta de lípidos. Importancia de la dieta, composición corporal y actividad física. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 357-362.

10. Sprecher DL, Daniels SR. Rational approach to pharmacologic reduction of cholesterol levels in children. *J Pediatr* 1996; 129: 4-7. 332

11. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, et al. Cardiovascular Health in Childhood: a statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2002; 106: 143-60.

Manejo de las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos

Lilian Gómez López¹, Mónica Ruiz Pons², Félix SánchezValverde Visus³, Jaime Dalmau Serra⁴, Mercedes Martínez Pardo⁵

¹Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ²Hospital Virgen de la Candelaria. Tenerife. ³Hospital Virgen del Camino. Pamplona. ⁴Hospital Infantil La Fe. Valencia. ⁵Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

INTRODUCCIÓN

Los errores congénitos de metabolismo de los aminoácidos (aa) son un conjunto de patologías que tienen en común la imposibilidad de metabolizar diferentes aa debido a la alteración en una vía metabólica específica por la disfunción en un enzima (por ejemplo: la fenilalanina hidroxilasa en la fenilcetonuria). El producto final de esa vía metabólica no se genera por lo que se convierte en un aa esencial, que ha de ser consumido para lograr formar las proteínas endógenas. Los aa anteriores en la vía se acumulan y muchos son tóxicos, fundamentalmente a nivel neurológico, hepático y renal.

También se incluyen dentro de este grupo los defectos del ciclo de la urea (CU). El CU es un conjunto de seis reacciones metabólicas encaminadas a eliminar el excedente de amonio que se forma en la degradación de los aminoácidos y otros compuestos nitrogenados. Mediante el CU se realiza además la biosíntesis y degradación de la arginina. El ciclo completo se localiza en el hígado pero algunos de los enzimas (carbamilfosfato sintetasa 1 y ornitina transcarbamilasa) se expresan también en las células de la mucosa del intestino delgado, lo que nos es útil a la hora del diagnóstico ya que permite la demostración del defecto enzimático en una biopsia intestinal. El paciente con un defecto del CU no puede eliminar correctamente el amonio que, a concentraciones elevadas, es un tóxico que puede comprometer gravemente el estado neurológico del paciente y la vida.

Todas estas enfermedades tienen una base genética y se heredan de forma autosómica recesiva salvo

que sea una mutación *de novo* (a excepción del déficit de OTC cuya herencia está ligada al cromosoma X), por lo que en una misma familia puede haber más de un miembro afecto.

CLASIFICACIÓN

Las alteraciones del metabolismo de los aa incluyen diversas patologías:

1. Alteraciones del ciclo de la urea
 - Déficit de N-acetilglutamato sintasa (NAGS)
 - Déficit de carbamilfosfato sintetasa I (CPS1)
 - Déficit de ornitina transcarbamilasa (OTC)
 - Déficit de arginasa (citrulinemia)
 - Déficit de argininsuccínico sintetasa (acidemia argininsuccínica)
 - Argininsuccinato liasa
2. Hiperfenilalalinemia
3. Tirosinemia
4. Alcaptonuria
5. Homocistinuria
6. Hiperглиcinemia no cetósica
7. Acidurias orgánicas
 - Leucinosis (MSUD o enfermedad de jarabe de Arce)
 - Aciduria propiónica
 - Aciduria metilmalónica
 - Aciduria isovalérica
 - Aciduria malónica
 - 3-metilcrotonil glicinuria
 - Aciduria 3-metilglutaconil tipo I
 - Aciduria 3-hidroxisobutírico
 - Aciduria glutárica tipo I

8. Otras patologías que precisan una restricción proteica: lisinuria con intolerancia a las proteínas, síndrome HH, síndrome HHH.

DEBUT

Los síntomas pueden aparecer a cualquier edad dependiendo de múltiples factores: intensidad del déficit enzimático, ingesta proteica, procesos infecciosos intercurrentes, sensibilidad individual al tóxico, ingesta de determinados fármacos. Algunos pacientes están asintomáticos y se localizan por el estudio de familiares de un enfermo ya conocido o por cribado neonatal.

Sin embargo, es frecuente, especialmente en el caso de las alteraciones del CU o de las acidemias orgánicas, que el debut de la enfermedad ocurra en el periodo neonatal, de forma aguda y grave. La dificultad principal para lograr el diagnóstico en el neonato es que los síntomas de presentación son inespecíficos y difíciles de diferenciar de otras patologías frecuentes a esta edad como la sepsis. La clínica puede ser: hipotonía, rechazo del alimento, llanto débil, succión débil, vómitos, polipnea, convulsiones, coma, alteraciones hemodinámicas, fallo hepático. El momento de la sospecha clínica, el diagnóstico y el inicio del tratamiento dependen en gran medida de la sensibilización del equipo a estas patologías y la orientación precoz del paciente. Un tratamiento tardío puede ocasionar grandes secuelas y una elevada mortalidad. Por esa razón es importante plantearse, en muchos diagnósticos diferenciales, si un niño puede tener una patología metabólica y, si es así, iniciar todas las medidas de tratamiento adecuadas. Si posteriormente no se confirma la sospecha retiramos el soporte.

Los síntomas, en los casos de debut tardío, pueden ser inespecíficos (retraso psicomotor, dificultades de aprendizaje, irritabilidad, restricción voluntaria de la ingesta proteica, trastornos psiquiátricos, osteoporosis), leves (anorexia, vómitos cíclicos, cefaleas) o graves (coma, epilepsia, deterioro neurológico progresivo, síndrome de Reye-like, encefalopatía crónica, trombosis venosas y arteriales, tubulopatía, hepatopatía). La crisis de encefalopatía pueden aparecer tras un estrés importante (embarazo, parto, el postparto inmediato, intervenciones quirúrgicas, traumatismos), infecciones, tratamiento con áci-

do valproico o valpromida (en las alteraciones del CU), menstruación o por ingestas proteicas elevadas. Es importante tener en cuenta todas estas posibilidades de debut e informar a otros especialistas, como psiquiatras, de que incluyan en sus controles bioquímicos determinaciones de amonio, aminoácidos y ácidos orgánicos.

MENSAJES PARA RECORDAR

1. Considerar siempre la posibilidad de una enfermedad metabólica ante un neonato que no evoluciona según lo esperado.
2. Incluir la determinación del amonio plasmático en el screening de sepsis.
3. La presencia de alcalosis respiratoria puede ser indicativo de trastorno del CU, y la de acidosis de acidurias orgánicas.
4. Tratar las enfermedades metabólicas de debut neonatal con un grado de emergencia similar al de una sepsis neonatal.
5. Realizar el transporte rápido a un centro de tercer nivel de todo recién nacido con sospecha de alteración del CU o de acidemia orgánica.

DIAGNÓSTICO

La forma y el momento en el que aparece la clínica nos pueden orientar hacia el diagnóstico. Dependiendo de la orientación diagnóstica se realizarán unos estudios u otros. Algunas de estas enfermedades ya se detectan en el cribado neonatal.

Ante la sospecha de una alteración del metabolismo de los aminoácidos en el periodo neonatal debemos realizar

- 1º. Analítica: bioquímica general, equilibrio ácido-base, ionograma, glucosa, ALT, AST, ácido láctico, amonio, cuerpos cetónicos (en orina), pruebas de coagulación, aminoácidos, ácidos orgánicos (en orina). Si realizamos una punción lumbar sería conveniente guardar parte de la muestra congelada. Si no se puede analizar los aa y AG en orina de inmediato debemos guardar la muestra congelada.
- 2º. Tras asegurarnos de que las muestras han sido correctamente recogidas se inicia el tratamiento

inmediatamente. Estas enfermedades son siempre una urgencia.

El estudio de los aa en plasma y de los ácidos orgánicos puede tardar desde horas hasta días (aunque no es en absoluto lo deseable en estos casos) dependiendo de las características del hospital pero es muy importante su recogida tanto para el diagnóstico del paciente como para poder realizar un consejo genético a sus padres si el niño fallece. Si el hospital carece del equipo o el personal necesario para el diagnóstico se debe de enviar las muestras al hospital de referencia. Si la sospecha de enfermedad metabólica es muy alta se remite el paciente junto con las muestras extraídas al hospital de referencia.

Ante la sospecha de una alteración del metabolismo de los aminoácidos en el periodo postnatal

Cuando el debut postnatal suele ser menos agudo pero también depende de la patología y del paciente. Los estudios iniciales son similares a los realizados en el periodo neonatal y se solicitan según la clínica. En algunas patologías el olor del niño puede orientarnos en el diagnóstico por ejemplo: olor a jarabe de arce en la leucinosis, a pies sudados o queso en la acidemia isovalérica o a col cocida en la tirosinemia tipo I.

Análítica: bioquímica general, equilibrio ácido-base, ionograma, glucosa, ALT, AST, ácido láctico, amonio, cuerpos cetónicos (en orina), pruebas de coagulación, aminoácidos, ácidos orgánicos (en orina), homocisteína en sangre y orina. Si realizamos una punción lumbar sería conveniente guardar parte de la muestra congelada. Si no podemos analizar los AG en orina de inmediato debemos guardar la muestra congelada. Al igual que en el periodo neonatal, tras asegurarnos de que las muestras han sido correctamente recogidas, iniciaremos el tratamiento.

HIPERAMONIEMIA

Se define como hiperamoniemia cuando los niveles de amonio $\geq 50 \mu\text{mol/L}$ ($90 \mu\text{g/dl}$). En el periodo neonatal se admite como normal valores $< 110 \mu\text{mol/L}$ ($190 \mu\text{g/dl}$).

La extracción de sangre para la determinación de amonio y el procesamiento de la muestra deben ser cuidadosos:

- Reposo del grupo muscular donde se realiza la punción.
- Sin hipoxia (no comprimir ni sujetar).
- Guardar en tubo con EDTA en hielo.
- El plasma debe ser separado antes de 15 minutos.
- Procesar la muestra antes de 1 hora.
- La extracción incorrecta de sangre y el retraso en el procesamiento de la muestra son las causas más comunes de falsas elevaciones del amonio.

El diagnóstico definitivo de todas estas patologías se logra mediante el estudio enzimático o genético.

MENSAJES PARA RECORDAR

1. Extraer muestras adecuadas (también en caso de fallecimiento).
2. Determinación de amonio correcta.

TRATAMIENTO

Debut neonatal agudo

En todo paciente que se sospecha una alteración del metabolismo de los aa se ha de realizar:

1. Medidas generales de soporte respiratorio y/o hemodinámico según el estado clínico. Realizar medidas antiedema si es preciso.
2. Corrección de la acidosis metabólica con bicarbonato endovenoso.
3. Suprimir el aporte proteico completamente (pero no más de 24-48 horas).
4. Favorecer el anabolismo mediante aporte calórico suficiente:

Soluciones glucosadas ($10-15 \text{ mg/kg/min}$ = suero glucosado 10% $6-9 \text{ ml/kg/hora}$), lipídicas ($1-2 \text{ g/kg}$) e iones a través de una vía central. Estas últimas están prohibidas en los trastornos de la β -oxidación mitocondrial. Si aparece hiperglucemia se puede administrar insulina rápida ev ($0,05-0,2 \text{ U/kg/hora}$ si glucemia $>140 \text{ mg/dl}$ persistentemente).

La vía enteral (oral, sonda nasogástrica o transpilórica) es la de elección salvo que no sea posible utilizarla.

5. Mantener una buena hidratación vigilando los signos de edema cerebral.
6. Ante el desconocimiento inicial de la patología realizaremos un ensayo terapéutico con cofacto-

TABLA I.

Cofactor	Nombre comercial	Dosis	Vía de administración
Biotina (Vitamina H)	Medebiotin Forte® Ampollas 5 mg/ml Comp 5 mg	30-80 mg/día	enteral
Hidroxibalamina	Megamilbedoce® Ampollas 10 mg/2 ml	1 mg/día	im
Piridoxina (Vit B6)	Benadón® Ampollas 300 mg/2 ml	300-600 mg/día	ev/enteral
Riboflavina (vit B2)	Comp 300 mg	100-300 mg/día	enteral
Tiamina (vit B1)	Fórmula magistral Benerva® Ampollas 100 mg/ml Comp 300 mg	300 mg/día	ev/enteral
L-Arginina	Diferentes presentaciones	300-700 mg/kg/día	ev/enteral

res y aminoácidos a los que son sensibles algunas patologías (Tabla I).

7. Corrección de la hiperamonemia. El objetivo es lograr un amonio $< 50 \mu\text{mol/L}$.

Amonio 50-150 $\mu\text{mol/L}$:

- L-arginina 700 mg/kg/día.
- N-carbamil glutamato (Carbaglú®): 100 mg/kg/día.
- Cofactores de la tabla I.

Amonio 150-350 $\mu\text{mol/L}$:

- Ingreso en UVI.
- L-arginina 700 mg/kg/día.
- N-carbamil glutamato (Carbaglú®): 100 mg/kg/día.
- Fenilbutirato 500 mg/kg/día.
- Benzoato sódico 500 mg/kg/día (prohibido en sospecha de alteración de la β -oxidación mitocondrial).
- Cofactores de la tabla I.

Amonio $> 350 \mu\text{mol/L}$:

- Mismo tratamiento que el anterior.
- Aplicar medidas de depuración extrarenal (no utilizar diálisis peritoneal):
 - $< 10 \text{ kg}$:
 - . Hemofiltración venovenosa/arterial continua.
 - . ECMO con hemofiltración.

- . Hemodiálisis.
- . Exanguinotrasfusión (como medida transitoria).
- $> 10 \text{ kg}$: hemodiálisis con ultrafiltración.

Hay otras patologías, como la leucinosis (Tabla II) o la acidemia propiónica, que en una descompensación grave también se pueden beneficiar de una depuración extrarenal.

En el 2º o 3º día, según la evolución clínica y analítica, se añadirán proteínas de forma escalonada, con fórmulas especiales con o sin proteínas de alto valor biológico. Cada día se incrementará este aporte, si es posible, hasta lograr los requerimientos adecuados para la edad. Así mismo se debe mantener una ingesta calórica correcta (25% más de las necesidades basales) pasando progresivamente de la vía ev a la enteral. Según la patología se realizarán otros tratamientos farmacológicos.

TRATAMIENTO DE LAS DESCOMPENSACIONES

El tratamiento dependerá de la enfermedad de base y de la gravedad de la descompensación. Hay patologías que no dan síntomas en una descompensación, como la homocistinuria o la fenilcetonúria clásica, sin embargo hay otras en las que implica un riesgo vital.

TABLA II.
1. Al diagnóstico:

- Leucina > 2.500 $\mu\text{mol/L}$ (> 33 mg/dl).
- Síntomas neurológicos graves.
- No tolerancia oral.
- Cetoacidosis.
- Más de 10-15 días de vida.

2. Si tras 24 horas con dieta exenta de aminoácidos ramificados:

- Leucina > 1.000 mmol/L (> 13 mg/dl).
- Descenso de leucina < 500 mmol/L (< 6,5 mg/dl).
- No mejoría clínica.

