sepeap

Pediatría Integral

Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

20 ANIVERSARIO

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

VOLUMEN XIX
NÚMERO 5
JUNIO 2015
CURSO VI

NUTRICIÓN II

Sumario

Editorial

Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antimicrobianos (PRAM) 298
J. de la Flor i Brú

20 años de Pediatría Integral

Dilemas ético-legales que presenta la regulación de la capacidad del menor en el ámbito del tratamiento médico 302
F. de Montalvo Jääskeläinen

Temas de Formación Continuada

Fallo de medro 308
S. Bueno Pardo

Dieta vegetariana y otras dietas alternativas 313
A. Farran, M. Illan, L. Padró

Vitaminas y oligoelementos 324
I. Vitoria Miñana

Microbiota, Probióticos, Prebióticos y Simbióticos 337
A. Hernández Hernández, C. Coronel Rodríguez, M. Monge Zamorano, C. Quintana Herrera

Dislipemias 355
M.T. Muñoz Calvo

ⓔ Regreso a las Bases

Nutrición enteral 365
R.A. Lama More, R. Galera Martínez

ⓔ El Rincón del Residente

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

Mascarilla laríngea como puerta de entrada para la formación de absceso parafaríngeo 366
E. Ortega Vicente, L. Figueroa Ospina, H. González García, A. Sánchez Abuín

ⓔ Representación del niño en la pintura española

José de Ribera y el realismo barroco de sus niños 367
J. Fleta Zaragozano

Noticias 368

ACTIVIDAD ACREDITADA · 6 · CRÉDITOS POR NÚMERO

Comisión de Formación Continuada · SISTEMA NACIONAL DE SALUD · Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid

20 ANIVERSARIO

Pediatría Integral

PREMIOS
DE FORMACIÓN CONTINUADA DE PEDIATRÍA INTEGRAL
2015

La Junta Directiva de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP), para celebrar el 20 aniversario de la revista PEDIATRÍA INTEGRAL, y con el objetivo de estimular y reconocer la importancia de la formación continuada entre los pediatras de Atención Primaria, convoca: CUATRO PREMIOS, de 500 € cada uno, patrocinados por SOLAN DE CABRAS.

BASES

- Podrán optar todos los Socios de la SEPEAP, excepto los miembros de la Junta Directiva y del Comité Editorial de la revista.
- Los alumnos deben estar en posesión del título de pediatría o estar realizando el MIR de la especialidad.
- Los alumnos deben haber alcanzado, al menos, el 85% de aciertos en todos los cuestionarios de acreditación del programa de formación continuada publicados en Pediatría Integral, correspondientes al periodo de enero-febrero a junio del 2015.
- El Comité Editorial de Pediatría Integral adjudicará, sin necesidad de solicitud previa, los premios a los cuatro participantes del curso de formación continuada que hayan obtenido la calificación más alta del curso, determinando la media de todas las calificaciones.
- Si se produjera algún empate, se repartirá la parte que corresponda entre aquellos que hubieran obtenido la misma calificación.
- El fallo, que se hará público el 30 de septiembre, podrá ser recurrido en el plazo de una semana.
- Los premios serán entregados en el XXIX Congreso de la SEPEAP que se celebrará en Zaragoza del 22 al 24 de octubre de 2015.

Más información en www.sepeap.org y en www.pediatriaintegral.es

CONVOCA Y ORGANIZA:

sepeap
Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

PATROCINA:

SOLAN DE CABRAS

Pediatría Integral

Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

Directora Ejecutiva
Dra. M.I. Hidalgo Vicario

Subdirectores Ejecutivos
Dr. J. de la Flor i Brú
Dr. J.C. Silva Rico

Jefe de Redacción
Dr. J. Pozo Román

Consejo Editorial

Junta Directiva de la SEPEAP

Presidente de Honor
† Dr. F. Prandi Farras

Presidente de Honor
Dr. J. del Pozo Machuca

Presidente
Dr. V. Martínez Suárez

Vicepresidente
Dr. J. Pellegrini Belinchón

Secretario
Dr. J. Carlos Silva Rico

Tesorero
Dr. L. Sánchez Santos

Vocales
Dra. M.E. Benítez Rabagliati
Dr. C. Coronel Rodríguez
Dr. J. García Pérez
Dr F. García-Sala Viguer
Dra. A.M. Rodríguez Fernández

Vocales Regionales

Aragón
Dra. M.A. Learte Álvarez

Asturias-Cantabria-Castilla y León
Dra. R. Mazas Raba

Baleares
Dr. E. Verges Aguiló

Canarias. Las Palmas
Dra. Á. Cansino Campuzano

Canarias. Tenerife
Dr. A. Hernández Hernández

Castilla la Mancha
Dr. J.L. Grau Olivé

Cataluña
Dr. J. de la Flor i Bru

Galicia
Dr. M. Sampedro Campos

Madrid
Dr. P. J. Ruiz Lázaro

Murcia
Dra. Á. Casquet Barceló

Navarra
Dr. R. Pelach Paniker

Valencia
Dr. I. Manrique Martínez

Director Fundador: Dr. J. del Pozo Machuca

Grupos de Trabajo (Coordinadores)

Actualizaciones Bibliográficas
Dr. J. López Ávila

Asma y Alergia
Dr. J. Pellegrini Belinchón

Docencia y MIR
Dra. O. González Calderón

Educación para la Salud y Promoción del Desarrollo Psicoemocional
Dr. P.J. Ruiz Lázaro

Investigación y Calidad
Dr. V. Martínez Suárez

Nutrición y Patología Gastrointestinal
Dr. C. Coronel Rodríguez

Pediatría Social
Dr. J. García Pérez

Simulación
Dr. L. Sánchez Santos

Sueño
Dra. M.I. Hidalgo Vicario
Dra. C. Ferrández Gomáriz

Técnicas Diagnósticas en Atención Primaria
Dr. J. de la Flor i Brú

TDAH
Dra. M.I. Hidalgo Vicario

En portada

Una alimentación adecuada debe permitir un óptimo crecimiento y desarrollo durante la infancia, el mantenimiento de la salud, la actividad y la creatividad en la edad adulta y la supervivencia y el confort en la vejez. Las dietas vegetarianas ofrecen beneficios de protección de la enfermedad coronaria debido a su menor contenido en grasa, colesterol, y a su superior contenido en ácido fólico y antioxidantes. Los principales inconvenientes son el volumen de alimentos que deben consumir para cubrir las necesidades energéticas y la ausencia de determinados nutrientes en alimentos de origen vegetal.

Pediatría Integral on line y normas de publicación en:
www.pediatriaintegral.es

Periodicidad:
10 números / año

Suscripción:
Gratuita para los socios de SEPEAP.
Los no socios deberán contactar con la Secretaría Técnica por correo electrónico.

Secretaría Técnica:
secretaria@pediatriaintegral.es

Publicidad:
publicidad@pediatriaintegral.es

ECPCP
Miembro de la European Confederation of Primary Care Pediatrician

© SEPEAP Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria
www.sepeap.org

Pediatría Integral

Fundada en 1995

PEDIATRÍA INTEGRAL (Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria) es el órgano de Expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).
PEDIATRÍA INTEGRAL publica artículos en castellano que cubren revisiones clínicas y experimentales en el campo de la Pediatría, incluyendo aspectos bioquímicos, fisiológicos y preventivos. Acepta contribuciones de todo el mundo bajo la condición de haber sido solicitadas por el Comité Ejecutivo de la revista y de no haber sido publicadas previamente ni enviadas a otra revista para consideración. PEDIATRÍA INTEGRAL acepta artículos de revisión (bajo la forma de estado del arte o tópicos de importancia clínica que repasan la bibliografía internacional más relevante), comunicaciones cortas (incluidas en la sección de información) y cartas al director (como fórum para comentarios y discusiones acerca de la línea editorial de la publicación).
PEDIATRÍA INTEGRAL publica 10 números al año, y cada volumen se complementa con dos suplementos del programa integrado (casos clínicos, preguntas y respuestas comentadas) y un número extraordinario con las actividades científicas del Congreso Anual de la SEPEAP.
PEDIATRIA INTEGRAL se distribuye entre los pediatras de España directamente. SWETS es la Agencia Internacional de Suscripción elegida por la revista para su distribución mundial fuera de este área.
© Reservados todos los derechos. Absolutamente todo el contenido de PEDIATRÍA INTEGRAL (incluyendo título, cabecera, mancha, maquetación, idea, creación) está protegido por las leyes vigentes referidas a los derechos de propiedad intelectual.
Todos los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL están protegidos por el Copyright, que cubre los derechos exclusivos de reproducción y distribución de los mismos. Los derechos de autor y copia (Copyright) pertenecen a PEDIATRÍA INTEGRAL conforme lo establecido en la Convención de Berna y la Convención Internacional del Copyright. Todos los derechos reservados. Además de lo establecido específicamente por las leyes nacionales de derechos de autor y copia, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida de forma alguna sin el permiso escrito y previo de los editores titulares del Copyright. Este permiso no es requerido para copias de resúmenes o abstracts, siempre que se cite la referencia completa. El fotocopiado múltiple de los contenidos siempre es ilegal y es perseguido por ley.
De conformidad con lo dispuesto en el artículo 534 bis del Código Penal vigente en España, podrán ser castigados con penas de multa y privación de libertad quienes reprodujeren o plagiaren, en todo o en parte, una obra literaria, artística o científica fijada en cualquier tipo de soporte sin la preceptiva autorización.
La autorización para fotocopiar artículos para uso interno o personal será obtenida de la Dirección de PEDIATRÍA INTEGRAL. Para librerías y otros usuarios el permiso de fotocopiado será obtenido de Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service o sus Agentes (en España, CEDRO, número de asociado: E00464), mediante el pago por artículo. El consentimiento para fotocopiado será otorgado con la condición de quien copia pague directamente al centro la cantidad estimada por copia. Este consentimiento no será válido para otras formas de fotocopiado o reproducción como distribución general, reventa, propósitos promocionales y publicitarios o para creación de nuevos trabajos colectivos, en cuyos casos deberá ser gestionado el permiso directamente con los propietarios de PEDIATRÍA INTEGRAL (SEPEAP). ISI Tear Sheet Service está autorizada por la revista para facilitar copias de artículos sólo para uso privado.
Los contenidos de PEDIATRIA INTEGRAL pueden ser obtenidos electrónicamente a través del Website de la SEPEAP (www.sepeap.org).
Los editores no podrán ser tenidos por responsables de los posibles errores aparecidos en la publicación ni tampoco de las consecuencias que pudieran aparecer por el uso de la información contenida en esta revista. Los autores y editores realizan un importante esfuerzo para asegurar que la selección de fármacos y sus dosis en los textos están en concordancia con la práctica y recomendaciones actuales en el tiempo de publicación.
No obstante, dadas ciertas circunstancias, como los continuos avances en la investigación, cambios en las leyes y regulaciones nacionales y el constante flujo de información relativa a la terapéutica farmacológica y reacciones de fármacos, los lectores deben comprobar por sí mismos, en la información contenida en cada fármaco, que no se hayan producido cambios en las indicaciones y dosis, o añadido precauciones y avisos importantes. Algo que es particularmente importante cuando el agente recomendado es un fármaco nuevo o de uso infrecuente.
La inclusión de anuncios en PEDIATRÍA INTEGRAL no supone de ninguna forma un respaldo o aprobación de los productos promocionales por parte de los editores de la revista o sociedades miembros, del cuerpo editorial y la demostración de la calidad o ventajas de los productos anunciados son de la exclusiva responsabilidad de los anunciantes.
El uso de nombres de descripción general, nombres comerciales, nombres registrados... en PEDIATRÍA INTEGRAL, incluso si no están específicamente identificados, no implica que esos nombres no estén protegidos por leyes o regulaciones. El uso de nombres comerciales en la revista tiene propósitos exclusivos de identificación y no implican ningún tipo de reconocimiento por parte de la publicación o sus editores.
Las recomendaciones, opiniones o conclusiones expresadas en los artículos de PEDIATRÍA INTEGRAL son realizadas exclusivamente por los autores, de forma que los editores declinan cualquier responsabilidad legal o profesional en esta materia.
Los autores de los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL se comprometen, por escrito, al enviar los manuscritos, a que son originales y no han sido publicados con anterioridad. Por esta razón, los editores no se hacen responsables del incumplimiento de las leyes de propiedad intelectual por cualesquiera de los autores.
PEDIATRÍA INTEGRAL está impresa en papel libre de ácido. La política de los editores es utilizar siempre este papel, siguiendo los estándares ISO/DIS/9706, fabricado con pulpa libre de cloro procedente de bosques mantenidos.

ACTIVIDAD ACREDITADA 6 CRÉDITOS POR NÚMERO

Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud
Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid

Actividad Acreditada por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid, integrada en el Sistema de Acreditación de la Formación Continuada de los Profesionales Sanitarios de carácter único para todo el Sistema Nacional de Salud.

Visite la web oficial de la Sociedad: **www.sepeap.org**, allí encontrará:

- Información actualizada
- Boletín de inscripción a la SEPEAP (gratuito para los MIR de pediatría: los años de residencia más uno)
- Normas de publicación
- Cuestionario on-line para la obtención de créditos

También puede consultar la revista en su edición electrónica: **www.pediatriaintegral.es**

Asociación Española de Pediatría AEP
Biblioteca Nacional de España BNE
CEDRO Nº asociado: E00464
CSIC Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Embase™
HINARI Research in Health
ÍNDICE MÉDICO ESPAÑOL
latindex
Scopus®

Edita
Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)

Secretaría de redacción
Javier Geijo Martínez
secretaria@pediatriaintegral.es

Publicidad
Javier Sáenz Pérez
publicidad@pediatriaintegral.es

I.S.S.N. 1135-4542
SVP: 188-R-CM
Depósito Legal M-13628-1995

sepeap

Pediatría Integral

Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

20 ANIVERSARIO

Continuing Education Program in Community Pediatrics

VOLUME XIX
NUMBER 5
JUNE 2015
COURSE VI

NUTRITION II

Summary

Editorial

Strategic and action plan to reduce the risk of selection and spread of antimicrobial resistance (AMR) 298
J. de la Flor i Brú

20 years of Pediatría Integral

Ethical and legal dilemmas of regulating the child's ability in the field of medical treatment 302
F. de Montalvo Jääskeläinen

Topics on Continuous Training in Paediatrics

Failure to thrive 308
S. Bueno Pardo

Vegetarian diet and other alternative diets 313
A. Farran, M. Illan, L. Padró

Vitamins and trace elements 324
I. Vitoria Miñana

Microbiota, Probiotics, Prebiotics and Synbiotics 337
A. Hernández Hernández, C. Coronel Rodríguez, M. Monge Zamorano, C. Quintana Herrera

Dyslipidemias 355
M.T. Muñoz Calvo

ⓔ Return to the Fundamentals

Enteral nutrition 365
R.A. Lama More, R. Galera Martínez

ⓔ The Resident's Corner

Clinical Case-Residents. Make your diagnosis

Laryngeal mask as gateway for the formation of parapharyngeal abscess 366
E. Ortega Vicente, L. Figueroa Ospina, H. González García, A. Sánchez Abuín

ⓔ Representation of children in Spanish painting

José de Ribera and baroque realism of their children 367
J. Fleta Zaragozano

News 368

ACCREDITED BUSINESS 6 CREDITS BY NUMBER

Comisión de Formación Continuada SISTEMA NACIONAL DE SALUD
Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid

J. de la Flor i Brú
Subdirector ejecutivo de Pediatría Integral

> Aunque son muchos los factores que favorecen la selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos, el uso inapropiado e indiscriminado de los mismos es uno de los factores principales que contribuyen a este fenómeno

Editorial

PLAN ESTRATÉGICO Y DE ACCIÓN PARA REDUCIR EL RIESGO DE SELECCIÓN Y DISEMINACIÓN DE RESISTENCIAS A LOS ANTIMICROBIANOS (PRAM)

Desde la introducción de los antibióticos en la práctica clínica, en la década de los años 1940, estos se han convertido en medicamentos indispensables para el tratamiento de la mayoría de los procesos infecciosos bacterianos, tanto en el hombre como en los animales[1]. El desarrollo de resistencias a los antimicrobianos (RAM), especialmente la aparición y diseminación de bacterias multirresistentes, y la escasez de tratamientos alternativos son dos de los mayores problemas de salud pública y sanidad animal, que es necesario afrontar en la actualidad.

Aunque son muchos los factores que favorecen la selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos[2], el uso inapropiado e indiscriminado de los mismos es uno de los factores principales que contribuyen a este fenómeno[3]. Existen grandes diferencias en las tasas de consumo de antibióticos entre distintos países. En salud humana, según un estudio del *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC)[4], se estima que, en un día cualquiera, en torno al 30% de los pacientes ingresados en los hospitales europeos reciben, al menos, un agente antimicrobiano. Este estudio muestra, que España se encuentra por encima de la media europea, con unas cifras estimadas del 46%, lo que nos sitúa en quinta posición en cuanto al consumo de antibióticos en Europa en el ámbito hospitalario. Por otro lado, el 90% del consumo de antibióticos se produce en Atención Primaria[5], donde una tercera parte de las consultas están relacionadas con enfermedades infecciosas y, de ellas, algo más de la mitad están relacionadas con infecciones del tracto respiratorio[6]. Un informe de la OCDE mostró que España tenía cifras relativamente similares al resto de países de la OCDE en cuanto al volumen prescrito de antibióticos, sin embargo, esto no ocurría en la prescripción de cefalosporinas y quinolonas, donde España superaba al resto de los países de la OCDE[7]. El uso de antibióticos parece, por tanto, excesivo y frecuentemente inadecuado, tanto en Atención Primaria como en la atención hospitalaria. En salud humana, la instauración de tratamientos inadecuados acontece en porcentajes cercanos o superiores al 50% del uso de los antibióticos.

Se ha identificado que la gran complejidad intrínseca de las decisiones en antibioterapia, la escasa información microbiológica y un conocimiento insuficiente de las enfermedades infecciosas pueden conducir a una mala selección o duración de los tratamientos antibióticos y, por tanto, a un uso inadecuado. Este uso inapropiado conlleva consecuencias muy graves, ya que incrementa la morbilidad y la mortalidad de los procesos infecciosos, contribuye a la diseminación de RAM, aumenta la frecuencia de efectos adversos relacionados e incrementa innecesariamente el coste de la atención sanitaria.

A finales del siglo XX, los principales problemas de resistencia en nuestro país estaban causados por bacterias Gram positivas, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, en el ámbito hospitalario, y *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilinas y macrólidos, en el ámbito comunitario. Lejos de desaparecer, estos problemas persisten actualmente, con prevalencias en torno al 25-30% del total de ambos agentes patógenos aislados. Otras bacterias Gram positivas, como *Enterococcus* spp. resistente a glucopéptidos, empiezan a cobrar relevancia en la última década; pero, sin duda, la mayor amenaza creciente en nuestro tiempo está determinada por las bacterias Gram negativas, capaces de acumular resistencias a todos o casi todos los antibióticos disponibles[10], especialmente, las Enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.

No obstante, la mayor amenaza actual es la creciente diseminación en nuestro país de las Enterobacterias productoras de carbapenemasas, enzimas capaces de inactivar las *carbapenems*, el último escalón disponible para el

tratamiento de muchas de las infecciones bacterianas. Las consecuencias en salud de estas RAM son abrumadoras, ya que la mortalidad de las infecciones invasivas causadas por estos microorganismos es del 40-60%. El aislamiento de este tipo de microorganismos era testimonial hasta el año 2009, pero los últimos datos disponibles indican que su prevalencia global podría superar ya el 1%.

Son, por lo tanto, numerosos los datos que urgen a emprender acciones para combatir la selección y propagación de las RAM, entre los que destacan:

- La rapidez de la propagación de las RAM entre países y continentes, favorecida por el incremento del comercio y de los viajes, que hace de estas un problema global que afecta a la salud pública y animal.
- Las infecciones causadas por microorganismos resistentes que no responden a los antibióticos tradicionales, lo que se traduce en una prolongación de la enfermedad e incluso en la muerte del paciente. Se estima que más de 25.000 muertes anuales en la UE son debidas a bacterias multirresistentes[2].
- Nos enfrentamos a infecciones por bacterias con riesgo de convertirse en clínicamente incontrolables, retornando a la era preantibibiótica.

Existe un consenso generalizado en la necesidad de mejorar el uso de antibióticos que, sin embargo, no se ha traducido en la adopción de medidas generalizadas y con la necesaria coordinación, que amplíen las posibilidades de éxito. Por ejemplo, en el ámbito hospitalario, el resultado de una encuesta nacional llevada a cabo en 2011, indica que únicamente el 40% de los hospitales encuestados llevan a cabo actividades de monitorización y mejora del uso de antibióticos[13]. Como se ha comentado previamente, dado que la mayor parte del uso de antibióticos se realiza en el medio comunitario, su uso racional en este ámbito debería considerarse prioritario[6].

Hay evidencia científica de que las intervenciones que pueden realizarse para mejorar el uso de antibióticos reducen la presión antibiótica y contribuyen al control de las resistencias. Como ejemplo, los resultados de un estudio muy reciente[14], cuyo objetivo era evaluar de forma prospectiva durante un año la idoneidad de las prescripciones, así como el consumo de antibióticos, indican que tras la implantación de un programa institucional para la optimización del tratamiento antimicrobiano, se redujeron de forma significativa la proporción de prescripciones inadecuadas (de un 53% se redujo al 26,4%) y el consumo de antibióticos (de 1.150 dosis diarias definidas (DDD) por cada 1.000 estancias en el primer trimestre, se pasó a 852 DDD en el cuarto). Esta reducción del consumo por un uso apropiado de antibióticos supuso una disminución total en los gastos directos de los mismos del 42%. Por tanto, la implementación de un programa institucional para la optimización del tratamiento antimicrobiano eleva el nivel de conocimiento sobre antibióticos, mejora la prescripción inapropiada, tiene un impacto directo sobre la evolución clínica del paciente y es coste-efectivo.

En Atención Primaria, se ha observado que la prescripción diferida de antibióticos en algunas patologías y la disponibilidad de métodos de diagnóstico rápido en las consultas, ayudan a realizar un uso más racional de los antibióticos y a disminuir su prescripción innecesaria, sobre todo en infecciones respiratorias[6].

Las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Comisión Europea (CE) indican que, para tener éxito en la lucha contra la RAM, se requiere un planteamiento global y multidisciplinario, en el que se incluyan todos los agentes implicados, tales como: diferentes profesionales sanitarios con capacidad para prescribir los medicamentos (médicos y veterinarios), farmacéuticos, farmacólogos clínicos, microbiólogos, profesionales dedicados a la medicina preventiva y profesionales de enfermería, así como los dedicados a la vigilancia y al estudio de las RAM, profesionales con actividades en el campo de la veterinaria, entidades sociales que favorezcan la difusión de los mensajes a la opinión pública y, de manera muy relevante, responsables de la Administración con capacidad de implementar estas estrategias de control.

El Consejo de la Unión Europea, el Parlamento Europeo, la Comisión Europea y sus Agencias (EMA, ECDC, HMA, EFSA) han identificado la necesidad de establecer una estrategia común europea para valorar y afrontar el problema del desarrollo de resistencias a los antimicrobianos. Ello, se ha puesto de manifiesto en diferentes documentos oficiales, como son: la Resolución del Parlamento Europeo del 9 de mayo de 2011, la Comunicación de la Comisión Europea del 17 de noviembre de 2011, estableciendo un Plan de Acción sobre Resistencias Antimicrobianas, o las Conclusiones del Consejo de la Unión Europea del 29 de mayo de 2012 sobre el impacto de las resistencias antimicrobianas y cómo se debe abordar conjuntamente desde la salud humana y veterinaria. Todos ellos vienen a concretar una serie de acciones, necesarias para afrontar este grave problema.

En el Plan de Acción sobre Resistencias Antimicrobianas desarrollado en la Comunicación de la Comisión Europea mencionada anteriormente, se incluyen 12 acciones que se identifican como vitales para la lucha contra las resistencias en los Estados miembros, y que deben ser abordadas en un periodo de 5 años (2011-2015), al final del cual, la Comisión publicará un nuevo informe sobre los progresos efectuados y las carencias a nivel nacional y de la UE en la ejecución de este plan quinquenal de acción.

De igual forma, en las Conclusiones del Consejo de la Unión Europea del 29 de mayo de 2012, se exhorta a los Estados miembros para que desarrollen e implementen en cada nación estrategias o planes de acción para contener el desarrollo de resistencias a los antimicrobianos, manifestando la necesidad de una perspectiva conjunta humana y veterinaria, si se quiere que realmente estas estrategias sean eficaces en la lucha contra el desarrollo y propagación de las resistencias antimicrobianas.

El 8 de marzo de 2012, durante la reunión convocada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) para la preparación de la conferencia de expertos de la presidencia danesa, se concretó la necesidad de crear un grupo de trabajo con todas las partes interesadas en este tema, que permitiera sentar las bases para el desarrollo de una acción intersectorial sobre resistencias antimicrobianas de ámbito estatal. El 6 de julio de 2012, la AEMPS convocó una primera reunión, con el objetivo de constituir el

denominado grupo coordinador para la elaboración del **Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antimicrobianos.**

Durante esta primera reunión, se acordó la necesidad de elaborar un plan estratégico nacional conjunto, que englobe medicina humana y veterinaria, para reducir el riesgo de selección de resistencias a los antimicrobianos.

Dicho plan, ya ha sido desarrollado y ha sido adoptado por el grupo en su reunión del 5 de marzo de 2014, dando así cumplimiento a la Comunicación de la Comisión Europea del 17 de noviembre de 2011, por la que se solicita a los Estados miembros un Plan de Acción sobre Resistencias Antimicrobianas, así como a las Conclusiones del Consejo de la UE del 29 de mayo, en el que insta a un abordaje conjunto. El Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad, por mediación de la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS), ha creado un Grupo de Trabajo multidisciplinario para el desarrollo del Plan Estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antimicrobianos (PRAM).

Se trata de una iniciativa extraordinariamente ambiciosa, de carácter multidisciplinario y transversal, en la que participan las siguientes instituciones de sanidad humana, veterinaria y militar (por orden alfabético):

- AECOSAN: Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición.
- AEP: Asociación Española de Pediatría.
- AEPAP: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria.
- AENEMBE: Asociación Nacional de Especialistas en Medicina Bovina de España.
- ANPROGAPOR: Asociación Nacional de Productores de Ganado Porcino.
- COESANT: Comité Español del Antibiograma.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
- Consejo General Colegios Veterinarios de España.
- ISCIII: Instituto de Salud Carlos III.
- MAGRAMA: Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente.
- Ministerio de Defensa.
- Ministerio del Interior.
- MSSSI: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- Organización Médica Colegial.
- PROPOLLO: Asociación Interprofesional de la Avicultura de Carne de Pollo.
- REIPI: Red Española de Investigación de Patologías Infecciosas.
- SEFAP: Sociedad de Farmacéuticos de Atención Primaria.
- SEFC: Sociedad Española de Farmacología Clínica.
- SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
- SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades, Infecciones y Microbiología Clínica.
- SEMERGEM: Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria.
- SEMFYC: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria.
- SEMG: Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.
- SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias.
- SEMPSPH: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene.
- SEOC: Sociedad Española de Ovinotecnia y Caprinotecnia.
- SEPEAP: Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria.
- Universidad Complutense de Madrid.

El Grupo cuenta, además, con la participación de representantes de los servicios de Salud de las Comunidades autónomas, de las Comunidades forales y de las ciudades autónomas.

Los objetivos del Plan se dividen en distintas líneas estratégicas, cada una de ellas desglosada en distintas medidas desarrolladas por un subgrupo de trabajo:

Línea 1: vigilancia del consumo de antibióticos y de la resistencia a antimicrobianos. Consta de 4 medidas:
- Monitorizar el consumo de antibióticos.
- Mejorar la vigilancia de las resistencias a antibióticos.
- Controlar el uso de antibióticos críticos.
- Participar en proyectos internacionales relacionados.

Línea 2: controlar la difusión de resistencias. Consta de 4 medidas:
- Controlar la difusión de resistencias.
- Diseñar y difundir herramientas para la promoción de las buenas prácticas.
- Elaborar directrices para la prescripción excepcional de antibióticos veterinarios.
- Limitar el uso de antibióticos profilácticos.

Línea 3: identificar e impulsar medidas alternativas y/o complementarias de prevención y tratamiento. Consta de 4 medidas:
- Fomentar la mejora de las medidas de higiene, manejo y bienestar animal.
- Promover el desarrollo y uso de pruebas de sensibilidad y test de diagnóstico rápido.
- Desarrollar recomendaciones para reducir el riesgo de infección y transmisión de organismos resistentes.
- Fomentar la adopción de medidas para mejorar las condiciones de administración de los productos antiguos.

Línea 4: definir prioridades en materia de investigación. Consta de 2 medidas:
- Desarrollar y promover una estrategia común en materia de investigación.
- Desarrollar la investigación epidemiológica y socioeconómica.

Línea 5: formación e información de los profesionales sanitarios. Consta de 4 medidas:
- Movilizar a los profesionales de la salud.
- Formación de los profesionales de la salud.
- Desarrollar programas de formación continuada de los profesionales de la salud con criterios de homogeneidad.
- Desarrollar la autoevaluación de los prescriptores.

Línea 6: comunicación y sensibilización de la población en su conjunto y de subgrupos de población. Consta de 2 medidas:
- Campañas para la población en general.
- Información específica para subgrupos de población.

He tenido el honor de ser designado representante de la SEPEAP en este plan, en el que formamos parte de los subgrupos de trabajo de 5 medidas:
- Mejorar la vigilancia de las resistencias a los antibióticos.
- Controlar el uso de antibióticos críticos.
- Diseñar y difundir herramientas para la promoción de las buenas prácticas.
- Limitar el uso profiláctico de antibióticos.
- Promover el desarrollo y uso de pruebas de sensibilidad y test de diagnóstico rápido.

En estos subgrupos, estamos trabajando de manera coordinada y muy enriquecedora con la Dra. Rosa Albañil (representante de la AEPAP, la otra sociedad de pediatría

de Atención Primaria), y con el Dr. Carlos Rodrigo, representante de la Asociación española de Pediatría. Los trabajos están muy avanzados y se cree que a finales de este año 2015 se podrá publicar un documento de recomendaciones finales.

Desde Pediatría Integral tendremos puntualmente informados a los socios de la SEPEAP de los progresos del Plan.

Bibliografía

1. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. JAMA. 1999; 281(1): 61-6.
2. European Centre for Disease Control/European Medicines Agency. (September 2009). *ECDC/EMEA Joint Technical Report. The bacterial challenge: time to react.* Stockholm: EMEA doc. ref. EMEA/576176/2009.
3. Martínez-Martínez L, Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28 Suppl 4: 4-9.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. (2013). *Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals.* Stockholm: ECDC.
5. Palop Larrea V, Melchor Penella A, Martínez Mir I. Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en Atención Primaria. Aten Primaria. 2003; 32(1): 42-7.
6. Llor C, Hernández S. Infectious disease in primary care: 1-year prospective study. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28(4): 222-6.
7. OECD (2013), Health at a Glance 2013: OECD Indicators, OECD Publishing.
8. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis. 2007; 44(2): 159-77.
9. Sales of Veterinary Antimicrobial agents in 25 EU/EEA countries in 2011; disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema.
10. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012; 18(3): 268-81.
11. Ears-Net, base de datos del Centro Europeo de Control de Enfermedades sobre vigilancia de las resistencias antimicrobianas. http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx.
12. Oteo J, Saez D, Bautista V, et al. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57(12): 6344-7.
13. Paño-Pardo JR, Padilla B, Romero-Gómez MP, et al. Monitoring activities and improvement in the use of antibiotics in Spanish hospitals: results of a national survey. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; 29(1): 19-25.
14. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. Clin Microbiol Infect. 2014; 20(1): 82-8.

29 CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA Y ATENCIÓN PRIMARIA-SEPEAP - ZARAGOZA, 22 A 24 OCTUBRE 2015

SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
ARAGÓN - LA RIOJA - SORIA
Apartado Correos, 173
50080 ZARAGOZA

sepeap
Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

FUNDACIÓN PRANDI
DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA

Secretaría: GRUPO PACÍFICO • Marià Cubí, 4 • 08006 Barcelona • Tel: 932 388 777 • Fax: 932 387 488
E-mail: congresosepeap@pacifico-meetings.com • www.sepeap.org

Dilemas ético-legales que presenta la regulación de la capacidad del menor en el ámbito del tratamiento médico

F. de Montalvo Jääskeläinen

Profesor propio adjunto de Derecho Constitucional, UPComillas (ICADE).
Vicepresidente del Comité de Bioética de España.
Miembro del Comité Internacional de Bioetica (IBC) de la UNESCO

La Ley de autonomía del paciente incorpora a nuestro ordenamiento jurídico una figura novedosa y necesaria para la resolución de los nuevos conflictos que, en relación al derecho a autorizar y rechazar el tratamiento médico, plantean los menores. Se trata de la figura del menor maduro o menor con capacidad de obrar en el ámbito del tratamiento médico. La citada regulación solventa el vacío legal sobre la capacidad del menor sobre el tratamiento médico, aunque de su tenor literal surgen determinadas dudas, tanto de interpretación jurídica como derivadas de los nuevos avances de las neurociencias, en relación al desarrollo de los elementos volitivos y cognitivos del menor.