El objetivo es intentar prevenir toda situación de riesgo de descompensación (infecciones intercurrentes, fiebre, vacunaciones, ayuno prolongado, cirugía) y tratar enérgicamente al niño en su domicilio cuando aparezcan los primeros síntomas:

1. Antitérmicos (incluir medidas físicas si es preciso).
2. Tratamiento antibiótico del proceso de base si lo requiere.
3. Si vómitos, administrar antieméticos.
4. Valorar cetonuria en la leucinosis (puede indicar descompensación).
5. Eliminar o reducir a la mitad las proteínas de alto valor biológico que pudiera estar consumiendo (carne, pescado, huevos, leche, yogur) durante 24 horas. Si buena evolución reintroducir progresivamente en tres días: 1/3-2/3-3/3.
6. Mantener la ingesta de la fórmula especial prescrita.
7. Vigilar el estado de conciencia con frecuencia.
8. Aumentar carnitina al doble (si lo precisa por su enfermedad) hasta la finalización del cuadro.
9. Mantener o eliminar la ingesta de aminoácidos (dependiendo de la enfermedad).
10. Tratamiento con metronidazol (20 mg/kg/día) como descontaminante intestinal en la acidemia propiónica.
11. Administrar calorías suficientes (azúcares y grasas) para evitar el catabolismo. Por ejemplo: 100 kcal/kg mediante mediante módulos nutricionales:

- PFD1® (100 g de producto = 520 kcal).
- Energivit® (100 g de producto = 492 kcal).
- Duocal® (100 g de producto = 490 kcal).

Diluir en agua (cantidad a voluntad en niños de más de un año) y fraccionar en 5-6 tomas.

11. Mantener fenilbutirato sódico (Ammonaps®) y/o benzoato sódico (si lo toma).

Si pese a todas estas medidas, el paciente no tolera la alimentación por vía oral o presenta una alteración del estado de conciencia, debe acudir a su hospital de referencia donde se realizarán medidas similares a las practicadas en el debut neonatal, dependiendo de la severidad de la descompensación. El paciente tiene, en estos casos, una completa prioridad para la valoración médica y la demora de esta puede influir en su evolución posterior.

Tratamiento en fase de estabilidad clínica

Una vez establecido el diagnóstico, se modificará la pauta general de tratamiento nutricional y farmacológico y se individualizará en función del paciente, la edad, la velocidad de crecimiento, la tolerancia, la respuesta a los cofactores, el estado nutricional y la actividad residual del enzima.

El tratamiento tiene como objetivo: lograr un buen control metabólico evitando descompensaciones y previniendo las complicaciones, reducir los metabolitos tóxicos, suplementar los aminoácidos, vitaminas y oligoelementos deficitarios y lograr un buen estado nutricional además de un desarrollo ponderoestatural y neurocognitivo óptimos.

TRATAMIENTO NUTRICIONAL

1. Limitar la ingesta de aa o de los aminoácidos cuya vía metabólica está afectada, hasta unos requerimientos mínimos que permitan lograr un crecimiento y desarrollo del niño adecuados. Una ingesta proteica deficitaria, sobre todo cuando se trata de aminoácidos esenciales, puede impedir la formación de proteínas endógenas (como colágeno si hay un déficit de isoleucina en la acidemia propiónica) y favorecer el catabolismo muscular. Eso último libera también los aa que el paciente no puede metabolizar. Los requerimientos individuales de aminoácidos son difíciles de determinar, pues se pueden con-

seguir un crecimiento y un desarrollo óptimos bajo una amplia gama de ingestas. Las recomendaciones proteicas usadas más ampliamente son las de la FAO/OMS.

2. Aumentar la ingesta calórica para conseguir un ahorro proteico máximo y evitar que las proteínas se empleen como fuente energética. Por ello, también resulta importante evitar los ayunos prolongados. Las necesidades energéticas se cubrirán con alimentos naturales de bajo o nulo contenido proteico (margarina, aceite, mermelada...), con alimentos especiales de bajo contenido proteico (pastas italianas, arroz, galletas, cereales, pan, sucedáneo de leche, sucedáneo de huevo) que también ayudan a la diversificación de la dieta y con los módulos nutricionales (polímeros de glucosa y/o grasa).
3. Aumentar la proporción de las proteínas de alto valor biológico para mejorar el crecimiento (hasta un 70% del total proteico si es posible). En una dieta baja en proteínas, la fuente teórica de éstas debe ser principalmente de alto valor biológico, pero muchas veces esto no es posible, pues se puede proporcionar una mayor cantidad de alimentos, y de mayor contenido calórico por gramo de proteína, si se utilizan alimentos con proteínas de bajo valor biológico. Por ello, es importante asegurarse de que la dieta sea lo más variada posible (patatas, cereales, pasta, arroz...), para que exista un aporte adecuado de todos los aminoácidos esenciales, y la síntesis proteica no se vea limitada.
4. Vigilar los posibles efectos secundarios ligados a una ingesta proteica permanentemente limitada, sobre todo el déficit de determinadas vitaminas (B₁₂, niacina y ácido fólico), de oligoelementos (calcio, zinc, hierro y selenio) y de PUFAS. Puede ser necesario suplementarlos.
5. Complementar, cuando sea necesario, el aporte proteico con preparados especiales para cada enfermedad, que contienen todos los aminoácidos esenciales excepto aquél o aquéllos cuya la vía metabólica está afectada. Son de utilidad sobre todo durante el periodo de lactancia precoz, cuando los requerimientos de proteínas por kg de peso son máximos, y una dieta restringida en proteí-

nas naturales puede no llegar a cubrir las necesidades de nitrógeno.

MENSAJES PARA RECORDAR

1. Se debe intentar prevenir toda situación de riesgo de descompensación.
2. La familia debe conocer los signos de descompensación e iniciar el tratamiento de la misma.
3. Una sospecha de descompensación severa es una emergencia.
4. El tratamiento nutricional, a largo plazo, se basa en la restricción proteica y el mantenimiento de las calorías adecuadas.
5. La optimización de los resultados se logra con un diagnóstico precoz, un control continuo y de por vida y el tratamiento multidisciplinar de un equipo formado por pediatras y médicos de adultos especialistas en enfermedades metabólicas, neurólogos, bioquímicos, dietistas y psicólogos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Campistol J, Bóveda MD, Couce ML, Lluch MD, Merinero B. Acidemia orgánica. En: Sanjurjo Crespo P, editor. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Madrid: Gráficas Enar; 2007.
2. Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, Sánchez-Valverde Visus F, Jarabe de arce. En: Sanjurjo Crespo P, editor. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Madrid: Gráficas Enar; 2007.
3. Pintos Morell G, Vilaseca Busca MA, Briones Godino P, Sanjurjo Crespo P. Trastornos del ciclo de la urea. En: Sanjurjo Crespo P, editor. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Madrid: Gráficas Enar; 2007.
4. Grupo de Consenso. Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamoniemias en pacientes neonatos y de más de 30 días de vida. Madrid: Ergon; 2008.
5. Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde Visus F, Dalmau Serra J, Gómez López L. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. Madrid: Drug Farma; 2007.
6. Sanjurjo Crespo P. Urgencias metabólicas en el periodo neonatal y del lactante. Madrid: Ergon; 2004.

Diagnóstico y tratamiento de las alteraciones de la oxidación mitocondrial de las grasas

Mercedes Martínez Pardo¹, Lilian Gómez López², Mónica Ruiz Pons³
Félix Sánchez-Valverde Visus⁴, Jaime Dalmau Serra⁵

¹Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ²Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ³Hospital Virgen de la Candelaria. Tenerife. ⁴Hospital Virgen del Camino. Pamplona. ⁵Hospital Infantil La Fe. Valencia.

INTRODUCCIÓN

La oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria juega un papel primordial en la producción de energía, especialmente en el ayuno en el que, tras ser estimulados por el glucagón, los triglicéridos del adipocito salen al torrente sanguíneo y se hidrolizan por la lipoproteínlipasa del endotelio vascular generando glicerol y ácidos grasos libres (FFA) de cadena larga, con más de 12 carbonos en su molécula.

El glicerol se incorpora a la neoglucogénesis hepática para sintetizar glucosa, y los FFA se transportan al citoplasma de los hepatocitos y de las células del tejido muscular esquelético, para ser oxidados posteriormente en sus mitocondrias respectivas obteniendo Acetil CoA (AcCoA) y cuerpos cetónicos como sustratos energéticos. Para ello precisa la integridad de varios pasos metabólicos sucesivos:

1. Transporte citoplasmático de los FFA y de carnitina.
2. Acilación citoplasmática de los FFA con CoA
3. Sistema del Transporte mitocondrial de los FFAcilCoA unidos a carnitina.
4. β -oxidación mitocondrial de los FFAcilCoA, para síntesis de Acetil CoA
5. Utilización del AcCoA para sintetizar cuerpos cetónicos

Los FFA por un lado y la carnitina por otro, se transportan a través de sus respectivos transportadores, al citoplasma de los hepatocitos y de los miocitos. Allí los FFA se acilan con el CoA citoplasmático, por acción de la enzima *Acil CoA sintasa*, formándose los acilCoA de ácidos grasos de cadena larga, FFAcilCoa, los cuales se transportan al interior de la membrana de

la mitocondria, en forma de ésteres de carnitina, FFAcilcarnitina. El Sistema de transporte mitocondrial de los FFAcilCoA unidos a carnitina está controlado por tres enzimas: *Carnitin palmitoil transferasa I* (CPT I) que transforma los FFAcilCoA en FFAcilcarnitina en la membrana externa mitocondrial; *Carnitin palmitoil transferasa II* (CPT II) que transforma los FFAcilcarnitina de nuevo en FFAcilCoA en la cara interna de la membrana mitocondrial y *Traslocasa* que transporta la carnitina desde la cara interna a la externa de la membrana mitocondrial, para volver a esterificarse con los FFAcilCoA. Los FFAcilCoA procedentes de ácidos grasos con n° de carbonos < de 12 (cadena media y corta) no precisan para entrar en la mitocondria, del "Sistema de transporte unido a carnitina".

Una vez dentro de la matriz mitocondrial, todos los FFAcilCoA, se oxidan en posición β a través de la acción de cuatro enzimas, *específicas para cada longitud de cadena*, muy larga (>24 C, *very long*, VL), larga (de 13 a 24 C, *long*, L), media (de 6 a 12 C, *medium*, M) y corta (de 3-6 C, *short*, S); la primera reacción enzimática la controlan las *Acil CoA deshidrogenasas de diferente longitud de cadena* (*VLCAD*, *LCAD*, *MCAD*, *SCAD*), unidas todas ellas al complejo II de cadena respiratoria mitocondrial, el electro transfer flavoproteína, cuyo cofactor es el Flavinadenin dinucleótido (FAD); la segunda la cataliza la *Enoil CoA hidratasa*, común para todas las longitudes de cadena; la tercera reacción la catalizan las *3OHacil deshidrogenasas, específicas para cada longitud de cadena* (*VLCHAD*, *LCHAD*, *MCHAD*, *SCHAD*), unidas al complejo I de cadena respiratoria mitocondrial, cuyo cofactor es el Nicotinamidaa-

denin dinucleótido (NAD) y por último la β -ceto acil CoA tiolasa. Estas tres últimas, se encuentran unidas formando la llamada “Enzima trifuncional” (MTP) compuesta por 4 subunidades alfa (actividades LCHAD+Enoil hidratasa) y 4 subunidades beta con actividad β -ceto tiolasa.

La espiral que sigue un FFAcilCoA intramitocondrial a través de la β -oxidación da lugar a la síntesis de una molécula de Acetil CoA (AcCoA) intramitocondrial + un nuevo FFAcilCoA con 2 carbonos menos en su molécula de los que ha partido. Este nuevo FFAcilCoA (n - 2) vuelve a β -oxidarse dando lugar a un nuevo AcCoA + FFAcilCoA (n - 4) y así sucesivamente hasta convertir el FFAcilCoA con n° de carbonos < 12 que seguirá la oxidación específica para FFAcilCoA de cadena media hasta n < 6 el cual entrará en la de cadena corta.

Los AcCoA productos de la β -oxidación mitocondrial en el hepatocito: activan la piruvato carboxilasa, primera enzima de la gluconeogénesis a partir de aminoácidos, activan la síntesis de glucosa; son el sustrato, junto con la glutamina, para sintetizar el N-acetil glutamato, que a su vez activa el inicio del ciclo de la urea para metabolizar el amonio, por último a partir del AcCoA, el hepatocito sintetiza cuerpos cetónicos (β -OH butirato y acetoacetato), sustratos alternativos de la glucosa para la obtención de energía en el sistema nervioso central (SNC).

Los AcCoA productos de la β -oxidación mitocondrial muscular, entran directamente en el ciclo de Krebs muscular para su oxidación en la cadena respiratoria mitocondrial y producción de ATP (energía) + $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$.

TRASTORNOS DE LA OXIDACIÓN MITOCONDRIAL DE ÁCIDOS GRASOS⁽⁴⁻⁷⁾

Los trastornos de utilización mitocondrial de los ácidos grasos clínicamente se expresan en hígado (hipoglucemia hipocetósica con hepatomegalia, hiperamoniemia y esteatosis), miocardio (muerte súbita, arritmias, miocardiopatías dilatadas e hipertróficas), músculo esquelético (hipotonía, miopatía lipídica, rabdomiolisis, CPK aumentada), retinopatía pigmentosa y trastornos del sistema nervioso central (hipsarritmias, leucodistrofias etc...). La tabla I resume la clínica de estos trastornos.

Fisiopatología

Los defectos de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, van a dar lugar a dos graves problemas fisiopatológicos, a un defecto de producción de energía y/o a un acúmulo de moléculas tóxicas.

Los defectos de transporte citoplasmático de FFA de cadena > 12 C y de carnitina, así como la síntesis de FFAcilCoA citoplasmáticos, imposibilitan cualquier continuación de la oxidación de aquellos con nula producción de energía.

Si el trastorno ocurre tras la acilación citoplasmática de los FFA:

- 1) El exceso de ácidos grasos acilados (FFAcil CoA):
 - No se pueden β -oxidar en las mitocondrias, acumulándose en éstas y produciendo *microesteatosis hepática y/o muscular/miocárdica/renal*, llegando a producir roturas mitocondriales con acidosis láctica y fracaso multiorgánico consecuentes con la pérdida de actividades mitocondriales.
 - Se β -oxidan en los peroxisomas dando lugar a la formación de ácidos grasos dicarboxílicos, “dioicos”. Tanto los FFAcilCoA como sus correspondientes “dioicos” se esterifican con carnitina (“acilcarnitinas” que son tóxicas), produciendo una deficiencia de carnitina libre y aumentando la esterificada, y con glicina (“acilglicinas”), que pueden identificarse en plasma y en orina, respectivamente, para ayudarnos al diagnóstico. El exceso de ácidos dicarboxílicos (el subérico, octanodioico, fué un ejemplo experimental) + el aumento de amonio, inhiben la ATPasa NaK dependiente de los astrocitos dando lugar a un edema cerebral, mayor que el observado sólo con el aumento de amonio.
 - El sistema de transporte de carnitina se inhibe por el exceso de acilcarnitinas de cadena larga y media, lo que conduce a una deficiencia de carnitina total, aumentando la toxicidad de los FFAcilCoA.
- 2) La ausencia de síntesis de AcCoA no activa la neoglucogénesis (hipoglucemias), no se sintetizan cuerpos cetónicos (hipocetosis), fracasa la síntesis de sustratos energéticos, y no se activa el ciclo de la urea (hiperamoniemia) con toxicidad grave neuronal.