El marco legal previo a la Ley de autonomía del paciente

El artículo 10 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, vino a regular por primera vez los derechos de los pacientes. Su apartado 6 dispone que los pacientes tienen derecho "*a la libre elección entre las opciones que les presente el responsable médico de su caso, siendo preciso el previo consentimiento escrito del usuario para la realización de cualquier intervención*", recogiendo el apartado 9 el derecho "*a negarse al tratamiento*".

Sin embargo, dicho artículo 10 nada decía respecto de los menores en el ámbito sanitario. La única previsión contenida en dicho artículo que pudiera resultar de aplicación al menor se contenía en su apartado 6, al establecer que "*cuando no esté capacitado para tomar decisiones, en cuyo caso el derecho corresponderá a sus familiares o personas a él allegadas*". Es decir, la posición del menor quedaría enmarcada dentro de las excepciones al principio general de libre elección del tratamiento y sometida al consentimiento por representación.

La primera norma que recoge una previsión específica sobre la posición del menor en el ámbito sanitario será, curiosamente, una norma sobre investigación clínica. Así, el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, recoge por primera vez el estatus jurídico del menor en el ámbito sanitario. Dicho Real Decreto, ya derogado por el posterior Real Decreto 223/2004, sobre la misma materia de ensayos clínicos, disponía a este respecto en su artículo 12.5 que "*en los casos de sujetos menores de edad e incapaces, el consentimiento lo otorgará siempre por escrito su representante legal, tras haber recibido y comprendido la información mencionada. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga doce o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo, después de haberle dado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento*".

Así pues, dicha norma recoge *ex novo* un derecho del menor en el ámbito sanitario: el derecho del menor de doce o más años a ser informado acerca del ensayo clínico y a prestar su consentimiento conjuntamente con sus representantes legales. Se consagra, por tanto, el derecho del menor a ser escuchado.

También, debemos citar, como precedente, aunque carezca de verdadero valor normativo, el Acuerdo del Consejo Interterritorial sobre Consentimiento Informado, adoptado en su sesión plenaria de 6 de noviembre de 1995. En el apartado 3.4, párrafo último de dicho documento, se dispone que "*el consentimiento informado debe ser firmado por los menores cuando, a juicio facultativo, reúnan las condiciones de madurez suficientes para otorgarlo, de conformidad con lo previsto en el artículo 162.1 del Código Civil*".

Por último, el Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina, aprobado por el Comité de Ministros del Consejo de Europa en 1996 y abierto a la firma de los cuarenta y un Estados miembros el 4 de abril de 1997 en Oviedo (por ello, se le conoce con el nombre común de Convenio de Oviedo) recoge en su artículo una previsión acerca del menor. El artículo 6.2 dispone que "*cuando, según la ley, un menor no tenga capacidad para expresar su consentimiento para una intervención, esta solo podrá efectuarse con autorización de su representante, de una autoridad o institución designada por la ley*". Sin embargo, a continuación, añade lo siguiente: "*La opinión del menor será tomada en consideración como un factor que será tanto más determinante en función de su edad y su grado de madurez*".

Por tanto, a partir de los años noventa se produce ya una tímida regulación en nuestro ordenamiento jurídico de los derechos del menor y de su capacidad de obrar en el ámbito sanitario, proclamándose, aunque restringido inicialmente, al ámbito de la investigación clínica, el derecho del menor de doce o más años a ser escuchado y a completar el consentimiento informado que han de prestar sus representantes legales. Y, a partir de la incorporación mediante su ratificación del Convenio de Oviedo al ordenamiento interno, había que entender que el menor debiera ya de ostentar un estatus específico en el ámbito de las decisiones sanitarias.

La determinación de la capacidad de obrar del menor de acuerdo con un criterio objetivo: análisis crítico

La Ley de autonomía del paciente ha supuesto un avance importante en materia de regulación de los derechos y deberes de los pacientes y, más concretamente, en el régimen jurídico de la capacidad de obrar del menor en el ámbito del tratamiento médico, pudiendo afirmarse que ya tenemos un cuerpo jurídico completo que regula dicha capacidad. Dicha regulación se contiene fundamentalmente en el artículo 9 que dispone, literalmente, que "*cuando el paciente menor de edad no sea capaz intelectual ni emocionalmente de comprender el alcance de la intervención. En este caso, el consentimiento lo dará el representante legal del menor después de haber escuchado su opinión si tiene doce años cumplidos. Cuando se trate de menores no incapaces ni incapacitados, pero emancipados o con dieciséis años cumplidos, no cabe prestar el consentimiento por representación*".

Así pues, el legislador parece optar por un criterio de determinación de la capacidad de obrar del menor en el ámbito de tratamiento médico de naturaleza objetiva, es decir, que atiende sustancialmente a la edad del menor. Así, si el menor tiene dieciséis o más años se le reconocerá capacidad de obrar y, por tanto, de decidir respecto del tratamiento médico. Se trata de un criterio que atiende exclusivamente a la edad del menor.

La determinación de la mayor o menor capacidad de obrar se ha venido estableciendo sobre la base de dos criterios diferentes: por un lado, el criterio que denominamos objetivo, en virtud del cual, la capacidad de obrar del menor vendrá determinada por haber alcanzado o no cierta edad (doce, dieciséis años). Se trata de un criterio de determinación puramente objetivo, ya que solo atiende a la edad del sujeto, pero no a su capacidad o madurez real.

Por otro lado, podría manejarse un criterio subjetivo, en virtud del cual, el menor ostentaría en el tráfico jurídico, mayor o menor capacidad en función de su madurez real y con independencia de su edad. Este criterio atiende a las condiciones reales de madurez.

La doctrina se ha mostrado dividida acerca de cuál de los dos ha de acogerse, ya que tanto uno como otro presentan ciertos problemas. Así, si bien el criterio objetivo ofrece mayor seguridad jurídica, también es cierto que no encaja bien con el hecho de que lo relevante, conforme se deduce de la propia Ley Orgánica de protección jurídica del menor, no es tanto la edad, sino la verdadera madurez del menor. A este respecto, además, debemos recordar que el propio saber científico nos informa que, si bien el proceso que se observa en todo menor tiene caracteres de universalidad, ello no significa que sea plenamente equiparable en todos los menores a las diferentes edades. De este modo, parece que los estudios muestran que lo relevante, más que las edades, pudieran ser tramos de edad.

La Ley de autonomía del paciente sigue una concepción objetiva de la capacidad de obrar del menor en el ámbito sanitario, de manera que se distinguen grados de menor a mayor capacidad en función de la edad, estableciéndose una doble graduación de doce años y dieciséis.

Esta posición del legislador es congruente con la posición que sobre el estatus jurídico del menor, con carácter general, ha recogido nuestro ordenamiento jurídico, en especial, el Código Civil y la propia Constitución (vid., singularmente, el artículo 12 que establece también un criterio objetivo basado en la edad para la mayoría de edad).

Sin embargo, el problema es que dicho criterio no parece responder a la realidad que se desenvuelve en el ámbito sanitario. Esta posición puramente objetiva de la Ley olvida que la casuística nos enfrentará a supuestos en los que la mera graduación de facultades del menor, atendiendo solo al criterio de la edad, va a ser muy insatisfactoria. A este respecto, podría afirmarse que la Ley de autonomía del paciente olvida que existen diferentes tipos de menores y que no todos ellos, en función de sus experiencias personales, familiares o culturales, responden a un patrón claro en el que determinada edad haya de provocar necesariamente el reconocimiento o no de facultades de decisión sobre el acto médico. No se trata solo de que exista en la doctrina cierta discrepancia acerca de las edades acogidas por la Ley para establecer la correspondiente graduación, sino que, en muchos casos, la mera graduación hipotética no responde a la verdadera capacidad volitiva y cognitiva del menor.

Los diferentes estudios empíricos sobre esta materia nos informan en contra de establecer meros criterios por edad a la hora de otorgar al menor capacidad para decidir sobre el tratamiento médico. Las conclusiones que resultan de la evidencia científica actual sobre la capacidad de obrar de los menores de edad, pueden resumirse en las siguientes:

- No todos los menores de dieciséis años tienen la misma madurez (es un proceso universal, pero con diferencias individuales).
- Tan importante como el elemento volitivo es el elemento moral y los factores psicosociales (elemento afectivo).
- El adolescente habitualmente rechaza las figuras de autoridad (padres, profesor, médico, etc.).
- Los menores asumen más fácilmente los riesgos.
- Se parte de una evidencia fundamentada en estudios antiguos y respecto de la capacidad de obrar de adolescentes de sexo masculino y no de sexo femenino.

Además, la Psicología Evolutiva también nos informa que los menores sí tienen plena capacidad de decisión respecto de aquello que tiene consecuencias a corto plazo, pero no respecto de lo que produce consecuencias a medio o largo plazo. El menor conoce el acto que realiza, pero no tanto las consecuencias del mismo, sobre todo, cuando dichas consecuencias no son inmediatas, sino a medio o largo plazo.

También, resulta interesante atender cuál es la evolución del lóbulo frontal en los adolescentes. La neurociencia ha demostrado en los últimos años que en los adolescentes este lóbulo no está totalmente desarrollado, lo que les hace más vulnerables a fallos en el proceso cognitivo de planificación y formulación de estrategias. Ello explicaría varios de los comportamientos que pueden observarse en ellos, tales como:

- Dificultad para controlar sus emociones.
- Pobre capacidad de planificación y anticipación de las consecuencias negativas de sus actos.
- La tendencia a tener gratificaciones inmediatas, sin demora de respuesta.

De todo ello, se deduce que la determinación de la capacidad del menor en el ámbito sanitario ha de atender a los siguientes elementos:

1. La capacidad de prever las consecuencias a medio y largo plazo es, en principio, inferior en los adolescentes.
2. El lóbulo central no está desarrollado plenamente en los adolescentes (control emociones).
3. El marco de la enfermedad supone un contexto de decisiones especial y distinto de muchos otros ámbitos (familiar, escolar, etc.). A este respecto, es importante aclarar que más que el lugar (ámbito sanitario), lo relevante es el hecho en sí mismo de la enfermedad. El ámbito sanitario no es extraño al adolescente (controles rutinarios de pediatría, vacunas, ingresos en urgencias). Sin embargo, la enfermedad y la alteración de la vida cotidiana o de determinadas expectativas sí suponen un contexto, especialmente complejo para el menor.

Si trasladamos todos estos elementos al mundo del Derecho, se alcanzarían las siguientes conclusiones sobre la regulación de la capacidad de obrar del menor en el ámbito sanitario:

En primer lugar, parece que hubiera sido preferible haber optado por una doble regla, en la que se conjugara el criterio objetivo como regla general, aunque admitiendo que en determinados casos, en los que pueda apreciarse capacidad volitiva y cognitiva en el menor para entender y asumir las consecuencias de su decisión respecto del tratamiento médico puede aceptarse, sobre la base de un criterio subjetivo, otorgarle la capacidad de obrar.

Cierto es que el propio tenor literal del artículo 9 interpretado *sensu contrario* podría permitir alcanzar la conclusión de que nuestro legislador ha querido también incluir un criterio más subjetivo, atendiendo no tanto a la edad del paciente como a su verdadera capacidad de obrar, a su verdadera madurez. Téngase en cuenta que el artículo 9 comienza la regulación del estatus jurídico del menor, proclamando, literalmente, que el consentimiento por representación *se otorgará cuando el paciente menor de edad no sea capaz intelectual ni emocionalmente de comprender el alcance de la intervención*. Sin embargo, lo que resulta evidente es que la Ley no es clara en sus términos, lo que en la práctica real puede dar lugar a que se resuelva contradictoriamente supuestos de hechos iguales sobre la base de las dificultades que en su redacción presenta el citado artículo 9.

Por ello, consideramos que sería oportuno que la Ley de autonomía del paciente incorporara un criterio más flexible que permita resolver aquellos casos en los que el paciente menor de dieciséis años de edad muestra síntomas de madurez, que le deben hacer titular del derecho a la decisión acerca del tratamiento médico. Así pues, la solución sería la de presumir *ope legis* maduro al menor de dieciséis o más años, sin perjuicio de admitir la decisión de un menor que no alcance dicha edad cuando muestre signos claros de madurez y no estemos ante actuaciones de grave peligro.

En suma, creemos que la autonomía del menor en el ámbito del tratamiento médico no solo es un problema de edad sino también de madurez, existiendo, según previsión legal, una presunción de madurez del menor a partir de los dieciséis años.

También, la determinación de la capacidad de obrar del menor en el ámbito sanitario habría de atender también a qué efectos, a corto, medio o largo plazo tienen las decisiones de aceptación o rechazo del tratamiento médico que el menor pueda tomar. Así, puede mantenerse que, si bien el menor estaría capacitado para tomar determinadas decisiones cuyos efectos sean inmediatos, no lo estaría tanto, o, al menos, habría que subir la escala de edad para adoptar otras cuyas consecuencias sean a largo plazo y no inmediatas.

Cuando las consecuencias de la decisión sobre el acto médico son más o menos inmediatas, la capacidad de un menor de quince, dieciséis o diecisiete años no muestra muchas diferencias con las de un mayor de edad. Sin embargo, cuando tal decisión produce consecuencias a medio o largo plazo, la psicología evolutiva nos informa que la capacidad de aquel no es, con carácter general, la misma. Un ejemplo, serían aquellos tratamientos que se prescriben para prevenir o mitigar un problema de salud futuro, tanto individual como colectivo. Véase el caso de las vacunas o de determinados tratamientos farmacológicos que se prescriben ante un diagnóstico temprano de la posibilidad futura de desarrollar una determinada enfermedad.

¿Goza el menor de dieciséis o más años de plena capacidad de obrar?

Por otro lado, según dispone el mismo artículo 9, el menor de dieciséis o más años será el titular, y no sus representantes legales o tutores, del derecho a decidir el tratamiento médico. El menor de dieciséis años es el titular del derecho a autorizar o rechazar el tratamiento médico. Sin embargo, esta regla general queda bastante matizada, ya que el mismo artículo 9 recoge diferentes excepciones, de manera que podemos afirmar que se trata del reconocimiento legal de una capacidad muy relativa al recogerse varias excepciones a la regla general.

Se recogen, en concreto, cuatro excepciones, una de las cuales, por cierto, carece ya de virtualidad alguna por la reforma operada en la Ley de autonomía del paciente por la Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo. Estas cuatro excepciones se completan con una quinta excepción que la Ley recoge en su artículo 11, al regular la novedosa figura de las instrucciones previas.

Las cuatro excepciones que completan el régimen de capacidad de obrar del menor maduro se fundamentan en el riesgo o trascendencia que la intervención supone para la vida o integridad física, atendiendo a un doble criterio, por un lado cualitativo (gravedad y riesgo del acto médico), y por el otro, meramente sectorial, es decir, ámbitos concretos de la actuación médica en los que se presume el citado riesgo, fuera de los cuales no resultarían de aplicación.

El artículo 9.3 c), tras proclamar que el menor de dieciséis o más años es el titular del derecho a autorizar o rechazar el tratamiento, concluye estableciendo que en caso de actuación de grave riesgo, según el criterio del facultativo, los padres serán informados y su opinión será tenida en cuenta para la toma de la decisión correspondiente.

Esta regulación es extremadamente confusa. Primeramente, el concepto de grave riesgo constituye un concepto jurídico indeterminado que, en ocasiones, será difícil de interpretar en casos concretos. Además, parece que el legislador deja su determinación en manos exclusivas del médico. En segundo lugar, tampoco resultan claros cuáles son los efectos que reviste la opinión de los padres sobre la toma de decisión final. ¿Qué significa tener en cuenta su opinión? Parece, por el tenor con el que se expresa el artículo, que se instaura un

régimen similar al del menor de doce o más años. Sin embargo, no parece congruente dicha posición.

Dicha excepción parece provocar que la capacidad de obrar del menor de dieciséis o más años cese en los casos de grave riesgo en los que habrá de actuar de conformidad con el principio de beneficencia, aunque siempre escuchando la voluntad del menor y sus padres. Esta, además, es la solución que explícitamente recoge una de las normas autonómicas que regula el problema (véanse, la Ley 1/1998, de 20 de abril, de los derechos y la atención al menor de Andalucía, artículo 10).

Por otro lado, el artículo 9 en su apartado cuatro señala que el consentimiento del menor en los ámbitos de la interrupción voluntaria del embarazo, de la práctica de ensayos clínicos y de las técnicas de reproducción humana asistida se regirán por el criterio general de la mayoría de edad; es decir, por el régimen general de los dieciocho años de edad, salvo que la regulación especial establezca otra cosa. La primera excepción carece ya de toda virtualidad de conformidad con Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo.

La escala móvil como solución a la excepción del grave riesgo

Otorgar al menor el derecho a rechazar el tratamiento con plena eficacia supone, a la postre, que el menor puede poner en riesgo su vida; es decir, reconocer, en términos constitucionales, que el menor posee, al igual que el mayor, un derecho a la indemnidad que se manifiesta en su capacidad de negar el tratamiento pese a ponerse en riesgo.

El Tribunal Constitucional ha abordado los problemas constitucionales que plantea la autonomía de voluntad en relación al consentimiento informado en el ámbito de los conflictos planteados por los miembros de los Testigos de Jehová, en relación al rechazo de las transfusiones de sangre. En la Sentencia 154/2002, de 18 de julio, el Tribunal Constitucional entró a valorar si el menor de edad, de trece años de edad en el caso concreto, podía, en ejercicio de su libertad religiosa, negarse a recibir una transfusión de sangre ante una situación de riesgo para su vida e integridad física.

El Tribunal Constitucional tras declarar que el menor es titular de la libertad religiosa señala que "*el menor expresó con claridad una voluntad coincidente con la de sus padres de exclusión de determinado tratamiento médico. Es este, un dato a tener en cuenta, que en modo alguno puede estimarse irrelevante y que, además, cobra especial importancia dada la inexistencia de tratamientos alternativos al que se había prescrito*". Sin embargo, el Tribunal añade, a continuación, que "*lo que fundamentalmente interesa es subrayar el hecho en sí de la exclusión del tratamiento médico prescrito, con independencia de las razones que hubieran podido fundamentar tal decisión. Más allá de las razones religiosas que motivaban la oposición del menor, y sin perjuicio de su especial trascendencia (en cuanto asentadas en una libertad pública reconocida por la Constitución), cobra especial interés el hecho de que, al oponerse el menor a la injerencia ajena sobre su propio cuerpo, estaba ejercitando un derecho de autodeterminación que tiene por objeto el propio sustrato corporal –como distinto del derecho a la salud o a la vida– y que se traduce en el marco constitucional como un derecho fundamental a la integridad física*" (FJ 9º).

Finalmente, se rechaza que el menor goce de dicha autonomía de voluntad de rechazo al tratamiento médico porque "*el reconocimiento excepcional de la capacidad del menor respecto de determinados actos jurídicos... no es de suyo suficiente para, por vía de equiparación, reconocer la eficacia jurídica de un acto –como el ahora contemplado– que, por afectar en sentido negativo a la vida, tiene, como notas esenciales, la de ser definitivo y, en consecuencia, irreparable*". Para el Tribunal, la vida es "*un valor superior del ordenamiento jurídico constitucional... el derecho fundamental a la vida tiene "un contenido de protección positiva que impide configurarlo como un derecho de libertad que incluya el derecho a la propia muerte". En definitiva, la decisión de arrostrar la propia muerte no es un derecho fundamental sino únicamente una manifestación del principio general de libertad que informa nuestro texto constitucional, de modo que no puede convenirse en que el menor goce sin matices de tamaña facultad de autodisposición sobre su propio ser*" (FJ 12º).

El elemento de la *irreparabilidad* se reproduce en diferentes apartados de la Sentencia. Así, en el Fundamento de Derecho 10º se manifiesta que "*de las consideraciones precedentes cabe concluir que, para el examen del supuesto que se plantea, es obligado tener en cuenta diversos extremos…, los efectos previsibles de la decisión del menor: tal decisión reviste los caracteres de definitiva e irreparable, en cuanto conduce, con toda probabilidad, a la pérdida de la vida*".

En definitiva, pese a que el Tribunal Constitucional reconoce que el menor de edad es titular del derecho a la indemnidad, identificado este como derecho de autodeterminación que tiene por objeto el propio sustrato corporal y que se traduce en el marco constitucional como derecho fundamental a la integridad física, el propio Tribunal interpreta dicho derecho al amparo del principio de irreversibilidad o irreparabilidad. Así, el reconocimiento excepcional de la capacidad del menor respecto de determinados actos jurídicos, no es de suyo suficiente para, por vía de equiparación, reconocer la eficacia jurídica de un acto que, por afectar en sentido negativo a la vida, tiene, como notas esenciales, la de ser definitivo y, en consecuencia, irreparable. Por ello, para resolver el conflicto, el Tribunal atendió a los siguientes extremos: "*en primer lugar, el hecho de que el menor ejercitó determinados derechos fundamentales de los que era titular: el derecho a la libertad religiosa y el derecho a la integridad física. En segundo lugar, la consideración de que, en todo caso, es prevalente el interés del menor, tutelado por los padres y, en su caso, por los órganos judiciales. En tercer lugar, el valor de la vida, en cuanto bien afectado por la decisión del menor: según hemos declarado, la vida, "en su dimensión objetiva, es un valor superior del ordenamiento jurídico constitucional y supuesto ontológico, sin el que los restantes derechos no tendrían existencia posible (STC 53/1985)" (STC 120/1990, de 27 de junio, FJ 8). En cuarto lugar, los efectos previsibles de la decisión del menor: tal decisión reviste los caracteres de definitiva e irreparable, en cuanto conduce, con toda probabilidad, a la pérdida de la vida*" (FJ 10º)

Este criterio de la irreversibilidad se recoge también en otras Sentencias en las que el Tribunal aborda el problema del derecho a la vida. Así, en la Sentencia del Tribunal Constitucional 120/1990, de 27 de junio (FJ 9º), y en la Sentencia 53/1985, de 11 de abril, en la que se señala que "*en el caso del*

aborto terapéutico y eugenésico la comprobación del supuesto de hecho, por su naturaleza, ha de producirse necesariamente con anterioridad a la realización del aborto y, dado que de llevarse este a cabo se ocasionaría un resultado irreversible, el Estado no puede desinteresarse de dicha comprobación" (FJ 12º).

Por lo tanto, el Tribunal Constitucional informa a favor de establecer una escala que tenga en cuenta, a la hora de dotar de mayor autonomía de voluntad a las decisiones del menor, el grado de irreversibilidad de dichas decisiones.

Un criterio idéntico recoge la Circular 1/2012 de la Fiscalía General del Estado que viene a abordar el problema del rechazo a los tratamientos médicos por parte de los menores y, específicamente, el rechazo a las transfusiones de sangre ("sobre el tratamiento sustantivo y procesal de los conflictos ante transfusiones de sangre y otras intervenciones médicas sobre menores de edad en caso de riesgo grave"). La citada Circular que establece criterios únicos de actuación de las Fiscalías en los casos en los que el menor o sus representantes legales rechacen un tratamiento médico con grave riesgo para la vida o salud de aquel, considera que la capacidad de los menores para prestar el consentimiento informado debe entenderse modulada cuando se trate de intervenciones "de grave riesgo", de acuerdo con lo dispuesto en el art. 9.3 c) Ley 41/2002, conforme a las conclusiones que se exponen a continuación, y, de este modo, el dictamen del Fiscal debe partir de que puesto que los menores de edad, entendiendo por tales los menores de dieciocho años, se encuentran en proceso de formación y no han alcanzado la plena capacidad, y no puede darse relevancia a decisiones propias o de sus representantes legales cuyos resultados sean la muerte o graves daños para su salud.

Así pues, para la Fiscalía General del Estado, cuando el menor que deba considerarse maduro conforme a las previsiones de la anterior conclusión se niega a una transfusión de sangre u otra intervención médica con grave riesgo para su vida o salud, si los representantes legales son favorables a que se realice la misma, por aplicación del art. 9.3 c) de la LAP, podrá, sin necesidad de acudir al Juez, llevarse a cabo la intervención. No obstante, siempre que la situación no sea de urgencia, será aconsejable como más respetuoso con el principio de autonomía del menor, plantear el conflicto ante el Juez de Guardia, directamente o a través del Fiscal. Por el contrario, cuando el parecer de los representantes legales coincida con el rechazo del menor maduro, el médico debe plantear el conflicto ante el Juez de Guardia, directamente o a través del Fiscal, sin perjuicio de que si concurre una situación de urgencia pueda, sin autorización judicial, llevar a cabo la intervención amparado por las causas de justificación de cumplimiento de un deber y de estado de necesidad.

Además, el criterio de la irreversibilidad tiene ya su traducción médica a través de la denominada *Escala móvil de capacidad.* La propia bioética ha incorporado también este principio de irreversibilidad. Así, se ha propuesto valorar la competencia del paciente con capacidad limitada atendiendo a una "*escala móvil*" (estrategia de la escala móvil) por la que se reconoce que la competencia del paciente varía no solo en función de sus aptitudes mentales, sino también en función de la gravedad de las consecuencias de la decisión que se adopte. Cuanto más graves, peligrosas o irreversibles son las consecuencias de la decisión para la salud del paciente, son más exigentes los criterios de capacidad exigidos. A medida que aumenta el riesgo de la decisión, el nivel de capacidad exigible para aceptar o rechazar debe ser más elevado. Por el contrario, a medida que la relevancia de las consecuencias para el bienestar va disminuyendo, el nivel de capacidad exigible debería disminuir paralelamente.

Por otro lado, no debemos olvidar que existe un acuerdo generalizado de que el desarrollo adolescente, cuyas características y fases se presentan universalmente, no se da en un momento concreto en el tiempo que separaría la infancia de la adolescencia sino que se introducen gradualmente a lo largo del *continuum* del periodo de la adolescencia. Estos cambios biológicos, cognitivos y socio-emocionales aumentan en complejidad a medida que el adolescente se desplaza de una fase de desarrollo a la siguiente. Por lo tanto, no hablamos ya de compartimentos estancos, sino de una escala que va moviéndose y que ha de atender tanto al criterio de la edad, como al de la madurez concreta del sujeto, como al de la reversibilidad o no y gravedad del acto médico.

También, debemos recordar que, si bien el menor tiene, a determinada edad, una capacidad muy similar a la del mayor de edad para adoptar determinadas decisiones cuyas consecuencias sean a corto plazo, no ocurre lo mismo cuando se trata de efectos a medio o largo plazo.

El concepto de Escala móvil parte, por tanto, de la idea de que el establecimiento de la capacidad implica el establecer un punto o nivel de corte en una línea continua que va desde la incapacidad total a la capacidad total. Pues bien, la teoría de la Escala móvil, lo que dice es que dicho punto de corte no es fijo, sino móvil, y que se desplaza en función de la complejidad de las decisiones a tomar. La capacidad no es pues simétrica, sino asimétrica.

Esta escala móvil creemos que es precisamente lo que ha pretendido plasmar la propia Ley de autonomía del paciente a la hora de regular la autonomía del menor de edad. Así pues, el menor maduro, y no sus representantes, es titular del derecho a autorizar el tratamiento. Sin embargo, el mismo artículo limita dicha autonomía de voluntad del menor maduro, atendiendo a la relevancia de las consecuencias de la decisión. Por lo tanto, el menor maduro goza de plena autonomía de voluntad, a excepción de aquellos casos en los que la decisión revista grave riesgo para su bienestar. Si aplicamos la estrategia de la escala móvil en el ámbito que constituye el objeto de nuestra discusión, puede afirmarse que la mayor o menor gravedad e irreversibilidad de la decisión a adoptar debe guiar también la labor del médico a la hora de tomar en consideración lo expresado por el menor.

Sin embargo, también es cierto que esta propuesta ha sido objeto de crítica porque, a la postre, puede significar recuperar el viejo paternalismo ya abandonado hace tiempo. Frente a ello, debemos recordar que la proclamación del principio de autonomía que se produce en la última mitad del siglo XX, como forma de superar el paternalismo predominante en la relación médico-paciente, surge en un contexto totalmente diferente al actual. Ahora, la eclosión del principio de autonomía de voluntad es objeto de revisión, admitiéndose también la especial virtualidad del principio de beneficencia (lo que se ha traducido en lo que algunos autores ya denominan paternalismo justificado).

Así, por ejemplo, cuando el menor tiene dieciséis años y el rechazo al tratamiento puede afectar gravemente a su vida o integridad física o psíquica, en virtud de dicha escala móvil, su opinión no debe ser atendida, primando la protección de su vida e integridad. Así pues, en dichos casos, se desplegará un mecanismo de heteroprotección a través de la patria potestad o, en su defecto, de la autoridad judicial.

Y dado que no existe un dato objetivo que permita establecer a qué edad es el paciente plenamente capaz de prestar el consentimiento informado y, por lo tanto, de autorizar y, sobre todo, de rechazar el tratamiento médico, se ha sugerido atender al principio de proporcionalidad de la decisión, lo que significa atender a una escala deslizante de capacidad que valore no solo la edad, es decir, la mayor o menor proximidad a los dieciocho años, sino también el equilibrio entre la relación riesgo-beneficio y la naturaleza irreversible o no de la decisión.

Para concluir, recordar que el principio de irreversibilidad como límite a la autonomía de voluntad del menor respecto del tratamiento médico, encuentra también su fundamento en el propio hecho de que si la situación que la enfermedad provoca en el paciente mayor de edad es tal que hace particularmente difícil, en muchas ocasiones, un nivel alto de racionalidad en el juicio, más se apreciará dicho problema en el menor, por muy maduro que sea. Si el paciente mayor de edad es una presa fácil de toda una serie de creencias y prácticas irracionales y arracionales cuando se enfrenta a la enfermedad, qué podemos decir del menor. Por ello, sustentar una autonomía de voluntad del menor maduro prácticamente plena, supone, a la postre, desproteger una vida a la que aún queda mucho por vivir y decidir.

En definitiva, parece oportuno desarrollar una escala móvil de capacidad que atienda, a los efectos de dotar de mayor o menor capacidad de obrar al menor en el ámbito sanitario, a la concurrencia o no de tres elementos en el acto médico:

- Gravedad.
- Irreparabilidad.
- Consecuencias a medio/largo plazo.

De este modo, si bien, por ejemplo, los quince años de edad permiten presumir que, con carácter general, el menor es ya capaz para adoptar la decisión de aceptar o rechazar el acto médico, ello se vería matizado cuando concurra alguno de los elementos indicados, todo ello, además, atendiendo a la madurez efectiva del menor concreto involucrado.

Conclusiones

1. La nueva regulación de los derechos de los pacientes aprobada en nuestro país a partir del siglo XXI ha tenido como protagonista singular al menor de edad. Así, de una situación previa de falta de regulación de la capacidad de obrar del menor en el ámbito sanitario, hemos pasado a un marco en el que existe ya un régimen jurídico específico de dicha capacidad de obrar y que se contiene principalmente en la Ley de autonomía del paciente y la legislación autonómica de desarrollo de la misma.
2. Este nuevo régimen jurídico que se aprueba hace algo más de una década sigue fundamentalmente un criterio objetivo, de manera que el factor que determina que se atribuya o no capacidad de obrar al menor es la edad. Los menores de doce o más años deberán ser escuchados a la hora de adoptar una decisión médica que les afecte, mientras que los de dieciséis o más años son ya, en principio, titulares del derecho a aceptar o rechazar el tratamiento médico.
3. Este régimen general queda matizado con una serie de excepciones en las que se seguirá el criterio general de mayoría de edad (dieciocho años) y que atienden a la naturaleza y/o gravedad del acto médico.
4. Pese a que la Ley de autonomía del paciente supone un avance en los derechos del menor, esta nueva regulación ha provocado diferentes interpretaciones doctrinales acerca del nuevo estatus jurídico del menor en el ámbito sanitario, dado que contiene imprecisiones y deficiencias.
5. Entre estas deficiencias, destaca el hecho de que la Ley atiende a un criterio excesivamente objetivo para evaluar la capacidad de decisión del menor, olvidando que, si bien la edad puede actuar como presunción de capacidad, ello no se corresponde con la realidad de los diferentes casos, pudiendo existir menores de dieciséis años con madurez suficiente para autorizar determinados actos sanitarios. De este modo, la Ley hubiera tenido que combinar el criterio objetivo con un criterio subjetivo, residiendo en la autoridad judicial la decisión de los casos más complejos.
6. Por último, sería conveniente desarrollar la idea ya incorporada al pensamiento bioético y admitida por nuestro Tribunal Constitucional a través de los principios de proporcionalidad e irreversibilidad, de la Escala móvil, de manera que la capacidad de decisión del menor, sobre todo en lo que viene referido a su derecho a rechazar el tratamiento, fuera atemperada o matizada en atención a la concurrencia de una serie de elementos, como son la gravedad, irreversibilidad o las consecuencias a medio o largo plazo.

Bibliografía

1. Acedo García S. Minoría de edad, patria potestad y Derecho sanitario ¿Emergencia de la autonomía del menor? Un análisis del Derecho francés. Revista General de Derecho Canónico y Derecho Eclesiástico del Estado (Mad). 2005; junio (8).
2. Beltrán Aguirre JL. La capacidad del menor de edad en el ámbito de la salud: dimensión jurídica. Revista Derecho y Salud; número extraordinario del XV Congreso de la Asociación Juristas de la Salud: 9-26.
3. Borry P, Stultiens L, Goffin T, Nys H, y Dierickx K. Minors and informed consent in carrier testing: a survey of European clinical geneticists. Journal of Medical Ethics. 2008; (34): 370-74.
4. Cantero Martínez J. El consentimiento informado del paciente menor de edad. Problemas derivados de un reconocimiento de su capacidad de obrar con distintas intensidades. Revista Derecho y Salud. 18 (2): 1-19.
5. Junquera De Estéfani R (Dir.). Bioética y Bioderecho. Reflexiones jurídicas ante los retos bioéticos. Granada: Comares; 2008.
6. Lázaro I et al. La edad en el Derecho. Niños y adolescentes ¿Qué pueden hacer? ¿De qué responden? Estudios e Investigaciones 2011. Madrid: Defensor del Menor de la Comunidad de Madrid; 2012.
7. Lázaro González IE y Mayoral Narros IV. Jornadas sobre derecho de los menores. Madrid: Universidad Pontificia Comillas; 2003.
8. Pelayo González-Torre A. La intervención jurídica de la actividad médica: el consentimiento informado. Madrid: Dykinson; 1997.
9. Romeo Malanda S. Un nuevo marco jurídico-sanitario: la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, sobre derechos de los pacientes. Diario La Ley; 23 y 24 de enero de 2003, año XXIII: 1522-39.
10. Romeo Malanda S. El valor jurídico del consentimiento prestado por los menores de edad en el ámbito sanitario. Diario La Ley. 2000; tomo 7: 1453-72.

Fallo de medro

S. Bueno Pardo

Hospital de Cabueñes. Gijón

Resumen

El fallo de medro consiste en un crecimiento deficiente respecto del esperado según las tablas de crecimiento estándar. Este término se aplica, por tanto, a aquel niño cuyo peso o ganancia de peso no se corresponde con el de los niños de su misma edad y sexo. El fallo de medro puede deberse a una enfermedad subyacente (orgánico) o no (no orgánico), aunque en la mayoría de los casos en ambos grupos la causa principal es una ingesta insuficiente para suplir las necesidades para crecer. El diagnóstico se fundamenta en la realización de una historia clínica completa, exploración física y exámenes complementarios. El tratamiento se basará en la restauración del estado nutricional, y en los casos de etiología orgánica irá dirigido a tratar la misma

Abstract

Failure to thrive consists of inadequate growth, evidenced by observing the child's growth over time using standard growth charts. This term applies, therefore, to child whose weight or weight gain does not correspond with that of children of similar age and sex. Failure to thrive may be due to an underlying disease (organic) or not (non-organic), although in most cases in both groups the main cause is inadequate intakes to meet the needs to grow well. The diagnosis is based on the realization of a complete medical history, physical examination and complementary tests. Treatment is based on the restoration of nutritional status, and in cases of organic etiology treatment is aimed at treating the same

Palabras clave: Fallo de medro; Nutrición; Abandono infantil; Desarrollo.

Key words: *Failure to thrive; Nutrition; Childneglect; Development.*

Pediatr Integral 2015; XIX (5): 308-312

Introducción

La importancia del fallo de medro viene dada por su incidencia y por sus consecuencias.

Fallo de medro (FM) o desmedro es el término con el que se describe la situación de aquel niño cuyo peso o curva de ganancia de peso no se corresponde con el de los niños de su misma edad y sexo. Se presenta cuando la ingesta de nutrientes es insuficiente para mantener una velocidad de crecimiento normal, afectándose la curva de peso, y, en los casos más graves y de duración prolongada, también la talla y el perímetro cefálico[1].

Este síndrome es considerado como un indicador de problemas físicos o psicosociales en los primeros años de vida, y además del retraso en el crecimiento, puede conllevar deficiencias cognitivas[2]. Por tanto, siempre representa un reto asistencial para el pediatra.

Definición

Existe una falta de consenso en la definición del fallo de medro.

Actualmente, existen diferentes definiciones de fallo de medro y una falta de consenso en la delimitación conceptual del cuadro clínico, lo que dificulta el trabajo a la hora de comparar y analizar los resultados de los trabajos realizados sobre el tema.

Hay, incluso, una gran disparidad a la hora de establecer los aspectos más fundamentales para el diagnóstico del FM. La utilidad práctica de los parámetros somatométricos ha sido universalmente aceptada, aunque aún existen discrepancias en cuál o cuáles debemos utilizar como referencia diagnóstica. Asimismo, el tiempo necesario para considerar el problema como establecido también es objeto de discordia. Actualmente, dado que el crecimiento del niño es escalonado y no continuo, y teniendo en cuenta que un niño sano

puede presentar periodos de falta de crecimiento de hasta 3 meses de duración, se considera que un único registro de peso y talla es insuficiente para establecer el diagnóstico de FM; por tanto, son las definiciones dinámicas, que evalúan la velocidad de crecimiento y su cambio a lo largo del tiempo, las preferidas por la mayoría de autores[2,3]. Para confirmar el cuadro clínico, esta situación tendría que confirmarse en dos o más controles sucesivos, preverse persistente o prologarse durante, al menos, 12 meses. Otro aspecto discutido sería la edad límite hasta la que se habla de FM, reservando el término FM para los niños menores de 2 o 3 años, según los autores, y utilizándose el término "retraso del crecimiento" o "maduración sexual retardada" para los niños mayores de esta edad[1].

Desde un punto de vista práctico y utilizando las gráficas de crecimiento propias de cada país, existen criterios para el diagnóstico de FM, cuando[4]:

- Peso por debajo de los percentiles 3 o 5 para la edad, en más de una ocasión.
- Peso inferior al 80% del peso ideal para la edad.
- Caída de dos o más líneas principales de percentiles en las gráficas de crecimiento estandarizadas.

Ninguno de estos criterios parece superior a los demás como instrumento para clasificar la severidad y predecir la evolución[5], siendo también posible que la aplicación de uno solo resulte poco útil para identificar los casos de retraso del crecimiento de origen nutricional.

Es importante, a la hora de establecer el diagnóstico de FM, valorar la carga genética de los padres y el origen racial. Asimismo, debemos tener presente que el crecimiento es escalonado más que continuo; de forma que, como ya se indicó anteriormente, hasta el 20% de los niños sanos pueden presentar periodos de falta de crecimiento de hasta 3 meses, y que la evolución del crecimiento puede variar de los estándares normales en cualquier momento. De hecho, se ha observado que un 5% de los lactantes sanos nacidos a término 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 e incluso hasta el 1% cruzará tres[6]. En otras series, estos porcentajes son más elevados[7].

En conclusión, pueden existir enlentecimientos normales en el ritmo de crecimiento y no siempre un percentil de peso inferior al percentil 3 es patológico.

Epidemiología

La incidencia del fallo de medro es muy variable dependiendo de los criterios utilizados.

Según las series publicadas, se trataría de un trastorno frecuente, aunque no hay datos fiables debido a la ausencia de criterios diagnósticos aceptados de forma general, al origen diferente de las poblaciones estudiadas y a la distinta finalidad con la que se han planteado los estudios. En algunos trabajos, se relaciona con clases sociales más bajas, problemas socioeconómicos y familias numerosas con madres añosas[8].

Se ha comunicado que hasta un 10% de los niños atendidos en consultas de Atención Primaria mostrarían signos de FM[6].

Fisiopatología y etiología

El fallo de medro, clásicamente, se ha clasificado en orgánico y no orgánico.

En condiciones normales, los nutrientes procedentes de la alimentación son 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, posteriormente, para la fertilidad. De este modo, cualquier alteración en uno de estos procesos podrá ser causa de un retraso en el crecimiento. Pero además de causas orgánicas, existen muchos otros factores que pueden contribuir al desmedro[4]. Por ello, clásicamente, el FM se ha clasificado como: orgánico y no orgánico. Hoy en día, se conoce que en tan solo un 5% de los casos existe una causa orgánica subyacente identificable[3,6].

Prácticamente, todas las enfermedades pediátricas con repercusión en el estado general del niño pueden ser causa de un FM y, en muchas ocasiones, puede ser este su primera manifestación y la vía para el diagnóstico de enfermedades importantes y curables. El desmedro de causa no orgánica se diagnostica por exclusión, como un fracaso del crecimiento sin una causa orgánica identificable[1].

Se han propuesto tres mecanismos fisiopatológicos para este trastorno[9]. El primero sería una **ingesta insuficiente de alimentos**, que podría representar hasta el 80% del total de casos. Son aquellos trastornos en los que se produce una incapacidad para ingerir alimentos, por enfermedad crónica que cursa con anorexia, como los trastornos neurológicos y cromosomopatías con dificultad para deglutir, enfermedades renales o hepáticas, reflujo gastroesofágico con esofagitis o paladar hendido. También, puede darse esta situación en casos de limitación en el acceso a los alimentos, por un problema social (pobreza, falta de recursos), por creencias culturales o religiosas o en casos de desatención parental y maltrato.

El segundo mecanismo es la **maldigestión o malabsorción de nutrientes**. Se puede dar en los síndromes de malabsorción, como la enfermedad celíaca o la fibrosis quística, en metabolopatías, alergias alimentarias, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.

El tercer mecanismo son **necesidades energéticas aumentadas**, como las que se pueden observar en: cardiopatías congénitas, enfermedades pulmonares crónicas, hipertiroidismo, trastornos metabólicos o enfermedades oncológicas[1].

Valoración del paciente

La anamnesis, la encuesta dietética y una completa exploración física son las herramientas fundamentales para la detección del fallo de medro.

La valoración del paciente con sospecha de fallo de medro se basa en 4 pilares: historia clínica, encuesta dietética, exploración física y realización de pruebas complementarias.

- *Historia clínica:* debe comenzarse por una anamnesis sistematizada y completa, en la que se recoja infor-

mación sobre: la dieta seguida por el niño, la conducta alimentaria, el entorno psicosocial y cualquier otro factor que pueda relacionarse con el trastorno (recursos económicos y de atención sanitaria, situación laboral, conflictos familiares, hábito constitucional de los padres durante la infancia y en la actualidad, etc.). Así mismo, debe preguntarse sobre la existencia de *factores intercurrentes*, ya que pueden ayudarnos a decidir qué tipo de exploraciones complementarias se deben solicitar o qué tipo de medidas habrá que instaurar. Entre ellos, destacan: los antecedentes prenatales o perinatales (la prematuridad puede conllevar secuelas neurológicas, cardiorrespiratorias o digestivas que pueden ser causa de desnutrición; el retraso del crecimiento intrauterino puede condicionar el pronóstico de crecimiento en función de la causa que lo originó), sintomatología digestiva, respiratoria o neurológica (nos pueden hacer sospechar una causa orgánica subyacente que pueda ser la causa del trastorno de crecimiento), infecciones recurrentes (pueden obligar a descartar inmunodeficiencias) o malformaciones congénitas[4].

Resulta importante en la valoración del paciente utilizar tablas de crecimiento modificadas para poblaciones específicas, como en el caso de la prematuridad y también en determinadas cromosomopatías que cursan con talla baja (síndrome de Down, por ejemplo), ya que resultan útiles para conocer si el niño está creciendo adecuadamente[7].

- *Encuesta dietética:* se deben recoger datos sobre la alimentación del niño desde el nacimiento, variedad y frecuencia de alimentos ofrecidos y consumidos, con cantidades aproximadas, y horarios de comidas, incluyendo las que se realizan fuera del hogar y entre horas[6]. Con la estimación de la cantidad de nutrientes ingeridos, se podrá establecer una comparación con los requerimientos aconsejados e identificar aquellos casos en los que los aportes no se ajustan a los recomendados.

  El método ideal para el cálculo de la ingesta diaria sería el recuento de la ingesta de 3 días (dos laborables y un festivo) o un recuento de frecuencia de ingesta de alimentos. Realizar una valoración exacta es muy difícil y requiere un entrenamiento del profesional, por lo que en la práctica clínica, se debe aceptar la orientación aproximada sobre las ingestas a través de un interrogatorio acerca del aporte calórico, completado con una encuesta dietética de 24 horas.

  También, debe explorarse la actitud ante las comidas: debe consignarse si el niño come solo o acompañado, si come mejor en la guardería, qué hace durante la comida, cuánto tiempo tarda en comer, qué hace la familia si el niño no come, etc.[8].
- *Exploración física:* se realizará una revisión sistemática y completa, orientada a identificar signos de alguna enfermedad orgánica subyacente, rasgos dismórficos sugestivos de algún trastorno genético, signos de malos tratos, deprivación y alteraciones en el desarrollo psicomotor.

  Especial atención habrá que poner a la identificación de los signos clásicos de malnutrición, como son: la pérdida de turgencia y elasticidad de la piel, la pérdida del panículo adiposo subcutáneo, la disminución de masa muscular, la presencia de lanugo, rágades bucales y algunas características del pelo (ralo, áspero o escaso). Las deficiencias de micronutrientes también pueden dar síntomas específicos (Tabla I). Ya que el control nutricional del niño con desmedro es esencial, se deben recoger datos para el registro antropométrico: peso, talla, perímetro cefálico, relación peso/talla y pliegues cutáneos. Para la recogida de datos somatométricos, el paciente debe estar desnudo y se debe disponer de material (báscula, tallímetro, plicómetro, etc.) adecuado. En el registro, también deben anotarse las enfermedades padecidas y sucesos sociales, para poder correlacionarlos entre sí.
- *Pruebas complementarias:* los estudios deben dirigirse a confirmar el diagnóstico, descartar la existencia de deficiencias nutricionales y de enfermedades orgánicas subyacentes. El diagnóstico debe basarse en la realización de una buena historia clínica y exploración física, los exámenes de laboratorio deben ser los mínimos e imprescindibles.

  Inicialmente, se solicitará un estudio de primera línea (Tabla II), que podrá completarse con aquellos otros (estudios dirigidos) que se estimen pertinentes en función de la historia clínica y la exploración, y de la gravedad y evolución del caso.

Tabla I. Signos clínicos relacionados con la deficiencia de nutrientes

Signos	*Posible deficiencia*
Xeroftalmía, queratomalacia	Vitamina A
Gingivitis	Vitamina C
Craneotabes, rosario costal	Vitamina D
Caries	Flúor
Bocio	Yodo
Queilitis, lesiones angulares en labios	Niacina, riboflavina
Palidez conjuntival	Hierro

Valoración diagnóstica

En más del 95% de casos, el fallo de medro tiene un origen multifactorial.

Tras la realización de la historia clínica, somatometría, exploración física y pruebas complementarias, podremos clasificar el desmedro en orgánico o no orgánico. En nuestro medio, las enfermedades orgánicas que afectan con mayor frecuencia al peso son: las enfermedades digestivas, las oncológicas y las infecciosas[8]. La exclusión de una

Tabla II. Pruebas complementarias en fallo de medro

Estudios básicos	*Estudios de segunda línea*
- Hemograma completo - Bioquímica básica - Metabolismo del hierro (sideremia, transferrina, ferritina e índice de saturación de transferrina) - Pruebas de función hepática y tiroidea - Inmunoglobulinas séricas y serología de enfermedad celíaca - Sistemático de orina y urinocultivo - Parásitos en heces y coprocultivo	- Edad ósea (si talla inferior a percentil 10) - Digestión de principios inmediatos - Test del sudor - Estudios de imagen (TAC craneal…) - Endoscopia digestiva - Estudio de reflujo gastro-esofágico - Estudio de *H. pylori*

causa orgánica subyacente suele ser el motivo más frecuente de remisión del paciente a la consulta especializada[3].

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es aportar los nutrientes necesarios.

El manejo del fallo de medro ha de ser individualizado, según las necesidades del niño, y, dada su complejidad, en la mayoría de casos requiere la intervención de un equipo multidisciplinario (pediatra especialista en gastroenterología y nutrición, dietista, psicólogo, trabajador social, etc.), para poder abordar todos los aspectos de este síndrome. El objetivo fundamental del tratamiento es aportar los nutrientes necesarios.

El tratamiento del fallo de medro se puede plantear desde seis aspectos básicos:

- *Tratamiento dietético:* hay que establecer un plan dietético que aporte las necesidades nutricionales al niño. Se debe recomendar una dieta variada y completa, con alimentos que respeten los gustos y las costumbres culinarias de la familia, y establecer normas de higiene para preparar las dietas. En la tabla III, se recogen algunas estrategias dietéticas que se pueden emplear. Si estas medidas fallan, se planteará la instauración de nutrición enteral y, en casos graves, parenteral, pero es infrecuente llegar a esta medida.
- *Modificación de las conductas alimentarias:* un aspecto importante de la intervención será el evitar situaciones de ansiedad familiar relacionadas con las comidas y así romper el círculo de anorexia/ansiedad familiar. En la tabla III, se exponen algunas recomendaciones.
- *Tratamiento de las deficiencias nutricionales:* las deficiencias nutricionales son infrecuentes, salvo en aquellos casos en los que exista una causa orgánica grave subyacente. La administración de suplementos vitamínicos, en general, no suele estar recomendada. La deficiencia nutricional específica que más se encuentra y con más frecuencia es la ferropenia[10]. Debe tratarse para evitar la progresión a la anemia.
- *Tratamiento farmacológico:* no hay datos que demuestren la eficacia de los fármacos estimulantes del apetito, además de tener efectos secundarios, por lo que su utilización es controvertida[11,12].
- *Tratamiento psicológico:* se basa en explicar a los padres en qué consiste el fallo de medro, tranquilizarles, enseñar unas normas generales de comportamiento con sus hijos y enseñarles a crear un ambiente agradable a la hora de la comida. En ocasiones, puede ser necesaria la intervención de un psicólogo.
- *Hospitalización:* en determinadas ocasiones, puede ser necesaria la hospitalización del paciente, como en aquellos casos de diagnóstico no claro, mala evolución a pesar de un adecuado manejo extrahospitalario, o cuando exista sospecha de negligencia o desatención familiar. También, puede ser necesario mantener al niño en el hospital para verificar una ingesta adecuada, si existe aumento de las pérdidas (vómitos, diarrea) y para la objetivación de algunos síntomas, a veces, no bien referidos por la familia[13].

En ausencia de signos clínicos de abuso o negligencia, de enfermedad orgánica o desnutrición grave, se aconseja mantener una actitud expectante, realizando controles y seguimiento del paciente para ver la evolución[3].

En aquellos casos en los que el fallo de medro se deba a una enfermedad orgánica subyacente, es recomendable tratar la causa antes de iniciar la terapia nutricional, siempre y cuando el estado general del niño o el riesgo de afectación inmediata no recomiende otra cosa.

Consecuencias a largo plazo

Resulta fundamental para el conocimiento de este trastorno que en los próximos años se realicen estudios con criterios uniformes y un seguimiento a largo plazo.

Los niños identificados como fallo de medro presentan un mayor riesgo de enfermedad orgánica y de desatención, aunque estas situaciones se

Tabla III. Posibles estrategias para aumentar la ingesta energética

Dietéticas	*Comportamentales*
- Aumentar el número y la variedad de alimentos que se ofrecen - Presentar alimentos de forma apetecible - Utilizar alimentos que gustan más para vehiculizar otros menos atractivos - Aumentar aporte calórico utilizando salsas, aceites, frutos secos molidos, rebozados, etc.	- Comida en ambiente relajado, con otros miembros de la familia - Horarios regulares, evitar picoteo - Evitar que la comida se eternice - Raciones adecuadas al tamaño, edad y actividad del niño - Estimular a comer, pero evitar el conflicto - No chantajear, distraer ni forzar a comer

dan de forma minoritaria. También, se ha observado que puede afectar al crecimiento de forma importante: se ha descrito que los niños con FM parecen alcanzar tallas finales menores, son más delgados y se sitúan en niveles inferiores en su desarrollo psicomotor, aunque las diferencias con los controles son escasas y de dudosa significación, por lo que la aceptación de estos resultados debe ser cuestionada[14]. Otro dato a considerar, es el impacto de la manifestación crónica de este trastorno en el neurodesarrollo y la capacidad funcional cerebral, con lo que esto representaría de limitación en el futuro de la persona, aunque en este campo, también, los estudios son escasos y de resultados contradictorios[6,7]. La historia natural del fallo de medro sugiere que en la mayoría de las ocasiones se resuelve sin intervención y sin consecuencias adversas[3].

Función del pediatra de Atención Primaria

El papel del pediatra de Atención Primaria es fundamental en este trastorno.

El pediatra de Atención Primaria debe conocer la naturaleza y dimensión del problema, saber hacer una valoración inicial y descartar una gran parte de las causas que originan el cuadro clínico en sus formas secundarias. En la mayoría de los casos, podrá asumir los aspectos principales de su tratamiento y seguimiento, incluidos la intervención educativa familiar y cualquier reorientación de las pautas alimentarias del niño. Además, debería llevar la iniciativa de un abordaje multidisciplinario y apoyo de los servicios sociales cuando sean necesarios.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

1. Martínez V, Bueno S. Fallo de medro. Pediatr Integral. 2011; XV(5): 409-14.
2. Olsen EM, Petersen J, Skovgaard AM, Weile B, Jørgensen T, Wright CM. Failure to thrive: the prevalence and concurrence of anthropometric criteria in a general infant population. Arch Dis Child. 2007; 92: 109-14.
3.*** Spencer NJ. Failure to think about failure to thrive. Arch Dis Child. 2007; 92: 95-6.
4. Barrio A, Calvo C. Evaluación del niño con fallo de medro. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría, AEPED; 9: 89-97.
5. Raynor P, Rudolff MCJ. Anthropometric indices of failure to thrive. Arch Dis Child. 2000; 82: 364-5.
6.*** Wright CM. Identification and management of failure to thrive: a community perspective. Arch Dis Child. 2000; 82: 5-9.
7.*** Krugman SD, Dubowitz H. Failure to thrive. Am Fam Physician. 2003; 68: 879-84.
8.** Ferrer B, Gómez L, Dalmau J. Fallo de medro. En: Argüelles F, García MD ed. Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHNP. Madrid: Ergon; 2011. P 87-92.
9. Stephens MB, Gentry B, Michener MD. What is the clinical workup for failure to thrive? J Fam Pract. 2008; 4: 264-6.
10. Gracia M, Abadía C, Dalmau J. Estudio clínico y evolutivo de 49 pacientes con desmedro. Act Pediatr Esp. 1992; 50: 903-6.
11. Stockheim JA, Daaboul JJ, Yogev R, Scully SP, Binns HJ, Chadwick EG. Adrenal suppresion in children with the human immunodeficiency virus treated with megestrol acetate. J Pediatr. 1999; 134: 368-70.
12. Arumugam R, Scheiman AO, Lifschitz C, Gopalakrishna GS. Megestrol acetate treatment for anorexia and undernutrition in children. J Gastroenterol Nutr. 1998; 27: 476.
13. Dalmau J. Evaluación del niño con fallo de medro. Pediátrika. 2004; 24: 281-6.
14.*** Rudolf MCJ, Logan S. What is the long term outcome for children who fail to thrive. Arch Dis Child. 2005; 90: 925-31.

Bibliografía recomendada

- Wright CM. Identification and management of failure to thrive: a community perspective. Arch Dis Child. 2000; 82: 5-9.

Realiza una valoración completa del fallo de medro, tratando la problemática de su definición, las causas, valoración diagnóstica y tratamiento.

- Krugman SD, Dubowitz H. Failure to thrive. Am Fam Physician. 2003; 68: 879-84.

Revisión completa del cuadro clínico de desmedro.

- Rudolf MCJ, Logan S. What is the long term outcome for children who fail to thrive. Arch Dis Child. 2005; 90: 925-31.

Revisión de estudios sobre fallo de medro, centrándose en el pronóstico a largo plazo.

Caso clínico

Varón de 18 meses de edad, que acude a la Consulta de Pediatría tras haberse detectado una descanalización en la curva de peso en la última revisión dentro del Programa del Niño Sano. Al trazar su curva de crecimiento, se observa que, en los 3 últimos controles, el peso se encuentra por debajo del percentil 3, y la talla y el perímetro cefálico, se encuentran entre los percentiles 10 y 25.

Se trata de un niño sin antecedentes médicos de interés: nacido a término, con un peso de 3.000 g, periodo neonatal normal, no ingresos, intervenciones ni tratamientos crónicos. Desarrollo psicomotor normal.

Se interroga a la familia sobre la dieta del niño. Parece recibir una alimentación variada, aunque los padres refieren que realiza comidas muy escasas.

Exploración

Peso: 9.100 g (<P3), talla: 78 cm (P10-25), perímetro cefálico: 47,5 cm (P10-25). Exploración: sin hallazgos significativos.

Pruebas complementarias

- Hemograma completo y bioquímica básica: normales.
- Metabolismo del hierro (sideremia, transferrina, ferritina e índice de saturación de transferrina): normal.
- Pruebas de función hepática y tiroidea: normales.
- Niveles de anticuerpos y serología de enfermedad celíaca: normales.
- Sistemático y sedimento de orina y urinocultivo: negativos.

Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Fallo de medro

1. **Respecto al fallo de medro, señale la respuesta CORRECTA:**
   a. Existe una gran heterogeneidad de definiciones y una falta de consenso en la delimitación conceptual del cuadro clínico.
   b. Se presenta cuando la ingesta es insuficiente para mantener una velocidad de crecimiento normal, afectándose en todos los casos el peso y la talla.
   c. Se puede observar en niños de cualquier edad.
   d. En su valoración, no es importante tener en cuenta la carga genética de los padres y el origen racial.
   e. Se trata de un trastorno infrecuente y de incidencia variable.
2. **¿En cuál de los siguientes casos, estaríamos ante un paciente con fallo de medro?**
   a. Niño de 15 meses con un peso inferior al 90% del peso ideal para la edad.
   b. Niño de 2 años con más de tres determinaciones de peso por debajo del percentil 3 para su edad.
   c. Niño de 6 meses con un único registro de peso inferior al percentil 3.
   d. Niño de 5 años con un peso inferior al percentil 3 para la edad en dos ocasiones.
   e. Niño de 12 meses con una caída del peso en una línea principal de percentil.
3. **En cuanto a la etiología y fisiopatología del fallo de medro, indique la respuesta INCORRECTA:**
   a. El fallo de medro se clasifica en orgánico y no orgánico.
   b. En la mayoría de los casos, no se logra identificar una causa orgánica subyacente.
   c. El mecanismo fisiopatológico más frecuente sería una ingesta insuficiente de alimentos.
   d. Los síndromes de malabsorción pueden dar lugar a un fallo de medro.
   e. Otro de los mecanismos fisiopatológicos sería la disminución de las necesidades energéticas.
4. **En la valoración diagnóstica de un paciente con fallo de medro (señale la respuesta INCORRECTA):**
   a. Deben realizarse una historia clínica y dietética completas.
   b. El método ideal para el cálculo de la ingesta diaria es el recuento de la ingesta de 3 días (dos laborables y un festivo).
   c. En la exploración, habrá que poner atención para identificar signos de maltrato, deprivación y los signos clásicos de malnutrición.
   d. El diagnóstico se fundamenta en la realización de pruebas complementarias para descartar procesos orgánicos.
   e. La causa más frecuente de remisión del paciente a la consulta especializada es la exclusión de una causa orgánica subyacente.
5. **Respecto al tratamiento, es CIERTO que:**
   a. El objetivo del tratamiento es que el niño alcance una talla adecuada.
   b. La deficiencia nutricional que con más frecuencia se encuentra es el bocio.
   c. Se recomienda el empleo de fármacos estimulantes del apetito.
   d. Es fundamental la modificación de las conductas alimentarias para romper el círculo anorexia/ansiedad familiar.
   e. Con frecuencia, es necesaria la hospitalización del paciente para su tratamiento.

Caso clínico

6. **En el caso del paciente, ¿QUÉ pruebas solicitaría para completar la valoración inicial?**
   a. Edad ósea.
   b. Estudio genético.
   c. Estudio de huevos, quistes y parásitos en heces y coprocultivo.
   d. Test del sudor.
   e. Endoscopia digestiva.
7. **Señale la respuesta INCORRECTA:**
   a. La normalidad de los estudios realizados sugiere la ausencia de una causa orgánica subyacente.
   b. En caso de que la evolución sea desfavorable, se valorará la realización de otros estudios complementarios.
   c. Sería aconsejable realizar un recuento de la ingesta de 3 días o un recuento de frecuencia de ingesta de alimentos para estimar la cantidad de nutrientes ingeridos.
   d. Parece aconsejable ingresar al paciente en un centro hospitalario para observar su actitud ante la comida y las cantidades ingeridas.
   e. En ausencia de signos clínicos de alarma, se aconseja mantener una actitud expectante, realizando seguimiento del paciente para ver la evolución.
8. **En el manejo del paciente, ¿cuál de las siguientes recomendaciones NO SEGUIRÍA?**
   a. Aumentar la densidad energética de la dieta utilizando salsas, aceites…
   b. Distraer de cualquier forma al niño para intentar que coma.
   c. Presentar los alimentos de forma apetecible.
   d. Mantener horarios regulares de comida, evitando los picoteos.
   e. Preparar raciones adecuadas al tamaño, edad y actividad del niño.

Dieta vegetariana y otras dietas alternativas

A. Farran*, M. Illan**, L. Padró***

*Biólogo, experto en tablas de composición de alimentos. Profesor del Campus de la Alimentación de la Universidad de Barcelona.
**Dietista-Nutricionista y Antropóloga. Profesora del Campus de la Alimentación de la Universidad de Barcelona.
***Dietista-Nutricionista, Máster en Educación para la Salud. Profesora jubilada del Campus de la Alimentación de la Universidad de Barcelona

Resumen

La alimentación saludable es aquella que permite mantener un óptimo estado de salud, cubriendo las necesidades nutricionales para el desarrollo y conservación del organismo y que responde a los conceptos de suficiencia, equilibrio, variedad y adaptación a cada situación y circunstancia.
Actualmente, el grupo de personas que por diversos motivos (religiosos, ético-filosóficos, ecológicos, económicos…), adoptan una alimentación no tradicional (vegetariana, en cualquiera de sus variedades, macrobiótica, higienista, etc.) es cada vez mayor, siendo el vegetarianismo la elección más habitual. Cabe destacar, la sostenibilidad como uno de los motivos más en boga, que justifican el interés por dietas vegetarianas, ya que utilizan menos recursos naturales, son menos exigentes con el medio ambiente y promueven justicia social para la población mundial, en definitiva son más eficientes[1].
En este artículo, se describen algunas de las diversas modalidades de alimentaciones no tradicionales, se profundiza en los principales tipos de alimentación vegetariana y se detallan los grupos de alimentos que incluye, además de ofrecer propuestas para mejorar los aportes nutricionales que podrían resultar de riesgo. Se acaba con un análisis crítico sobre las ventajas e inconvenientes de su seguimiento en la infancia y la adolescencia.
Cabe aquí resaltar, que un buen estado nutricional no responde a una única forma de comer, ya que existen muchas y variadas formas de alimentarse, pero solo una de nutrirse

Abstract

Healthy eating is that which is based on the individual needs of each person and which meets the criteria of being: sufficient, balanced, varied and adapted to each and every situation and circumstance.
There is currently an increasing number of persons who for diverse reasons (religious, ethical, philosophical, ecological, economical, etc.) adopt non traditional eating styles (vegetarian, macrobiotic, hygienic, etc.). These kinds of choices should be decided upon during adulthood. However, there are parents who are convinced of their benefits compared to the traditional omnivorous diet and thus impose them on their children. Within this context, vegetarianism is the most common option[1].
This article describes the principal categories of vegetarian diets. The aim is to familiarise the paediatrician with which foods to include or exclude according to each diet pattern, their nutritional value, and as such, optimise advice given as to which options are the most adequate. Details are provided about food groups generally included in vegetarian diets.
The article concludes with a critical analysis of such feeding patterns during childhood and adolescence in addition to their advantages and disadvantages, with recommendations for improving intakes of certain nutrients.
It's also emphasised that adequate nutritional status is not limited to one way or style of eating

Palabras clave: Alimentación vegetariana; Infancia; Adolescencia; Biodisponibilidad; Guías Alimentarias.

Key words: *Vegetarian diet; Children; Adolescence; Bioavailability; Dietary Guidelines.*

Introducción

La alimentación saludable es aquella que permite un óptimo desarrollo durante la infancia y el mantenimiento de la salud.

Una alimentación adecuada debe permitir un óptimo crecimiento y desarrollo durante la infancia, el mantenimiento de la salud, la actividad en la edad adulta y la supervivencia y el confort en la vejez.

La elección de los alimentos se convierte, en la práctica cotidiana, en el acto de *comer*. Este acto voluntario de ingerir alimentos y combinarlos en los diferentes platos y tomas que realizamos a lo largo del día obedece a las normas que

las distintas civilizaciones y culturas han ido generando a lo largo de la historia y configuran el patrón alimentario de los distintos grupos de individuos que conforman la sociedad actual. Teniendo en cuenta todas estas implicaciones, podemos decir que **comer es, para los humanos, algo más que alimentarse.**

En este contexto se describe, hoy en día, la **alimentación saludable** y que responde al amplio criterio de ser **suficiente, equilibrada, variada y adaptada**.

- *Suficiente* en energía y nutrientes (según edad, sexo, actividad, situación fisiológica...).
- *Equilibrada* atendiendo a las proporciones recomendadas (55% del valor energético total del día (VET) en forma de hidratos de carbono, 30% VET de lípidos y 15% VET de proteínas).
- *Variada* para facilitar el aporte de los macro y micronutrientes.
- *Adaptada* a las condiciones geográficas, culturales, religiosas e individuales[2].

Las Guías Alimentarias

Las Guías Alimentarias para la población española son un conjunto de documentos que informan sobre las normas que se deben seguir para realizar una alimentación saludable.