TABLA I. Enfermedades más frecuentes en la oxidación mitocondrial de ácidos grasos.

Enfermedad	Síntomas y signos clínicos	Hallazgos bioquímicos	Locus del gen afectado
		En TODAS: hipoglucemia hipocetósica, con relación en plasma de ácidos grasos libres (mM)/ 30H-butilirato (mM) > 2, aumento de GOT/GPT, CPK, amonio y lactato. Puede haber aumento de úrico y de triglicéridos (glicerol). Los ácidos orgánicos en orina son típicos en cada enfermedad. Las acilcarnitinas plasmáticas típicas de cada enfermedad	
A) Alteraciones del transporte citoplasmático de carnitina (FFA C>12)	– Taquicardia, muerte súbita, hepatopatía, miocardiopatía, hipoglucemia	– Carnitinemia total < 15 $\mu\text{mol/L}$. Acilcarnitinas y orgánicos normales.	Cr 5, brazo largo
B) Alteraciones del sistema de transporte de carnitina mitocondrial (FFA C>12)			
1. Deficiencia de CPT I	– Hepatopatía, hipoglucemia, acidosis tubular. No miopatía ni miocardiopatía	– Carnitina total y libre muy altas. Orgánicos y acilcarnitinas normales.	CPT1A11q13
2. Deficiencia de CPT II	– Grave (infantil): hepatopatía, Reye's Like, pancreatitis, hipoglucemia, miopatía, arritmias, miocardiopatía – Forma tardía: solo patología muscular.	– Acilcarnitinas patológicas, orgánicos anormales, L-carnitinemia < 19 $\mu\text{mol/L}$	CPT II: 1p32
3. Deficiencia de traslocasa	– Episodios de hipoglucemia con estrés o en ayunas. Hepatomegalia, encefalopatía. Muerte súbita. Reye's like.	– Igual que la deficiencia de CPT II	Cr 3p21-31
C) Alteraciones de la β -oxidación mitocondrial.			
1. Deficiencias de las Acil CoA deshidrogenasas.			
– Cad. muy larga: VLCAD	– Miocardiopatía, hepatopatía y miopatía	– Dicarboxílicos de 6-18 C. 5 cis tetradeceno dioico. Acilcarnitinas patológicas	Cr 17p11
– Cadena larga: LCAD			
– Cadenamedia: MCAD	– Reye's like. Hepatopatía. Miopatía. No miocardiopatía	– Dicarboxílicos de cadena media. 4 cis deceno dioico. Acilcarnitinas patológicas. Hexanoilglicina.	Cr 1p31
			.../...

TABLA I. (Continuación) Enfermedades más frecuentes en la oxidación mitocondrial de ácidos grasos.

Enfermedad	Síntomas y signos clínicos	Hallazgos bioquímicos	Locus del gen afectado
- Cadena corta: SCAD	- Leve: asintomáticos - Grave: ptosis palpebral, retraso psicomotor, hipotonía central, acidosis láctica e hiperamoniemia, hipsarritmia.	- Etilmalónico. Acilcarnitinas patológicas.	Cr 12q22-ter
2. Deficiencia de 3-OH-acil deshidrogenasas:			
- Cadena larga: LCHAD	- Encefalopatía, retinopatía, miopatía, miocardiopatía, hepatopatía. HELLP materno (feto afecto)	- Orgánicos patológicos: (C14 -18:3OH dicarboxílicos). Acilcarnitinas anormales (3OH acilcarnitinas). Puede haber cetonuria ++	Cr 2p23
- Cadena corta: SCHAD	- Pocos casos. Hiperinsulinemia		Cr 4q22-26
- Cadena media: MCHAD	- No se conocen pacientes con MCHAD		
3. Deficiencia del enzima trifuncional (MTP)	- Igual que en LCHAD		Cr 2p23
4. Glutárico aciduria tipo II. Deficiencia múltiple de AcilCoA deshidrogenasas (MADD); deficiencia del ETF del Complejo II de cadena respiratoria.	- Clásica: olor a pies, quistes renales, acidosis, hipoglucemia. - Suave: - miopatía y retraso psicomotor. - asintomático	- Ácidos orgánicos de corta-media-larga y muy larga cadena. Isovalérico (olor a pies). L-Carnitina baja. Acilcarnitinas patológicas de múltiple longitud de C.	ETF/ETFQo. Hay 3 genes: aETF 15q23 bETF 19q13 ETFQo 4q32-ter
D) Alteración de la síntesis de cetónicos, Deficiencia de 3-OH-3-metil glutarilCoA liasa (L) y sintetasa (S)	- En ambas: Hipoglucemia con intensa acidosis. A veces discreta hepatomegalia. Reye's like. Pancreatitis. Muerte súbita.	- Hiperamoniemia. Ácido 3OH3 metil glutárico siempre presente en orina.	C.1p33-ter L Cr 5p13-14 S
MENOS FRECUENTE			
* Deficiencia de la 2,4 dienoil CoA reductasa (oxidación ácidos grasos insaturados)	- Neonatos: malformaciones, acidosis respiratoria, hipotonía persistente. No hipoglucemia	- 2 trans-4 cis C10:2 carnitina. Ácidos orgánicos normales	Cr 8q21

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Ante síntomas de afectación multiorgánica especialmente con implicación hepática, muscular, renal, miocárdica, retina y/o encefalopática, hacer el estu-

dio inmediato bioquímico. La tabla II muestra el estudio bioquímico urgente que debemos realizar. La tabla III nos da el diagnóstico diferencial.

TABLA II.

Con hipoglucemia venosa < 45 mg/dl SACAR INSULINA y plasma para estudio metabólico, ácidos grasos libres, carnitina total y libre!!! Recoger la 1ª orina que haga, para estudio metabólico	pH y gases en sangre	Amonio (N < 50 µmol/L < 90 µg/dl)	Lactato (N < 2,5 mM, < 20 mg/dl)	GOT-GPT (N < 40 UI/L)	CPK (N < 190 UI/L)	Úrico (N < 7 mg/dl)	Triglicéridos (N < 150 mg/dl)	Si 3-OH-butilato > 0,5 mM (hay síntesis de cuerpos cetónicos)
<i>Trastornos de cetogénesis</i>	< 6,9	E	E	E	E	N	N	< 0,3 mM (bajo)
<i>Oxidación mitocondrial de ácidos grasos</i>	< 7,0	E	E	E	E	No E	E+++ en LCHAD	Bajo
<i>Glutáricoaciduria tipo II. (MADD). Defecto múltiple de deshidrogenasas</i>	< 7,0	E	E	E	E	E	No E	Bajo
<i>Hiperinsulinemia + hiperamonemia</i>	7,3-7,4	< 200 µmol/L	N	N	N	N	N	Siempre < 0,3

Diagnóstico diferencial: N = normal. E= elevado, µmol/L= micromol/L, mM= milimolar (milimol/L), mcg/dl=microgramos/decilitro.

Análisis urgente (resultados antes de 2 h) a través de la cual podemos tener una sospecha de la posible etiología. El 3-OH butirato lo podemos determinar en una gota de sangre total en el "OPTIUM EXCEED". Otros estudios urgentes: valoración cardiológica (confirmar miocardiopatía y arritmias), valoración oftalmológica (ver si hay retinopatía)

El diagnóstico definitivo lo obtendremos con los resultados del estudio metabólico: aminograma (en plasma/orina), de la carnitina total y libre (plasma), de las acilcarnitinas (plasma), de la insulinemia (suero) y de ácidos orgánicos (en orina), Tabla III.

TABLA III. Estudio metabólico: Diagnóstico diferencial etiológico definitivo. S= sangre. O= orina.

Enfermedad	Aminoácidos (S)	Ácidos orgánicos diagnósticos (O)	Carnitina total (S) N 50-65 umol/L	Carnitina libre (S) N 22-38 umol/L	Acilcarnitinas (S)	Insulina μ U/ml Con gluc < 45 mg/dl
3-OH-3metil glutárico aciduria	-	3-OH-3 metilglutárico	N	N o baja	Isovalerilcarnitina	< 2
Trastornos de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos		Normales	> 70	Normal	Normales	< 2
Transportador citoplasmático de FFA		Normales	< 15	< 5	Normales	
Transportador de carnitina citoplasmático		Normales	Normal	Normal	Normales	
CPT 1	Aumentados	Patológicos	"	Baja	Acilcarnitinas C>14	
CPT 2	glutamina, alanina, metionina en todos	Patológicos	"	Baja	Acilcarnitinas C>14	
Trastocosa						
VLCAD/LCAD		Dicarboxílicos > 14C	"	Baja	Acilcarnitinas C > 14 y dicarboxílicas C > 14	
MCAD		Dicarboxílicos de 6-12C Hexanoil glicina	"	Baja	5 cis tetradecenodioico Suberil (8C) - adipil (6C) - Sebacil (10C) carnitinas.	
SCAD		Etilmalónico	Normal	Normal o baja	4 cis decenodioico - Butiril carnitinas	
LCHAD / MTP		3-OH dicarboxílicos >14C	N o baja	Baja	3-OH-acil carnitinas C>14	> 10
SCHAD		3-OH-dicarboxílicos 6-14C	N	N	Normales	
Deficiencia múltiple de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos (MADD)		Glutárico, isovalérico y dicarboxílicos de 4-16C	Baja	Baja	Isovaleril +, glutaril + > 14C, + < 12C, 8C, carnitinas	< 2
Hiperinsulinemia con hiperamonemia persistente	Ramificados bajos	Normales	Normal	Normal	Normales	Insulina > 10 Ins/glu > 0,34

Tratamiento a seguir en los trastornos de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos

Irán encaminado a obtener energía a partir de glucosa, evitar y/o quitar el acúmulo de tóxicos (FFAcil CoA, acilcarnitinas, amonio, ácidos orgánicos...) y aportar cofactores. Por otra parte deberemos distinguir el tratamiento urgente, en el debut y en las descompensaciones, del tratamiento de mantenimiento/preventivo:

A) Tratamiento urgente: en el debut y/o descompensaciones

- a. Tomar las muestras adecuadas para el diagnóstico diferencial etiológico.
- b. Aporte de sustratos energéticos: glucosa i.v 10 mg/kg/min + insulina si se precisara para mantener glucemias entre 100-120 mg/dL.
- c. Quitar tóxicos: se debe corregir la acidosis metabólica con bicarbonato; la hiperamonemia[®] responde a la administración de Ncarbamil glutamato, Carbaglú[®], a dosis de 100 mg/kg/día repartido en 4 dosis/día. La hemodiafiltración veno/arteriovenosa en niños menores de 10 kg y la hemodiálisis en los demás, son los métodos de elección para eliminar todas las moléculas potencialmente tóxicas y equilibrar el pH.
- d. Aporte de cofactores:
La administración de carnitina deberá ponderarse adecuadamente pues las FFAcilcarnitinas, especialmente de cadena > 12 C, son muy tóxicas. La dosis media i.v es de 50 mg/kg/día en VCAD, LCAD y MCAD. Si se sospecha alteración de LCHAD o de MTP (miocardiopatía, retinosis, hepatopatía, aumento de triglicéridos) no sobrepasar los 15 mg/kg/día. Repartir en 46 dosis. La Riboflavina (vit B2), a 50-100 mg/8 h v.o, puede ser esencial en MADD.
- e. Prohibición absoluta de administración de aspirina, pivampicilina y valproato.

B) Tratamiento de mantenimiento y/o preventivo de descompensaciones

1. Dietético

- En trastornos de ácidos grasos de cadena > 12 C: Alimentación evitando, ayunos superiores a 3-4 horas en el primer año de vida ó en situación de

stress metabólico (fiebre, infecciones) y, superiores a 6 horas a partir del 1º año de vida, siendo necesaria en ocasiones un débito continuo especialmente en la noche. Normocalórica, normoproteica y con ingesta de hidratos de carbono normal, aunque puede ser necesario el aporte de almidones sin hidrolizar (maíz desliada sin cocer) a dosis entre 0,5-2 g/kg/día. Aporte de grasas del 20% máximo de las Kcal, siendo el 3,5% de ácido linoleico, un 7% como linoléico y triglicéridos de cadena larga. Dar MCT (1,5-2 cc/kg/día repartir en 6 dosis), pues se utilizan como precursores de síntesis de AcCoA, siendo indispensable como activador de la neoglucogénesis, como sustrato activador del ciclo de la urea y base de la síntesis de cuerpos cetónicos. Fórmulas actuales con limitación de ácidos grasos de C>12: MONOGEN, DIETA LIBRE DE GRASAS de SHS[®]

- En trastornos de ácidos grasos de cadena media y corta: alimentación como en los trastornos de cadena larga. **Prohibición absoluta de ingesta de MCT.**
- En MADD: en pacientes de presentación neonatal (fenotipo grave) se recomienda alimentación limitada en: **proteínas, grasas** estando totalmente **prohibido el MCT**, y en **hidratos de carbono**. Los ayunos deberán ser máximos de 4 horas en el primer año de vida y de 6 horas en restantes edades. En las formas suaves de presentación, no es necesario el tratamiento dietético pero sí la **prohibición de ingesta de MCT.**
- En 30H3metilglutarico aciduria: limitar proteínas de alto valor biológico a 1 g/kg/día, evitar ayunos de más de 4 h en menores de 1 año y de más de 6 h en mayores de 1 año. Utilizar almidón de maíz (maíz) en crudo, en la última toma nocturna. Dar proteínas exentas de leucina a dosis de 1-2 g/kg/día. Evitar dar MCT (no se forman cetónicos). Mantener 30H3metilglutarico en orina de 24 h < 2.000 mmol/mol de creatinina

2. Tratamiento de cofactores en los defectos de β -oxidación mitocondrial

- L-carnitina: dosis máxima de 15 a 25 mg/kg/día de trastornos de cadena larga, y dosis de 50-100 mg/kg/día en los de cadena media. Repartir en el

mayor nº de tomas posibles. **Riboflavina** (vit. B2) a dosis de 100-300 mg/día en MADD.