Como otros países, **España cuenta con recomendaciones consensuadas** por expertos, sobre las orientaciones que deben regir una alimentación saludable; por ejemplo, las publicadas por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (**SENC**). Se trata de las ***Guías Alimentarias para la Población Española,*** en ellas, se incluye un gráfico en forma de **Pirámide Alimentaria** (Fig. 1), que permite ver los distintos grupos de alimentos considerados básicos a la vez que muestra las raciones recomendadas de cada grupo[3].

Alimentaciones no tradicionales

Los padres deben conocer los riesgos y ventajas de la alimentación escogida y recibir información que les ayude a ofrecer a sus hijos una alimentación suficiente.

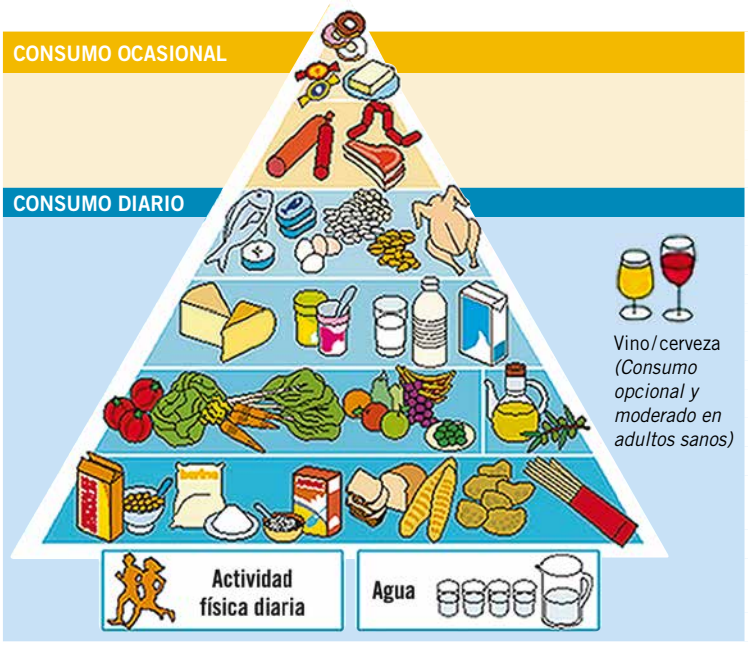
Por diversos motivos, las personas pueden adoptar un tipo de alimentación distinta a la omnívora. Estas motivaciones pueden ser **religiosas** (restricciones), **ético-filosóficas** (no aceptar el sacrificio o captura de animales), **ecológicas** (impacto ambiental que representa la producción de carne), **económicas** (la producción vegetal es menos costosa que la animal), **fisiológicas** (evolución humana de herbívoros a omnívoros), aducidas a **problemas de salud** o, simplemente, por oposición al sistema establecido.

Históricamente, muchos defensores de actitudes filosóficas y éticas de respeto a la vida y a la paz, han adoptado este tipo de alimentaciones, eminentemente vegetarianas. Entre otros, citamos a Pitágoras, Homero, Séneca, Diógenes, Leonardo da Vinci, Gandhi, Tolstoy, Newton y Victor Hugo.

Una dieta vegetariana bien planificada puede permitir alcanzar la ingesta recomendada para la totalidad de nutrientes, aunque en algunos casos la inclusión de suplementos y alimentos fortificados puede asegurar su aporte[4]. Cuando el **pediatra se encuentra ante padres con estas inquietudes, debe valorar cuidadosamente el tipo de modalidad que le plantean;** es evidente que el riesgo de un desequilibrio nutricional es mayor cuanto menor edad tenga el niño. Por ello, es necesario poder ofrecer a los padres información sobre el tipo de alimentación escogida, sus riesgos y ventajas, e información que les ayude a ofrecer a sus hijos una alimentación suficiente o derivarles a un nutricionista.

Alimentación crudívora

Este tipo de alimentación **solo acepta alimentos crudos,** aduciendo que las cocciones alteran el valor nutritivo de los alimentos. Va desde los



Grasas (margarina, mantequilla)	
Dulces, bollería, caramelos, pasteles	
Bebidas azucaradas, helados	
Carnes grasas, embutidos	
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
Vino/cerveza	*Consumo opcional y moderado en adultos*
Actividad física	*Diaria (>30 minutos)*

Figura 1. Pirámide de la Alimentación saludable. SENC, 2007.

frugívoros, que se alimentan solo de frutos (fruta fresca y seca, aceitunas y frutos grasos), hasta los que amplían su ingesta con hortalizas frutales (tomate, pepino…). **Algunos admiten cereales y legumbres** (remojados o/y germinados para mejorar parcialmente su digestión), en algunos casos, también incluyen alimentos crudos de origen animal como leche, carne o pescado, **y el pan como excepción de alimento cocido.**

Alimentación macrobiótica

Patrón dietético propugnado por Georges Oshawa en el marco de la filosofía zen que desea hallar el equilibrio entre fuerzas antagónicas a la vez que complementarias (Yin-Yan).

La aplicación de la alimentación macrobiótica se realiza por fases. En sus inicios, incluye alimentos de origen animal, pero progresivamente se orienta hacia una alimentación vegana con predominio de cereales integrales y limitación del consumo de líquidos. El riesgo de desequilibrios y déficits nutritivos aumenta con el progreso de las restricciones.

Alimentación higienista

Es un sistema que se basa en criterios digestivos y consiste en promover la disociación de determinados alimentos. Por ejemplo, no consumir en la misma comida alimentos proteicos y glucídicos.

Alimentaciones vegetarianas

Las alimentaciones vegetarianas incluyen todo tipo de alimentos de origen vegetal: cereales, legumbres, tubérculos, verduras y hortalizas, frutas, aceites y grasas vegetales y también semillas y frutos secos.

Los alimentos de origen animal y sus derivados son excluidos; pero, en ciertos casos, se aceptan: los productos lácteos, los huevos, la carne de aves o el pescado, de aquí derivan las distintas modalidades vegetarianas que se describen a continuación.

La forma **ovolactovegetariana** se basa mayoritariamente en alimentos de origen vegetal con inclusión de lácteos y huevos. Es más completa que la **lactovegetariana** que excluye los huevos y también que la **ovovegetariana** que excluye los lácteos.

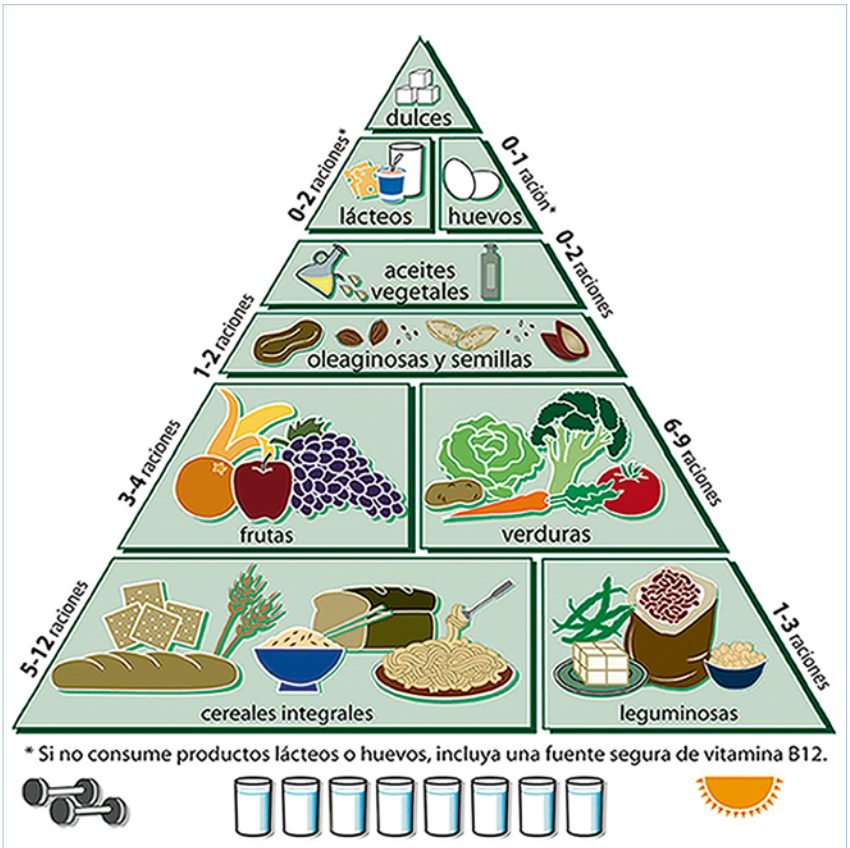


Figura. 2. Pirámide vegetariana.
*Loma Linda University. School of public Healh.*2008. *Depatment of Nutrition.*

Los **vegetarianos estrictos** (también llamados veganos, veganistas o vegetalianos) son los que eliminan todo tipo de alimentos de origen animal y que pueden presentar ciertos riesgos nutricionales si no se dispone de información suficiente.

Las últimas crisis alimentarias y el interés de un sector de la población por el seguimiento de unas normas de alimentación saludables, ha fomentado la aparición de una nueva modalidad denominada **semivegetariana.** Este término abarca un amplio rango de hábitos alimentarios: desde tomar todo tipo de carne de vez en cuando, a consumir huevos, pescados y aves, excluyendo las otras carnes, hasta los que solo aceptan los huevos y el pescado[5].

La tabla I resume las modalidades de vegetarianismo descritas. El presente artículo se centrará en la alimentación vegetariana.

Alimentos

Las pirámides de la alimentación son documentos gráficos que agrupan los alimentos según su semejanza nutricional.

La pirámide para la alimentación vegetariana, al igual que la de alimentación saludable omnívora, agrupa los alimentos según su similitud nutricional, con grupos parecidos, aunque en algunos varían los alimentos que los componen (Fig. 2):

- **Cereales:** preferentemente integrales.
- **Leguminosas:** incluye productos derivados (p. ej., tofu).
- **Hortalizas:** tubérculos, bulbos, raíces y hortalizas de hoja, tallo o fruto.
- **Frutas:** variadas atendiendo la estacionalidad.
- **Semillas oleaginosas y frutos secos.**

Tabla I. Principales tipos de alimentación vegetariana

Tipo de dieta	*Alimentos consumidos*	*Alimentos no consumidos*	*Comentarios*
Ovolacto-vegetariana	Cereales, legumbres, verduras, frutas, frutos secos, semillas, lácteos y huevos	Carne y pescado	Posible exceso de grasa total, saturada y colesterol. Riesgo de déficit de vitamina B_{12} y D y, yodo.
Vegana	Cereales, legumbres, verduras, frutas, frutos secos y semillas	Lácteos, huevos, carne y pescado	Riesgo de déficit de ácidos grasos omega-3, vitamina B_{12} y D y yodo
Macrobiótica	Cereales, legumbres, verduras (frutos secos, semillas y fruta en menor cantidad); mucho uso de vegetales marinos, productos de la soja y condimentos asiáticos. Puede consumir pescado	Carne, a veces, pescado, lácteos, huevos, fruta tropical, edulcorantes procesados. Solanáceas (pimiento, tomate, espinacas, berenjena, patata)	No recomendable, sobre todo en niños o en el embarazo
Frugívora	Fruta, verdura que botánicamente es una fruta (tomate, berenjena, pimiento, calabaza), frutos secos y semillas	Carne, pescado, lácteos, huevos, legumbres y la mayor parte de cereales	No recomendable, sobre todo en niños o en el embarazo
Crudívora	Verdura, frutas, frutos secos, semillas, cereales germinados, legumbres germinadas (todo crudo). Algunos toman lácteos y cárnicos crudos	Alimentos cocinados, excepto el pan	No recomendable, sobre todo en niños o en el embarazo
Higienista	Énfasis en verduras y frutas crudas. Incluye cereales integrales, legumbres, frutos secos, germinados y semillas	Varía. Algunos regímenes prohíben la carne, los lácteos y los huevos	Puede ser equilibrada, pero depende mucho de la selección y del tipo de régimen higienista (muy variado)

Adaptado de: Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. J Am Diet Assoc. 2003; 103(6): 748-65.
Messina V, Mangels R, Messina M. The dietitian's guide to vegetarian diets. Issues and applications. Second edition. Jones and Bartlett; 2004.
Basulto J. Dietas vegetarianas en momentos de riesgo del ciclo vital. Libro de ponencias. Páginas 13-15. Madrid, abril de 2008. Disponible en www.dietecom.com.

- **Aceites y grasas.**
- **Lácteos:** leches, leches fermentadas de diferentes tipos y quesos.
- **Huevos.**

Además, el mercado ofrece una amplia gama de productos elaborados para este colectivo sin presencia de alimentos de origen animal.

A continuación, comentamos los contenidos nutricionales de los alimentos básicos por grupos.

Farináceos

Cereales

Los **hidratos de carbono** son el componente mayoritario de los cereales, en la mayoría de ellos domina el almidón, mientras que en otros como la cebada, la avena o el centeno, predominan los polisacáridos no amiláceos.

Las **proteínas** son otros componentes no despreciables de su composición. El valor nutritivo de las proteínas de los diversos cereales varía según cada uno de ellos, pero es común para todos los bajos contenidos en lisina si se compara con la proteína patrón, por lo que se las considera de valor biológico limitado. Las proteínas de los cereales se complementan bastante bien con las de origen lácteo, que son mucho más ricas en lisina, así como con las proteínas procedentes de las leguminosas.

Además, los cereales **contienen vitaminas del grupo B y sales minerales** en cantidades variables, dependiendo de si se considera el grano completo o si este se ha desprovisto de su parte más exterior, lo que da lugar a las harinas refinadas o harinas blancas. Generalmente, las personas que realizan una alimentación vegetariana prefieren consumir cereales completos o alimentos elaborados con harinas integrales, en este caso, **el aporte de fibras es mayor, así como el de vitaminas y sales minerales.** Los productos integrales tienen una menor digestibilidad y pueden provocar molestias gástricas a los niños y a los adultos poco acostumbrados a su consumo. Los fitatos, que se encuentran en la composición del salvado de los cereales, actúan como inhibidores de la utilización de sales minerales, como el hierro, el cinc y el calcio, acción que se ve disminuida si estos están modificados por la cocción o por fermentación.

Como alimentos de uso común en este subgrupo, se encuentran: el pan, pastas alimenticias, arroz, cereales de desayuno, y entre los elaborados de consumo muy extendido están las galletas y similares.

Legumbres

Son un pilar de la alimentación vegetariana, su composición nutricional está presidida por las **proteínas** y los **hidratos de carbono,** sin menospreciar su contenido en **sales minerales, vita-**

minas y fibra. Se consideran una fuente proteica importante. Por su alto contenido en proteínas, se incluyen también en el grupo de alimentos proteicos.

Tubérculos

Por su alto contenido en carbohidratos, los tubérculos también se incluyen en este grupo.

Hortalizas

El contenido en nutrientes de este grupo de alimentos varia de forma considerable según el tipo, pero, en general, destaca la **elevada cantidad de agua,** que oscila entre el 80 y el 90%, los **hidratos de carbono** le siguen con un 10-20%, las proteínas y las grasas representan un bajo porcentaje; por todo ello, el contenido energético de las hortalizas frescas es muy bajo. La cantidad de **fibras** no suele sobrepasar el 3%.

Las hortalizas son una excelente fuente de determinadas vitaminas (folatos, provitamina A, vitamina K, vitamina E, etc.), sobre todo, considerando que esta aportación está asociada a un bajo contenido energético. No obstante, otras vitaminas están prácticamente ausentes en este grupo de alimentos (vitamina D, vitamina B_{12}).

Los alimentos de este grupo son una buena fuente de sales minerales como: **potasio, calcio y magnesio. Algunas verduras contienen cantidades relativamente altas de hierro, aunque su biodisponibilidad es baja al igual que la del calcio.**

Tubérculos

Deben distinguirse del resto de hortalizas, por el hecho de que su contenido en hidratos de carbono y proteínas es considerablemente mayor al de la mayoría de hortalizas y, por consiguiente, son más energéticos. Tubérculos de uso común en nuestro entorno son: las patatas, los boniatos, pero también, el ñame, y la yuca.

Frutas

Como en el grupo anterior, el componente mayoritario es el agua, a este le siguen los azúcares, los polisacáridos y los ácidos orgánicos, sin apenas presencia de proteínas ni de grasas excepto el aguacate, que contiene una cantidad nada despreciable de grasa, y especialmente de ácidos grasos monoinsaturados. **Las vitaminas, las sales minerales y las fibras son parte de las propiedades nutritivas de los alimentos de este grupo,** el contenido en vitaminas está distribuido de forma irregular en las distintas especies, por este motivo es importante el consumo variado de las frutas. Las **frutas desecadas** (pasas, ciruelas...) tienen una **cantidad mayor en azúcares, fibras, sales minerales y una cantidad no despreciable de compuestos nitrogenados.** Como en el caso de las hortalizas, las vitaminas D y B_{12} no forman parte de su composición.

Frutos secos y semillas oleaginosas

La fruta seca grasa y las semillas oleaginosas contienen proteínas, además de un considerable porcentaje en grasa, mayoritariamente insaturada. Los ácidos grasos de las almendras, avellanas y pistachos son en su mayoría monoinsaturados, mientras que los de las nueces y los piñones son principalmente poliinsaturados.

En relación a las proteínas, estas son de limitado valor biológico. Aunque son una buena fuente de triptófano y de aminoácidos azufrados, contienen bajos niveles de lisina. Los frutos secos tienen una alta densidad energética que junto con el contenido en vitamina E, sales minerales y fibra, **les convierte en un grupo importante para el aporte de nutrientes y energía.**

Grasas

Los aceites y las materias grasas son la principal fuente de energía y son el vehículo de las vitaminas liposolubles, de las que podemos destacar la vitamina E en los aceites de semillas o en el aceite de oliva virgen.

Los ácidos grasos de los aceites de semillas son, en su mayoría, poliinsaturados ricos en ácidos grasos de la serie omega-6. El ácido graso predominante del aceite de oliva es el ácido oleico (monoiinsaturado); mientras que, en los aceites tropicales de coco y palma, los ácidos grasos mayoritarios son los ácidos grasos saturados. La mantequilla contiene ácidos grasos saturados, vitamina D y colesterol.

Lácteos

Su contenido en **proteínas de alto valor biológico mejorarán el aporte en aminoácidos esenciales sin necesidad de tener en cuenta la complementación proteica**; además, contienen una pequeña cantidad de **cianocobalamina** (B_{12}), vitamina prácticamente ausente de los alimentos de origen vegetal y principal déficit en el vegetarianismo estricto. El **calcio** de los productos lácteos se diferencia, no solo por la cantidad de este mineral, sino también por su **buena biodisponibilidad,** debida a su forma química y al equilibrio con el fósforo, entre otras buenas condiciones.

La grasa láctea es rica en ácidos grasos saturados. En los casos en que el consumo de alimentos de este grupo sea elevado, puede ser recomendable aconsejar los productos semidesnatados para evitar un excesivo aporte de energía, ácidos grasos saturados y colesterol.

Alimentos de este grupo son: la leche de origen animal y los yogures y demás leches fermentadas, además de los quesos.

Alimentos proteicos

Huevos

Contienen **proteínas de alto valor biológico**, además de **lecitina, fosfolípidos y vitaminas hidrosolubles y liposolubles.** El contenido en colesterol no parece resultar un inconveniente, teniendo en cuenta que se trata de un tipo de alimentación donde están ausentes las carnes, los pescados y sus derivados.

Legumbres

Este grupo de alimentos contiene una **gran cantidad de proteínas. La calidad de estas, depende de su contenido en aminoácidos esenciales en comparación con la proteína patrón**; a los aminoácidos esenciales que resultan insuficientes de esta comparación, se les denomina aminoácidos limitantes.

Las **legumbres tienen niveles bajos de triptófano y aminoácidos azufrados,** por lo que sus aminoácidos limitantes serán, además del triptófano, la metionina y la cistina. Las legumbres son una buena fuente de lisina[6].

Se puede **mejorar el aporte de los aminoácidos, haciendo una combinación adecuada de los distintos grupos**

de alimentos; por ejemplo, combinando las legumbres, cuyo aminoácido limitante es el triptófano y los aminoácidos azufrados pero que contienen una buena cantidad de lisina, con los cereales, cuyo aminoácido limitante es la lisina y son una buena fuente de triptófano y aminoácidos azufrados.

La **calidad de las proteínas** también **depende de su digestibilidad,** que viene determinada por los factores no proteicos como la fibra y los polifenoles, entre otros. A mayor cantidad de fibra, menor es la digestibilidad.

Mediante la **fórmula adaptada por la FAO OMS** y adoptada por otras organizaciones, se **calcula la digestibilidad de una proteína, corregida para el contenido de aminoácidos (PDCAAS);** así, la calidad de la proteína de la caseína o la de la clara de huevo tiene un valor 1, mientras que la de las legumbres es de 0,55.

$$\text{PDCASS} = \frac{\text{Contenido en aminoácidos (mg/g proteína) en la proteína x digestibilidad}}{\text{Contenido de aminoácidos en el patrón de la FAO para niños de 2 a 5 años}}$$

En cuanto a los hidratos de carbono, el **almidón es el glúcido mayoritario** de las legumbres, otros componentes hidrocarbonados son: la celulosa, la hemicelulosa y las pectinas, componentes de las fibras presentes en cantidad importante en estos alimentos. Las grasas son minoritarias en su composición.

Las legumbres ofrecen contenidos interesantes de: ácido fólico, tiamina, niacina, calcio, hierro, cinc, fósforo y magnesio[6].

El **hierro de las legumbres**, como ocurre con el de los demás alimentos vegetales, es de **baja biodisponibilidad**. La biodisponibilidad del hierro depende, en parte, de su forma química: el hierro ("hemo" de alta biodisponibilidad), se encuentra solo en músculo y vísceras de animales, mientras que el hierro "no hemo" (con una biodisponibilidad mucho más baja), es el mayoritario en la dieta y se halla presente tanto en alimentos de origen animal como vegetal. Otros factores que afectan la biodisponibilidad del hierro, son la acidez en el medio gástrico, así como la interacción con otros compuestos químicos presentes que en los alimentos pueden aumentar su biodisponibilidad (vitamina C o ácido cítrico) o bien disminuirla (ácidos fítico y oxálico). Además, cuando se ingieren elevadas cantidades de calcio, este compite con el hierro "no-hemo" para su absorción, de manera que puede disminuir su biodisponibilidad. La biosiponibilidad de otros minerales del mismo grupo (minerales de transición como el cinc o el cobre) también se ve afectada por esas interacciones.

Por su contenido en proteínas, **también se incluyen en este grupo: los lácteos, los frutos secos y las semillas oleaginosas.**

Dulces

Los nutrientes del azúcar y de la miel son, básicamente, azúcares sencillos que aportan energía rápida, la recomendación que se hace sobre el consumo de estos azucares es de no sobrepasar entre el 7-10% de la energía total del día. **Su contenido en otros nutrientes es minoritario, especialmente en los refinados. El azúcar moreno y las melazas contiene un poco de fibra y trazas de micronutrientes sin valor destacable en el plano nutritivo.**

Alimentos especiales

Alimentos que son consumidos frecuentemente por sus propiedades nutritivas, como condimentos o como sustitutivos de los productos de origen animal. De entre ellos, **destacamos**:

- **Algas:** la mayoría de las que se consumen son de origen marino, de bajo contenido calórico, ricas en minerales (Mg, Ca, P, K y I), fibras, proteínas, vitaminas y ácidos grasos esenciales. El contenido vitamínico varía según la época del año y la variedad. Las algas rojas son especialmente ricas en provitamina A, las negras y las verdes en vitamina C. Las negras también lo son en vitamina E. Todas ellas contienen pequeñas cantidades de vitamina B_{12}, si bien algunos autores creen que son análogos inactivos de esta vitamina o bien vitamina activa producida por microorganismos adheridos a ellas, pero que no puede ser considerada como una fuente fiable de esta vitamina. Entre las algas más consumidas, destacan: agar-agar, nori, wakame, hijiki y kombu. Algunas de las que también se consumen son de agua dulce, como en el caso de la espirulina.
- **Batidos de soja, arroz, avena:** obtenidos a partir de granos remojados, molidos y colados. Usados como sustitutos de la leche, en muchos casos, enriquecidos en calcio.
- **Gomasio:** condimento obtenido a partir de la mezcla de granos de sésamo tostados y molidos, con sal marina. Existe una variedad mezclada con algas tostadas y pulverizadas, con mayor contenido en minerales.
- **Granos germinados:** granos sometidos a un proceso germinativo que mejora su digestibilidad.
- **Miso:** pasta rica en sodio que resulta de la fermentación de granos de soja, con avena o/y arroz, se encuentran diversas variedades según la combinación de los ingredientes. Se usa para la preparación de sopas, como condimento o para untar pan. Su riqueza en ácido glutámico le proporciona el sabor típico de la carne.
- **Natto:** producto de soja fermentada de manera similar al tempeh. Característico por su textura y sabor peculiar.
- **Proteína de soja texturizada:** se obtiene de la harina de soja desgrasada. Se comercializa generalmente deshidratada y es muy utilizada por la industria alimentaria.
- **Quorn:** microproteína que se extrae de un hongo *Fusarium venenatum*; se consume como ingrediente de algunas recetas culinarias.
- **Seitán:** preparado proteico a base de gluten de trigo. El valor biológico del gluten del trigo es de 42/100. Permite preparaciones culinarias similares a la carne.
- **Tamari:** compuesta de soja fermentada, trigo y sal. Se usa como salsa o para condimentar sopas. Tiene un alto contenido en sodio.
- **Tahin:** Pasta elaborada con semillas de sésamo crudas o tostadas.

Tabla II. Composición nutricional de alimentos especiales[14-16]

Por 100 g	*Kcal*	*Prot. (g)*	*Lípidos (g)*	*HC (g)*	*Fibra (g)*	*Ca (mg)*	*Fe (mg)*	*P (mg)*
Alga Agar	26	0,54	0,03	6,75	0,5	54	1,86	5
Alga Spirulina	26	5,92	0,39	2,42	Nd	12	2,79	11
Alga Wakame	45	3,03	0,64	9,14	0,5	150	2,18	80
Batido de soja	33	2,75	1,91	1,81	1,3	4	0,58	49
Gomasio	567	16,96	48,00	26,04	16,9	131	7,78	774
Miso	206	11,81	6,07	27,96	5,4	66	2,74	153
Natto	212	17,72	11,00	14,35	5,4	217	8,60	174
Proteína de soja	338	80,69	3,39	7,65	–	178	14,5	776
Seitán	92	20	0	3	Nd	35	2,1	Nd
Tahin	595	17,00	53,76	21,19	9,3	426	8,95	732
Tamari	60	10,51	0,10	5,57	0,8	20	2,38	130
Tempeh	193,0	18,54	10,8	9,39	Nd	111	2,7	266
Tofu	119	11,5	6,6	3,3	0,3	200	1,7	190

Nd: no disponible.

Usada para untar en pan o para dar sabor a las recetas culinarias.

- **Tempeh:** producto de soja fermentada a partir de granos enteros de soja. De sabor similar a los champiñones frescos, se suele utilizar como condimento de otros platos.
- **Tofu:** también llamado "queso de soja", se obtiene a partir de la coagulación del batido de soja. Son mejor fuente de calcio, los cuajados a los cuales se ha adicionado sales de calcio.

El valor nutricional de algunos de estos alimentos se resume en la tabla II.

Realización de la alimentación vegetariana

Para conseguir una alimentación vegetariana saludable, se recomienda cumplir con las raciones propuestas de cada grupo de alimentos, procurando que sea lo más variada posible y adaptando las cantidades a la necesidades individuales. Para facilitar su confección, en la tabla III se resumen el número de raciones recomendadas por día, así como el peso y la medida casera.

En la tabla IV, se muestran los pesos orientativos de las raciones por grupos de edad.

Análisis crítico de las alimentaciones vegetarianas. Ventajas e inconvenientes

Las dietas vegetarianas ofrecen beneficios de protección de la enfermedad coronaria, debido a su menor contenido en grasa, colesterol, y a su superior contenido en ácido fólico y antioxidantes. Los principales inconvenientes son: el volumen de alimentos que deben consumir para cubrir las necesidades energéticas y la ausencia de determinados nutrientes en alimentos de origen vegetal.

Debido al incremento de las enfermedades crónicas relacionadas en gran parte con la dieta, las recomendaciones actuales de la OMS para la población general, son la disminución del consumo de grasas saturadas y azúcar, y el aumento de fibras, que traducido en alimentos propone la **disminución** de los alimentos de origen animal y el **aumento** de los de origen vegetal.

Gibson y colaboradores (2014), describen que existe riesgo de deficiencia de hierro y cinc en niños y adolescentes que practican dietas veganas muy restringidas, por lo que puede ser conveniente recomendar alimentos fortificados, así como estrategias para mejorar la biodisponibilidad[8].

Tanto la Asociación Americana de Dietética (ADA) como la Société Canadienne de Pédiatrie, coinciden en afirmar que una alimentación vegetariana bien equilibrada, puede responder a las necesidades de los niños y de los adolescentes, pero que debe de asegurarse un suficiente aporte energético y vigilar atentamente su desarrollo[9], en este punto, la ADA especifica que es compatible con un buen estado nutricional, especialmente si la dieta es lacto u ovolactovegetariana[4].

En los casos en que la alimentación vegetariana aporte los nutrientes y la energía necesaria para el crecimiento y desarrollo del niño, las ventajas a destacar son: la disminución de las grasas saturadas (siempre que se respeten las raciones recomendadas); el adecuado aporte en ácido fólico –a menudo insuficiente en la alimentación omnívora– y el aporte de fibra.

La Asociación Americana de Dietistas (ADA), resalta que los niños vegetarianos raramente son obesos y, también, que su crecimiento es más lento.

Diversos estudios indican que los vegetarianos presentan tasas inferiores de morbilidad y mortalidad relativas a las diversas enfermedades crónicas en comparación con los no vegetarianos. Las dietas vegetarianas ofrecen beneficios de protección de la enfermedad coronaria, debido a su menor contenido

Tabla III. Raciones recomendadas por día. Pesos orientativos de las raciones y medida casera

Grupo Raciones/día	*Alimentos*	*Peso ración*	*Medida casera*
Cereales	Pan	40-60 g	1-2 rebanadas medianas 4-6 biscotes
≥ 6 r/día	Cereales desayuno	30 g	
Incluir integrales	Pasta, arroz	60-80 g en crudo	1 plato normal
Verduras y hortalizas		150-200 g	1 plato de verduras cocinadas 1 plato de ensalada 1 tomate grande 2 zanahorias 1 patata
≥ 3 r/día			
Frutas		120-200 g	1 pieza mediana 1 taza de fresas, cerezas 2 kiwis 2 tajadas de melón, sandia
≥ 2 r día			
Aceite **3-6 r/día**		10 ml	1 cucharada sopera
Lácteos y sustitutos enriquecidos en calcio	Leche	200-250 ml	1 taza
	Yogurt y leches fermentadas	200-250 g	2 yogures 1 vaso de yogurt 1 vaso de kéfir
	Queso semicurado	40-60 g	2-3 lonchas
3-4 r/día	Queso curado	25-30 g	1 loncha 1 cucharada sopera de queso rallado
	Queso fresco	80-125 g	1 porción individual
	Tofu	100-120 g	2 lonchas
	Batidos enriquecidos	250 ml	1 vaso
Frutos secos y semillas ≥1 r/día	Almendras, avellanas, nueces	25-30 g	1 puñado
Sustitutos carne-pescado	Huevos	2	2 unidades medianas
	Legumbres	60-80 g en crudo	1 plato
2-3 r/día	Seitán	80-100 g	2 filetes
	Tofu, tempeh	100-120 g	2 lonchas

Adaptada de: SENC 2007.

en grasa, colesterol, proteína animal y a su superior contenido en ácido fólico y vitaminas antioxidantes. Los niveles de colesterol total en sangre y de colesterol LDL son, por lo general, inferiores en los vegetarianos. **Los inconvenientes de la alimentación vegetariana en niños son: el volumen de alimentos que deben consumir para cubrir sus necesidades energéticas, la menor digestibilidad de los alimentos vegetales –en especial referencia a la digestibilidad de las proteínas– y la falta de nutrientes presentes en alimentos de origen animal, pero ausentes (o casi ausentes) en alimentos de origen vegetal.**

Cubrir las necesidades en vitamina B_{12}, vitamina D, calcio, zinc y hierro, en los casos de vegetarianismo estricto, puede resultar difícil, así como asegurar el aporte de ácidos grasos esenciales. En algunos casos, se recomienda la suplementación y el consumo de alimentos enriquecidos, como se ha mencionado anteriormente.

Propuestas para mejorar los aportes nutricionales en niños y adolescentes vegetarianos

Los padres deben disponer de la información suficiente para seguir las directrices de la pirámide alimentaria y cumplir con las recomendaciones para mejorar el aprovechamiento de los nutrientes.

Para evitar el déficit energético y/o nutricional, los padres deben conocer y seguir las directrices de la pirámide alimentaria, cumplir con las recomendaciones sobre complementación proteica, aporte de energía, ácidos grasos esenciales, vitamina B_{12}, vitamina D, calcio, zinc y las propuestas para mejorar la utilización del hierro. Para evitar déficit de vitamina B_{12} y vitamina D en la leche materna de madres veganas, puede ser aconsejable que estas madres las ingieran como suplementos vitamínicos.

Recomendaciones para el aporte de energía

Conviene asegurar un aporte diario de grasas de aliño y cocción, velar por la presencia de cereales o sus derivados en todas las comidas, recomendar el consumo frecuente de fruta seca oleaginosa, pero moderar el consumo de alimentos con mayor contenido en azúcar (zumos, mermeladas, miel, azúcar, chocolate...).