- L-glicina: en MADD, para esterificarse con el ácido isovalérico. Dosis 100-150 mg/kg/día para mantener glicinemia > 250 umol/L.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia, 3ª ed. Madrid: Ergon; 2006. p. 499-571.
2. del Valle JA, García MJ, Merinero B, Pérez-Cerdá C, Román F, Jiménez A, Ugarte M, Martínez-Pardo M, Ludeña C, Camarero C, del Olmo R, Durán M, Wadman SK. A new patient with dicarboxylic aciduria suggestive of mediumchain acyl coa dehydrogenase deficiency presenting as Reye's syndrome. *J Inher Metab Dis.* 1984; 7: 62-64.
3. Riudor E, Ribes A, Boronat M, Sabado C, Dominguez C, Ballabriga A. A new case of C6C14 dicarboxylic aciduria with favourable evolution. *J Inher Metab Dis.* 1986; 9(Supp. 2): 297-299.
4. Durán M, Wanders RJA, Jager JP, Dorland L, Bruinvis L, Ketting D, Ijlst L, Sprang FJ. 3-OH-dicarboxylic aciduria due to long-chain-3-OH-Acyl CoA dehydrogenase deficiency associated with sudden neonatal death: protective effect of Medium Chain Triglyceride treatment. *Eur J Pediatr.* 1991; 150: 190-195.
5. Roe ChR, Ding J. Mitochondrial fatty acid oxydation disorders. En: Scriver Ch, Beaudet A, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler K, Vogelstein B, editores. *The Metabolic & Molecular Basis of Inherited Disease.* 8th ed. McGraw-Hill Inc.; 2001. p. 2297-2326.
6. Ramos JM, Martínez-Pardo M, García-Villanueva M, Lorenzo G, Merinero B, Jimenez A, Ugarte M, Pallarés E, Arenas J, Campos Y, Aparicio Meix M. Miopatía lipídica por aciduria glutárica tipo II sensible a riboflavina. *Anales Españoles de Pediatría* 1995; 42: 207-210.
7. Martínez G, Ribes A, Briones P, Rodés M, Baldellou A, Pineda M, Rodrigo C, Lorente I, GarcíaSilva MT, Riudor E, Jaraba P, Lopez-Casas J, Nuñez-Roldan A. Mediumchain acylCoA dehydrogenase deficiency in Spain. *J Inherit Metab Dis.* 1998; 21: 693-4.
8. Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P. Alteraciones de la b oxidación y del sistema carnitina. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. *Diagnóstico y tratamiento en la enfermedades metabólicas hereditarias*, 2ª edición. Madrid: Ergon; 2006. p. 407-440.
9. Couce ML, Bustos G, García-Alix A, Lázaro A, Martínez-Pardo M, Molina A, Sáenz de Pipaón M, Serrano M, Sanjurjo P. A guide to the clinical diagnosis and urgent treatment of neonatal hyperammonaemia. *Ann Pediatr (Barc).* 2009; 70: 183-8.

Manejo de las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos

Mónica Ruiz Pons¹, Lilian Gómez López², Félix SánchezValverde Visus³, Jaime Dalmau Serra⁴, Mercedes Martínez Pardo⁵

¹Hospital Virgen de la Candelaria. Tenerife. ²Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

³Hospital Virgen del Camino. Pamplona. ⁴Hospital Infantil La Fe. Valencia. ⁵Hospital Ramón y Cajal. Madrid

INTRODUCCIÓN

La glucosa es el único monosacárido que puede emplearse para la obtención de ATP en el metabolismo celular del ser humano, de manera que todos los tejidos corporales utilizan glucosa para la producción de energía a través de la glicólisis y ciclo de Krebs. Raras veces la glucosa pura es la fuente de carbohidratos de la dieta habitual. Son la fructosa, la galactosa, la lactosa, la sacarosa y el almidón, los cuales se tienen que incorporar a la vía glicolítica en el hígado para poder ser metabolizados. Si el defecto genético afecta a uno de estos procesos de conversión, se acumulan productos intermediarios, algunos de los cuales pueden ser tóxicos para el organismo. Además, la incapacidad de convertir otras fuentes de hidratos de carbono en glucosa implica la pérdida de una posible fuente de energía para el cuerpo, hecho relevante y grave cuando es el hidrato de carbono endógeno (glucógeno) el que no puede liberar glucosa.

GLUCOGENOSIS (GSD)

Las células animales almacenan glucosa en su citosol en forma de glucógeno, macromolécula formada por 20.000 a 30.000 unidades de glucosa, fácilmente movilizables. Se encuentra en todos los tejidos, aunque en el músculo y el hígado son donde se almacena la mayoría del glucógeno del organismo. El músculo esquelético contiene cerca de los 2/3 del glucógeno total y lo utiliza, como en otros tejidos, como combustible glucolítico para la propia célula. En el hígado, en cambio, la glucosa producida en la glucogenolisis y liberada al líquido extracelular ayuda a mantener la glucemia, principalmente durante

el ayuno temprano para ser utilizada por todos los tejidos.

Las glucogenosis (GSD) son un grupo de enfermedades hereditarias que están causadas por deficiencias genéticas que afectan a la degradación del glucógeno, la glucolisis, e incluso a su síntesis. Las manifestaciones clínicas derivan de la dificultad de los tejidos de movilizar y utilizar los depósitos de glucógeno. Podemos distinguir tres grupos principales: las glucogenosis hepáticas (hepatomegalia, alteración en la regulación de la glucemia en el período postabsorptivo, hipoprecimiento); glucogenosis musculares (debilidad muscular, fatigabilidad precoz al ejercicio, dolor muscular, contracturas); y glucogenosis generalizada (con manifestaciones hepáticas, musculares y cardíacas).

Las glucogenosis susceptibles de tratamiento dietético se caracterizan por un aumento del glucógeno intracelular (en hepatocitos y fibra muscular fundamentalmente) debido a deficiencias enzimáticas en su degradación a lo largo de la vía glucogenolítica o glicolítica, que van a impedir la liberación de glucosa a sangre. Son la GSD tipo I (deficiencia de glucosa-6-fosfatasa), la GSD tipo III (deficiencia de la amiloma-1-6-glicosidasa o enzima ramificante), la GSD tipo VI (deficiencia de fosforilasa hepática), y la GSD tipo IX (deficiencia de fosforilasa quinasa).

El tratamiento fundamental en este grupo de enfermedades es mantener unos niveles óptimos de glucemia simulando las demandas endógenas de producción de glucosa, que en personas sanas son el resultado de la glucogenolisis y la gluconeogénesis, tan ajustadas como podamos durante el día y la noche. La

TABLA I. Recomendaciones para el tratamiento dietético de la glucogenosis tipo I.

Edad	Día	Noche	Requerimientos de glucosa
0-12 meses	Pecho/fórmula (sin lactosa + maltodextrinas) a intervalos de 2-3 horas	NEDC si es posible durante 12 horas (50-35% energía); o tomas frecuentes	7-9 mg/kg/min
1-3 años	3 comidas con APC y 2 snack (preferiblemente APC)	NEDC durante 12 horas (35% energía); o AC (intervalos 4 h; 1,0-1,5 g/kg)	6-8 mg/kg/min
3-6 años	3 comidas con APC y 2 snack (preferiblemente APC) AC (intervalos 4-6 horas; 1,0-1,5 g/kg)	NEDC durante 10 horas (35% energía); o AC (intervalos 4-6 h; 1,0-2,0 g/kg)	6-7 mg/kg/min
6-12 años	3 comidas con APC y 2 snack (preferiblemente APC) AC (intervalos 6 horas; 1,0-1,5 g/kg)	NEDC durante 10 horas (30% energía); o AC (intervalos 6 h; 1,0-2,0 g/kg)	5-6 mg/kg/min
Adolescentes	3 comidas con APC y 2 snack (preferiblemente APC) AC (intervalos 6 horas; 1,0-1,5 g/kg)	NEDC durante 10 horas (30% energía); o AC (intervalos 6 h; 1,0-2,0 g/kg)	5 mg/kg/min
Adultos	3 comidas con APC y 2 snack (preferiblemente APC) AC (intervalos 6 horas; 1,0-1,5 g/kg)	NEDC durante 8-10 horas (25-30% energía); o AC (intervalos 6-8 h; 2,0 g/kg)	3-4 mg/kg/min

NEDC: Nutrición enteral a débito continuo; APC: almidón precocinado; AC: almidón crudo (maicena)

meta principal es prevenir la hipoglucemia, responsable de las manifestaciones clínicas y bioquímicas en estos trastornos y de sus complicaciones. Para ello es necesario disponer de una fuente exógena constante de glucosa diurna y nocturna. La cantidad de glucosa a administrar está basada en la tasa de producción endógena de glucosa teórica (Tabla I), que define la cantidad mínima apropiada para evitar que se activen los mecanismos contra reguladores de la hipoglucemia. Los requerimientos de glucosa disminuyen con la edad y también son menores durante la noche.

Los lactantes pueden ser amamantados o utilizar una fórmula exenta de lactosa y sacarosa cada 2-3 horas durante el día y la noche, o bien alimentación nasogástrica nocturna a débito continuo (NEDC). A partir de los 4 meses se iniciará la alimentación complementaria con los almidones precocinados (arroz y maíz).

La diversificación de la dieta seguirá la misma secuencia cronológica, en general, que un lactante normal.

La dieta debe tener una distribución energética de un 60-70% de carbohidratos, un 10-15% de proteínas y el resto, un 20-30% de grasas. Se recomienda el uso de comidas ricas en carbohidratos complejos de absorción lenta o semilenta como el arroz, la avena, las pastas, legumbres, etc., y limitar, de manera moderada, los alimentos ricos en sacarosa, fructosa y lactosa. Puesto que la dieta limita las fuentes de calcio, ácido ascórbico y otros micronutrientes es necesario emplear suplementos de vitaminas y minerales para alcanzar un adecuado crecimiento y desarrollo.

El almidón crudo (Maicena®) se introducirá con seguridad a partir de los 2 años aunque su uso se puede ensayar a partir de los 6 meses en pequeñas cantidades a partir de una dosis de 0,25g/kg e ir incre-

TABLA II. Objetivos bioquímicos en la glucogenosis tipo I.

Objetivo	Parámetros
1	Glucosa plasmática preprandial > 70 mg/dl (>3,9 mmol/L)
2	Cociente lactato/creatinina en orina < 0,06 mmol/mmol (0,6 mmol/L) Acido láctico en sangre 2-5 mmol/L
3	Concentraciones séricas de ácido úrico en el rango normal alto según la edad y el laboratorio (< 7 mg/dl)
4	Excesos de bases en sangre venosa >- 5 mmol/L y bicarbonato en sangre venosa > 20 mmol/L
5	Concentraciones séricas de triglicéridos < 545 mg/dl (6,0 mmol/L)
6	Concentraciones de alfa-1-antitripsina fecal normales en la GSD Ib
7	Índice de masa corporal entre 0,0 y + 2,0 DS

manteniendo de manera lenta controlando los efectos secundarios (distensión abdominal, flatulencia y deposiciones sueltas), que suelen ser transitorios. Tiene la ventaja de que las cadenas de glucosa ramificada se hidrolizan y liberan lentamente, de manera que permiten mantener cifras de normoglucemia durante 4 a 6 horas, lo cual resulta más efectivo que una toma equivalente de glucosa cada 3 horas. La dosis oscila entre 1,5 a 2,5 g/kg de maicena, cada 4-6 horas durante o después de las comidas.

Pese a un tratamiento dietético intenso, con el tiempo estos pacientes desarrollan complicaciones de diferentes órganos como adenomas hepáticos y potencialmente carcinomas hepáticos, enfermedad renal tubular y glomerular, osteopenia, anemia, ovarios poliústicos.

MENSAJES PARA RECORDAR

1. Se deben monitorizar los niveles de glucemia para ajustar los requerimientos de glucosa de cada paciente. Es importante evitar tanto el exceso de aporte de glucosa pues puede causar fluctuaciones de la glucosa plasmática y hacer al paciente más vulnerable a la hipoglucemia y tendencia a la obesidad; y una administración insuficiente puede dar lugar a hiperlactacidemia intensa y retraso del crecimiento. Un aumento en la concentración de lactato de hasta 5-6 mmol/L está permitida (Tabla II) ya que éste se utiliza como sustrato alternativo, especialmente por el cerebro, cuando las concentraciones de glucosa son bajas.

2. Si el aporte de carbohidratos de la fórmula infantil no consigue mantener unos niveles adecuados de glucemia se puede enriquecer ésta con polímeros de glucosa (Maxijul®, Fantomalt®, Polycose®, Resource Dextrine Maltose®) según los requerimientos del paciente.
3. Aunque los requerimientos de glucosa sean ligeramente menores durante la noche, es fundamental mantener la administración continua de glucosa. Muchos de estos pacientes se benefician de una gastrostomía salvo en la GSD Ib, debido a las complicaciones de cicatrización e infecciones frecuentes que presentan estos pacientes.
4. La alimentación nocturna a débito continuo se debe iniciar una hora después de la última toma. A partir del año de edad se puede cambiar a una solución de polímeros de glucosa.
5. Cantidades relativamente pequeñas de alimentos ricos en almidón cubren los requerimientos de glucosa por lo que no es necesario utilizar un sistema de intercambio de raciones de hidratos de carbono.
6. La administración de almidón crudo mejora el control metabólico y permite una mayor flexibilidad en la dieta, sin que sea necesario un control estricto de las comidas y tentempiés. No se debe mezclar con bebidas que contengan azúcar ni glucosa pues incrementa la respuesta insulínica, desapareciendo los beneficios de estabilizar la glucemia plasmática.
7. Un adecuado tratamiento dietético no consigue prevenir el desarrollo de complicaciones a largo plazo de estos pacientes, pero si disminuye la morbimortalidad de manera importante y mejora la calidad de vida.

EIM DEL METABOLISMO DE LA GALACTOSA

La galactosa es un monosacárido presente en la alimentación humana, sobre todo en la leche (como lactosa), que se metaboliza rápidamente a glucosa-1-fosfato en el hígado.

Las deficiencias enzimáticas más frecuentes son las de GALK (galactoquinasa) y de GALT (galactosa-1-fosfato-uridil-transferasa). La primera tiene como única manifestación la aparición de cataratas bilaterales, y la segunda produce la galactosemia clásica, cuya patogenia no es bien conocida pero en la que los aumentos de galactitol y de galactosa-1-fosfato son probablemente los responsables de las cataratas y daño hepatorenal.

La galactosemia clásica constituye una enfermedad grave cuyos síntomas aparecen en las primeras semanas de vida tras la ingestión de lactosa con vómitos, diarreas, desmedro, letargia, ictericia progresiva, comprobándose analíticamente disfunción hepática (hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia, alteraciones de la coagulación) y renal (tubulopatía proximal: acidosis hiperclorémica, glucosuria, albuminuria y aminoaciduria), así como galactosuria (presencia de cuerpos reductores en orina: Clinitest®+). El diagnóstico definitivo se realiza con la determinación del déficit enzimático en hematies.

El tratamiento más importante en el manejo inicial de estos pacientes es la supresión inmediata de todas las fuentes de galactosa de la dieta ya que salva la vida del paciente. La supresión total de la galactosa de la dieta debe ser para toda la vida y sin relajación: la leche de mamíferos y derivados lácteos son la principal fuente de galactosa pero también tenemos que considerar la presente en medicaciones, productos manufacturados y una gran variedad de productos comerciales.

MENSAJES PARA RECORDAR

1. Si se sospecha una alteración del metabolismo de la galactosa, lo primero es suspender inmediatamente la alimentación con leche y después investigar el diagnóstico.
2. Hay que asegurarse que el paciente no ha sido transfundido, pues la determinación de la acti-

vidad enzimática no sería fiable hasta pasados 3 a 4 meses.

3. La determinación de azúcares reductores en orina (Clinitest®) debe realizarse tras la toma de leche y si el paciente no ha vomitado para evitar falsos (-).

En el recién nacido el tratamiento correcto es con una fórmula exenta por completo de lactosa, siendo la ideal una de soja. Las fórmulas con hidrolizados de proteínas vacunas pueden seguir conteniendo lactosa en las fracciones de caseína y seroalbúmina. Con la introducción de la alimentación complementaria empiezan los problemas para conseguir una dieta libre de galactosa, debido a las dificultades existentes para conocer el contenido real de galactosa libre o ligada de los alimentos, y al desconocimiento que se posee acerca de la capacidad de utilización por parte del organismo de la galactosa ligada en enlaces α o β . Galactosa ligada mediante enlaces α , está presente en vísceras animales (cerebro, riñón, hígado, páncreas o bazo), en algunos cereales y leguminosas, y en algunas moléculas complejas como los galactopinitoles, presentes en las legumbres secas. Ligada mediante enlaces β , se encuentra en muchas frutas y legumbres.

MENSAJES PARA RECORDAR

1. No existe una dieta completamente libre de galactosa.
2. Existe una síntesis endógena constante de galactosa en el ser humano, dependiente de la edad.
3. La eliminación de la leche y productos lácteos es el tratamiento fundamental. Constituye una dieta potencialmente deficiente en calcio, por lo que será necesario usar suplementos de calcio, sobre todo a partir de los 3 años (Carbonato o Pícolato cálcico).
4. Los alimentos no lácteos son una fuente insignificante de galactosa comparados con la producción endógena de galactosa, por lo que en este momento no existe evidencia científica que apoye su total exclusión.
5. Pese a una dieta estricta, a la larga, estos pacientes presentan complicaciones como retraso psicomotor ligero, alteraciones en el habla, osteoporosis e hipogonadismo hipergonadotropo.

EIM DEL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA

Se conocen dos defectos genéticos del metabolismo de la fructosa: la fructosuria esencial o benigna por déficit de fructoquinasa y la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) por déficit de aldolasa B. En el primer caso es un trastorno asintomático y benigno que no requiere ningún tratamiento, mientras que en la intolerancia hereditaria a la fructosa aparecen síntomas de daño hepático y renal muy similares a la galactosemia clásica cuando se incorpora a la dieta fructosa y/o sacarosa. Según la cantidad de fructosa y/o sacarosa ingerida la presentación puede ser aguda, con vómitos, shock, hemorragias, ascitis, y fallo hepático, o bien una evolución más subaguda con vómitos intermitentes, diarrea crónica, y fallo de medro. Desde el punto de vista analítico los pacientes presentan: hipoglucemia, hipertransaminasemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, hipermagnesemia y alteraciones de las pruebas de coagulación vitamina K dependientes. También un cuadro analítico compatible con una tubulopatía tipo Fanconi. El diagnóstico definitivo se realiza en la actualidad con el estudio en sangre de las mutaciones más frecuentes: A149P, A179, A4EA, N334K.

El tratamiento de la IHF es la exclusión de la dieta de todas las fuentes de fructosa, lo que implica evitar todos los alimentos que contengan fructosa, sacarosa y sorbitol durante toda la vida, pues incluso pequeñas cantidades de fructosa pueden dar lugar a dolor abdominal y vómitos, e incluso retraso del crecimiento. La fructosa se encuentra en estado natural en la miel (20-40%), frutas, zumos de frutas (20-40%), verduras (1-2%), y otros alimentos vegetales. Los jarabes de maíz ricos en fructosa se utilizan cada vez más por la industria alimentaria como agentes edulcorantes. Muchos productos para diabéticos se endulzan con fructosa o sorbitol.

La sacarosa se encuentra en la dieta como azúcar (azúcar blanco, azúcar moreno, azúcar de caña, de remolacha, azúcar glasé), jarabes (incluyendo los que se utilizan en medicinas), caramelos, postres, refrescos, y como ingrediente natural en la fruta (1-12%), zumos de frutas, y en muchas verduras y plantas (1-6%), e incluso algunas pastas de dientes contienen sacarosa.

El sorbitol constituye otra fuente de fructosa, y se encuentra en la fruta, verdura, y como agente edulcorante en alimentos dietéticos.

MENSAJES PARA RECORDAR

1. La clave para el diagnóstico de la IHF es una historia clínica y dietética detallada. Los síntomas sólo aparecen tras la ingestión de fructosa/sacarosa y dependen de la cantidad ingerida.
2. Hay muchas fuentes ocultas de sacarosa que tenemos que considerar cuando el lactante inicia la alimentación complementaria como por ej. la mayoría de los cereales infantiles e incluso las fórmulas infantiles de hidrolizados de proteínas y fórmulas de soja.
3. Existen muy pocos alimentos manufacturados que se pueden incluir en la dieta de estos pacientes ya que el azúcar es un ingrediente importante de muchos productos.
4. Tanto la sacarosa como la fructosa y el sorbitol se usan frecuentemente como excipientes y en el recubrimiento de tabletas, así como componentes de los jarabes y suspensiones para conseguir formas agradables al paladar de los lactantes y niños. En España, los excipientes de declaración obligatoria incluyen la fructosa, la sacarosa (cuando la cantidad en la dosis máxima diaria exceda de 5 g), y el sorbitol (cuando la cantidad en la dosis máxima diaria exceda de 2 g).
5. Las fuentes de carbohidratos alternativos en la dieta de estos pacientes son la glucosa, la lactosa de la leche y derivados lácteos, y almidones permitidos. La glucosa se puede utilizar como un edulcorante alternativo al azúcar y puede constituir también una fuente de energía útil.
6. Es necesario suplementar con un complejo vitamínico que contenga vitamina C, pues todas las fuentes de esta vitamina están excluidas. También es recomendable que incluya ácido fólico pues parece que aumenta la actividad de los enzimas glicolíticos, incluyendo la fructosa 1-fosfato aldolasa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J, Gómez L. Tratamiento nutricional de los errores innatos del meta-



- bolismo. Errores innatos del metabolismo de los carbohidratos. 2ª Ed. Madrid: Drug Farma; 2007. p. 39-86.
2. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GA. Glycogen storage disease: recommendations for treatment. *Eur J Pediatr* 2002; 161: S112-S119.
 3. Shaw V, Lawson M. Disorders of carbohydrate metabolism. En: Shaw V, Lawson M (eds.). *Clinical Paediatric Dietetics*. 3ª ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 2007. p. 390-420.
 4. Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas. Errores congénitos del metabolismo intermedio. 2ª Ed. Madrid: Ergon; 2004. 161-194.

INTRODUCCIÓN

La nutrición enteral es una técnica de soporte nutricional que consiste en administrar los nutrientes directamente en el tracto gastrointestinal mediante sonda. No se acepta conceptualmente como nutrición enteral la administración oral de fórmulas artificiales.

INDICACIONES

La nutrición enteral está indicada en todos los casos en los que el enfermo requiere soporte nutricional individualizado y no ingiere los nutrientes necesarios para cubrir sus requerimientos. Será necesaria en las siguientes situaciones clínicas:

1. En el prematuro: la nutrición enteral precoz disminuye el riesgo de enterocolitis necrotizante.
2. Cuando el TGI no es capaz de utilizar óptimamente los nutrientes si son administrados por vía oral: diarrea grave, síndrome de intestino corto. En estos casos es, necesario utilizar técnicas que condicionen un enlentecimiento de la motilidad del TGI, una disminución de las secreciones del TGI, etc.
3. Si las necesidades están muy aumentadas y el paciente no es capaz de cubrirlas con la ingesta (pacientes quemados, mal nutridos).
4. Cuando el paciente no tolera la ingesta por alteraciones hemodinámicas (cardiopatías) o respiratorias (broncodisplasia).
5. Cuando el paciente no es capaz de deglutir: por alteraciones orofaríngeas.
6. Si el paciente no es capaz de tomar alimentos especiales de mal sabor e imprescindibles (aminoacidopatías) o no puede tener tiempos prolongados de ayuno: glucogenosis, alteraciones en la oxidación de los ácidos grasos.

CONTRAINDICACIONES

En el momento actual quedan reducidas a situaciones de obstrucción intestinal.

ELECCIÓN DE LA VÍA

La elección de la vía de administración de la fórmula debe ser cuidadosamente planificada y depende de la estrategia de soporte nutricional planificado a nivel individual, esta estrategia depende del estado nutricional y la edad del paciente además del diagnóstico de la enfermedad de base, siendo este el factor más importante en la valoración. Se debe valorar la repercusión de la sintomatología en el balance energético proteico y las implicaciones metabólicas de su enfermedad de base. Cuando se decide la instauración de una nutrición enteral deben quedar bien determinados los objetivos de la misma.

- Cuando se considere que la nutrición enteral va a ser de corta duración la elección es la *sonda nasogástrica* y si la tolerancia gástrica esta disminuida se debe instaurar una sonda trans pilórica que puede ser *naso-duodenal* o *naso-yeyunal*.
- Si el programa se prevé prolongado o no habiéndose previsto que se prolongara (más de 46 semanas), se debe instaurar un sistema de larga duración es decir una *gastrostomía*, en nuestro medio el método de instauración más utilizado es el endoscópico percutáneo (*gastrostomía endoscópica percutánea-GEP*). La instauración radiológica por punción en la edad pediátrica pudiera entrañar mayores riesgos.
- La instauración quirúrgica de gastrostomía (técnica de Stamm) se realiza cuando es necesario realizar un tratamiento quirúrgico del TGI: atresia o estenosis esofágica, funduplicatura etc. En

ocasiones es necesario utilizar kits de gastrostomía que permiten la colocación trans pilórica (Y-PEG).

- La *yeyunostomía* siempre es de instauración quirúrgica. Está indicada en situaciones en que no es posible la utilización gástrica durante un tiempo prolongado.

ELECCIÓN DE LA FÓRMULA

La fórmula elegida dependerá de la edad, del funcionamiento del TGI y del diagnóstico de base. La elección debe ser individual, valorándose la cantidad y calidad de los nutrientes, así como la cobertura de micronutrientes.

Recordaremos que las fórmulas pueden ser

1. Por la presentación de los nutrientes:
 - Poliméricas. Los macronutrientes están enteros sin hidrolizar.
 - Peptídicas. Cuando las proteínas están hidrolizadas. Normalmente parte de los lípidos están en forma de triglicéridos de cadena media (TCM) y suelen ser fórmulas exentas de lactosa, utilizando dextrinomaltoza como hidrato de carbono.
 - Elemental. Proteínas en forma de aminoácidos. Parte de las grasas en forma de TCM y dextrinas más hidrolizadas.
2. Por la densidad energético-proteica:
 - Estándar: 1 Kcal./ml.
 - Hipercalórica: 1,5-2 Kcal./ml.
 - Hipercalórica-hiperproteica: hipercalórica con un contenido proteico igual o superior al 18% del valor calórico total

La valoración de la fórmula a elegir queda fuera de este ámbito.

Fórmulas para lactantes

- *Leche materna*: es la fórmula de elección para recién nacidos y lactantes. Puede ser utilizada para alimentar a un lactante por sonda y en general es muy bien tolerada. En ocasiones es necesario usar fortificantes de leche materna.
- *Fórmulas de inicio y seguimiento*: hay que recordar que durante el primer año de vida se deben usar las fórmulas diseñadas para lactantes.

- *Fórmulas concentradas*: cuando es necesario aumentar la concentración de fórmulas del lactante para conseguir mayor densidad energética o proteica. Contamos con módulos de hidratos de carbono, grasas y proteínas que permiten aumentar la densidad calórico-proteica de las fórmulas base. Hay que tener en cuenta que la concentración de la fórmula aumenta proteínas y electrolitos y el aumento de módulos no proteicos puede resultar en un deficiente aporte de micronutrientes/Kcal. Durante la instauración de una nutrición enteral el aumento energético debe ser de 4 Kcal. cada 24 horas, no se debe aumentar la concentración y la velocidad de infusión a la vez. Al aumentar la densidad calórica se aumenta la osmolaridad y la sobrecarga renal de solutos.

Osmolaridad de la fórmula: límite: 277 mOsm/L, 30-35 mOsm/100 Kcal

Potencial sobrecarga renal de solutos (PSRS): es importante cuando la ingesta es menor que las pérdidas, cuando se ingieran fórmulas muy concentradas, cuando la capacidad de concentración renal es limitada.

PSRS: (Prot. (g/L): 0,175) + Na (mEq/L) + K + Cl) + (P (mg/L): 31)

- Actualmente contamos con un suplemento líquido diseñado para lactantes: Infatrin[®]-SHS- (densidad calórica 1 Kcal/ml) que puede usarse desde el periodo neonatal.
- *Fórmulas especiales para lactantes*: en cuanto a las fórmulas diseñadas para las distintas situaciones patológicas de fracaso de órganos, únicamente contamos con: Kindergen[®] (SHS), para pacientes con insuficiencia renal crónica. Generaid Plus[®] (SHS) para pacientes con hepatopatía crónica.
- *Fórmulas peptídicas para lactantes*: con hidrolizado de caseína (Damira 2000[®], Lactodamira 2000[®], Damira Atopy[®], Nutramigen I y II[®], Pregestimil[®], Nutriben hidrolizado[®]), hidrolizado de proteínas de suero (Alfaré[®], Almirón Allergy[®], Nidea plus[®], Almirón peptinaut[®]) y con hidrolizado de caseína y de seroproteínas (Blemil Plus FH[®], Damira Sanutri[®]). En caso de sensibilización a las proteínas conviene elegir los

hidrolizados con péptidos pequeños. En ocasiones es necesario elegir una fórmula elemental: Neocate® o Nutramigen AA®.

- Fórmulas para niños con *enfermedades secundarias a un error congénito del metabolismo*: diseñadas para lactantes, niños pequeños y niños mayores.

Fórmulas pediátricas

- Fórmulas estándar pediátricas (Isosource Junior®, Ensure Jr® y Ensure Jr polvo®, y Pentaset pediátrico®).
- *Fórmulas hipercalóricas*: 3 fórmulas hipercalóricas (Resource Junior líquido®, Ensure Jr drink® Nutrini energía multifiber®).
- *Fórmula peptídica pediátrica*: Novasource peptinex Junior®: hidrólisis parcial de caseína. 1 Kcal/ml
- *Fórmula elemental pediátrica*: Damira elemental® (sobres de 28 g): hipograsa, normoproteica, con arginina.

Fórmulas diseñadas para pacientes adultos

En ocasiones es necesario su uso en la edad pediátrica. El pediatra debe valorar detenidamente la composición, osmolaridad y sobre todo el contenido de micronutrientes. Normalmente se utilizan en situaciones especiales. No deben ser usadas en niños menores de 6 años.

AGUA PARA DILUIR Y PARA LAVAR LAS SONDAS

Los tipos de agua a usar:

- *Agua purificada*: estéril, sin solutos, sin pirógenos, utilizada para preparar o reconstituir productos comerciales, enjuagar equipos. Para irrigación y para inyección. Recomendada para medicación postpilórica y en los lactantes e inmunocomprometidos: para lavar la sonda antes y después de la fórmula.
- *Agua destilada*: vaporizada y recondensada, no es libre de solutos. No válida para medicación
- *Agua de grifo*: agua potable. Puede contener microorganismos, metales pesados y pesticidas. Utilizada en inmunocompetentes.