Recomendaciones para la complementación proteica

En el caso de no incluir ningún alimento de origen animal (lácteos o huevos), la mezcla de cereales con legumbres o con fruta seca oleaginosa debería de estar presente en los menús de forma habitual. Las investigaciones sugieren que no es necesario consumir proteínas complementarias en una misma comida

Tabla IV. Pesos orientativos de las raciones por grupos de edad

Grupo Raciones/día	*Alimentos*	*3-6 años*	*7-9 años*	*10-13 años*	*14-18 años*
Cereales	Pan	25-35 g	35-50 g	50-60 g	60-75 g
	Cereales desayuno	15 g	25 g	30 g	40 g
	Pasta, arroz en crudo	35-40 g	50-65 g	60-80 g	75-100 g
Verduras y hortalizas		100-120 g	120-150 g	150-200 g	200-250 g
Frutas		75-100 g	100-150 g	120-200 g	150-250 g
Aceite		0,6 ml	0,8 ml	10 ml	13 ml
Lácteos y sustitutos enriquecidos en calcio	Leche	120-150 ml	160-200 ml	200-250 ml	250-325 ml
	Yogurt y leches fermentadas	120-150 g	160-200 g	200-250 g	250-325 ml
	Queso semicurado	25-30 g	30-40 g	40-60 g	50-75 g
	Queso curado	15-20 g	20-25 g	25-30 g	35-40 g
	Queso fresco	45-70 g	65-100 g	80-125 g	100-165
	Tofu	60-70 g	80-100 g	100-120 g	130-160 g
	Batidos enriquecidos	150 ml	200 ml	250 ml	325 ml
Frutos secos y semillas	Almendras, avellanas, nueces	10-15 g molidos	20-25 g	25-30 g	35-40 g
Sustitutos carne-pescado	Huevos	1	1	2	2
	Legumbres en crudo	35-45 g	45-65 g	60-80 g	75-100 g
	Seitán	50-60 g	60-80 g	80-100 g	100-130 g
	Tofu, tempeh	60-70 g	80-95 g	100-120 g	130-160 g

Elaborada a partir de datos de SENC 2007.

y que el consumo de diversas fuentes de aminoácidos durante el día debe asegurar una retención y utilización adecuada del nitrógeno en las personas sanas. Se recomienda un consumo superior de proteínas a los vegetarianos en relación a los no vegetarianos, de entre un 30-35% respecto al valor calórico total para los niños de hasta los 2 años, entre un 20-30% entre los 2 a 6 años, y un 10-15% después de los 6 años, en especial los niños veganos[9], y un consumo variado de alimentos para asegurar la adecuada complementación de las distintas proteínas vegetales. Las fuentes principales de proteínas en la alimentación vegana son: las legumbres, los cereales, los frutos secos y las semillas.

Recomendaciones para el aporte en vitamina B_{12}

La manera más segura es la inclusión de alimentos de origen animal. En ausencia o en un consumo muy bajo de estos, es necesaria la suplementación de esta vitamina o/y el consumo de alimentos enriquecidos, como se ha mencionado anteriormente.

Es posible que la leche materna de madres veganas sea pobre en esta vitamina, por lo que pueden ser necesarios suplementos a sus lactantes[9].

Recomendaciones en relación al aporte de calcio

Los lácteos serán la primera fuente de elección, no solo por la cantidad sino también por la alta biodisponibilidad del mineral en estos alimentos. En los casos de omisión total de los alimentos de este grupo, debe recurrirse a los productos enriquecidos en este mineral como derivados de la soja, cereales, y zumos. Los frutos secos grasos son también portadores de cantidades no despreciables de calcio. Las hortalizas de hoja verde con bajo contenido en oxalatos como la col verde, son también una fuente de calcio para niños de mayor edad. La ingesta recomendada de calcio para niños de 1 a 10 años es de 800 mg/día y de 11 a 24 años es de 1.200 mg/día, cantidades que es importante respetar. Los niños y adolescentes veganos pueden necesitar suplementación para alcanzar las ingestas recomendadas.

Propuesta para mejorar la utilización del hierro

A partir de los 6 meses, deben introducirse alimentos ricos en hierro o alimentos enriquecidos en este mineral.

Diversos estudios realizados con niños preescolares y escolares veganos, indican que no hay casos documentados de anemia. Si bien, su necesidad en este mineral es de 1,8 veces en relación a los no vegetarianos, debido a la diferente biodisponibilidad[9].

Para mejorar la biodisponibilidad del hierro de los alimentos de origen vegetal se recomienda la inclusión de un alimento rico en vitamina C en la misma comida, ya que la vitamina C incrementa la solubilidad del hierro "no-hemo" (y, por consiguiente, su biodisponibilidad). Altas concentraciones

de ácidos fítico u oxálico, cantidades altas de fibra y elevadas ingestas de calcio, también interfieren negativamente en la absorción de este mineral.

Propuesta para mejorar el aporte de zinc

Debido a la baja biodisponibilidad del zinc de los alimentos de origen vegetal, las recomendaciones de consumo para los vegetarianos y, en especial, para los veganos deberían de ser un 50% superior a las de los no veganos. Fuentes de este mineral son (legumbres secas, fruta oleaginosa y cereales completos). La fermentación de los alimentos permite disminuir las concentraciones de posibles sustancias interferentes[4,8,9,11,12].

Propuesta para mejorar el aporte de vitamina D

Para los veganos, el aporte de esta vitamina está supeditada al consumo de alimentos enriquecidos y a la exposición solar, en el caso de que estos sean insuficientes, es muy posible que sea necesaria la prescripción de suplementos.

Propuesta para mejorar el aporte de ácidos grasos esenciales

Los veganos pueden fácilmente consumir menos grasas que los omnívoros y los ovo-lactovegetarianos, siendo especialmente bajas las ingestas de docosahexaenoico (DHA) y de eicosapentanoico (EPA) y, en cambio, altas las ingestas de ácidos grasos omega-6, los cuales pueden inhibir la conversión del ácido linolénico, principal precursor del DHA y del EPA, por lo que se recomienda el consumo de nueces, aceite de linaza y aceite de colza ricos en el precursor.

Función del pediatra de Atención Primaria

El pediatra debe velar para que los aportes nutritivos sean adecuados, teniendo en cuenta la edad de los niños, para que estos mantengan un óptimo estado de salud y desarrollo, además de prevenir trastornos alimentarios que se pueden traducir en desequilibrios nutricionales y con ello favorecer la aparición posterior de: obesidad, hipercolesterolemia, diabetes tipo 2, caries y malnutrición en general. Dichos trastornos y patologías crecen actualmente a un ritmo no deseable que generan una mala calidad de vida y un coste socio-económico y sanitario muy elevado. También, debe prevenir aportes energéticos insuficientes y desequilibrios nutricionales para evitar déficits nutricionales.

Promocionar el seguimiento de las recomendaciones de la pirámide vegetariana, junto con una buena información, puede ser útil para conseguir una alimentación saludable.

Cualquier tipo de alimentación puede ser saludable siempre que cumpla con los requisitos nutricionales. Dicho de otra forma: que sea suficiente en energía y nutrientes[13].

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

1. Sabaté J, Soret S. *Sustainability of plant-based diets: back to the future*. Am J Clin Nutr. 2014; 100 (suppl): 476S-82S. American Society for Nutrition.
2. Cervera P, *Alimentació Maternoinfantil*. 2a ed. Barcelona: Masson; 2000.
3.*** *Guías alimentarias para la población española: recomendaciones para una dieta saludable*. Madrid: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria; 2007.
4.*** Craig WJ, Mangels AR; American Dietetic Association. *Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. J Am Diet Assoc*. 2009; 109(7): 1266-82.
5.** Puiggròs C, et al. *Dieta vegetariana* En: Salas J, et al. *Nutrición y dietética clínica*. Barcelona: Masson; 2014. 453-63.
6.*** Messina V, Mangels AR. *Dietician's Guide to Vegetarian diets: Issues and Applications*. 2ed. Jines & Bartlett Publishers; 2004.
7.** Astiasarán I, Martínez JA. *Alimentos: composición y propiedades*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2000.
8.** Gibson RS, et al. *Is Iron and zinc Nutrition a concern for vegetarian infants and Young children in industrialized countries?* Am J Clin Nutr. 2014; 100 (suppl): 459S-68S. American Society for Nutrition.
9.*** Amit M. *Les régimes végétariens chez les enfants et les adolescents*. Comité de la pédiatrie communautaire. Societé canadienne de pédiatrie. Paediatr Child Health. 2014; 15(5): 309-14.
10.*** Messina V, Mangels AR. *Considerations in planning vegan diets: children*. J Am Diet Assoc. 2001; 101(6): 661-9.
11.* Rigolfas R, Padró L y Cervera P. *Educar en la alimentación y la nutrición*. Tibidabo Ediciones. Barcelona 2010.
12.*** Mangels AR, Messina V. *Considerations in planning vegan diets: infants*. J Am Diet Assoc. 2001; 101(6): 670-7.
13.*** Basulto J. *Dietas vegetarianas en momentos de riesgo del ciclo vital*. Grupo de Revisión, Estudio y Posicionamiento de la Asociación Española de Dietistas-Nutricionistas *GREP-AEDN*. 2007.
14. CESNID. *Tablas de composición de alimentos*. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2002.
15. USDA *National Nutrient Database for Standard Reference*, Release 15 (August 2002): http://www.nal.usda.gov.
16. Absolone, J. *L'alimentacion vegetarienne*. Institut Paul Lambin, 1995.

Bibliografía recomendada

- Bras J, de la Flor JE, Masvidal RMª. Pediatría en Atención Primaria. 3ª ed. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica; cop. 2011.

Publicación redactada por pediatras de Atención Primaria, que trabajan con el entorno familiar cotidiano donde se desarrolla el niño, ayudando en los problemas que plantea su crecimiento y desarrollo, el rendimiento escolar, la socialización con los compañeros, el acoplamiento a la sociedad y, el seguimiento y recuperación de posibles secuelas patológicas y minusvalías.

- Pich M. Niños vegetarianos En: Sasot J, Moraga FA. Avances en psicopediatría. Barcelona: Prous Science; 2001. p. 37-48.

Libro que tiene la educación como el punto de partida para la prevención de la mayoría de los problemas de salud, tanto físicos como psicosociales, que pueden transformar las etapas del desarrollo y de la madurez en un camino difícil e inseguro con consecuencias que afectarán negativamente la conducta, la salud y la propia vida.

- Centre d'Ensenyament Superior de Nutrició i Dietètica. L'alimentació infantil: nens i nenes de 3 a 12 anys. Barcelona: Pòrtic; 2001.

Publicación que ofrece consejos, pautas y recomendaciones alimentarias para la adecuada alimentación infantil. Además, contiene ciento cincuenta recetas con el comentario dietético y el análisis de la cobertura de raciones alimentarias.

- Les algues: le légume de la mer. Nutridoc. 2002; (38): 1.

Artículo que da a conocer, que más de nueve millones de toneladas de algas son transformadas cada año en el mundo, de las cuales el 75% son utilizadas como verduras. Tradicionalmente, estas algas son más utilizadas en el sureste asiático que en Occidente donde todavía tienen pocos adeptos.

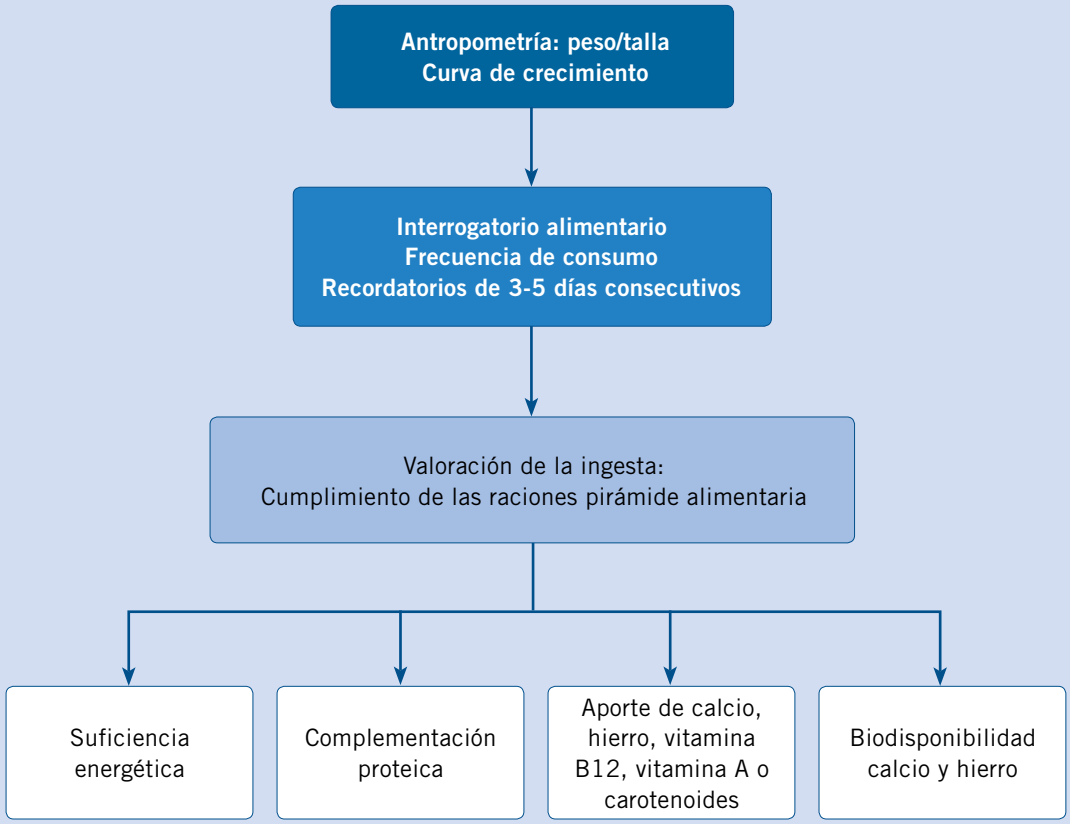
- Lecerf JM. Manger autrement. 3è éd. Paris: Institut Pasteur de Lille; 1991.

Obra sencilla, divertida y clara, donde el autor propone toda clase de recetas y alternativas culinarias para alimentarse de manera saludable y equilibrada.

- UVE. http://www.unionvegetariana.org/.

Web de la Unión vegetariana española, que cuenta con abundante y riguroso material de interés para la realización práctica de la alimentación vegetariana, así como respuestas fundamentadas científicamente sobre muchos aspectos que plantean dudas a los practicantes de estas dietas.

Algoritmo. Alimentación alternativa en la infancia y adolescencia



Caso clínico

Adolescente de 16 años que acude a consulta derivada por el ginecólogo debido a una amenorrea de tres meses, de la analítica realizada destacan unos hematíes de 3.800.000/ml, un hematocrito del 34%, un VCM de 78 fl y una ferritina de 12 ng/L, el resto de los valores están dentro de la normalidad.

La madre explica que desde hace aproximadamente 10 meses, su hija ha decidido seguir una alimentación vegetariana, ella misma reconoce que es afín a este tipo de alimentación, pero que su hija la sigue de forma estricta.

El interrogatorio alimentario realizado demuestra que la muchacha sigue una alimentación vegetariana estricta. Pero no demuestra demasiados conocimientos sobre alimentación y no parece haberse informado sobre el veganismo.

Habitualmente, hace todas las comidas en su casa excepto la del mediodía que la realiza en el centro escolar donde estudia, allí acostumbra a comer el primer plato del menú: verdura y patata o pasta con salsa de tomate o ensalada, además, come pan y fruta.

En casa, la alimentación se compone esencialmente de pasta, arroz, hortalizas, patatas, pan, fruta, pocos frutos secos y productos derivados de la soja, como batido de soja, tofu, yogur de soja y miso. También consume seitán frecuentemente.

Mantiene la misma actividad física desde que empezó la ESO.

El IMC es de 22 y su peso no ha variado desde el cambio de su alimentación.

Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Dieta vegetariana y otras dietas alternativas

9. ¿CUÁL de las siguientes frases es cierta?
a. Todas las mujeres vegetarianas deben tomar suplementos de vitamina B_{12}.
b. Todos los vegetarianos deben tomar suplementos de vitamina B_{12}.
c. Todos los veganos deben tomar suplementos de vitamina B_{12}.
d. No son necesarios los suplementos de vitamina B_{12}, si se consumen algas habitualmente.
e. Deben tomar suplementos de vitamina B_{12} solamente las niñas veganas adolescentes.

10. Los ácidos grasos mayoritarios de los pistachos son:
a. Los saturados.
b. Los poliinsaturados.
c. Los monoinsaturados.
d. a y b son ciertas.
e. El palmítico y el mirístico.

11. El seitán es un alimento proteico derivado de:
a. La soja.
b. El arroz.
c. Los cereales.
d. Los cereales excepto del maíz y del arroz.
e. Mezcla de legumbres y cereales.

12. ¿Qué combinación de alimentos puede ser adecuada para mejorar la biodisponibilidad del hierro de una dieta vegetariana?
a. Los cereales y las legumbres.
b. Los cereales y los lácticos.
c. Los huevos, que aportan hierro "hemo", con las legumbres.
d. Cualquier alimento que aporte hierro (legumbres, por ejemplo) y las hortalizas o las frutas crudas, que aportan vitamina C.
e. Los frutos secos y las legumbres.

13. Alimento con mayor contenido de calcio por ración de consumo:
a. Tofu.
b. Algas.
c. Seitán.
d. Tamari.
e. Sésamo.

Caso clínico

14. Las legumbres secas como portadoras de proteínas:
a. Contienen una gran cantidad de proteínas de alto valor biológico.
b. Su contenido en proteínas es parecido al de los cereales.
c. Contiene gran cantidad de proteínas, pero su contenido en fibras impide su utilización.
d. Sus proteínas contienen gran cantidad de lisina.
e. Algunos de sus aminoácidos limitantes son la metionina y el triptófano.

15. La cianocobalamina en sus formas activas, la podemos encontrar en:
a. Los productos vegetales preparados con aceite de oliva virgen.
b. En las leguminosas y los frutos secos grasos.
c. En los alimentos de origen animal.
d. En los productos derivados de la soja.
e. En el seitán.

16. En la alimentación vegana, se consideran alimentos proteicos:
a. Los huevos.
b. Los frutos secos y las legumbres.
c. Los lácteos.
d. Los cereales, los frutos secos, las legumbres y los lácteos.
e. Los alimentos fermentados y las legumbres.

Vitaminas y oligoelementos

I. Vitoria Miñana

Profesor asociado de Pediatría. Universitat de València.
Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital La Fe. Valencia

Resumen

Se revisa la estructura, funciones, fuentes dietéticas, recomendaciones nutricionales, deficiencia y exceso de las vitaminas hidrosolubles (vitamina C, tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, piridoxina, ácido fólico y vitamina B12) y liposolubles (vitaminas A, D, E, K). Asimismo, se revisan las funciones, recomendaciones dietéticas y patología derivada de la deficiencia o exceso de oligoelementos (hierro, cobre, cromo, selenio, yodo, zinc y flúor).

En ambos casos, se resalta la importancia de una dieta diversificada para lograr un aporte equilibrado suficiente de vitaminas y oligoelementos para evitar enfermedades, tales como: escorbuto, beriberi, pelagra, neuropatías por déficit de vitamina B12, raquitismo, anemia ferropénica, hipotiroidismo y caries dental, fundamentalmente

Abstract

It is reviewed the structure, functions, sources, nutritional requirements, shortages of water soluble vitamins (vitamins A, D, E, K). Moreover, it is reviewed the functions, nutritional requirements and pathology resulting from the deficiency or excess of trace elements (iron, copper, chromium, selenium, iodine, zinc, and fluoride).

In both cases, the importance of a diversified diet to have a sufficiently balanced supply of vitamins and trace elements to prevent diseases such as scurvy, beriberi, pellagra, neuropathies by vitamin B12 deficiency, rickets, iron deficiency anemia, hypothyroidism and dental caries is highlighted

Palabras clave: Vitaminas; Oligoelementos; Escorbuto; Raquitismo; Caries dental.

Key words: *Vitamins; Trace elements; Scurvy; Rickets; Dental caries.*

Pediatr Integral 2015; XIX (5): 324-336

Vitaminas

Introducción

Con el nombre de vitaminas, se designa a una serie heterogénea de compuestos orgánicos, biológicamente muy activos e imprescindibles para mantener la funciones metabólicas normales y del crecimiento. Para que una sustancia química pueda ser considerada vitamina debe cumplir una serie de características:

- Estar presente de forma natural en los alimentos.
- No ser sintetizada en cantidad suficiente por el organismo.
- Ser esencial para el mantenimiento de la salud.
- Ser acalórica y, por tanto, ser una sustancia orgánica diferente de los macronutrientes (hidratos de carbono, lípidos y proteínas).
- Causar una enfermedad carencial específica si hay una ingesta deficiente.

Cada vitamina puede estar formada por varios compuestos (vitámeros) que tienen, en distintos grados, cierta actividad vitamínica. Las vitaminas se clasifican básicamente en dos grandes grupos, según sean solubles en agua (vitaminas hidrosolubles) o en solventes orgánicos (vitaminas liposolubles)[1]. Esta clasificación es muy útil, pues permite conocer una serie de características comunes a las vitaminas de cada grupo:

- Las vitaminas hidrosolubles se absorben en el intestino delgado, pasan a la sangre portal, circulan libres (vitamina C), ligadas a proteínas (biotina, folatos, B_{12}) o en el interior de los eritrocitos (B_1, B_2, B_6, niacina, pantoténico) y suelen eliminarse por la orina (excepto los folatos y la vitamina B_{12}).
- Las vitaminas liposolubles se absorben en los enterocitos y, en forma de quilomicrones, pasan al sistema linfático. Se transportan unidas a proteínas o a lipoproteínas y se almacenan en el hígado, tejido adiposo o músculo. Se eliminan por la bilis o por las heces.

En la mayoría de ocasiones, una dieta diversificada en la infancia y adolescencia es suficiente y no es necesario dar suplementos vitamínicos en forma medicamentosa, salvo excepciones como la vitamina D en el primer año de vida[2].

A continuación, se revisan las características, funciones y fuentes principales de vitaminas. En las tablas I y II[3], se indican las ingestas dietéticas de referencia (ingestas diarias recomendadas e ingestas máximas tolerables) de las distintas vitaminas.

Vitaminas hidrosolubles

Vitamina C (ácido ascórbico)

La vitamina C es un potente agente reductor. Siguen describiéndose casos de escorbuto en países desarrollados por dietas muy restrictivas.

Características

Vitamina ampliamente extendida en la naturaleza y, sobre todo, en alimentos de origen vegetal. Por su fácil oxidación y disolución, se considera la vitamina más lábil y la industria alimentaria la utiliza como un indicador de la calidad de los procesos tecnológicos que aplica.

Funciones

El ácido ascórbico es un potente agente reductor. La mayoría de sus funciones dependen de su poder óxido-reductor:

- Síntesis de hidroxiprolina e hidroxilisina (colágeno) a partir de prolina y lisina.
- Síntesis de neurotransmisores a partir de tirosina.
- Defensa antioxidante del organismo (efecto sinérgico con la vitamina E), con lo que previene frente a los radicales libres.
- Interviene en la síntesis de las gamma-globulinas.
- Reducción intestinal del hierro férrico a ferroso (forma absorbible).

Fuentes principales

Es una vitamina muy inestable y se oxida rápidamente. Es aconsejable el consumo de los alimentos recién recolectados, crudos o bien tras una

Tabla Ia. Ingestas dietéticas de referencia (DRI) de las vitaminas liposolubles: ingestas diarias recomendadas (RDA), excepto los valores seguidos de (*) que indican las ingestas adecuadas (AI)[3]

Edad	*Vitamina A (µg/d)*	*Vitamina D (µg/d)*	*Vitamina E (mg/d)*	*Vitamina K (µg/d)*
0-6 meses	400 (*)	10	4 (*)	2 (*)
6-12 meses	500 (*)	10	5 (*)	2.5 (*)
1-3 a	300	15	6	30 (*)
4-8 a	400	15	7	55 (*)
9-13 a (v)	600	15	11	60 (*)
9-13 a (m)	600	15	11	60 (*)
14-18 a (v)	900	15	15	75 (*)
14-18 a (m)	700	15	15	75 (*)
14-18 a (emb.)	750	15	15	75 (*)
14-18 a (lact.)	1200	15	19	75 (*)

Tabla Ib. Ingestas dietéticas de referencia (DRI) de las vitaminas hidrosolubles: ingestas diarias recomendadas (RDA) excepto los valores seguidos de (*) que indican las ingestas adecuadas (AI)[3]

Edad	*Tiamina (mg/d)*	*Vitamina C (mg/d)*	*Riboflavina (mg/d)*	*Niacina (mg/d)*	*Vitamina B_6 (mg/d)*	*Folato (µg/d)*	*Vitamina B_{12} (µg /d)*	*Ácido pantoténico (mg/d)*	*Biotina (µg/d)*
0-6 meses	0,2 (*)	40 (*)	0,3 (*)	2 (*)	0,1(*)	65(*)	0,4 (*)	1,7 (*)	5 (*)
6-12 meses	0,3 (*)	50 (*)	0,4 (*)	4 (*)	0,3 (*)	80(*)	0,5 (*)	1,8 (*)	6 (*)
1-3 a	0,5	15	0,5	6	0,5	150	0,9	2 (*)	8 (*)
4-8 a	0,6	25	0,6	8	0,6	200	1,2	3 (*)	12 (*)
9-13 a (v)	0,9	45	0,9	12	1,0	300	1,8	4 (*)	20 (*)
9-13 a (m)	0,9	45	0,9	12	1,0	300	1,8	4 (*)	20 (*)
14-18 a (v)	1,2	75	1,3	16	1,3	400	2,4	5 (*)	25 (*)
14-18 a (m)	1,0	65	1,0	14	1,2	400	2,4	5 (*)	25 (*)
14-18 a (emb.)	1,4	80	1,4	18	1,9	600 (a)	2,6	6 (*)	30 (*)
14-18 a (lact.)	1,4	115	1,6	17	2,0	500	2,8	7 (*)	35 (*)

(a) Véase texto *sobre folato suplementario en embarazadas.*

congelación previa. Las fuentes principales son:

- Frutas: kiwi, papaya, fresa (60-273 mg/100 g) y naranja (50 mg/100 g).
- Verduras: pimiento, col de Bruselas y brócoli (110-225 mg/100 g).

Deficiencia

La deficiencia es muy rara en países industrializados en niños sanos, excepto con dietas muy restrictivas o en niños con problemas neurológicos como autismo y dietas monótonas[4]. En adultos, se produce en dietas desequilibradas en ancianos, fumadores y consumidores de alcohol.

La deficiencia severa durante 1 a 3 meses produce escorbuto caracterizado por defectos en la síntesis del colágeno, lo que produce fragilidad de capilares, con derrames sanguíneos de la piel, mucosas y sistema músculo esquelético. Además, cursa con: fatiga, úlceras orales, edemas y hemorragias gingivales. En el lactante, da lugar a lesiones osteo-articulares (hemorragia subperióstica y osteopenia) que condicionan una seudo-parálisis e irritabilidad. También, tienen anemia por ferropenia y deficiencia de folato[5].

Tratamiento

El tratamiento recomendado es la administración de vitamina C 100 a 300 mg diarios en niños y de 500 a 1.000 mg en adultos, durante un mes o hasta que se resuelvan los síntomas[6].

Exceso

Un exceso de ingesta puede producir diarrea y aumento de la producción de ácido oxálico, lo que puede favorecer una litiasis renal por la precipitación de los cristales de oxalato.

Tabla IIa. Ingestas dietéticas de referencia (DRI) de las vitaminas liposolubles: ingestas máximas tolerables (UL)[3]

Edad	*Vitamina A (µg/d)*	*Vitamina D (µg/d)*	*Vitamina E (mg/d)*	*Vitamina K (µg/d)*
0-6 meses	600	25	ND	ND
6-12 meses	600	38	ND	ND
1-3 a	600	63	200	ND
4-8 a	900	75	300	ND
9-13 a (v)	1.700	100	600	ND
9-13 a (m)	1700	100	600	ND
14-18 a (v)	2800	100	800	ND
14-18 a (m)	2.800	100	800	ND
14-18 a (emb.)	2.800	100	800	ND
14-18 a (lact.)	2.800	100	800	ND

ND: No determinado.

Vitaminas del grupo B

Dentro de este grupo de vitaminas, se pueden considerar dos subgrupos. El primero de ellos está constituido por: tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, piridoxina y biotina. Estas vitaminas ejercen sus funciones fisiológicas como coenzimas, que actúan de manera muy general en el metabolismo. Al otro subgrupo pertenecen la vitamina B_{12} y el ácido fólico. Estas vitaminas se caracterizan también por su actuación metabólica como coenzimas, pero, en este caso, sus funciones están implicadas especialmente y de manera directa en los fenómenos proliferativos.

Tabla IIb. Ingestas dietéticas de referencia (DRI) de las vitaminas hidrosolubles: ingestas máximas tolerables (UL)[3]

Edad	*Tiamina (mg/d)*	*Vitamina C (mg/d)*	*Riboflavina (mg/d)*	*Niacina (mg/d)*	*Vitamina B_6 (mg/d)*	*Folato (µg/d)*	*Vitamina B_{12} (µg /d)*	*Ácido pantoténico (mg/d)*	*Biotina (µg/d)*
0-6 meses	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6-12 meses	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1-3 a	ND	400	ND	10	30	300	ND	ND	ND
4-8 a	ND	650	ND	15	40	400	ND	ND	ND
9-13 a (v)	ND	1.200	ND	20	60	600	ND	ND	ND
9-13 a (m)	ND	1.200	ND	20	60	600	ND	ND	ND
14-18 a (v)	ND	1.800	ND	30	80	800	ND	ND	ND
14-18 a (m)	ND	1.800	ND	30	80	800	ND	ND	ND
14-18 a (emb.)	ND	1.800	ND	30	80	800	ND	ND	ND
14-18 a (lact.)	ND	1.800	ND	30	80	800	ND	ND	ND

ND: No determinado.

Vitamina B_1 (tiamina, aneurina, vitamina antineurítica)

Los frutos secos son ricos en tiamina. Su deficiencia es el beriberi. Se siguen viendo casos en alcohólicos.

Características

La flora intestinal sintetiza tiamina, pero en cantidades insuficientes. La forma activa es el pirofosfato de tiamina.

Funciones

Es una coenzima necesaria para la descarboxilación oxidativa de los alfacetoácidos. Por ello, se utiliza como cofactor en la enfermedad de orina de jarabe de arce. Actúa como coenzima en el metabolismo de los hidratos de carbono, por lo que en dietas muy ricas en glúcidos, sus necesidades pueden ser mayores. Además, interviene en la producción de ribosa, componente de los ácidos nucleicos.

Fuentes principales

Las fuentes principales son: los frutos secos (0,3-0,69 mg/100 g), el hígado (0,4 mg/100 g), los huevos (0,10 mg/100 g) y el pescado (0,05-0,8 mg/100 g). También, está presente en legumbres, cereales integrales y productos lácteos. El pescado crudo contiene tiaminasa, que la inactiva en un elevado porcentaje. También la cocción y pasteurización destruyen la tiamina.

Deficiencia

La deficiencia de tiamina o beriberi es una enfermedad endémica en países del sudeste asiático (alimentación basada en arroz descascarillado o pescado crudo)[7]. En Occidente, se observa en adultos alcohólicos o en ancianos. Es muy raro en niños, excepto en casos de nutrición parenteral sin suplementos de tiamina o con el empleo de diuréticos de asa de forma continuada.

En función de los síntomas predominantes, hay distintos tipos clínicos de beriberi:

- Insuficiencia cardíaca, sobre todo, en el lactante. Puede acompañarse de irritabilidad, neuritis periférica y ataxia.
- Encefalopatía de Wernicke, con: oftalmoplejía, nistagmus, ataxia, hemorragia intracraneal y confusión.
- Psicosis de Korsakoff, con pérdida de memoria.

Tratamiento

El tratamiento consiste en 10 mg de tiamina diarios[8].

Vitamina B_2 (riboflavina, lactoflavina)

El déficit de riboflavina durante el embarazo puede producir un síndrome polimalformativo, con afectación cardíaca y esquelética.

Características

La riboflavina es resistente al calor, pero sensible a la luz. Es esencial para el funcionamiento de la niacina y la piridoxina.

Funciones

Es una coenzima de distintos ciclos metabólicos:

- Oxidasas mitocondriales: en las cadenas respiratorias.
- Glucosa-oxidasa: en el metabolismo de los hidratos de carbono.
- Acil-reductasas: en la síntesis de ácidos grasos, entre otras.

Fuentes principales

Son: hígado (3 mg/100 g), frutos secos (0,08-0,67 mg/100 g), yema de huevo (0,45 mg/100 g) y lácteos (0,06-0,6 mg/100 g). También, la levadura seca, carnes, pescados y las hortalizas contienen riboflavina, aunque en menores cantidades.

Deficiencia

Los signos generales de su deficiencia son: dermatitis seborreica, glositis, queratitis, estomatitis angulosa y anemia normocítica. Su deficiencia durante el embarazo produce un síndrome malformativo, con afectación cardíaca y esquelética, fundamentalmente.