CÁLCULO DE NUTRIENTES

Los requerimientos energéticos deben ser calculados en general utilizando la fórmula de Shoefield o medidos por calorimetría, que es el método más aconsejable. Se debe añadir el factor de actividad física y si fuera necesario la energía de recuperación. El objetivo de aportes deben ser conseguidos en 4-5 días. Se debe elegir la fórmula que cubra los requerimientos de macro y micronutrientes con adecuada densidad calórica y distribución de nutrientes óptima (7-18% de Proteínas, 30-45% de grasas y 35-65% de hidratos de Carbono). La distribución de nutrientes y el tipo de nutrientes debe realizarse según las implicaciones metabólicas de la enfermedad de base. En NE prolongadas se debe valorar la inclusión de fibra. Si no fuera posible conseguir los aportes adecuados en 7-10 días, debe plantearse iniciar aportes parenterales suplementarios.

SEGURIDAD DE LA NUTRICIÓN ENTERAL

Seguridad de la fórmula: Tras la elección de la fórmula de NE las órdenes deben estar claras ya que existe el riesgo de que al paciente no le llegue la fórmula diseñada.

La orden debe llevar: Datos del Paciente. Tipo de Formula. Vía y modo de administración.

La bolsa o contenedor debe estar perfectamente identificado.

RIESGO CONTAMINACIÓN DE LA FÓRMULA

Puede ocurrir en cualquier punto a través de la producción, preparación, almacenamiento y administración de la fórmula lo cual entraña riesgo en los pacientes inmunocomprometidos o con alteraciones en la barrera del TGI. Las fórmulas líquidas son esterilizadas al final de la producción pero las fórmulas en polvo se contaminan al final de la producción y al ser reconstituidas con agua y en ambiente con calor los microorganismos se multiplican con rapidez.

- *Preparación y almacenamiento*: la preparación incluye mezclar y reconstituir fórmulas con agua y llenar el container. Los puntos de riesgo incluyen: Unidad de dietética/Biberonería y la Unidad de Cuidados del paciente (Área de ingreso). Las fórmulas preparadas en planta tienen alto riesgo

de contaminación. Las fórmulas preparadas en ambiente estéril se pueden mantener durante 24 en nevera y 4 horas en temperatura ambiente.

Las fórmulas líquidas que se introducen en el container tienen menos riesgo de contaminación y las mejores son las de tapón de rosca, en este caso el tiempo de mantenimiento a temperatura ambiente es mayor.

- *Leche materna*: los Kits de recogida son lavados y esterilizados. El almacenamiento en contenedores de cristal o de plástico prolipropileno o policarbonato estériles o asépticos. Posteriormente deben ser sellados herméticamente. El acceso del área de almacenamiento muy controlada. Si es expresada en casa se debe mantener a 2-4°C y trasladada al hospital en ambiente frío o congelada sin contactar con hielo.
- *Manipulación/administración*: La manipulación debe ser realizada con técnica aseptica. Para evitar la contaminación se recomienda cambiar la fórmula cada 4 horas. Con fórmulas líquidas si se usan guantes se puede realizar el cambio cada 12 horas. Los sistemas deben cambiarse cada 24 horas. Los sistemas para administrar la leche de madre deben cambiarse cada 4 horas. Las fórmulas líquidas se mantienen mejor que las fórmulas en polvo reconstituidas.

ESTABILIDAD DE LAS FÓRMULAS:

Es importante mantener la integridad en el contenido de nutrientes para realizar el soporte nutricional. No se ha demostrado una pérdida importante del contenido vitamínico en condiciones normales de almacenamiento en sitio fresco y seco. Se ha podido ver que durante la administración hay un aumento en la peroxidación lipídica cuando no esta protegido de la luz. Así mismo se ha visto que la relación w6:w3 aumenta con el tiempo

MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Para elegir el tipo de administración del alimento, es necesario tener en cuenta todas las características que se valoran cuando se está indicando la instauración del soporte nutricional .

1. *Nutrición enteral fraccionada*. Se realiza en estómago, es muy simple, requiere escaso material,

da movilidad al paciente y el estímulo anabólico es mejor. Estos niños tienen más riesgo de vómitos, aspiraciones, etc., ya que el volumen intragástrico es mayor.

2. *Nutrición enteral continua*. Permite la administración de mayor volumen de alimentos y favorece la tolerancia digestiva. Cuando la utilizamos para recuperar una malnutrición o en caso de enfermedad con fracaso de órgano (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, etc.), administramos la nutrición enteral a débito continuo únicamente durante la noche; este sistema permite mantener si es posible una ingesta oral diurna. En la edad pediátrica es importante para el desarrollo psicomotor del niño mantener el aporte oral.

MATERIAL UTILIZADO

Contamos con un material que ha permitido un mayor y mejor uso de la técnica.

Sondas

En el momento actual se eligen las de silicona o poliuretano ya que son de larga duración, estas últimas tienen un diámetro interno mayor, a igual calibre externo. Son blandas y no se endurecen una vez colocadas, como ocurre con las sondas de polivinilo. Se deben elegir muy finas para que el niño esté lo más cómodo posible: Para ser colocadas llevan unas guías que se deben extraer tras su colocación. Comparadas con las sondas de polivinilo, tienen tres inconvenientes:

- Se obstruyen con facilidad sobre todo al aspirar.
- Son expulsadas con más facilidad con los vómitos.
- Son más caras.

El calibre de las sondas se mide en French; en lactantes pequeños se usan las de 5-6 Fr y los niños mayores de 8 Fr. Con estos calibres las molestias son mínimas. Únicamente se pueden introducir alimentos líquidos, en las de 8 Fr se pueden introducir alimentos algo viscosos cuando la administración es en emboladas, aunque cuando son administrados en infusión continúa una viscosidad aumentada puede obstruir el sistema.

Las sondas que deben dejarse en localización transpilórica están lastradas para facilitar su colocación y mantenimiento.

Sistemas de infusión

Para infundir de manera continua el alimento, se pueden utilizar varias técnicas:

1. Por gravedad. La velocidad se controla por un mecanismo que disminuye el calibre de la vía al aumentar la resistencia al flujo. No es recomendable en las NE pediátricas.
2. Bombas de infusión. Aseguran un flujo constante, reducen el volumen de la fórmula retenida en el estómago reduciendo el riesgo de aspiración. Tienen sistemas de alarma que permiten mayor comodidad de administración; las más importantes son las de fuerza-batería y la de vacío-obstrucción. Su uso es necesario cuando la administración es continua. Hay varias clases de bombas, según:
 - Tipo de infusión: volumétricas (ml/h) o no volumétrica (gotas/min.).
 - Mecanismos de control: Peristálticas. Prefunden el líquido presionando y relajando el sistema, mediante un rodillo circular o rotor de jeringa cuyo émbolo es accionado por un motor de velocidad variable.

Sistemas de conexión y depósito de fórmula (Container)

Los sistemas de conexión entre la sonda y la bomba normalmente están diseñados para ser utilizados con cada bomba. Es necesario cambiar el sistema cada 24 horas. El depósito debe ser capaz de contener la fórmula que deba ser administrada durante la noche, o durante un tiempo prolongado. Los circuitos cerrados disminuyen el riesgo de contaminación.

NUTRICIÓN ENTERAL DOMICILIARIA

Cuando el paciente requiere una nutrición enteral de modo prolongado, si su situación clínica es estable y su enfermedad de base está controlada, se puede mantener dicha forma de soporte nutricional en el domicilio del paciente. El pediatra extrahospitalario en ocasiones debe participar en este tipo de nutrición enteral como apoyo del seguimiento hospitalario.

Condiciones para realizar una alimentación enteral domiciliaria (NED)

Cuando ya no está justificado que el paciente deba estar ingresado en el Hospital porque clínicamente

está estabilizado, puede continuar con alimentación artificial enteral en su domicilio. Es necesario valorar detenidamente no sólo las necesidades médicas, sociales, psicológicas y financieras de la familia; el enfermo también debe ser evaluado cuidadosamente teniendo en cuenta determinados criterios de selección:

1. Tolerancia demostrada a la terapia nutricional prescrita.
2. Voluntad y habilidad de la persona encargada de cuidar al niño.
3. La certeza de que el paciente se beneficiará de una terapia continuada.

Estrategia

Antes del alta, la cuidadora será instruida acerca del manejo y posibles complicaciones, y se acordará la cobertura del material necesario (sistemas, bombas, sondas, etc.). El programa debe ser diseñado de modo que concuerde con el estilo de vida de la familia. El control deben efectuarlo profesionales que conozcan la técnica, manejo y complicaciones.

Complicaciones

La NE domiciliaria es una técnica bastante segura en general, si se elige el método de administración adecuado, la fórmula apropiada y la monitorización es correcta, las complicaciones se minimizan.

- *Aspiración pulmonar.* Es la complicación más importante y suele ocurrir cuando el vaciamiento gástrico está alterado. Éste depende principalmente de la cantidad y características de la dieta administrada (dietas con una osmolaridad elevada, contenido lipídico alto o densidad calórica elevada o que condicionan un pH bajo) que pueden favorecer un enlentecimiento del vaciamiento gástrico. Este riesgo puede ser disminuido con una elevación de la parte superior del cuerpo en un ángulo de 30° cuando el niño está en decúbito supino; en ocasiones puede ser útil el uso de gastrocinéticos (domperidona).
- *Complicaciones infecciosas.* Las más frecuentes son las ORL cuando se usa sonda nasogástrica; las infecciones GI no son frecuentes en nuestro medio se sabe que pueden ser secundarias a contaminación de la fórmula. Es necesario hacer un

TABLA I. Complicaciones en las gastrostomías.

Complicaciones	Tratamiento
Retraso de la cicatrización (mayor salida del contenido gástrico)	Mantener administración continua Separar la cruzeta externa Rotar la cruzeta Mantener la zona seca
Pérdida de contenido gástrico y quemadura péptica	Valorar la situación clínica y vómitos Tratamiento del cuadro intercurrente (foco ORL, gastroenteritis, etc.) Proteger la piel Tratar la quemadura local (péptica) Disminuir el pH gástrico
Granuloma	Primero: remisión espontánea Posteriores: poco frecuentes Tratar con nitrato de plata
Descolocación de la sonda: rotura de balón	Debe mantenerse la sonda hasta la reposición Evitar el cierre indeseado
Infección local	Inicio: alto riesgo: tratamiento precoz general y local Posterior: menos frecuente. Tratamiento local Valorar tratamiento general

adecuado adiestramiento en la preparación, almacenamiento y la manipulación de las fórmulas y sistemas. Si fuera posible es mejor utilizar fórmulas líquidas.

- *Complicaciones metabólicas.* No suelen ocurrir si la fórmula está bien elegida, la monitorización es adecuada y se ha probado la tolerancia en ambiente hospitalario.
- *Complicaciones mecánicas.* En caso de sonda nasogástrica puede presentarse una obstrucción de la misma cuando la utilización no es correcta (introducción de alimentos triturados); también puede ocurrir una retirada accidental de la sonda o desplazamiento de la misma; ambas complicaciones mecánicas son bastante frecuentes.

Complicaciones en caso de gastrostomía endoscópica percutánea (Tabla I)

- Retraso de la cicatrización en la instauración: Mantener administración continua de la fórmula, disminuir la presión de la cruzeta en la piel periestomía y mover la cruzeta.
- Puede presentarse pérdida de contenido gástrico periestomía; en este caso hay que proteger la

piel que puede sufrir una quemadura péptica. Si la sonda es adecuada, esta situación suele corresponder a una situación de alteración intercurrente del vaciamiento gástrico (infección ORL, infección del tracto urinario, alteraciones metabólicas en pacientes con metabolopatías, incipiente síndrome de obstrucción intestinal distal en paciente con fibrosis quística, etc.); es obligado protegerla piel a la vez que se debe tratar el problema de base.

- Rotura accidental del balón de sujeción: condicionaría una descolocación de la sonda que debe ser repuesta de modo inmediato, para evitar el cierre espontáneo y no deseado de la ostomía.
- Infección local: a partir de la cicatrización el riesgo es mínimo.
- Formación de granuloma: en un alto porcentaje de los pacientes se objetiva tras la cicatrización. Tras la remisión que suele ser espontánea es muy poco frecuente la recidiva.

Preparación de la familia

La preparación se realiza en ambiente hospitalario durante el tiempo que necesitamos para estabili-

zar al paciente. El tiempo de entrenamiento suele ser de 4-6 días y deben participar varios miembros de la familia. La información que se da a la familia debe ser:

1. Clara y concisa para evitar la confusión y ansiedad.
2. Completa, incluyendo datos anatómicos cuidados de la sonda, de los sistemas, preparación, almacenamiento y administración de la fórmula.
3. Preventiva. Se debe informar de los posibles riesgos: propiciar el desarrollo de precauciones de seguridad apropiadas.
4. No olvidar el aprendizaje y promoción de la alimentación oral.

Monitorización

La monitorización del paciente en soporte nutricional domiciliario es clave para conseguir una adecuada recuperación nutricional evitando las complicaciones metabólicas. Debe ser realizada en las Unidades de Nutrición Pediátrica. La frecuencia de la monitorización y los parámetros monitorizados dependen del estado clínico del paciente, así como de su enfermedad de base. La monitorización, aparte de los parámetros nutricionales, debe ir dirigida a valorar posibles complicaciones mecánicas, infecciosas, metabólicas y gastrointestinales.

Se debe valorar la ingesta oral y su aprendizaje, la ingesta medicamentosa por si pudiera interferir con la nutrición enteral y la adaptación psicosocial, así como los aspectos psicosociales de los padres o cuidadores; evolutivamente se debe valorar la necesidad de mantener o retirar la nutrición enteral.

RESUMEN

La nutrición enteral es una forma agresiva de soporte nutricional, de alto coste personal y económico. Para la optimización es importante establecer una correcta indicación así como una adecuada elección de la fórmula, vía y método de administración. El desarrollo de las unidades de nutrición pediátrica en nuestros hospitales con profesionales especialmente dedicados al soporte nutricional es clave para conseguir

una relación costebeneficio eficaz. La tecnología actual ha permitido el desarrollo de las técnicas de nutrición artificial domiciliaria reconocida para su cobertura por el Sistema Nacional de Salud en 1998. Aunque las prestaciones para las fórmulas se están actualizando frecuentemente, quedan algunos puntos sin resolver.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Costa C, Sierra C, Pedron C, Lama R, Moreno JM, Codoceo R. Actualizaciones en Nutrición artificial. X Congreso de la SEGNHP. La Coruña. An Ped suppl 2000.
2. Lama More R, Olivares Arnal P. Gastrostomía endoscópica subcutánea. Nuestra experiencia. An Esp Pediatr 1994; 14: 12-15.
3. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, Lyman B, Metheny NA, Mueller C, Robbins S, Wessel J; A.S.P.E.N. Board of Directors. Enteral nutrition practice recommendations. J Parenter Enteral Nutr. 2009; 33: 122-67.
4. Andrew Thomson, MRCP (UK), FRACP The Enteral vs Parenteral Nutrition Debate Revisited. J Parenter Enteral Nutr. 2008; 32: 474-81.
5. Anastasio C, Nagel R. Home enteral nutrition in the pediatric patient. En: Ireton-Jones CS, Deleuge MH. Handbook of Home Nutrition Support. Ontario, Canada: Jones and Bartlett Publishers; 2007. p. 155.
6. Barrett JS, Shepherd SJ, Gibson PR. Strategies to manage gastrointestinal symptoms complicating enteral feeding. J Parenter Enteral Nutr. 2009; 33: 21-6.
7. Pritchard C, Duffy S, Edington J, Pang F. Enteral nutrition and oral nutrition supplements: A review of the economics literature. J Parenter Enteral Nutr. 2006; 30: 52-9.
8. Löser C, Aschl G, Hébuterne X, Mathus-Vliegen EM, Muscaritoli M, Niv Y, Rollins H, Singer P, Skelly RH. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition-Percutaneous endoscopic gastrostomy(PEG). Clin Nutr 2005; 24: 848-61
9. ESPGHAN Committee on Nutrition: Agostoni C, Axelsson I, Colomb V, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis J, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D. The need for nutrition support teams in pediatric units: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41: 8-11.

La nutrición parenteral (NP) consiste en la provisión de nutrientes mediante su infusión a una vía venosa a través de catéteres específicos, para cubrir los requerimientos metabólicos y del crecimiento. La NP puede ser utilizada en todo niño desnutrido o con riesgo de desnutrición secundario a una patología digestiva o extradigestiva, aguda o crónica para dar cobertura a sus necesidades nutricionales con el objetivo de mantener su salud y/o crecimiento, siempre que sus necesidades no logren ser administradas completamente por vía enteral. Cuando constituye el único aporte de nutrientes, hablamos de nutrición parenteral total; la nutrición parenteral parcial proporciona tan sólo un complemento al aporte realizado por vía enteral.

¿A QUIÉN NUTRIR POR VÍA INTRAVENOSA?

En general está indicada para prevenir o corregir los efectos adversos de la malnutrición en pacientes que no son capaces de obtener aportes suficientes por vía oral o enteral por un periodo de tiempo superior a 5 a 7 días, o antes si el paciente está ya previamente malnutrido. Por el contrario, no está indicada en aquellos pacientes con una función intestinal adecuada en los que la nutrición puede llevarse a cabo por vía oral o enteral. En la tabla I se señalan las indicaciones de nutrición parenteral más frecuentes en la infancia. La nutrición parenteral no debería instaurarse por periodos inferiores a una semana y debe mantenerse hasta que se consiga una adecuada transición a alimentación enteral (cuando dichos aportes alcanzan 2/3 de los requerimientos nutricionales estimados).

¿CUÁL ES LA COMPOSICIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL?

Líquidos y electrolitos

Los requerimientos varían con la edad, el peso, el estado de hidratación y la enfermedad de base. Hay que tener siempre en cuenta las condiciones que pueden modificar estos requerimientos, por aumento de las necesidades como, p. ej., en presencia de fiebre, vómitos o diarrea, o por disminución de las mismas, ej., en insuficiencia renal o si existen edemas. Los requerimientos de líquidos y electrolitos en nutrición parenteral se especifican en la tabla II.

Aminoácidos

Las necesidades de proteínas varían también con la edad. Los aportes recomendados para garantizar un buen balance nitrogenado y un crecimiento adecuado son 3,0 g/kg/día en recién nacidos pretérmino; 2,5 g/kg/día en lactantes menores de 2 años; 1,5 a 2,0 g/kg/día en los niños hasta la adolescencia, y 1,0-1,5 g/kg/día en adolescentes y adultos. Se usan soluciones de aminoácidos cristalinos. Algunos aminoácidos, en especial taurina y cisteína son condicionalmente esenciales en los recién nacidos y lactantes, por lo que es aconsejable el uso de soluciones de aminoácidos específicas para niños, con un mayor contenido de estos aminoácidos y menor cantidad de aminoácidos aromáticos y sulfurados. No existe acuerdo en hasta qué edad deben emplearse estas soluciones aunque en la práctica se usan en niños menores de 10 años.

Aportes energéticos

Las necesidades de energía también varían considerablemente de un individuo a otro, dependen-

TABLA I. Indicaciones de la nutrición parenteral en niños.
Indicaciones a corto plazo
Patología digestiva

- Intervenciones quirúrgicas
 - Resección intestinal
 - Malrotación y vólvulo
 - Trasplantes
 - Alteraciones de la pared abdominal (gastroquiasis, onfalocele)
 - Enfermedad de Hirschsprung complicada o extensa
- Malabsorción intestinal
 - Enterostomía proximal
 - Diarrea grave prolongada
 - Fístula enterocutánea
 - Algunas inmunodeficiencias
- Alteraciones de la motilidad intestinal
 - Peritonitis plástica
 - Enteritis ráctica
 - Pseudoobstrucción crónica idiopática
- Otros
 - Reposo del tubo digestivo
 - Enterocolitis necrosante
 - Isquemia intestinal
 - Vómitos incoercibles
 - Sangrado intestinal masivo
 - Enfermedades inflamatorias intestinales
 - Pancreatitis aguda grave, fístula pancreática
 - Vasculitis con grave afectación digestiva
 - Íleo meconial
 - Mucositis o enteritis grave por quimioterapia
 - Insuficiencia hepática o renal grave

Patología extradigestiva

- Todo tipo de paciente desnutrido o con riesgo de desnutrición secundaria a cualquier patología.
- Displasia broncopulmonar
- Oxigenación con membrana extracorpórea
- Perioperatorio en paciente desnutrido grave
- Trasplante de órganos y médula ósea
- Pacientes en cuidados intensivos con diversas patologías: TCE (fase precoz), politraumatismos, sepsis, cirugía, quemados críticos, fracaso multiorgánico.
- Caquexia cardiaca
- Insuficiencia renal grave
- Inestabilidad hemodinámica grave
- Recién nacidos prematuros
- Errores innatos del metabolismo (en el debut y en descompensaciones)
- Pacientes oncológicos con mucositis intensa o trombopenia grave (plaquetas <25.000) que contraindique la NE

Indicaciones a largo plazo

- Fracaso intestinal
 - Pseudoobstrucción crónica idiopática
 - Displasia intestinal
 - Enfermedad por inclusión de microvilli
 - Resecciones intestinales amplias: síndrome de intestino corto
- Atrofias rebeldes de la mucosa intestinal con malabsorción grave persistente
- Enfermedad de Crohn grave o polintervenida con afectación del crecimiento

do de la edad, su actividad física y su estado de salud. En las tablas III y IV se muestran los requerimientos energéticos por edad. Para el cálculo de las necesidades energéticas de un niño podemos medir su gasto energético en reposo por medio de una calorimetría indirecta o estimarlo a partir de fórmulas. Las más utilizadas son las de la OMS/FAO/ONU y las de Schofield. A su gasto energético en reposo (GER) hay que multiplicarlo por un factor de estrés (1,2-1,5) en función de la enfermedad. Un método práctico para el cálculo de las necesidades totales utiliza el peso como medida de referencia,

de forma similar a como se calculan los requerimientos líquidos: primeros 10 kg, 100 kcal/kg; entre 10 y 20 kg, 1.000 kcal por los primeros 10 kg más 50 kcal/kg por encima de 10, y a partir de 20 kg, 1.500kcal por los primeros 20 kg más 20 kcal/kg por encima de 20. En este cálculo de los requerimientos incluimos las calorías procedentes de las proteínas.

Hidratos de carbono

La glucosa es el único hidrato de carbono usado en nutrición parenteral en niños. Se administra como

TABLA II. Requerimientos basales de líquidos y electrolitos en nutrición parenteral pediátrica.

Electrolitos	>1 ^{er} mes-1 año/kg/d	> 1 año-12 años/kg/d
Agua (ml)	100 ml (más las pérdidas)	Holliday-Segar* (más las pérdidas)
Sodio (mEq)	2-3	2-3
Cloro (mEq)	2-3	2-3
Potasio (mEq)	1-3	1-3

*Holliday-Segar (mantenimiento):

- Hasta 10 kg, 100 ml/kg (total 1.000 ml);
- Entre 10 y 20 kg = 1000 ml por los primeros 10 kg más 50 ml/kg por los segundos 10 kg (total 1.500 ml)
- A partir de 20 kg = 1500 ml por los primeros 20 kg más 20 ml/kg por los kilos que superen 20 kg. Máximo 2.000-2.500 ml/24 horas.

TABLA III. Requerimientos energéticos por edades.

Cálculo del GER	Schofield		OMS
	Con el peso	Con el peso y la talla	
<i>Niños:</i>			
0-3 años	59,48 x P – 30,33	0,167 x P + 1517,4 x T – 617,6	60,9 x P – 54
3-10 años	22,7 x P + 505	19,6 x P + 130,3 x T + 414,9	22,7 x P + 495
10-18 años	13,4 x P + 693	16,25 x peso + 137,2 x talla + 515,5	17,5 x P + 651
<i>Niñas:</i>			
0-3 años	58,29 x P – 31,05	16,25 x P + 1023,2 x T – 413,5	61 x P – 51
3-10 años	20,3 x P + 486	16,97 x P + 161,8 x T + 371,2	22,4 x P + 499
10-18 años	17,7 x P + 659	8,365 x P + 465 x T + 200	12,2 x P + 746

P = peso (kg); T=talla (m). GER: gasto energético en reposo

Requerimientos energéticos totales (kcal/día): GER x factor (1,1-1,5)

dextrosa (D-glucosa) y proporciona 4 kcal/gramo. Deben constituir el 50-60% del aporte calórico total. Su aporte, en especial en recién nacidos pretérmino, debe ser progresivo para prevenir la hiperglucemia. Excepto en este grupo de edad, es excepcional la necesidad de aportar insulina para el control de la glucemia. No se debe sobrepasar la capacidad oxidativa máxima que en recién nacidos es de 12,5 mg/kg/minuto.

Lípidos

Poseen el poder calorígeno más alto (9 kcal/g) y una osmolaridad baja, por lo que pueden administrarse por vía periférica. Su uso previene además el

TABLA IV. Cálculo aproximado de los requerimientos energéticos por edades.

	Kilocalorías/ kg peso/día
Recién nacido pretérmino	110-120 hasta 150
0 a 1	90-100
1 a 7	75-90
7 a 12	60-75
12 a 18	30-60

déficit de ácidos grasos esenciales. Los lípidos pueden administrarse en perfusión separada del resto de

TABLA V. Requerimientos de calcio, fósforo y magnesio en nutrición parenteral.

		RNPT /kg/d	RN /kg/d	<1 año /kg/d	1-11 años /kg/d	12-15 años /kg/d
Calcio	(mg)	40-90	40-60	20-25	10-20	4,5-9
	(mM)	1-2,25	1-1,5	0,5-0,6	0,25-0,5	0,12-0,2
	(mEq)	2-4,5	2-3	1-1,2	0,5-1	0,2-0,4
Fósforo	(mg)	40-70	30-45	10-30	8-22	5-10
	(mM)	1,3-2,25	1-1,5	0,3-1	0,25-0,7	0,16-0,3
	(mEq)	2,6-4	2-3	0,6-2	0,5-1,5	0,3-0,6
Magnesio	(mg)	3-7	3-6	3-6	3-6	2,5-4,5
	(mM)	0,12-0,3	0,12-0,25	0,12-0,25	0,120,25	0,1-0,2
	(mEq)	0,25-0,6	0,25-0,5	0,25-0,5	0,25-0,5	0,2-0,4

TABLA VI. Requerimientos de vitaminas intravenosas.

Vitamina	RNPT (dosis/Kg/día)	Lactante-Niño (dosis/día)	Infuvite Pediátrico® 5 ml
Vitamina A (UI)	700-1.500	1.500-2.300	2.300
Vitamina E (mg)	3,5	7-10	7
Vitamina K (µg)	8-10	50-200	200
Vitamina D (UI)	40-160	400	400
Ascórbico (mg)	15-25	80-100	80
Tiamina (mg)	0,35-0,5	1,2	1,2
Riboflavina (mg)	0,15-0,2	1,4	1,4
Piridoxina (mg)	0,15-0,2	1	1
Niacina (mg)	4-6,8	17	17
Pantoténico (mg)	1-2	5	5
Biotina (µg)	5-8	20	20
Folato (µg)	56	140	140
Vitamina B12 (µg)	0,3	1	1

los nutrientes o en una mezcla con aminoácidos y dextrosa (mezclas ternarias o “todo en uno”), previa comprobación de su estabilidad. Proporcionan habitualmente el 30% del aporte calórico total, pero en caso de necesidad pueden alcanzar el 50%. Disponemos de distintos tipos de soluciones lipídicas que pueden emplearse en pediatría: triglicéridos de cadena larga (LCT al 20% o al 30%); mezclas físicas de LCT y triglicéridos de cadena media (MCT) al 50%, soluciones conteniendo ácido oleico o mezclas estructuradas que incluyen también ω-3.

Minerales

Sus necesidades en la nutrición parenteral se recogen en la tabla V. Aunque las cantidades totales de calcio y fósforo están limitadas por su solubilidad, el empleo de fuentes orgánicas de fosfato (glicerofosfato sódico) han permitido aportes mayores de calcio y fósforo con bajo riesgo de precipitación.

Vitaminas

La nutrición parenteral debe contener vitaminas hidro y liposolubles. Los aportes recomendados se

TABLA VII. Requerimientos de oligoelementos en nutrición parenteral.

Elemento	RNPT ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)	RNT (1 año $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)	Resto edades ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)
Fe	100	100	1 mg/d
Zn	400	250 < 3 meses 100 > 3 meses	50 (máx 5.000 $\mu\text{g}/\text{d}$)
Cu	20	20	20 (máx 300 $\mu\text{g}/\text{d}$)
Se	2	2	2 (máx 30 $\mu\text{g}/\text{d}$)
Cr	0,2	0,2	0,2 (máx 5 $\mu\text{g}/\text{d}$)
Mn	1	1	1 (máx 50 $\mu\text{g}/\text{d}$)
Mo	0,25	0,25	0,25 (máx 5 $\mu\text{g}/\text{d}$)
I	1	1	1 (máx 50 $\mu\text{g}/\text{d}$)

encuentran en la tabla VI. A partir de los 11 años, pueden utilizarse los preparados multivitámicos de adultos, que no contienen vitamina K. La carnitina, sintetizada a partir de la metionina y la lisina, es el transportador de los ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana interna mitocondrial. Aunque puede obtenerse tanto de la dieta como a partir de biosíntesis endógena, puede considerarse un nutriente condicionalmente esencial en el neonato, cuya capacidad de síntesis es inmadura. No existe acuerdo unánime sobre su inclusión en las soluciones de nutrición parenteral.

Oligoelementos

Los oligoelementos o elementos traza son parte, generalmente, de muchas enzimas. Es recomendable la inclusión rutinaria de cinc, cobre, selenio, cromo y manganeso para evitarlas deficiencias. En la tabla VII se detallan los requerimientos para la edad pediátrica. En caso de existir colestasis, el cobre y el manganeso deben administrarse con cautela. Si existe insuficiencia renal, deben reducirse los aportes de selenio y cromo. La adición de hierro a las soluciones de NP es controvertida.