Tratamiento

El tratamiento consiste en 3-10 mg de tiamina diarios.

Vitamina B_3 (niacina, factor PP)

Los frutos secos, los lácteos y las carnes son ricos en niacina. En caso de anorexia nerviosa, puede haber déficit de niacina o pelagra.

Características

Con el nombre de niacina, se designa a los derivados de la piridina con actividad antipelagrosa (de ahí el nombre de factor PP): ácido nicotínico y nicotinamida. Además, puede sintetizarse ácido nicotínico a partir de triptófano dietético.

Funciones

Las coenzimas nicotinamídicos intervienen como aceptores o donantes de hidrógenos en muchas reacciones metabólicas: glucólisis, oxidación del etanol, paso a sorbitol, etc.

Fuentes principales

Son: el hígado (15 mg/100 g), los frutos secos (1,0-15 mg/100 g), las carnes (4-8 mg/100 g) y los quesos curados (8,2 mg/100 g). También, la leche y los huevos son ricos en niacina.

Deficiencia

La pelagra o deficiencia de niacina se describió originalmente en los europeos que se alimentaban a base de maíz. Se debía a que los cereales contienen esta vitamina, pero en forma de niacina (menos biodisponible) y a que son pobres en triptófano. Sin embargo, en las culturas de Centroamérica, se consumía maíz desde hace siglos sin síntomas de pelagra, probablemente porque la harina de maíz es tratada con un álcali que libera el ácido nicotínico y previene la enfermedad.

También, se produce la patología deficitaria en casos de: anorexia nerviosa, alcoholismo, terapia prolongada con isoniacidas, síndromes de malabsorción y en errores innatos del metabolismo del triptófano (enfermedad de Hartnup).

Los síntomas de la pelagra, mal de la rosa o síndrome de las 3D (dermatitis, diarrea, demencia), se caracteriza por:

- Lesiones cutáneas en zonas expuestas (fotosensibilización) o roce: tras un estadio de eritema se producen vesículas.

- Manifestaciones digestivas: glositis, esofagitis y diarrea.
- Manifestaciones neurológicas: estupor, apatía, alucinaciones y dolores en extremidades.

Tratamiento

El tratamiento consiste en 50-100 mg de niacina diarios.

Vitamina B_5 (ácido pantoténico, vitamina antidermatosis)

Características

Es un constituyente de la coenzima A.

Funciones

Interviene en el ciclo de Krebs, en la beta-oxidación de los ácidos grasos y en la detoxificación de fármacos por acetilación.

Fuentes principales

Se encuentra prácticamente en todos los alimentos, de ahí su nombre "panthos". Las fuentes mayoritarias son las vísceras, la yema de huevo y la leche.

Deficiencia

Su deficiencia aislada es excepcional.

Vitamina B_6 (piridoxina)

La ingesta de esteroides, anticonceptivos orales e isoniacida pueden favorecer la deficiencia de piridoxina.

Características

Está constituido por 6 vitámeros: piridoxina, piridoxal, piridoxamina y sus fosfatos correspondientes. El fosfato de piridoxal (PLP) y el fosfato de piridoxamina (PMP) son las formas más activas.

Funciones

El PLP interviene como coenzima en varias reacciones del metabolismo de los aminoácidos:

- Transaminaciones.
- Descarboxilaciones básicas en la formación de neurotransmisores, como el gamma-aminobutírico o la serotonina.
- Síntesis de niacina a partir de triptófano.
- Síntesis del grupo hemo.

Fuentes principales

Los alimentos de origen animal, como las vísceras (0,5-2,8 mg/100 g), los pescados (0,3-0,8 mg/100 g), el queso (0,2 mg/100 g) y los huevos (0,11 mg/100 g), contienen mayores cantidades y, además, con las formas más biodisponibles. En menor cantidad, contienen piridoxina: los cereales, los gérmenes de salvado de trigo y los cereales no refinados. La harina refinada y el pan blanco pierden hasta la mitad de la vitamina B_6.

Deficiencia

Solo se produce con dietas muy hipoproteicas, en períodos de intenso metabolismo proteico (adolescencia, embarazo, lactancia…). La ingesta de esteroides, anticonceptivos orales e isoniacida pueden favorecer su deficiencia.

Su deficiencia puede producir: convulsiones en lactantes, neuritis periférica, glositis, estomatitis, dermatitis seborreica y anemia microcítica.

Hay errores innatos del metabolismo causados por déficits enzimáticos dependientes de la piridoxina como cofactor: convulsiones piridoxina-dependientes, xantinuria, homocistinuria y cistationuria.

Tratamiento

El tratamiento de las convulsiones secundarias por deficiencia de piridoxina consiste en 100 mg de piridoxina IM.

Vitamina B_9 (ácido fólico, folato)

La fortificación de cereales constituye un método práctico para aumentar los niveles de aporte de ácido fólico en la población.

Características

Los folatos presentes en los alimentos se encuentran en forma de poliglutamatos, que solo cuando se reducen en el hígado a tetrahidrofolatos presentan actividad biológica.

Funciones

Actúan como coenzimas en diversas reacciones implicadas en la maduración de los hematíes, en la síntesis de los ácidos nucleicos (división celular y reproducción) y de aminoácidos, como glicina y serina.

Fuentes principales

Es especialmente abundante en: verduras y hortalizas de hoja verde (6-260 µg/100 g), legumbres (30-300 µg/100 g), frutos secos (50-100 µg/100 g) y frutas (1-50 µg/100 g). También, está presente en el hígado (200-600 µg/100 g) y en los lácteos (3-80 µg/100 g). Es sensible a la oxidación y al calor; por lo que, se pierde en gran cantidad durante la cocción. Además, es fotosensible, por lo que los vegetales que la contienen deben conservarse en la nevera y consumirse preferiblemente crudos. La fortificación de cereales constituye un método práctico de aumentar los niveles de aporte de ácido fólico en la población.

Deficiencia

Se debe a dietas inadecuadas (lácteas o muy restrictivas) o por utilización tisular excesiva (embarazo, hipertiroidismo, hemólisis y algunos cánceres). También, se puede producir por: malabsorción intestinal (sobre todo, si afecta al yeyuno), pérdidas excesivas (por diálisis) o a interferencias metabólicas con alcohol, fenitoína, barbitúricos o metotrexato.

Su deficiencia produce defectos en el tubo neural (mielomeningocele), anemia megaloblástica asociada a irritabilidad, fallo de medro y diarrea.

Se diagnostica cuando los niveles en sangre son menores de 4 µg/mL.

Tratamiento

La deficiencia de ácido fólico depende de la causa. Habitualmente, se trata con 1-5 mg/día para rellenar los depósitos.

Suplementación

Se recomienda la administración, al menos, tres meses antes de la gestación, de 0,4 mg/día de ácido fólico[9]. En el caso de mujeres con antecedentes de hijos nacidos con defecto del tubo neural, el suplemento de ácido fólico debe ser de 4 mg/día.

Vitamina B_{12} (cobalamina)

Los hijos de madres vegetarianas que toman lactancia materna y los niños alimentados con dietas macrobióticas o vegetarianas estrictas tienen riesgo de déficit de vitamina B_{12}.

Características

La vitamina B_{12} es un conjunto de distintos compuestos químicos, de los que los más importantes son las formas coenzimáticas adenosilcobalamina y metilcobalamina.

Funciones

- Es fundamental para la síntesis de ADN.
- Interviene en la maduración de los eritrocitos.
- Interviene junto al folato en reacciones metabólicas, en la formación de homocisteína a partir de metionina.

Fuentes principales

Se encuentra solo en alimentos de origen animal, tales como: el hígado (25 µg/100 g), los pescados azules (2-28 µg/100 g), la yema de huevo (5 µg/100 g) y la leche (0,4-1 µg/100 g). La cocción de los alimentos origina una pérdida de su contenido.

Deficiencia

Los hijos de madres vegetarianas que toman lactancia materna, los niños alimentados con dietas macrobióticas o vegetarianas estrictas, los pacientes con gastrectomía (por falta de factor intrínseco necesario para su absorción), síndromes de malabsorción que afecten al íleon (enfermedad de Crohn) y los ancianos tienen riesgo de deficiencia de vitamina B_{12}[10].

Hay errores innatos del metabolismo que afectan a las enzimas implicadas en la síntesis de distintas cobalaminas. En los pacientes con errores innatos del metabolismo de aminoácidos tratados con dieta vegetariana y suplementos dietéticos proteicos, debe comprobarse su situación de forma periódica.

Cuando hay una deficiencia, los niveles de vitamina B_{12} pueden ser bajos o normales. En este caso, la homocisteína y, sobre todo, el ácido metilmalónico, precursores de la ruta sintética de la vitamina B_{12}, estarán elevados.

La falta de vitamina B_{12} causa anemia megaloblástica y una neuropatía con desmielinización (con parestesias, ataxia y trastornos de sensibilidad).

Tratamiento

El tratamiento del déficit de vitamina B_{12} depende de la causa. La mayoría de pacientes necesitará corrección subcutánea con cianocobalamina 1.000 µg/día 2 días a la semana y 100 µg/semana durante un mes.

Vitaminas liposolubles

Vitamina A (retinol)

La vitamina A interviene en la visión, la integridad epitelial, el crecimiento, la reproducción y la inmunidad.

Características

Este término incluye a todos los compuestos con actividad vitamínica A: retinoides y carotenoides. La actividad vitamínica A se expresa como µg de equivalente de actividad de retinol (RAE). 1 RAE equivale a 1 µg de retinol, 12 µg de beta-caroteno o 24 µg de alfa-caroteno.

Funciones

Ejerce acciones sobre:

- La visión: forma parte de los fotorreceptores retinianos.
- Los tejidos epiteliales: interviene en la diferenciación e integridad funcional de los epitelios.
- El crecimiento: regula la actividad de los cartílagos epifisarios.
- La reproducción: interviene en la espermatogénesis y la síntesis de esteroides sexuales.
- La inmunidad: regulando la actividad de algunas enzimas.

Fuentes dietéticas

- Alimentos de origen animal: retinoides. Presentes en el hígado (4.000-20.000 µg/100 g), pescados (13-190 µg/100 g), lácteos (10-400 µg/100 g) y yema de huevo (500 µg/100 g).
- Alimentos de origen vegetal (1-540 µg/100 g): carotenoides provitamínicos presentes en albaricoque, naranja, zanahoria, patata o pimiento rojo.

Deficiencia

Es una de las deficiencias más extendidas en el mundo. Es una causa importante de ceguera en la infancia y puede deberse a la ingesta escasa o nula de alimentos ricos en retinoides o carotenoides. También, la deficiencia puede ser secundaria a procesos que interfieran con la absorción de las grasas (malabsorción intestinal), que impidan el depósito hepático de la vitamina (fallo hepático) o abetalipoproteinemia.

Las concentraciones en suero de retinol solo reflejan el estado de los depósitos hepáticos de vitamina A, cuando estos se encuentran prácticamente agotados (<0,07 µmol/g de hígado) o cuando son extremadamente altos (>1,05 µmol/g de hígado). Entre estos extremos, el retinol en suero se regula por homeostasis, por lo que no siempre se correlaciona con el consumo de vitamina A ni con los signos clínicos de su carencia.

Los síntomas más comunes de deficiencia de vitamina A son:

- Disminución de la visión nocturna (nictalopía) con manchas de Bitot en la conjuntiva[11].
- Xerosis cutánea, conjuntival y corneal (con úlceras).
- Hiperqueratosis folicular, sobre todo, en superficies extensoras.
- Retraso en el crecimiento.
- Alteración de la función inmunitaria.

Exceso

Administrada en grandes cantidades tiene efectos tóxicos:

- Intoxicación aguda: cuadro de *pseudotumor cerebri*, con: cefalea, abombamiento de la fontanela, somnolencia, vómitos e irritabilidad.
- Intoxicación crónica: dolores óseos, fotofobia, eritema y prurito.

Suplementación

Actualmente, se recomienda la suplementación con vitamina A en caso de sarampión, por el efecto sobre la inmunidad.

Tratamiento de la deficiencia

Los niños menores de 9 años con deficiencia de vitamina A, deben recibir 600-900 µg/día de vitamina A, y los mayores de 9 años, 1.700 µg/día hasta recuperarse.

Vitamina D

Todos los lactantes deben recibir 400 UI de vitamina D_3, independientemente del tipo de alimentación que tomen.

Características

Con este término, se designan dos vitámeros: el colecalciferol o vitamina D_3 (sintetizado en la piel por acción de la radiación solar sobre la provitamina D_3) y el ergocalciferol o vitamina D_2 (formado por irradiación solar del ergosterol o provitamina D_2 de los vegetales).

La actividad vitamínica D se expresa en UI (40 UI = 1 µg de colecalciferol).

Funciones

La vitamina D_3 se hidroxila en el hígado (25 hidroxi-D_3) y en el riñón (1-25 dihidroxi vitamina D_3), metabolito activo cuyas principales acciones son:

- En el intestino, aumentar la absorción de Ca y de P.
- En el hueso, estimular la actividad osteoclástica.
- En el túbulo renal, reabsorber el P.

La vitamina D tiene otros papeles aparte del relativo al metabolismo calcio-fósforo, tales como: la proliferación celular, la inmunomodulación o la diferenciación celular, entre otras. La deficiencia de vitamina D parece aumentar el riesgo de osteoartritis, diabetes mellitus tipo 1, esquizofrenia y depresión, entre otras.

Fuentes dietéticas

La mayor fuente de vitamina D_3 es a través de la síntesis cutánea en los países con climas templados y soleados. Las mejores fuentes dietéticas son: el hígado de los peces (200 µg/100 g), la yema de huevo (6 µg/100 g), la leche (0,03 µg/100 g) y la mantequilla (0,7 µg/100 g). También, contienen cantidades importantes de vitamina D los pescados, tales como: sardina, salmón y arenque.

Deficiencia

El déficit de vitamina D produce raquitismo, osteomalacia y osteoporosis.

El raquitismo, actualmente, se observa en nuestro medio en niños de piel oscura o de raza negra procedentes de países en vías de desarrollo, que son amamantados con lactancia materna exclusiva durante períodos prolongados de tiempo, sin suplementos de vitamina D y que tienen escasa exposición solar[12]. También, son grupo de riesgo los niños en tratamiento con anticonvulsionantes, rifampicina o isoniacida.

Analíticamente, se considera que los niveles de vitamina D son deficientes si son menores de 15-25 ng/mL, según distintas sociedades científicas[13].

Clínicamente, se produce: irritabilidad, letargia, falta de crecimiento, retraso en la dentición, deformidades óseas (rosario raquítico, ensanchamiento de las metáfisis, suturas craneales más blandas), debilidad muscular y síntomas de hipocalcemia (tetania, convulsiones).

Tratamiento

Hay distintos regímenes orales: 1.000-5.000 UI/día en lactantes de 1 a 12 meses y 5.000-10.000 UI/día en niños mayores, hasta la recuperación radiológica. Si hay problemas de cumplimiento terapéutico, se puede administrar 100.000-600.000 UI/durante 1-5 días.

Exceso

Cuando el valor de la vitamina D es más de 25 veces la dosis usual, se produce hipercalcemia, hipertensión arterial e insuficiencia renal. Con sobredosis más moderadas, se observa: anorexia, fatiga, náuseas, poliuria, polidipsia y cefalea.

Suplementación

Actualmente, se recomienda la suplementación con 400 UI/día a todos los lactantes, independientemente del tipo de alimentación[14]. A partir del año, debe valorarse el suplemento en los niños con mayor riesgo (piel oscura, escasa ingesta alimentaria, obesos, tratamientos antiepilépticos, hepatopatía crónica, síndrome nefrótico...)[15].

Vitamina E (tocoferol)

La deficiencia de vitamina E es rara y solo se observa en casos de malabsorción, prematuros de bajo peso y pacientes con abetalipoproteinemia.

Características

La vitamina E consta de 8 vitámeros, de los que el más potente es el alfa-tocoferol.

Funciones

El principal efecto es su potente acción antioxidante. Reacciona con los radicales libres. Además, estimula la agregación plaquetaria y estabiliza las membranas celulares.

Fuentes dietéticas

Se encuentra en mayor proporción en los aceites vegetales, como son el de oliva (50 mg/100 g) y el de maíz (17 mg/100 g). También se halla en: frutos secos (castañas y pepitas de girasol), lácteos y huevos.

Deficiencia

Es rara y solo se observa en caso de malabsorción, en prematuros de bajo peso y en pacientes con abetalipoproteinemia. El diagnóstico se realiza con la determinación analítica de sus niveles séricos (<5 mg/L).

Los síntomas son: anemia hemolítica, trastornos neuromusculares (ataxia cerebelosa y neuropatía periférica) y oftalmológicos (retinopatía pigmentaria).

Tratamiento

El tratamiento en el niño con malabsorción consiste en 15-25 mg/kg/día de alfa-tocoferol.

Exceso

El exceso de vitamina E produce náuseas y diarrea.

Vitamina K

Características

Con el nombre de vitamina K se designan tres vitámeros: filoquinona

Tabla III. Ingestas dietéticas de referencia (DRI) de oligoelementos: ingestas diarias recomendadas (RDA), excepto los valores seguidos de (*) que indican las ingestas adecuadas (AI)[3]

Edad	*Cromo (µg/d)*	*Cobre (µg/d)*	*Flúor (mg/d)*	*Yodo (µg/d)*	*Hierro (mg/d)*	*Selenio (µg/d)*	*Zinc (mg/d)*
0-6 meses	0,2 (*)	200 (*)	0,01 (*)	110 (*)	0,27 (*)	15 (*)	2 (*)
6-12 meses	5,5 (*)	220 (*)	0,5 (*)	130 (*)	11	20 (*)	3
1-3 a	11 (*)	340	0,7 (*)	90	7	20	3
4-8 a	15 (*)	440	1 (*)	90	10	30	5
9-13 a (v)	25 (*)	700	2 (*)	120	8	40	8
9-13 a (m)	21 (*)	700	2 (*)	120	8	40	8
14-18 a (v)	35 (*)	890	3 (*)	150	11	55	11
14-18 a (m)	24 (*)	890	3 (*)	150	15	55	9
14-18 a (emb.)	29 (*)	1.000	3 (*)	220	27	60	12
14-18 a (lact.)	44 (*)	1.300	3 (*)	290	10	70	13

(vitamina K_1), en plantas, menaquinona (vitamina K_2), sintetizada por las bacterias intestinales, y menadiona (sintética).

Funciones

Actúa como cofactor en el hígado de gamma-glutamil-carboxilasa, que es necesaria para la síntesis de los factores de coagulación II, VII, IX, X, proteína C, proteína S y proteína Z, entre otras.

Deficiencia

En el recién nacido, puede dar una enfermedad hemorrágica precoz, con: cefalohematomas o hemorragia intracraneal y una enfermedad hemorrágica tardía, a los 2-7 días de vida, con sangrado del ombligo o del tracto gastrointestinal. Se diagnostica por tiempos de protrombina muy prolongados e INR (índice internacional normalizado) elevado.

Prevención

Los recién nacidos deben recibir una dosis de 1 mg de vitamina K IM en las primeras horas de vida. En los recién nacidos pretérmino, las dosis oscilan entre 0,3 y 0,5 mg, según el peso al nacimiento sea mayor o menor de 1.000 g. Las embarazadas que toman anticonvulsionantes deben tomar vitamina K durante el tercer trimestre.

Oligoelementos

Introducción

Los oligoelementos son elementos presentes en cantidades ínfimas en los tejidos, que resultan esenciales para el crecimiento, la salud y el desarrollo. Muchos oligoelementos son necesarios para la acción de las enzimas de distintas reacciones químicas.

Se consideran oligoelementos: hierro, zinc, cobre, cromo, selenio, yodo y flúor. A continuación, se revisan sus funciones, fuentes dietéticas y, la consecuencia de su deficiencia o exceso. En las tablas III y IV, se indican las

Tabla IV. Ingestas dietéticas de referencia (DRI) de oligoelementos: ingestas máximas tolerables (UL)[3]

Edad	*Cromo (µg/d)*	*Cobre (µg/d)*	*Flúor (mg/d)*	*Yodo (µg/d)*	*Hierro (mg/d)*	*Selenio (µg/d)*	*Zinc (mg/d)*
0-6 meses	ND	ND	0,7	ND	40	45	4
6-12 meses	ND	ND	0,9	ND	40	60	5
1-3 a	ND	1.000	1,3	200	40	90	7
4-8 a	ND	3.000	2,2	300	40	150	12
9-13 a (v)	ND	5.000	10	600	40	280	23
9-13 a (m)	ND	5.000	10	600	40	280	23
14-18 a (v)	ND	8.000	10	900	45	400	34
14-18 a (m)	ND	8.000	10	900	45	400	34
14-18 a (emb.)	ND	8.000	10	900	45	400	34
14-18 a (lact.)	ND	8.000	10	900	45	400	34

ND: No determinado.

ingestas dietéticas de referencia y las ingestas máximas tolerables de estos oligoelementos.

Hierro

La ferropenia es un síndrome y, por tanto, su tratamiento debe ir dirigido a la corrección de sus causas. La ferropenia sin anemia puede ser responsable de trastornos del comportamiento.

Es el oligoelemento del que hay más información. Más de la mitad del hierro corporal está formando parte de la hemoglobina y solo unos miligramos se localizan en la estructura de ciertas enzimas[16].

Funciones

Las principales funciones del hierro son:

- El hierro forma parte del grupo hemo de la hemoglobina. Interviene en el transporte respiratorio del oxígeno y dióxido de carbono.
- La mioglobina, presente en el músculo cardíaco y esquelético, también contiene un grupo hemo que contiene hierro.
- Los citocromos presentes en la cadena respiratoria mitocondrial utilizan muchas enzimas que contienen hierro.

Metabolismo

El hierro se absorbe fundamentalmente en el duodeno. El hierro hemínico es el absorbido con mayor eficacia, le sigue el hierro ferroso o divalente y, después, el férrico o trivalente. Si hay una deficiencia de hierro, se incrementa la absorción de hierro hasta 3-4 veces.

Los factores que aumentan la absorción del hierro son: la vitamina C, el pH ácido gástrico y la presencia de aminoácidos y azúcares. Factores que condicionan una peor absorción son: la hipoclorhidria y la presencia de fitatos, tanatos o calcio. Por este motivo, los cereales para lactantes suelen ir enriquecidos con hierro, y las recomendaciones para la composición de la fórmula de soja incluyen un contenido férrico superior.

El hierro se encuentra distribuido en tres grandes compartimentos: circulante, en los depósitos (en forma de hemosiderina y ferritina) y funcionante (formando parte de la molécula de hemoglobina, mioglobina, heminas celulares, ferro-flavoproteínas y enzimas).

En el niño, los requerimientos son superiores debido al crecimiento, que implica un aumento de la volemia y de la masa corporal, fundamentalmente el tejido muscular.

El hierro circulante supone el 0,1% del hierro corporal total y va unido en su mayor parte a la transferrina, proteína que cumple tres funciones muy importantes: posibilita la solubilidad del hierro, evita el daño oxidativo del hierro libre y facilita el transporte plasmático y el acceso al interior de las células.

Tabla V. Causas de ferropenia

Disminución de las reservas al nacimiento

Prematuridad

Desnutrición intrauterina

Pérdidas prenatales

- Transfusión fetomaterna y fetofetal
- Metrorragias del tercer trimestre

Pérdidas perinatales

- Placenta previa, desprendimiento placentario
- Ligadura precoz de cordón
- Patología neonatal y extracciones

Disminución del aporte

Lactantes

- Lactancia materna exclusiva después del sexto mes
- Introducción precoz de la leche entera de vaca
- Introducción tardía de la alimentación complementaria

Resto de infancia y adolescencia

- Dietas con bajo contenido en hierro Hem

Disminución de la biodisponibilidad para su absorción

- Exceso de alimentos ricos en fibratos y tanatos
- Tratamiento crónico con inhibidores de la bomba de protones
- Infecciones recurrentes
- Alteraciones en la absorción intestinal
- Síndromes de malabsorción intestinal (celiaquía…)

Pérdidas hemáticas

Digestivas

- Parasitosis intestinales
- Intolerancia y alergia alimentaria
- Reflujo gastroesofágico, hernia de hiato
- Gastritis, úlceras
- Divertículo de Meckel
- Angiodisplasias intestinales, angiomas
- Duplicación intestinal
- Varices esofágicas, hemorroides
- Pólipos, neoplasias (linfomas intestinales)
- Antiinflamatorios no esteroideos

Otras pérdidas

- Epistaxis de repetición
- Pérdidas menstruales
- Pérdidas urinarias
- Hemosiderosis pulmonar

Fuentes dietéticas

El hierro que contienen los alimentos de origen animal, tales como: el hígado, carnes y pescados, es de tipo hemo y se absorbe mucho mejor que el de origen vegetal, presente en alimentos como: legumbres, frutos secos, frutas secas y verduras.

Ferropenia

La ferropenia puede ser secundaria a muchas circunstancias o patologías (Tabla V). En el niño, la causa más frecuente es la carencia nutricional por un aporte insuficiente, generalmente unido a infecciones recurrentes. No obstante, no debe olvidarse que la ferropenia es un síndrome y, en los pacientes cuya historia nutricional no explica la enfermedad, hay que descartar la existencia de una patología en la absorción intestinal o pérdidas anormales, sobre todo, digestivas.

La anemia ferropénica es el estadio final de la deficiencia de hierro. Antes de llegar a ella, hay una deficiencia de hierro en los depósitos con niveles de ferritina disminuidos. Más tarde, hay ferropenia sin anemia, con ferritina, sideremia e índice de saturación (IST) descendidos, mientras la transferrina y la capacidad de saturación de la transferrina (CHFT) están elevadas. Se caracteriza por una alteración de la inmunidad celular, trastornos digestivos y trastornos del rendimiento escolar y del comportamiento. En la anemia ferro-

Tabla VI. Poblaciones de riesgo de deficiencia de hierro por edades

Lactante
- Prematuridad y bajo peso al nacimiento
- Pérdidas prenatales
- Pérdidas perinatales
- Lactancia materna exclusiva, después del sexto mes
- Introducción precoz de la leche entera de vaca (<12 meses)
- Introducción tardía de alimentación

Resto de infancia
- Dietas inadecuadas con bajo contenido en hierro Hem
- Exceso de alimentos ricos en fibratos y tanatos

Adolescencia
- Dietas inadecuadas
- Menstruaciones abundantes
- Deportistas

pénica establecida, hay un déficit del hierro de los depósitos, de transporte y de la hemoglobina. Clínicamente, se añade palidez de piel y alteración de faneras.

Prevención de ferropenia[17]

La población de riesgo de ferropenia se indica en la tabla VI. El cribado de la ferropenia debe hacerse mediante la historia clínica y la valoración hematológica: hemograma, ferritina, hierro, IST (índice de saturación de transferrina) y CFHT (capacidad de fijación de hierro a la transferrina).

La prevención de la anemia ferropénica en el niño se basa, principalmente, en el manejo adecuado de la nutrición. Así, la lactancia materna durante los primeros 6 meses de vida es la mejor prevención, dada la alta biodisponibilidad del hierro presente en la leche materna. En caso de que no tome pecho, se recomiendan las fórmulas lácteas enriquecidas con hierro. No es adecuada la leche entera de vaca antes del año de vida, por su aporte insuficiente de hierro y por su posible repercusión intestinal. En cuanto a la alimentación complementaria, el enriquecimiento en hierro de los cereales es muy útil.

Según el PAPPS de la Aepap[18], los prematuros sanos que toman pecho deben recibir aportes de hierro desde el primer mes de vida hasta que tomen alimentación complementaria rica en hierro, a una dosis de 4 mg/kg/día, si el peso al nacimiento fue inferior a 1.500 g, y de 2-4 mg/kg/día, si el peso fue mayor de 1.500 g (mayor dosis a menor edad gestacional). Si toman lactancia artificial, no se precisa suplementar si la fórmula está reforzada (≥12 mg/l), salvo en prematuros <1.500 g, que recibirán aportes totales (alimentación + extras) de 4 mg/kg/día.

El otro grupo de riesgo lo constituyen los adolescentes, especialmente las niñas que han iniciado la menstruación. Se recomienda la ingesta de carne, huevos y/o pescado 4-5 veces por semana, tomar cereales fortificados con hierro en el desayuno y evitar el exceso de alimentos ricos en fitatos y tanatos.

Tratamiento de la ferropenia

La ferropenia es un síndrome y, por tanto, su tratamiento debe ir dirigido a la corrección de sus causas. La primera opción terapéutica es la administración de una dieta rica en hierro, adaptada a la edad del paciente y seguir las recomendaciones indicadas en la prevención.

Las sales ferrosas son más eficaces (sobre todo, el sulfato ferroso). Deben tomarse en ayunas, 15-30 minutos antes de la comida. Los efectos adversos más frecuentes son: las molestias digestivas, la diarrea y la pigmentación de los dientes. Es aconsejable el cepillado dental y el lavado de la boca tras su ingesta, para disminuir o evitar el teñido antiestético que se produce en los dientes.

La posología recomendada es de 3-5 mg/kg/día de hierro elemental durante 3-5 meses, en función de la gravedad de la deficiencia, la tolerancia al hierro y la respuesta. Es conveniente realizar un control analítico a las 2-3 semanas de haber finalizado el tratamiento, con el fin de documentar la normalización de los valores hematológicos y la existencia de una reserva férrica adecuada.

Zinc

La actividad del zinc está relacionada con numerosas enzimas del metabolismo intermediario y de la función inmunológica.

Metabolismo

La cantidad total de zinc en un individuo adulto es de 2 a 3 g. Una gran proporción está en el tejido óseo y en los músculos. La absorción fundamentalmente se realiza en el yeyuno por medio de transportadores específicos. En el plasma, se transporta unido a la albúmina.

Fuentes dietéticas

La carne, el pescado, la leche y los lácteos son los alimentos más ricos en zinc. También, los cereales integrales y las legumbres son ricos en zinc, pero la presencia de fitatos y fibra interfieren en su absorción.

Déficit

La deficiencia de zinc se debe a:
- Aportes insuficientes (dietas vegetarianas estrictas, alimentación parenteral...).
- Malabsorción intestinal.
- Aumentos de las necesidades (neoplasias, epidermólisis bullosa…).

El déficit de zinc se manifiesta por: anorexia, retraso del crecimiento, hipogeusia, acrodermatitis, hipogonadismo y alopecia.

Tratamiento del déficit

La dosis habitual es de 5 mg/kg/día durante el tiempo necesario para normalizar los niveles plasmáticos.

Exceso

El exceso de zinc puede producir signos digestivos (vómitos, epigastralgia), neutropenia, anemia y aumento del LDL-colesterol.

Cobre

El cobre interviene en la función de numerosas enzimas indispensables en procesos metabólicos vitales.

El ser humano contiene unos 50-80 mg de cobre, sobre todo, en hígado, cerebro, corazón y riñones. A pesar de que el músculo contiene menor cantidad, dado que la masa muscular es más amplia, llega a albergar el 40% del cobre corporal.

Metabolismo

Se absorbe en intestino delgado, donde hay antagonismo competitivo con metales divalentes. Se transporta unido a ceruloplasmina y se elimina por la bilis y orina.

Funciones

El cobre es un componente de muchas enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial (citocromo-oxidasas). Asimismo, interviene en la transferencia del hierro desde los depósitos de ferritina a la molécula de transferrina.

Fuentes dietéticas

Alimentos ricos en cobre son: el hígado, riñón, chocolate, nueces, leguminosas, cereales y frutos secos. La biodisponibilidad del cobre de la dieta es más alta que la del hierro y el zinc, salvo si se acompaña de excesiva fibra.

Deficiencia

Los síntomas de deficiencia de cobre son: anemia, neutropenia y osteopenia.

La enfermedad de Menkes es un error innato del metabolismo del cobre, por alteración del transporte a través de la membrana del enterocito. Hay una disminución plasmática del cobre y de ceruloplasmina. Cursa con retraso psicomotor, encefalopatía, anomalías óseas y un característico *"pili torti"*.

La enfermedad de Wilson es otro error innato del metabolismo, por acúmulo de cobre en los hepatocitos y disminución de la síntesis de ceruloplasmina. El cobre acaba acumulándose no solo en el hígado, sino también en cerebro y córnea. La sintomatología es hepática (cirrosis) y neurológica (trastornos motores y deterioro mental), fundamentalmente. Es típico el anillo corneal de Kayser-Fleischer.

Cromo

Funciones

El cromo actúa como cofactor de unión de la insulina a sus receptores y participa en la regulación de la expresión genética.

Metabolismo

El cromo se absorbe en el yeyuno. Aumentan su absorción los aminoácidos, el ácido ascórbico y el oxalato. Se transporta por el plasma unido a la transferrina o a la albúmina.

Fuentes dietéticas

Está presente en aceptables cantidades en: carnes, frutas, verduras y cereales.

Deficiencia

Se presenta déficit en casos de malnutrición, malabsorción intestinal y pacientes con nutrición parenteral.

La deficiencia produce resistencia a la insulina, elevación de colesterol y triglicéridos, trastornos del crecimiento y neuropatía periférica.

Selenio

El selenio, junto con la vitamina E, es un cofactor de la glutatión-peroxidasa, por lo que ejerce una importante acción en la eliminación de peróxidos y radicales libres, sustancias tóxicas para las membranas celulares.

Metabolismo

El selenio se absorbe en el enterocito y se distribuye ampliamente por el organismo.

Fuentes dietéticas

El selenio es un micronutriente ampliamente distribuido en la naturaleza. Alimentos ricos en selenio son: las nueces, los mariscos, el hígado y la carne, fundamentalmente.

Deficiencia

La deficiencia de selenio es rara en humanos. No obstante, puede presentarse en zonas donde el contenido en selenio del suelo es muy bajo. Así, la enfermedad de Keshan, llamada así por describirse en dicha provincia china, se caracteriza por una afección cardíaca en niños. La enfermedad de Kashin-Beck afecta a adolescentes y produce osteoartritis generalizada.

En nuestro medio, se han referido déficits de selenio en pacientes con síndromes de malabsorción (fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal), en pacientes con errores innatos del metabolismo (fenilcetonuria, fundamentalmente) y en pacientes con nutrición parenteral prolongada.

Yodo

El yodo se almacena en el tiroides fundamentalmente, donde se utiliza en la síntesis de triyodotiroxina y tiroxina.

Metabolismo

El yodo se absorbe en el intestino delgado, una vez convertido en yoduro. En el plasma se une a las proteínas transportadoras: globulina ligada a tiroxina, prealbúmina y albúmina. Se transporta a las glándulas tiroideas, salivares y mamarias, entre otras.

Fuentes dietéticas

Los alimentos más ricos en yodo son los de origen marino (mariscos, langostas, sardinas…), con un contenido medio de 660 ng de yodo/g. Le siguen las verduras y carnes (con 300 ng/g), y los productos lácteos y cereales con 100 ng/g. La lactancia materna es una excelente fuente de yodo.

Deficiencia

En los países en vías de desarrollo, hay cretinismo endémico por déficit de yodo. Cursa con: cuadro neurológico grave, retraso de crecimiento y deficiencia mental.

Prevención

Durante la gestación, hay necesidades aumentadas de yodo. Sin embargo, actualmente, no hay consenso acerca de la necesidad de suplemento farmacológico de yoduro potásico durante el embarazo[19]. La prevención de déficit de yodo en la población, se realiza mediante la yodización de la sal.

Flúor

El flúor tiene una acción preventiva sobre la caries dental, al aumentar la resistencia del diente al formar fluoroapatita, al inhibir el metabolismo de bacterias patógenas *(S. mutans)* y remineralizar el esmalte descalcificado. Además, interviene en el estado de mineralización ósea.

Metabolismo

El flúor se absorbe en el intestino delgado y en el estómago. Su absorción disminuye si se toma con lácteos, por combinarse con el calcio. Se distribuye en el tejido óseo, dentario y en el hígado, fundamentalmente.

Fuentes dietéticas

Solo el pescado y el té son fuentes apreciables de flúor.

Recomendaciones preventivas

Hay distintos medios de empleo del flúor:

- Pastas dentífricas fluoradas.
- Colutorios.
- Geles y barnices.
- Flúor sistémico en comprimidos.
- Flúor sistémico por medio de la fluoración del agua potable.

En función de la edad y el riesgo de caries dental, hay una serie de recomendaciones establecidas por grupos de actividades preventivas[20].

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

1.*** Lauer B, Spector N. Vitamins. Pediatr Rev. 2012; 33: 339-51.

2.*** Alentado N, Cabo T, Vitoria I, Dalmau J. Polivitamínicos y minerales en la infancia ¿Son necesarios? Acta Pediatr Esp. 2010; 68: 25-33.

3.*** Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. National Academies. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride (1997); Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline (1998); Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids (2000); Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc (2001); Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (2002/2005); and Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D (2011). Disponible en www.nap.edu (acceso 28-4-15).

4.** Kitcharoensakkul M, Schulz CG, Kassel R, et al. Scurvy revealed by difficulty walking: three cases in young children. J Clin Rheumatol. 2014; 20: 224-8.

5.* Pailhous S, Lamoureux S, Caietta E, et al. Scurvy, an old disease still in the news: two case reports. Arch Pediatr. 2015; 22: 63-5.

6.** Weinstein M, Babyn P, Zlotkin S. An orange a day keeps the doctor away: scurvy in the year 2000. Pediatrics. 2001; 108: E55.

7.* Barennes H, Sengkhamyong K, René JP, Phimmasane M. Beriberi (thiamine deficiency) and high infant mortality in northern laos. PLoS Negl Trop Dis. 2015; 9(3): e0003581.

8.* Sethuraman U. Vitamins. Pediatr Rev. 2006; 27: 44-55.

9.* Krawinkel MB, Strohm D, Weissenborn A, et al. Revised D-A-CH intake recommendations for folate: how much is needed? Eur J Clin Nutr. 2014; 68: 719-23.

10.*** Honzik T, Adamovicova M, Smolka V, Magner M, Hruba E, Zeman J. Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B12 deficiency –what have we learned? Eur J Paediatr Neurol. 2010; 14: 488-95.

11.* Martínez M, Vacas del Arcob B, Rojo P, Iturralde J, Lekuona A. Manchas de Bitot por déficit de vitamina A. An Pediatr. 2010; 72: 92-3.

12.** Sánchez JM, Yeste D, Marín A, Fernández M, Audí L, Carrascosa A. Niveles plasmáticos de vitamina D en población autóctona y en poblaciones inmigrantes de diferentes etnias menores de 6 años de edad. An Pediatr. 2015; 82: 316-24.

13.* Lee JY, So TY, Thackray J. A review on vitamin D deficiency treatment in pediatric patients. J Pediatr Pharmacol Ther. 2013; 18: 277-91.

14.*** Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013; 56: 692-701.

15.** Casey CF1, Slawson DC, Neal LR. Vitamin D supplementation in infants, children, and adolescents. Am Fam Physician. 2010 15; 81: 745-8.

16.** Monteagudo E, Ferrer B. Deficiencia de hierro en la infancia (I). Concepto, prevalencia y fisiología del metabolismo férrico. Acta Pediatr Esp. 2010; 68: 245-51.

17.*** Monteagudo E, Ferrer B. Deficiencia de hierro en la infancia (II). Etiología, diagnóstico, prevención y tratamiento. Acta Pediatr Esp. 2010; 68: 305-11.

18.*** Sánchez Ruiz-Cabello FJ. Prevención y detección de la ferropenia. En Recomendaciones PrevInfad/PAPPS (en línea). Actualizado febrero de 2003. (consultado el 28-04-2015). Disponible en: https://www.aepap.org/previnfad/ferropenia.htm.

19.*** Pallás Alonso CR. Suplementos de yodo en la gestación y la lactancia. En: Recomendaciones PrevInfad/PAPPS (en línea). Actualizado. mayo 2014. (consultado el 28-04-2015). Disponible en: http://www.aepap.org/previnfad/yodoemb.htm.

20.*** Vitoria Miñana I. Promoción de la salud bucodental. En: Recomendaciones PrevInfad/PAPPS (en línea). Actualizado: marzo de 2011. (consultado el 24-04-2015). Disponible en: http://www.aepap.org/previnfad/Dental.htm.

Bibliografía recomendada

- Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap). Programa de Salud Infantil (PSI). Madrid: Exlibris Ediciones SL; 2009.

Texto imprescindible de consulta diaria para el pediatra de Atención Primaria, editado por la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Recoge actividades preventivas por grupos de edad y de riesgo.

- Benítez MR, Amorós C. Vitaminas y oligoelementos. Ped Integr. 2011; 5: 427-446.

Excelente puesta al día sobre las vitaminas y oligoelementos, con especial referencia al papel del pediatra de Atención Primaria.

- Lauer B, Spector N. Vitamins. Pediatr Rev. 2012; 33: 339-51.

Revisión de las necesidades, funciones y consecuencias del déficit de vitaminas.

- Mataix J. Nutrición para educadores. Ed. Díaz de Santos. Madrid. 2005.

Excelente obra didáctica. Enfoque de las vitaminas y oligoelementos de forma pormenorizada.

- Soriano del Castillo JM. Nutrición básica humana. Ed. Universitat de València. Valencia. 2006.

Libro completo y sencillo sobre la nutrición humana. Contiene capítulos sobre vitaminas y oligoelementos de obligada lectura.

Caso clínico

Varón de 16 meses, de origen paquistaní, remitido por su pediatra por desmedro y regresión motora. Desde el año de vida no aumenta de peso. Además, a pesar de que empezó a caminar al año, desde los 13 meses no camina, le cuesta gatear y no se da la vuelta.

El paciente vive en España desde los 12 meses y no había consultado en su Centro de Salud en todo este tiempo.

Nacido a término, con un peso de 3,6 kg, tomó lactancia materna hasta los 8 meses. A los 4 meses, se introdujeron alimentos vegetales (verduras y frutas). A los 8 meses, sus padres decidieron darle una bebida de soja en lugar de fórmula porque parecía que la leche de vaca le provocaba vómitos. El niño no ha tomado alimentos de origen animal ni suplementos vitamínicos.

Los alimentos de su dieta incluyen patatas, zanahorias, cereales, plátanos, fresas, sémola de arroz, batatas, tofu y otras frutas y verduras. La bebida de soja no está fortificada con calcio ni vitamina D, y el consumo diario es de unos 800 ml diarios.

Los padres trabajan en una frutería durante todo el día y el niño está con ellos, teniendo una limitada exposición al sol.

La ingesta calórica diaria estimada es de 1.320 kcal/día. La dieta también es adecuada en grasas y en carbohidratos (106% y 112% de las RDA, respectivamente) y es elevada en proteínas (185% de RDA). No toma prácticamente vitamina D y el calcio procedente de los cereales supone unos 300 mg diarios.

El peso es de 7,8 kg (z:2,55 DE), la longitud de 72 cm (z:3,07 DE) y el perímetro cefálico de 46 cm (z:1,83 DE).

A la exploración, tiene un regular estado general, con aspecto delgado. A nivel nutricional, tiene una turgencia cutánea disminuida, una masa muscular débil y escaso panículo adiposo, tanto en tórax como en abdomen. Destaca una frente amplia, con una fontanela de 2 x 3 cm de bordes blandos. A nivel costal, tiene sobreelevaciones a nivel de los cartílagos (rosario costal). En las piernas, se observa *genu varo* y en las manos un ensanchamiento de las muñecas. Tiene dos incisivos inferiores. A nivel neurológico, presenta debilidad y moderada hipotonía. Los reflejos osteotendinosos son normales. No tiene clonus ni fasciculaciones.

Los valores analíticos se indican en la tabla. A nivel radiológico, había una marcada osteopenia junto con ensanchamiento metafisario, a nivel del fémur, húmero y radio, que presentan una forma de copa. En la radiografía de tórax, se observan ensanchamientos a nivel de las uniones condrocostales y ensanchamiento de las fisis en huesos largos.

Junto a los datos indicativos de raquitismo carencial, se constata una anemia ferropénica y déficit de zinc. El estudio de grasas en heces es normal, con lo que no se confirma una malabsorción intestinal. No se solicitan pruebas de neuroimagen ante la regresión motora gruesa, debido a que el resto de hitos del desarrollo psicomotor están preservados.

Tras la instauración de una dieta equilibrada, junto con suplementos de vitamina D, calcio y hierro, el niño mejora progresivamente, tanto en cuanto al peso y talla, como en el desarrollo motor. Al mes, las lesiones radiológicas han mejorado.

Valores analíticos del caso clínico

Parámetro		*Valores normales*
Hematíes (mill/mm^3)	3,4	3,7-5,2
Hemoglobina (g/dL)	8,8	10,5-14,0
Hematocrito (%)	26,7	33,0-42,0
VCM (fL)	65	70-95
CHCM (g/dL)	26	30-36
Hierro sérico (µg/dL)	32	59-158
Índice de saturación de transferrina	21	25-37
Capacidad de fijación de transferrina (µg/dL)	480	240-440
Ferritina (ng/mL)	5	20-300
Zinc (µg/dL)	32	60-130
Calcio total (mg/dL)	8,6	8,5-10,5
Fósforo (mg/dL)	3,1	3,5-5,5
Fosfatasa alcalina	2.100 U/L	<396
25-OH-vitamina D_3 (ng/mL)	4,8	>20
Hormona paratiroidea (pmol/L)	19,6	0,5-5,5

Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Vitaminas y oligoelementos

17. En relación con la vitamina C, NO es cierto que:
a. Su déficit produce escorbuto.
b. Es un potente agente oxidante.
c. Las siguientes frutas son ricas en vitamina C: kiwi, fresa y naranja.
d. Su deficiencia es posible en países industrializados, en niños con problemas neurológicos, como autismo, y dietas monótonas.
e. Un exceso de ingesta puede producir diarrea y aumento de la producción de ácido oxálico.

18. En relación con la tiamina, NO es cierto que:
a. Los frutos secos son ricos en tiamina.
b. Su deficiencia es el beriberi.
c. La flora intestinal sintetiza tiamina, pero en cantidades insuficientes. La forma activa es el pirofosfato de tiamina.
d. Es una coenzima necesaria para la descarboxilación oxidativa de los alfa-cetoácidos.
e. El pescado crudo es una excelente fuente biodisponible de tiamina.

19. En relación con el ácido fólico, NO es cierto que:
a. La fortificación de cereales constituye un método práctico de aumentar los niveles de aporte de ácido fólico en la población.
b. Las verduras de hoja verde apenas contienen folatos.
c. Los folatos actúan como coenzimas en diversas reacciones implicadas en la maduración de los hematíes y en la síntesis de los ácidos nucleicos.
d. Los pacientes que toman fenitoína, barbitúricos o metotrexato tienen riesgo de déficit de folatos.
e. Se recomienda la administración, al menos, tres meses antes de la gestación, de 0,4 mg/día de ácido fólico.

20. Todos los siguientes son factores favorecedores de ferropenia, EXCEPTO:
a. Prematuridad.
b. Placenta previa.
c. Infecciones recurrentes.
d. Lactancia materna exclusiva hasta el sexto mes.
e. Exceso de alimentos ricos en fibra y tanatos.

21. En relación con la vitamina A, NO es cierto que:
a. La actividad vitamínica A se expresa como µg de equivalente de actividad de retinol.
b. El hígado, los pescados y los lácteos son ricos en vitamina A.
c. Un nivel bajo de vitamina A en suero es siempre diagnóstico de deficiencia de vitamina A.
d. Un signo de deficiencia es la disminución de la visión nocturna.
e. Síntomas y signos de intoxicación aguda son: abombamiento de la fontanela, somnolencia, vómitos e irritabilidad.

Caso clínico

22. Todos los siguientes datos clínicos y radiológicos del caso clínico son muy característicos de raquitismo EXCEPTO:
a. Turgencia cutánea disminuida, masa muscular débil y escaso panículo adiposo, tanto en tórax como en abdomen.
b. Frente amplia, con fontanela anterior de bordes blandos.
c. Sobreelevaciones a nivel de los cartílagos (rosario costal).
d. Nivel de 25-OH-vitamina D3 <10 ng/ml.
e. Radiológicamente, ensanchamiento metafisario en fémur y radio.

23. Son factores favorecedores de raquitismo, en el caso clínico comentado, todos los siguientes EXCEPTO:
a. Lactancia materna hasta los 8 meses, sin suplementos de vitamina D.
b. Solo frutas y verduras en la alimentación complementaria.
c. Bebida de soja no fortificada desde los 8 meses.
d. Limitada exposición al sol.
e. Ser recién nacido a término, con un peso mayor de 3 kg.

24. En el tratamiento del caso clínico presentado, tendría sentido administrar todo lo siguiente EXCEPTO:
a. Suplementos de vitamina D_3, 5.000 UI/día hasta la recuperación radiológica.
b. Hierro en forma de sal ferrosa a la dosis de 3-5 mg/kg/día de hierro elemental durante 3 meses.
c. Zinc 5 mg/kg/día durante 1-2 meses.
d. Cereales fortificados en hierro.
e. Cianocobalamina intramuscular cada 15 días durante 2 meses.

Microbiota, Probióticos, Prebióticos y Simbióticos

A. Hernández Hdez. *, C. Coronel Rodríguez**, M. Monge Zamorano***, C. Quintana Herrera****

Pediatra del Centro de Salud de Tacoronte y Adjunto de guardias del Hospital Universitario de Canarias, Tenerife. **Centro de Salud Amante Laffón (Sevilla) y Vocal Nacional de la SEPEAP. *** Pediatra del Centro de Salud de Tacoronte y Colaboradora del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife. * Pediatra del Centro de Salud de Tacoronte, Tenerife**

Resumen

La microbiota constituye un complejo ecosistema que establece una relación mutualista con el hospedador. Está compuesta por más de 1.000 especies bacterianas diferentes, con un número de células aproximado de 10^{14} UFC (100 billones), sobrepasando a las células del cuerpo humano en una proporción de 10 a 1, o sea, el 90% de nuestras células en número, no en masa, son microbios. Cubren una superficie intestinal aproximada de 300 m^2, pueden llegar a pesar entre 600-1.500 g, similar al peso de nuestro corazón o cerebro, formando un microbioma con más de 600.000 genes, esto es, 20 veces superior a los genes del hospedador humano, que están en torno a los 25.000-30.000.

Sabemos que la información genética de las comunidades microbianas comensales y del hospedador humano interactúan constituyendo lo que se denomina el metagenoma, que proporciona información sobre el potencial genético de múltiples organismos individuales interactuando como una población, de tal forma que podemos considerar al metagenoma como una extensión del genoma humano.

Por tanto, los seres humanos son un superorganismo cuyo metabolismo está constituido por una amalgama de atributos humanos y microbianos.

La microbiota desempeña importantes funciones metabólicas, de barrera defensiva e inmunorreguladora, imprescindibles para el correcto mantenimiento del estado de salud del hospedador; de tal forma que, ha sido considerada como "el órgano olvidado"[1]. Modificaciones del tipo o localización de la misma, se han relacionado con diferentes patologías.

En los últimos años, se ha acrecentado el interés por actuar en corregir, de algún modo, las posibles "disfunciones o alteraciones de este órgano", mediante la utilización de agentes bioterapéuticos (prebióticos, probióticos y simbióticos), que han sido catalogados como productos nutracéuticos; es decir, de origen natural, beneficiosos para la salud, con propiedades biológicas activas y capacidad preventiva y/o terapéutica definida. Dichos productos nutracéuticos, también se utilizan como complemento en los llamados alimentos funcionales.

Abstract

The microbiota is a complex ecosystem which establishes a mutualistic relationship with the host. It is composed of over 1000 different bacterial species, with an approximate number of cells 10^{14} UFC (100 billion), surpassing the human body cells at a ratio of 10-1, i.e, 90% of our cells in number, no in mass, are microbes. They cover an intestinal surface of 300 m^2, can weigh between 600-1500 gm similar to the weight of our heart or brain, forming the microbiome with over 600.000 genes, that is, 20 times higher than the genes of the human host, which are around the 25,000-30,000.

We know that the genetic information of commensal microbial communities and human host interact in what is called the metagenome, i.e. it provides information about the genetic potential of multiple individual organisms interacting as a population, so we can consider the metagenome as an extension of the human genome. Thus, human are a superorganisn whose body metabolism is formed by a mixture of human and microbial attributes.

The microbiota has important metabolic functions, as a defensive barrier and immunoregulatory, essential to the proper maintenance of the state of health of the host, so much so that it has been considered as "the forgotten organ"[1]. It is modifications in type or location has been associated with different pathologies The increasing interest, over the recent years, to actively correct in some way the possible "malfunction or alteration of this organ", through the use of biotherapeutic agents (Prebiotics, probiotics and symbiotic) which have been classified as nutraceutical products, i.e. which are natural origin, beneficial for health, by its therapeutic and/or preventive capacity and for its defined active biological properties. Said nutraceuticals products are also used as complements in so-called functional foods.

Palabras clave: Microbiota; Metagenoma; Prebióticos; Probióticos y simbióticos.

Key words: *Microbiota; Metagenome; Prebiotics; Probiotics and symbiotics.*

Flora gastrointestinal

Adquisición, colonización y adaptación de la flora intestinal

Se adquiere desde el momento del nacimiento, en el canal del parto, pero principalmente por la lactancia materna; es estable desde los 2-3 años y susceptible de modificarse mediante cambios dietéticos mantenidos en el tiempo.

Desde el origen del hombre, hace más de 200.000 años, este ha convivido permanentemente en íntima asociación con las comunidades microbianas. Este ecosistema incluye a numerosos microrganismos necesarios para el mantenimiento de la homeostasis intestinal. La mayoría promueve efectos beneficiosos para la salud, pero también contiene otros considerados como potencialmente patógenos por su capacidad de invadir al hospedador.

El recién nacido presenta el intestino estéril y comienza a colonizarse en el parto. Clásicamente, se ha considerado que la principal fuente natural de bacterias era la microflora intestinal y vaginal de la madre durante el tránsito por el canal del parto. Según dicha hipótesis, la composición inicial de la microbiota intestinal estaría determinada fundamentalmente por el tipo de nacimiento (vaginal o mediante cesárea), por la alimentación del recién nacido e incluso por el contacto íntimo que se establece entre la madre y el niño. Estudios recientes demuestran que la microflora vaginal de la madre no se relaciona estrechamente con la microflora fecal del recién nacido y la leche materna se ha mostrado como el principal factor en la iniciación, desarrollo y composición de la microflora del niño, ya que es una fuente continua de bacterias comensales y mutualistas para el intestino del lactante, llegando a contener más de 10^4 UFC/ml, entre los que se encuentran: estreptococos, enterococos, estafilococos y bacterias lácticas (*lactobacillus*: *L. acidophilus, L. casei, L. fermentum, L. gasseri, L. johnsonii, L. paracasei, L. plantarum, L. reuteri, L. rhamnosus, L. salivarius*, etc.). La aplicación de técnicas moleculares a la investigación, como las basadas en el estudio del gen 16S rRNA y su ampliación mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR), han permitido demostrar que, únicamente, una cuarta parte de los neonatos adquieren *lactobacillus* maternos vaginales en el momento del nacimiento, y que incluso en tales casos, esos *lactobacillus* no llegan a colonizar de forma permanente el intestino del lactante, ya que son reemplazados rápidamente por otros *lactobacillus* asociados a la leche materna[2].

Por otra parte, se ha demostrado la presencia de bacterias en muestras de líquido amniótico y en sangre del cordón umbilical, procedentes del intestino materno en neonatos sanos, nacidos tanto por parto vaginal como por cesárea. Estos hallazgos sugieren que existe un flujo de ciertas bacterias desde el intestino de la mujer sana al intestino del feto vía transplacentaria y entero-mamaria, en los que las células dendríticas tienen un papel importante[3].

Después del nacimiento, diversos géneros de bacterias aerobias o anaerobias facultativas, como enterobacterias, *E. coli,* estreptococos y estafilococos, consumen el oxígeno del ambiente intestinal y progresivamente se establecen las bacterias anaerobias, como: *bacteroides, clostridium, ruminococcus, bifidobacterium,* a partir de los 10 días, son detectables los lactobacillus. En pocos días, el número de bacterias alcanzan de 10^8 a 10^{10} UFC/g de heces. En determinadas circunstancias, como en los partos por cesárea, la colonización tiene lugar a partir del medio ambiente, quirófano, material médico, contacto con la madre, etc., retrasándose la adquisición de la flora intestinal permanente.

El conocimiento de la composición de la flora intestinal del recién nacido pretérmino es muy escaso. Su principal característica es el bajo número de especies bacterianas, fundamentalmente son enterobacterias, y el establecimiento de flora anaerobia es más tardío. A diferencia de lo que ocurre en el recién nacido a término, en el pretérmino, la forma de parto influye poco en el tipo de colonización.

El tipo de alimentación determina, en gran parte, el establecimiento de la flora microbiana. En los niños amamantados, predominan las bifidobacterias (*longum, breve e infanctis*), suponen el 90%, y en menor concentración *lactobacillus (acidophilus, gasseri, johnsonii*), con pocos *bacteroides, coliformes* y *clostridios*; mientras que, en los lactantes alimentados con leche adaptada, predominan los *bacteroides, enterococos, coliformes* y *clostridios,* y en menor proporción bifidobacterias, con una flora más diversa y similar a la de los adultos.

La lactancia materna constituye un factor clave en el desarrollo de la microbiota intestinal del recién nacido, ya que la leche materna proporciona un aporte continuo de bacterias durante la lactancia. Es posible que se trate de la principal fuente de bacterias para el recién nacido, dado que el lactante ingiere unos 800 ml de leche/día, por lo que recibe entre 10^5-10^7 bacterias/diarias. Por otra parte, aporta moléculas de anticuerpos específicas y moléculas de la inmunidad inmediata, que de alguna forma neutralizan parte de estas bacterias. Además, el elevado contenido de oligosacáridos, más de 200, con predominio de los galactooligosacáridos (GOS), en concentraciones de 15-23 g/l en el calostro o de 12-14 g/l en la leche materna, favorece la selección y el crecimiento de una flora bifógena en el colón del niño. El rol de estas bacterias es fundamental en la inducción de la inmunidad adaptativa. Con el inicio del destete y la introducción de la alimentación complementaria, la ingesta de leche materna se va reduciendo hasta su completa sustitución. Ello produce cambios en la composición de la microbiota intestinal del niño, desapareciendo las diferencias entre la de los niños amamantados y los alimentados con fórmula, al incorporarse a la alimentación del adulto entre los 10-18 meses, donde predominan más bifidobacterias spp que *bacteroides* spp, altos niveles de enterobacterias y enterococos y bajos de *lactobacillus* spp. Se considera que las bacterias dominantes en la flora de los niños de 2 años son similares a la del adulto[4]. Esta es más o menos estable para cada individuo, dado que el sistema inmune reconoce y tolera a las especies bacterianas adquiridas en la primera etapa de la infancia.

La flora bacteriana, aunque es relativamente estable, puede variar de un individuo a otro, o incluso en el mismo individuo por diferentes circunstancias: tipo de dieta, estrés, infecciones, ingestión de antibióticos, que pueden producir cambios transitorios. El propio envejecimiento origina una inmunosenescencia, con agotamiento de células T y cambios en la flora intestinal, consistente en un incremento de anaerobios facultativos, a la vez que disminuyen las bacterias beneficiosas como *lactobacillus* y bifidobacterias.

Poblaciones de diferentes países presentan diferente composición de la microflora intestinal en función de la dieta ingerida. La microbiota de las poblaciones occidentales, que ingieren más cantidad de grasa y proteínas de origen animal y un bajo contenido de fibra, parece contener mayores niveles de *bacteroides y clostridium (*filo *firmicutes),* y menor de bacterias lácticas que la microbiota de las poblaciones orientales. La alimentación propia de las poblaciones rurales africanas (niños de Boupan en Burkina Faso) u otras de Malwii o amerindios, con dietas ricas en polisacáridos y proteínas vegetales no digeribles, favorece que predomine el género de bacterias *prevotella* (filo *bacteroidetes*), con una alta representación de genes que codifican la α-amilasa. Esto hace pensar que determinadas dietas, seguidas a largo plazo, permitan también modular los enterotipos intestinales que pudiesen mejorar la salud[5].

Composición de la flora intestinal

Los estudios mediante técnicas moleculares de secuenciación genética han hecho posible desentrañar la composición de la microbiota y su microbioma, identificando tres enterotipos predominantes: *Bacteroides, Prevotella y Ruminococcus,* aunque hay otros comensales menos numerosos, pero de importante trascendencia.

La composición de la microbiota intestinal era poco conocida, dado que los métodos tradicionales de cultivos *in vitro* de muestras biológicas de heces son de poca utilidad. Se calcula, que el 80% de las especies no pueden cultivarse, debido a que la gran mayoría son anaerobias estrictas y requieren condiciones físicas y nutricionales concretas. Dichas técnicas no aportaban información sobre la diversidad bacteriana y los recuentos podían dar resultados falsos, si las bacterias tienden a unirse y formar agregados. Otros métodos estudian alguna de las actividades enzimáticas de origen bacteriano, pero estas no son específicas de los microorganismos de un determinado grupo y, además, existe una gran variabilidad metabólica entre especies e incluso entre distintas cepas de una misma especie. Sin embargo, este era, hasta hace poco tiempo, el único método disponible para intentar desentrañar las características de la compleja población microbiológica que constituye el microbioma.

Los datos obtenidos con los análisis de ADN bacteriano (metodología molecular basada en la secuenciación del gen 16S rRNA y rDNA) han ampliado de forma notable el conocimiento, aportando datos sobre la composición de las comunidades de bacterias del intestino humano, contribuyendo también a revelar sus propiedades funcionales.

Existen dos proyectos a escala mundial que están marcando la dirección en esta nueva vía de conocimiento: el *Metagenomics of the Human Intestinal Tract* (MetaHIT) en Europa y el *Human Microbiome Project* (HMP) en Estados Unidos. Estos proyectos nos permiten definir el microbioma, como: la totalidad de bacterias, su información genética y las formas en que interactúan entre ellas mismas y con el hospedador humano. Descubren que solo un pequeño número de especies son compartidas por todas las personas, clasificando a los individuos según tres enterotipos, identificados por la variación en la cantidad de cada uno de los tres géneros predominantes a nivel colónico: enterotipo 1 *Bacteroides;* enterotipo 2 *Prevotella;* enterotipo 3 *Ruminococcus*[6] (Tabla I).

Las bacterias constituyen la mayor parte de la flora en el colon y hasta el 60% de la masa seca de las heces. La

Tabla I. Clasificación de las bacterias intestinales

Filo	***Firmicutes***	***Bacteroidetes*** **(dominio bacteria)**	***Bacteroidetes***	**Actinobacteria**
Clase	*Clostridios*	*Bacteroidia*	*Bacteroidetes*	Actinobacteria
Orden	*Clostridiales*	*Bacteroidales*	*Bacteroidales*	Bifidobacteriales
Familia	*Ruminococcaceae*	*Bacteroidaceae*	*Prevotellaceae*	*Bifidobacteriaceae*
Género	*Ruminococcus*	*Bacteroides*	*Prevotella*	*Bifidobacterium*
Anaerobio/ Aerobio	Anaerobios	Anaerobios (Aerotolerantes)	Anaerobios	Anaerobios
Gram	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
Otras características	A esta especie pertenecen los *Lactobacillus: casei, paracasei, rhamnosus* (son aerotolerantes)	Alguno de ellos son: *B. faecis, B. fragilis* (patógeno implicado en la resistencia a antibióticos), *B. intestinalis,* etc.	Predominantes en microbiota de dietas ricas en vegetales y escasa en proteínas y grasa	Algunos de ellos son: *B. bifidum, B. breve, B. infantis, B. lactis, B. longum, B. minimum, B. suis, B. thermacidophilum, B. thermophilum*

microflora está formada por más de un millar de especies, pero es probable que el 99% de las bacterias provengan de unas 30 o 40 especies, los hongos, protozoos y arqueas, también forman parte de la flora intestinal, pero es poco conocida su actividad. En su inmensa mayoría, son anaerobias, aunque en el ciego coexisten con otras bacterias aerobias. Solo una pequeña proporción de los filos de bacterias detectados en la biosfera, 9 de los 70 conocidos, han evolucionado en asociación con el intestino humano y uno de arqueas de entre los 13 descubiertos. Los cuatro filos dominantes en el intestino humano por orden numérico son: *Firmicutes, Bacteroidetes,* Actinobacteria y Proteobacteria. La mayoría de las bacterias pertenecen a los géneros *Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium, Eubacterium, Ruminococcus, Peptococcus, Peptostreptococcus* y *Bifidobacterium*. Otros géneros, tales como *Escherichia* y *Lactobacillus,* están presentes en menor medida. La especie de los géneros *Bacteroides* constituye aproximadamente el 30% de todas las bacterias del intestino, lo que sugiere que este género es especialmente importante en el funcionamiento del huésped. Los géneros actualmente conocidos de hongos de la flora intestinal incluyen: Cándidas, *Saccharomyces, Aspergillus* y *Penicillium*. Las arqueas constituyen otra gran clase de la flora intestinal, que es importante en el metabolismo fermentativo y producen metano.

Cabe destacar que hay microorganismos que, pese a pertenecer a los filos menos abundantes en el tracto gastrointestinal humano, pueden tener una gran influencia en el mantenimiento de la salud y en el desarrollo de la enfermedad. Por ejemplo: las proteobacterias, entre las que se encuentran patógenos implicados como agentes etiológicos en el desarrollo de la colitis ulcerosa; la *E. coli* como etiología de muchas sepsis; *Bacteroides,* como causa de abscesos; los enterococos, que pueden originar endocarditis bacteriana; y los *clostridium histolyticum,* causantes de la gangrena gaseosa. Otro ejemplo, en este caso de microorganismos considerados probióticos, son las bifidobacterias, un género de bacterias Gram positivas anaerobias estrictas, pertenecientes a los *Actinomycetes,* que constituyen tan solo del 3 al 5% de la microbiota presente en el colon. Los lactobacilos, un género de microorganismos anaerobios facultativos pertenecientes al filo *Firmicutes,* con una amplia presencia en productos alimentarios fermentados, considerados probióticos, que presentan unos niveles bajos en el colon o en heces, pero que, sin embargo, son predominantes en el estómago y especialmente en el intestino delgado, pudiendo constituir hasta el 50% de la microbiota del íleon adulto[7].

Distribución espacial de la flora intestinal

Podemos considerar que, a partir del esófago, prácticamente aséptico, la microflora presenta un gradiente creciente en cantidad y variedad, siendo escasa en el estómago, para irse incrementando a partir del intestino delgado y máxima en el colon, donde desempeñan sus principales funciones.