¿CÓMO ADMINISTRAR LA NUTRICIÓN PARENTERAL?

Prescripción y composición

Cuando fuera posible, la prescripción de la nutrición parenteral debería centralizarse a través de un equipo multidisciplinario de soporte nutricional. Pueden utilizarse soluciones estandarizadas o individualizadas

de acuerdo con el peso y la edad, con la ayuda de un programa informático. Un impreso de prescripción bien diseñado y la informatización de la prescripción disminuye la incidencia de equivocaciones y aumenta la eficiencia del procedimiento. La elaboración se realiza en los servicios de farmacia en cámaras de flujo laminar donde se traducen los gramos de glucosa, lípidos, etc., en volúmenes de las soluciones específicas. Las mezclas ternarias (glucosa, aminoácidos y lípidos en la misma bolsa), necesitan menor manipulación, y son peor caldo de cultivo para microorganismos que la administración de lípidos separados. Por estas razones, si la estabilidad de la emulsión lo permite, es la forma ideal de administración. La presencia de heparina en las soluciones facilita la coalescencia de partículas de grasa en presencia de calcio por lo que su uso rutinario no está recomendado.

Acceso vascular

La nutrición parenteral puede administrarse a través de una vía venosa periférica o de un catéter venoso central (CVC). La elección dependerá del tiempo previsto de tratamiento, de los requerimientos nutricionales del paciente y de los accesos vasculares disponibles. Los accesos venosos periféricos son de corta duración, y permiten soluciones con una osmolaridad máxima de 600-800 mOsm y concentraciones de glucosa inferiores al 10%. La NP por vía periférica se utiliza, sólo como medida temporal, cuando los requerimientos del paciente son bajos por ser un comple-

mento de la nutrición enteral o porque no se pueden lograr accesos venosos centrales.

Para la administración de nutrición parenteral completa se requiere un catéter venoso central que se inserta percutáneamente en la vena yugular interna, subclavia o femoral, mediante técnica aséptica, o bien puede utilizarse un catéter fino de silicona que se inserta a través de la canulación de una vía periférica y se avanza hasta alcanzar la cava superior o inferior (catéteres epicutáneos, drums). En neonatos pueden utilizarse de forma excepcional los catéteres umbilicales. Cuando la duración de la nutrición parenteral se prevé superior a 4 semanas o para su administración domiciliaria, es preferible utilizar un catéter tunelizado (tipo Hickman®, Broviac®, Groshong®), colocado en quirófano. Los reservorios subcutáneos (Portacath) son útiles para el acceso vascular intermitente, sin embargo la necesidad de punción limita su uso en nutrición parenteral. Siempre debe confirmarse radiológicamente la posición de la vía central fuera del saco pericárdico para evitar el riesgo de taponamiento cardíaco. El diámetro del CVC debe ser el más pequeño posible para minimizar el riesgo de lesión de la vena.

Otro material necesario

Para la administración de NP en pediatría se precisan contenedores preferiblemente multicapa (que combinan una capa de etilenvinilo con otra de distinto material) y sobrebolsa fotoprotectora. Estas bolsas se deben conectar a sistemas de infusión opacos que protegen de los fenómenos de peroxidación por exposición a la luz. Los dispositivos protectores tipo Secur-Lock o válvulas herméticas sin aguja evitan pinchazos accidentales y pueden disminuir el riesgo de infección. Toda bolsa de nutrición parenteral en niños debe administrarse con una bomba volumétrica, y en caso de precisar volúmenes muy pequeños, con una bomba de jeringa. Es recomendable el uso de filtros que impiden la entrada de aire y partículas en el torrente circulatorio. Los filtros son de 0,22 μm para las soluciones de aminoácidos y dextrosa y de 1,2 μm para las que contengan lípidos.

Métodos de infusión

Habitualmente la infusión en niños se realiza a lo largo de 24 horas, pero en determinadas situacio-

nes –nutrición parenteral prolongada o domiciliaria– puede ser interesante su administración cíclica (en 12-18 horas). Dicha forma de administración facilita la movilización de las grasas, produciendo menor infiltración grasa en el hígado y menor déficit de ácidos grasos esenciales.

Compatibilidad de fármacos con la nutrición parenteral

Muchos de los pacientes que reciben nutrición parenteral reciben además otras medicaciones intravenosas. Esto plantea, con frecuencia, preguntas acerca de la compatibilidad de estos medicamentos con las soluciones. Sólo excepcionalmente se incluyen algunos fármacos en la bolsa de nutrición parenteral. De forma ideal, lo recomendable es utilizar una vía o una de las luces de un catéter exclusivamente para los nutrientes.

¿QUÉ DEBEMOS VIGILAR EN UN PACIENTE CON NUTRICIÓN PARENTERAL?

Son frecuentes las complicaciones asociadas al uso de catéteres venosos centrales que incluyen complicaciones técnicas en relación con la inserción del catéter (neumotórax, laceración de un vaso, arritmias, perforación cardíaca con taponamiento, embolismo aéreo, lesión de un plexo nervioso o localización anómala del catéter), rotura o desplazamiento accidental, oclusión, trombosis venosa e infección. La oclusión consiste en la obstrucción parcial o completa de un catéter que limita o impide la posibilidad de extraer sangre o infundir a su través. Para prevenirla se recomienda infundir suero fisiológico después de la administración de medicaciones o tras la extracción de sangre. La actuación dependerá de la causa que se sospeche. Antes de iniciar un tratamiento farmacológico deberá descartarse oclusión no trombótica causada por precipitados de fármacos o minerales, depósitos de lípidos o malposición del CVC. En las oclusiones trombóticas el coágulo puede formarse como una vaina de fibrina en el extremo distal del catéter o como un trombo en la pared externa del CVC o en la pared del vaso en el que se sitúa el catéter. En estos casos puede usarse estreptoquinasa, uroquinasa o factor activador del plasminógeno (alteplasa). La trombosis de

una vena central puede ser asintomática, manifestarse como dolor o edema local en la extremidad afectada o incluso como un tromboembolismo potencialmente fatal. Un ecocardiograma o una ecografía-Doppler, un escáner torácico o una venografía pueden confirmar el diagnóstico. La trombosis aguda puede tratarse con agentes trombolíticos pero la forma más habitual de tratamiento es la anticoagulación. En pacientes con necesidad de NP prolongada o con alto riesgo de tromboembolismo puede ser interesante el uso de antagonistas de la vitamina K o de heparinas de bajo peso molecular.

Las infecciones asociadas a catéter son una de las complicaciones más comunes y potencialmente graves. Las dos principales puertas de infección son el punto de inserción en la piel (en los catéteres de corta duración) o el cabezal del catéter (en los catéteres permanentes). Las infecciones localizadas se caracterizan por eritema, inflamación, induración o exudación que ocurren en el lugar de salida del catéter por la piel o a lo largo del trayecto subcutáneo. Se consideran infecciones sistémicas aquellas en las que exista un cultivo positivo de la punta del catéter o un hemocultivo positivo de la sangre extraída a través del catéter y por vía periférica. Los gérmenes causantes de bacteriemia asociada a catéter son, por orden de frecuencia, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter* spp, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* (*E. faecalis*, *E. faecium*) y *Candida albicans* u otros hongos. Debe sospecharse una infección asociada a catéter si el niño presenta fiebre $> 38,5^{\circ}\text{C}$, acidosis metabólica, trombocitopenia o inestabilidad en la homeostasis de la glucosa, en ausencia de otro foco en la exploración. Ante la sospecha de infección deben realizarse hemocultivos simultáneos de sangre periférica y central, extraídos a través de cada una de las luces del catéter, y, posteriormente, comenzar antibioterapia de amplio espectro de forma empírica. Una vez conocido el resultado del hemocultivo y del antibiograma se modificará la pauta antibiótica. La duración del tratamiento dependerá del germen aislado. Las infecciones cutáneas de la salida del catéter pueden resolverse con antibióticos locales y sistémicos, mientras que las del trayecto subcutáneo obligan a su retirada. En las infecciones sistémicas, la retirada del

catéter ha sido tradicionalmente considerado el tratamiento de elección. Sin embargo, muchos catéteres pueden salvarse con un tratamiento adecuado. El deterioro clínico, la falta de respuesta o las infecciones por algunos microorganismos (*Candida*, *S. aureus*) obligan a la retirada del catéter. El punto clave en la prevención de las infecciones asociadas a catéter es el cumplimiento de la técnica aséptica en el manejo del catéter, incluyendo el lavado de manos y el uso de guantes estériles.

Las complicaciones metabólicas derivan del déficit o del exceso de alguno de los componentes individuales de la solución de NP o de la presencia de contaminantes. Hay que ser extremadamente cuidadoso en la alimentación de niños desnutridos para evitar el síndrome de realimentación. En pacientes con nutrición parenteral prolongada puede aparecer enfermedad metabólica ósea de origen multifactorial. La elevación de las enzimas hepáticas (sobre todo GGT) y bilirrubina es frecuente en niños con NP de duración superior a 15 días. El origen es desconocido y, en su aparición, pueden influir distintos factores como la disminución del circuito enterohepático de sales biliares, el empleo de soluciones pobres en taurina y ricas en glicina y las infecciones. Tras el inicio de la alimentación enteral y la retirada de la NP su corrección es la norma. Las complicaciones hepáticas son especialmente importantes en la NP de larga duración y pueden manifestarse como litiasis biliar o alteraciones hepáticas, desde la esteatosis a la cirrosis con evolución a fallo hepático, pasando por una simple elevación de las pruebas de función hepática, la colestasis y la fibrosis. Algunas medidas pueden limitar o revertir la afectación hepática: la instauración precoz de una nutrición enteral mínima, la NP cíclica, el tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano, la prevención y el tratamiento precoz de las infecciones, el uso de una NP equilibrada (disminuir el aporte calórico total, disminuir el aporte de lípidos a $< 1 \text{ g/kg/día}$, etc) y la administración de fármacos coleréticos, en especial el ácido ursodeoxicólico, son las armas más eficaces.

MONITORIZACIÓN DEL NIÑO CON NUTRICIÓN PARENTERAL

La monitorización de la NP pasa por una valoración inicial completa antes de su inicio, en la que se

TABLA VIII. Monitorización.**A. Control clínico**

- Balance hídrico diario
- Antropometría (peso, talla, perímetro cefálico)

B. Control analítico

- Hemograma con recuento diferencial
- Electrolitos
- Urea/creatinina
- Glucosa en sangre
- Equilibrio ácido-base
- Calcio/fósforo
- Proteínas totales/Albumina (Prealbumina)
- Enzimas hepáticas y bilirrubina
- Colesterol y triglicéridos
- Glucosa, electrolitos y cuerpos cetónicos en orina

incluirán tanto la propia indicación de la NP, el estado nutricional del niño, el tipo de acceso venoso y una serie de controles analíticos que se detallan en la tabla VIII. Las complicaciones de la nutrición parenteral pueden minimizarse cuando se hace una indicación adecuada, se elige una mezcla de nutrientes equilibrada y se vigila estrechamente la respuesta del paciente. La frecuencia con la que es preciso obtener determinaciones analíticas en el seguimiento dependerá tanto de la situación clínica como de la duración del soporte nutricional. Cuando se trata de pacientes con NP domiciliaria (NPD) o prolongada, además de las determinaciones habituales, se monitorizarán niveles de vitaminas y elementos traza.

Estos parámetros deben realizarse al inicio de la NP y posteriormente con frecuencia variable según la situación clínica del paciente (por ejemplo 2 ó 3 veces a la semana inicialmente). Si la NP se prolonga durante meses hay que monitorizar también oligoelementos, vitaminas, mineralización y edad ósea y estudio de coagulación (estudio de factores de riesgo trombotico).

Además, el equipo médico responsable del soporte nutricional ha de realizar evaluaciones periódicas de la situación nutricional así como el cumplimiento de los objetivos terapéuticos marcados al inicio del

soporte. Valorará la retirada de la NP cuando se hayan conseguido dichos objetivos y el paciente sea capaz de recibir por vía digestiva un aporte suficiente de nutrientes (por encima de dos tercios de los requerimientos estimados) o bien cuando sea una medida terapéutica fútil.

NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA

Cuando un paciente va a precisar nutrición parenteral por un periodo superior a 3 meses, es preferible que continúe este tratamiento en su domicilio. Esta situación puede ocurrir en casos de síndrome de intestino corto, trastornos graves de la motilidad intestinal, diarrea grave rebelde o algunas inmunodeficiencias. Es preciso contar con la colaboración de una familia motivada y dispuesta asumir las responsabilidades de la técnica a domicilio y seguir un programa de aprendizaje.

CONCLUSIONES

La nutrición parenteral se ha usado con éxito para promover el crecimiento en un amplio grupo de enfermedades en los primeros estadios de la vida, sobre todo en situaciones con afectación grave de la función intestinal. El desarrollo de nuevas formulaciones de nutrientes y el mejor conocimiento de los requerimientos han llevado a una reducción de la frecuencia de complicaciones, sobre todo metabólicas. Las complicaciones pueden minimizarse si la nutrición parenteral es supervisada por un equipo de soporte nutricional o si siguen unos protocolos de prescripción adecuados. La nutrición parenteral a domicilio constituye una opción importante para una minoría de niños con situaciones de fracaso intestinal permanente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Koletzko B, Goulet O, Shamir R. ESPGHAN-ESPEN Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41 (supl 29): S1-S87.
2. Gomis Muñoz P, Gómez López L, Martínez Costa C, Moreno Villares JM, Pedrón Giner C, Pérez-Portabella Maristany C, Pozas del Río MT. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp*. 2007; 22: 10-19.
3. AGA Technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001; 121: 970-1001.

4. American Gastroenterological Association. Medical Position Statement: Parenteral Nutrition. *Gastroenterology* 2001; 121: 966-969.
5. Aspen Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN* 2002; 26 (suppl 1): 13A-138SA.
6. Goulet O. Parenteral nutrition. En: Gracey M, Walker Smith JA (eds.). *Diarrheal disease*. Nestlé Nutrition Workshop. Serie n° 38. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 317-338.
7. Greene HL, Hambidge KM, 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 Nutrition Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1324-1342.
8. Martínez Costa C, Sierra C, Pedrón Giner C, Moreno Villares JM, Lama R, Codoceo R. Nutrición enteral y parenteral en pediatría. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Supl. 3): 1-33.
9. Noel RA, Udall JN. Parenteral Nutrition. En: Walker WA, Watkins JB (eds.). *Nutrition in Pediatrics. Basic science and clinical applications*. Hamilton: BC Decker; 1997. p. 734-746.
10. Puntis JWL. Parenteral nutrition in infants. En: Preedy V, Grimble G, Watson R (eds.). *Nutrition in the infant. Problems and practical procedures*. London: Greenwich Medical Media; 2001. p. 79-91.
11. Shulman RJ, Phillips S. Parenteral nutrition indications, administration and monitoring. En: Baker SS, Baker RD, Davis AM (Eds). *Pediatric Nutrition Support*. Sudbury, Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers; 2007. p. 273-285.