La distribución de la microflora no es homogénea a lo largo del tubo digestivo, sino que la colonización y persistencia de determinadas poblaciones bacterianas en diferentes tramos del intestino, va a depender de un equilibrio entre los mecanismos defensivos de este (la saliva con la lisozima, ácido gástrico, secreción de inmunoglobulinas (IgA), sales biliares, secreciones proteolíticas pancreáticas, el propio moco intestinal que actúa a modo de barrera mucosa, la tolerancia inmunológica del huésped, etc.) y la capacidad de estas bacterias de sobrevivir a dichas condiciones extremas, de tal forma que el control del crecimiento bacteriano nunca es absoluto, estableciéndose diferentes nichos a lo largo del mismo. El número y el tipo de bacterias son variables a lo largo del intestino, no existiendo prácticamente en el esófago y son máximas en el colon.

En la boca, encontramos multitud de bacterias, protozoos y levaduras, con discutible papel mutualista de muchos de ellos. Algunos causan caries y otros problemas dentales, debido a que producen ácido que ataca el esmalte dental.

El esófago no presenta colonización permanente, se trata de una cavidad virtual por la que la comida se abre paso a su través y arrastra a los posibles microorganismos que pudieran establecerse en él.

En el estómago de personas no infectadas por el *H. Pylori,* encontramos una alta diversidad de microflora: estreptococos, actinomicetos (bifidobacterias), *prevotella, gemella,* que también predominan en la orofaringe, por lo general, en tránsito y no colonizadores. En los individuos colonizados por *H. Pylori,* esta bacteria constituye el 90% de la microbiota gástrica y el resto queda muy reducido a algunos *lactobacillus*. El estómago y duodeno albergan un número reducido de microorganismos que se adhieren a la superficie mucosa o están de paso, separados por una capa de moco en concentraciones de 10^3-10^4 UFC/ml. La mucosa gástrica favorece la digestión mediante la secreción de ácido clorhídrico y enzimas digestivas. El ácido clorhídrico estomacal hace que el pH alcance niveles muy bajos, cercanos a uno. Muy pocos microorganismos sobreviven a estas duras condiciones, por lo que constituye una de las defensas más eficaces frente a patógenos potenciales.

El número de bacterias aumenta a medida que nos acercamos al colon, desde 10^4 UFC/ml en el yeyuno a 10^7/ml en el extremo del íleon, donde se encuentran algunos aerobios obligados y un predominio de anaerobios Gram negativos, frente a Gram positivos como los *lactobacillus* (filo *firmicutes,* género *ruminococcus*), pudiendo constituir hasta el 50% de la microbiota del íleon. La elevada motilidad del intestino delgado, con un tiempo de tránsito de 4 a 6 horas, dificulta la adhesión y el crecimiento microbiano. Además, se vierten al mismo, las sales biliares y las enzimas digestivas, y los microorganismos han de competir por los azúcares fácilmente absorbibles con el hospedador. La presencia del gen de la hidrolasa de las sales biliares es considerada un marcador de adaptación microbiano al tracto gastrointestinal, al suponérsele un papel en la tolerancia ácida y a la bilis[8].

En el colon, el tránsito es lento, el tiempo de residencia de más de 50 horas permite una intensa interacción lumen-mucosa. El epitelio tiene una superficie plana con invaginaciones que forman criptas. El pH es más ácido (5,5-5,9) en el ciego y colon proximal y más neutro (6,5-5,9) en las porciones más distales, frente al pH ácido del estómago y porciones iniciales del intestino delgado. Los microorganismos disponen de nutrientes: carbohidratos complejos de la dieta que no han podido digerirse, fibra, restos desprendidos de la mucosidad intestinal, células muertas procedentes de la renovación del epitelio y compuestos obtenidos a partir de las actividades metabólicas de otros miembros de la microbiota, lo que facilita la posibilidad de proliferar degradando dichos sustratos, a pesar de una osmolaridad relativa elevada y un nivel de oxígeno variable en la mucosa, aun siendo el lumen principalmente anóxico. Además de una enorme densidad de bacterias en el colon, 10^{11}-10^{14} UFC/g, hay una gran variedad, más de 1.000 especies, predominando mayoritariamente los anaerobios estrictos (90%), como: *firmicutes,* Fc. *ecolibacterium, eubacterium rectale, rosebacteria* spp y *bacteroides,* y el 10% restante está formado por los *actinobacterius (bifidobacterium)* y las proteobacterias *(eschericias).* En su conjunto, dan lugar a un ecosistema extraordinariamente maduro y resistente a la inducción de cambios desde el exterior, lo que se denomina homeostasis intestinal o "equilibrio de Nash". Sin embargo, las variaciones significativas, como exposición a antibióticos, infecciones entéricas o cambios dietéticos prolongados en el tiempo, pueden conducir a un desequilibrio, que se traduzca en un nuevo estado de equilibrio, con una composición distinta a la original. Esto es lo que se pretende conseguir, en su caso, con la ingesta de prebióticos o probióticos, o con trasplantes fecales[9].

Funciones de la microbiota intestinal

Función metabólica, de barrera intestinal y de modulación inmunológica.

Cada día se descubren nuevas funciones de la microbiota intestinal y su influencia en la fisiología del hospedador. Una de las más conocidas es la metabólica, pero otras funciones no menos importantes son: la de formar parte de la barrera intestinal, evitando la anidación y penetración de patógenos, y la de modular el sistema inmuntario[10]. También, interviene en la angiogénesis intestinal, incluso en la interacción entre el sistema nervioso central y el entérico.

La importancia de la microbiota para el hospedador se ha evidenciado al comprobarse que animales con intestinos estériles, libres de bacterias, pueden sobrevivir, pero necesitan unos mayores requerimientos energéticos, hasta el 30% más de calorías, y mayor variedad de nutrientes. Suelen tener menor peso corporal y de órganos vitales (cerebro, corazón, pulmones, hígado, riñones) que los controles criados en condiciones normales. Además, presentan una pared intestinal atrófica, con alteraciones de la motilidad intestinal, bajo gasto cardiaco, baja temperatura corporal y metabolismo reducido, con cifras elevadas de colesterol en sangre. Ello indica, que la presencia de bacterias es fundamental para el adecuado aprovechamiento nutricional. Por otra parte, estos animales sin microbiota, presentan un sistema inmunitario con bajos niveles de inmunoglobulinas plasmáticas, ganglios atróficos y menor nivel de linfocitos en la mucosa intestinal, con una mayor susceptibilidad a sufrir infecciones; prueba de que, para un adecuado desarrollo del sistema inmunitario es necesario la presencia de microflora actuando sobres estructuras inmunocompetentes[11].

Antes de comentar cada una de estas funciones, metabólica, de barrera, e inmunorreguladora, recordamos las estructuras anatomo-histológicas implicadas y la disposición de la microflora.

Recuerdo anatomo-histológico de la barrera intestinal y la disposición de la microflora intestinal

La microflora intestinal flota, en su mayor parte, en las heces, y una porción de la misma se adhiere al moco que recubre el epitelio intestinal. Este está formado por enterocitos y células califormes en las vellosidades, y por células madre, células de Paneth y células M en la base de las mismas y en las criptas. Este epitelio descansa, por su membrana basal, sobre la lámina propia, infiltrada por células dendríticas y por GALT (tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal).

La microbiota, en su mayoría, está en la luz intestinal y ha de interactuar con la mucosa intestinal, que está formada básicamente por epitelio, con su membrana basal y lámina propia, rodeado a su vez por una capa de *mucus,* donde quedan atrapadas la mayoría de las bacterias intestinales, constituyendo una compleja estructura fisicoquímica que actúa a modo de barrera intestinal (Fig. 1).

El epitelio intestinal está formado por diversos tipos celulares especia-

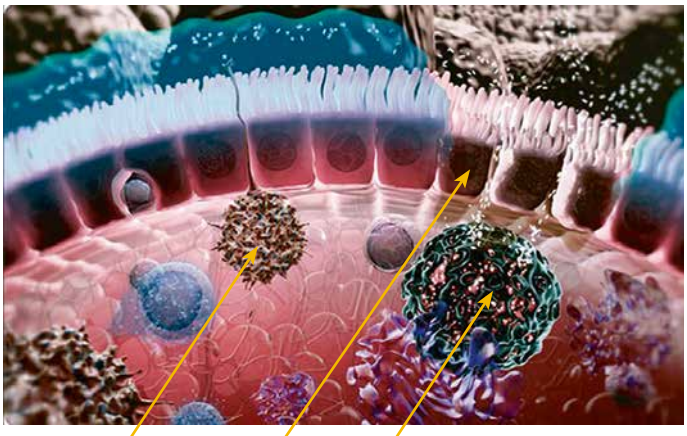


Figura 1. Esquema tridimensional del corte intestinal con las diferentes células

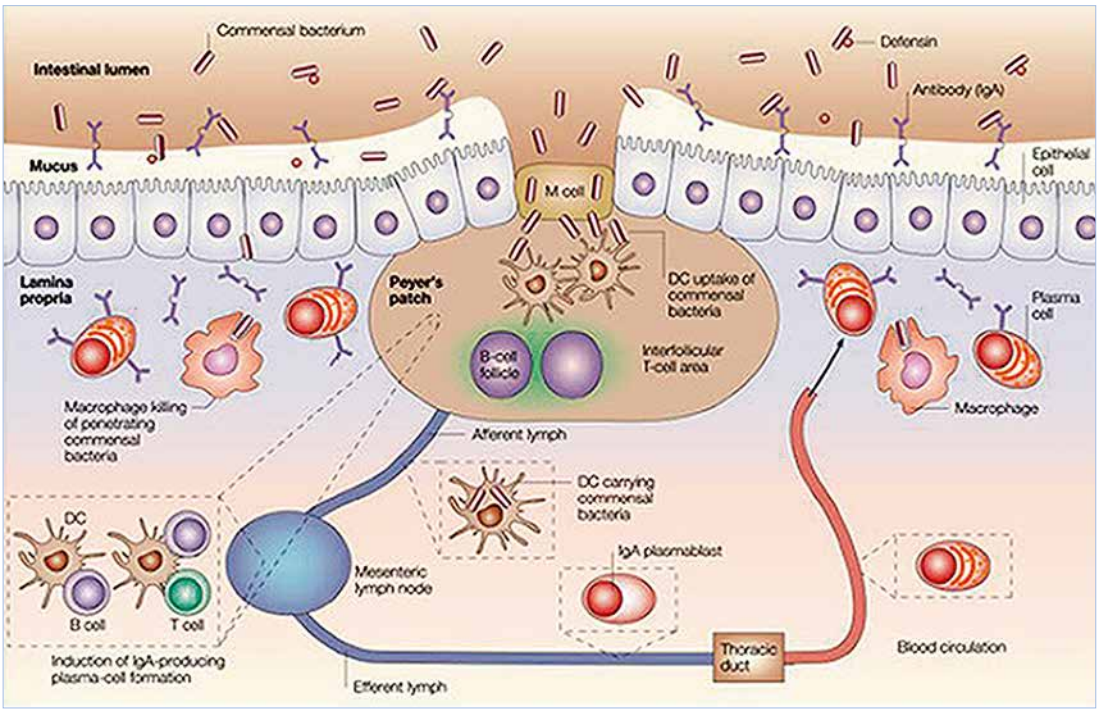


Figura 2. Recuerdo anatómico funcional de la microbiota-*mucus*-epitelio-GALT. *Nature Reviews/ Immunology.*

lizados. El epitelio del intestino delgado forma vellosidades que alternan con criptas, mientras que el epitelio del intestino grueso es plano con invaginaciones o criptas. El epitelio está en renovación constante durante toda la vida a partir de células madre localizadas en las criptas a media altura. Las células absortivas o enterocitos y las caliciformes (secretoras de *mucus*) migran hacia la parte superior de las vellosidades, mientras que las enteroendocrinas (que participan en la regulación de la función intestinal), las células de Paneth (que secretan sustancias antimicrobianas y hormonas) y las células M (células epiteliales modificadas que participan en la presentación de antígenos) están localizadas en la base de las vellosidades y sobre folículos linfoides asociados a las placas de Peyer.

La barrera está constituida por el epitelio de enterocitos, fuertemente cohesionados por los las uniones estrechas *(tight junctions),* uniones adherentes y los desmosomas, así como con mecanismos de contracción del citoesqueleto de actomiosina. El epitelio descansa sobre la membrana basal, que lo separa de la lámina propia. Esta se localiza bajo la membrana basal y está constituida por tejido conectivo laxo que contiene capilares y presenta una gran concentración de células del sistema inmunitario e inmunoglobulinas.

El GALT o tejido linfoide asociado a mucosas del tracto gastrointestinal (*Gut Associated Lymphoid Tissue)* se localiza a este nivel; es, sin duda, el mayor órgano del sistema inmune del cuerpo, al contener la mayor fuente de células inmunocompetentes del mismo. Contiene más de 10^6 linfocitos por gramo de tejido y aproximadamente el 60% del total de inmunoglobulinas producidas diariamente (40-60 mg/kg/día), que son secretadas al tracto gastrointestinal. En el GALT pueden distinguirse dos componentes:

- El GALT organizado, constituido por folículos linfoides aislados, folículos linfoides asociados o placas de Peyer y ganglios linfáticos mesentéricos.
- El GALT difuso, integrado por poblaciones de linfocitos dispersos a lo largo del epitelio, linfocitos intraepiteliales y de la lámina propia del intestino.

En la lámina propia, hay un enorme número de células B, la mayoría se acaban diferenciando en células plasmáticas secretoras de IgA. Las células dendríticas son células mieloides derivadas de los monocitos, de carácter fagocítico, consideradas fagocitos profesionales, que se extienden por todo el organismo cerca de las superficies en contacto con el medio externo y también en estado inmaduro en la sangre. En el intestino, se localizan en la lámina propia y proyectan prolongaciones, como si de periscopios se tratara, entre los enterocitos para sondear antígenos y bacterias del lumen (Fig. 1 y 2).

La luz del tubo está en contacto con una capa de *mucus* constituida por glicolípidos y glicoproteínas grandes y altamente glicosiladas, llamadas mucinas. En los humanos, existen 18 tipos de mucinas, siendo MUC2 la predominante, tanto en el intestino delgado como en el grueso. El *mucus* actúa como una separación física entre el lumen y el epitelio, y sirve de marco para el desarrollo de interacciones bacteria-bacteria y bacteria-hospedador, además de ser un lubricante para la motilidad intestinal. El *mucus* es también un importante mecanismo de defensa al proteger a la mucosa de daños y facilitar la reparación de lesiones. El grosor y la viscosidad del *mucus* aumentan a medida que nos desplazamos de las zonas proximales a las distales del tracto intestinal. Com-

prende dos subcapas, una en contacto con la luz, más gruesa e hidrosoluble, menos viscosa y fluida, que puede ser alcanzada por bacterias *cocoides,* como *bacteroides* y *clostridium,* que no pueden penetrar en la otra capa de mayor viscosidad, al reabsorberse su contenido acuoso, en forma de gel insoluble, fuertemente adherida a los carbohidratos de superficie de las células epiteliales, de grosor menor y más constante, libre de microorganismos en los individuos sanos. Como se verá más adelante, los microorganismos considerados probióticos (algunos *bifidobacterium* y lactobacilos) podrían actuar a nivel de esta capa de *mucus* promoviendo la secreción de este, como mecanismo de mejora de la función barrera y exclusión de patógenos[12].

La mayoría de la flora comensal vive en el interior de las heces, siendo sus concentraciones máximas en la superficie cerca del moco, otras, como las *Enterobacteriaceae* y *Verucomicriaceae,* estarían en la frontera entre las heces y el moco; por último, el grupo de los *Bifidobacteriaceae* se localizarían por fuera de este moco, o lo que es lo mismo, más próximas a la superficie epitelial[9].

La función metabólica

La flora comensal degrada los restos carbonados y proteicos no digeridos en el intestino delgado, dando lugar a ácidos grasos de cadena corta y a otros que modifican el pH intestinal, favoreciendo la absorción de oligoelementos. Además, contribuye a regular el metabolismo del colesterol y constituye un aporte de energía extra para el organismo, al tiempo que sintetiza vitaminas y metaboliza sustancias tóxicas.

El resto de nutrientes no digeridos en el intestino delgado, en su mayoría carbohidratos de origen vegetal (almidón, celulosa, hemicelulosa, inulina, oligosacáridos que escapan a la digestión, azúcares y alcoholes no absorbidos), cuando alcanzan el colon proximal, constituyen el sustrato para la proliferación microbiana y su fermentación, gracias a las diferentes capacidades enzimáticas de estos microorganismos (diversas glucosidasas), dando lugar a la formación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC): ácido acético, propiónico y butírico, que juegan un importante papel fisiológico como veremos. Otras sustancias producidas son etanol y ácido láctico. Todos ellos contribuyen a acidificar el colon proximal y el ciego (pH 5,5-5,9), favorecen la absorción de otros oligoelementos, como el hierro, calcio y magnesio, y mejoran la biodisponibilidad del zinc, cobre y fósforo. También, se generan gases, como el dióxido de carbono, metano e hidrógeno, que pueden ser expulsados en el aire espirado y, en su mayoría, por las heces, al igual que, al menos, el 10% de los AGCC originados por las bacterias.

El butirato es utilizado como fuente de energía por el colonocito, también contribuye a su trofismo, regulando su diferenciación celular y disminuyendo el riesgo de cáncer de colon induciendo la apoptosis tumoral. El acetato y el propionato llegan sin modificarse al hígado. El acetato se utiliza para la síntesis de colesterol y la lipogénesis en el hígado. El propionato actúa como inhibidor competitivo del transporte del acetato hacia el interior de los hepatocitos. Esto explica que animales de experimentación alimentados con determinados hidratos de carbono, reduzcan los niveles de colesterol sérico y hepático. El acetato y el propionato también intervienen en el metabolismo hepático de la glucosa, reduciendo la glucosa postprandial y la respuesta insulínica.

En el colon izquierdo, donde el pH es más neutro (6,5-6,9), con crecimientos bacterianos más lentos, predomina una actividad proteolítica. Aquí, los restos proteicos no digeridos llegan en cantidades de 5-20 g/día, junto con las proteínas procedentes del moco, de bacterias lisadas o de enterocitos muertos, que se degradan originando AGCC y ácidos grasos de cadena ramificada, como el isobutirato, metilbutirato o isovalerato. Además, estas bacterias que degradan los restos proteicos pueden originar metabolitos potencialmente perjudiciales para la salud como determinadas aminas heterocíclicas, indoles y fenoles[13].

Por otra parte, la microflora del colon tiene un protagonismo importante en la producción de vitaminas, como la biotina, riboflavina, ácido pantoténico, piridoxina, cianocobalamina y vitamina K. En este proceso, participan bacterias Gram positivas y Gram negativas.

Función de barrera defensiva frente a patógenos

La desarrolla la flora comensal compitiendo por los nutrientes, mejorando el propio trofismo del epitelio intestinal, reforzando uniones estrechas, estimulando producción de moco y de antibacterianos, y por exclusión competitiva gracias a complejos mecanismos de adherencia preferencial de comensales sobre patógenos.

La microbiota ejerce un potente efecto defensivo frente a la colonización de patógenos y oportunistas, reforzando la función de barrera intestinal constituida por los enterocitos y el propio *mucus* que los rodea, mediante varios mecanismos (Fig. 3). El más elemental es la competencia por los nutrientes; de ahí, que haya diferentes nichos ecológicos en las diferentes partes del intestino según las necesidades nutricionales. Esto constituye la base para el uso de prebióticos que favorezcan el desarrollo selectivo de flora probiótica beneficiosa frente a patógenos. Otros mecanismos más complejos e inespecíficos son:

- La producción de sustancias antimicrobianas (ácidos orgánicos, peróxido de hidrógeno, etanol, ácido láctico) o bien la excreción de sustancias antibióticas naturales (bacteriocinas, toxinas antimicrobianas de tipo proteico producidas tanto por los Gram negativos, colicinas y microcinas, como por los Gram positivos, antibióticos como la nisina).
- Estimular la secreción del *mucus* por las células califormes, lo que inhibe la unión de enteropatógenos al epitelio intestinal. También, se ha visto que la microbiota y algunos probióticos (B. *bifidum*) producen glicosidasas que degradan los carbohidratos asociados a las mucinas intestinales y, por lo tanto, pueden destruir los receptores de *mucus* donde se iban a fijar patógenos.
- Incrementar la secreción por parte del enterocito de péptidos antimicrobianos como las beta-defensinas.

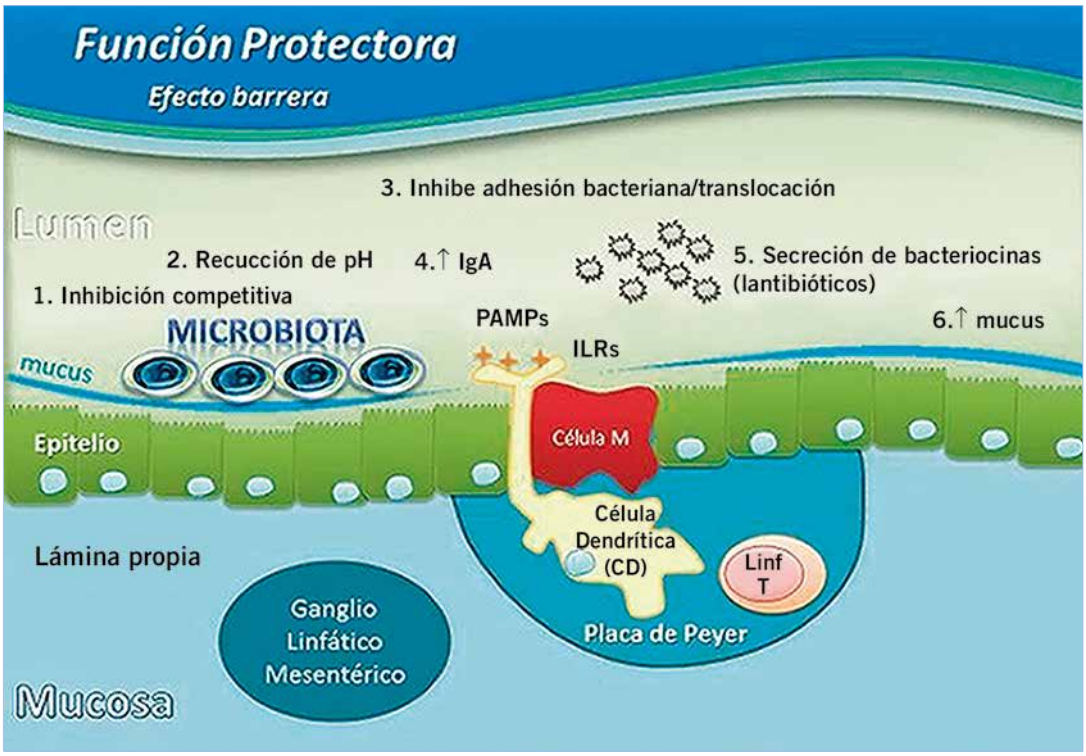


Figura 3. Funciones comunes de la flora comensal y probióticos.

- Favorecer la estabilidad de las uniones estrechas, disminuyendo la permeabilidad epitelial a patógenos y sus productos a través de los receptores TLR2 *(Toll-Like receptors)* de los enterocitos, al ser estimulados por ciertas bacterias comensales, aumentan la expresión de los complejos laterales de unión (ocludina, las caudinas y zónula ocludens-1), como se ha comprobado en modelos murinos de colitis inducida.
- Promover la homeostasis intestinal de renovación y proliferación de enterocitos a través de rutas de señalización específicas, proteínas bacterianas que son capaces de estimular la fosforilación del EGF *(Epidermal Growth Factors)*, promoviendo la supervivencia celular al inactivar vías proapoptóticas y estimular la proliferación celular[14].
- Lo que se ha llamado "la exclusión competitiva", quizás uno de los principales mecanismos, que hace referencia a la capacidad de la flora comensal de adherirse a los mismos sitios de unión que los patógenos en el *mucus* y en el epitelio intestinal, bien impidiendo su unión o bien desplazándolos del mismo. Los mecanismos de adherencia de las bacterias al epitelio y al moco intestinal son propios de cada cepa y un rasgo ideal para favorecer la colonización y el mantenimiento de la flora comensal desplazando a la flora patógena.

El lumen del intestino está recubierto por carbohidratos, la fracción polisacárida de las mucinas y el glicocálix de las células del epitelio intestinal, que son sitios potenciales de unión para las adhesinas bacterianas. En el proceso de adhesión, concurren interacciones inespecíficas, como las hidrofóbicas y electrostáticas, propiciadas por la naturaleza físico-química de las superficies bacteria-*mucus*-epitelio, e interacciones específicas, del tipo ligando-receptor, mediante polisacáridos extracelulares, proteínas y/o ácidos lipoteicoicos de la superficie bacteriana, que le confieren esa capacidad específica de adherencia.

Los factores no proteicos de la superficie bacteriana que median en la adhesión inespecífica de bacterias son:

- Los ácidos lipoteicoicos, que confieren hidrofobicidad a la superficie bacteriana.
- Los exopolisacáridos, que participan en la interacción inespecífica con superficies bióticas y abióticas al contribuir a determinar alguna de las propiedades físico-químicas de estas superficies que interactúan. Están directamente implicados en la adherencia, pues son responsables de enmascarar a otras adhesinas de superficie. Por ejemplo, el *L. Rhamnosus* GG, al que se muta la capacidad de producir la biosíntesis de estos exopolisacáridos, aumenta considerablemente su adherencia al *mucus* y a células epiteliales, así como su capacidad de formación de *biofilms* al quedar expuestas otras adhesinas de superficie, tipo fimbria, anteriormente enmascaradas por los exopolisacáridos[15].

Las adhesinas son un factor de virulencia en los patógenos y sirven para adherirse al epitelio e invadir los diferentes órganos de forma más específica. Los comensales comparten algunos de estos mecanismos de adherencia, que pueden clasificarse según la diana de unión, su localización en la superficie bacteriana o forma de anclaje. Se han descrito multitud de adhesinas

bacterianas de la flora comensal y de los probióticos, algunas de las cuales nombramos a continuación por su relevancia en la actividad de estos últimos:

- Adhesinas del *mucus*, como la *mucus binding protein* (Mub).
- Adhesina específica de la manosa tipo lectina (Msa).
- La Spac, que confiere al *L. rhamnosus* GG el pilo con gran capacidad de adherencia al *mucus* y epitelio, responsable también de la inmunomodulación.
- Proteínas de la capa de superficie *(S-Layer),* que forman una especie de envoltorio poroso que rodea y se ancla en la pared bacteriana constituyendo un escudo defensivo, incluso puede considerarse como factor de virulencia para los patógenos, y sirve para adherirse a las células epiteliales y proteínas de la matriz extracelular, si quedase expuesta (colágeno y fibronectina), posibilitando a algunos *lactobacillus (L. acidophilus)* adherirse a las mismas para prevenir la invasión de bacterias patógenas. Además, pueden interactuar con receptores de las células dendríticas modulando la producción de interleuquinas y, por lo tanto, forman parte de los mecanismos de comunicación bacteria-célula epitelial-sistema inmunológico.
- Proteínas *moonlighting* (proteínas pluriempleadas), se trata de proteínas citoplasmáticas con expresión en superficie y función diferente a la del citoplasma. Aquí, desempeñan función de virulencia y adherencia, tanto a mucinas como a células epiteliales, como es el caso del *L. Johnsonii*. Algunas de estas adhesinas, además, pueden desempeñar funciones de chaperonas (son proteínas encargadas de la reestructuración espacial de otras proteínas para dotarlas de una actividad determinada).

Función de inmunomodulación

La microflora actúa modulando la respuesta tolerogénica de homeostasis intestinal Th_2, frente a la proinflamatoria Th_1, mediante un complejo mecanismo de señales intercelulares, en las que las bacterias, células epiteliales, células dendríticas y del sistema inmunológico actúan coordinadamente con el objetivo de eliminar patógenos, permitir la supervivencia de comensales y la tolerancia a los alimentos.

La mucosa intestinal es la mayor interfase entre el sistema inmunitario (SI) y el medio externo. La microbiota desempeña un papel importante en el desarrollo y maduración del tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal GALT *(Gut Associated Lymphoid Tisue)*. Esto se evidencia, porque los recién nacidos y animales criados en condiciones de asepsia total presentan un sistema inmunitario, tanto celular como humeral, poco desarrollado[11].

El sistema inmunitario en mamíferos dispone de mecanismos innatos y adaptativos para proteger al individuo de patógenos ambientales. Los mecanismos innatos funcionan independientemente de exposiciones previas a agentes infecciosos y lo constituyen las barreras mecánicas (piel y epitelio de las mucosas) y los componentes celulares, principalmente macrófagos y neutrófilos. Los macrófagos representan el 10-20% de todas las células mononucleares de la lámina propia, por lo que el intestino constituye el mayor reservorio humano. Estas células despliegan una potente actividad fagocítica y bactericida y son los principales elementos funcionales del SI innato. A la barrera física que supone el epitelio (formado por enterocitos y colonocitos con sus uniones estrechas laterales y el borde en cepillo), se suma la producción de moco por parte de las células caliciformes (que dificulta la adherencia de microorganismos al quedar atrapados en él, eliminándose por el peristaltismo) y la incorporación a la luz intestinal de lisozimas, enzimas hidrolíticas con actividad bactericida, y un amplio espectro de péptidos con actividad antimicrobiana (más de 500), producidos por las células de Paneth, que funcionan abriendo poros en las paredes de las bacterias.

La inmunidad adaptativa se desarrolla en tejidos linfoides asociados a la mucosa intestinal o GALT, requiere de contacto previo con el agente invasor y pone en marcha una respuesta mediante la activación de linfocitos T, linfocitos B, células plasmáticas, formación de IgA y otros elementos moleculares de activación e inhibición de las diferentes células (interleuquinas, citoquinas y otros). Ambos mecanismos actúan de manera coordinada y conducen finalmente a la instauración de la memoria inmunológica (linfocitos T y B de memoria).

Existe un nexo de unión, interacción o comunicación entre el sistema innato, la microbiota intestinal y el sistema adaptativo, de tal forma que se ponga en marcha una respuesta rápida y eficaz ante la presencia de patógenos u otros antígenos nocivos, con la finalidad de eliminarlos, así como una supresión o cese de esta actividad, una vez desaparezca dicho peligro, y también una actividad tolerogénica ante la presencia de flora comensal y alimentos. Este equilibrio es fundamental en la supervivencia de la propia flora del hospedador y en la modulación inmunológica; la alteración del mismo conduce a enfermedades autoinmunes y a enfermedad inflamatoria crónica, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca y otras alergias alimentarias.

En este nexo de unión, se involucran diferentes células:

- Células M, son células epiteliales modificadas del epitelio intestinal, que se encuentran sobre zonas que recubren nódulos linfoides y placas de Peyer. Captan por endocitosis partículas antigénicas solubles, incluso microorganismos íntegros, desde la luz intestinal. En su citoplasma, se procesan y después se presentan a los linfocitos intraepiteliales, mediante el complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (CMH I). Estos atraviesan la membrana basal hasta los nódulos linfoides y desencadenan la respuesta inmune.
- Los macrófagos y las células dendríticas (CD) se consideran las células profesionales presentadoras de antígenos (CPAs) más potentes que

Tabla II. Recuerdo de participantes en la respuesta inmunológica adaptativa[16]

Th_0, linfocitos nativos, vírgenes o *naif*. Son linfocitos T colaboradores: helper CD4, y dan lugar a todos los demás

Linfocitos colaboradores	***Linfocitos reguladores.*** Son un subtipo de linfocitos T que tienen la capacidad de suprimir la respuesta inmune frente antígenos específicos
Th_1. Median en la respuesta proinflamatoria y son responsables de la inmunidad intracelular	**T_{reg}.** Linfocitos T reguladores ($CD4^+$, $CD25^+$, $CD27^-$). Tienen como papel esencial el mantenimiento de la tolerancia de lo propio
Th_2. Median en la respuesta de la inmunidad humoral, extracelular y en la actividad tolerogénica. Dan lugar a linfocitos B (Igs) y células plasmáticas (IgA), y eliminan patógenos extracelulares y parásitos	**Tr_1** ($CD4^+$, $CD25^-$). Se localizan en tejidos inflamados y realizan su función supresora de forma no dependiente de los antígenos, a través de citoquinas supresoras: IL10, TGFα (factor de crecimiento transformante)
Th_{17}. Producen IL_{17}, activa la cascada proinflamatoria, eliminan bacterias extracelulares y hongos, pero tienen acción neutralizante sobre la actividad de Th_1 y Th_2	**Th_3.** Tienen función similar a Tr_1. Se han descrito en las placas de Peyer y en los ganglios mesentéricos, son productores de TGFβ y están relacionados con los mecanismos de tolerancia oral
Acciones cooperantes: **Th_{17}** inhibe a los **Th_1** y a los **Th_2** mediante la IL17 **Th_2** neutraliza la activación de los **Th_1** mediante la IL10 y a los **Th_{17}** mediante las IL10, 4, 12 **Los Th_1** inhiben la acción de los **Th_2 y Th_{17}** mediante IFN γ	**Ts.** Linfocitos supresores CD8 ($CD8^+$, $CD28^-$). Son mantenedores de la tolerancia oral y de la de órganos trasplantados. Al interactuar con las células dendríticas reorientan la respuesta hacia una vía tolerogénica al no activar la respuesta Th_1
Citoquinas proinflamatoiras Th_1: **(TNF-α)** factor de necrosis tumoral alfa **(INF-γ)** interferón gamma Las interleuquinas IL-1, **IL-2, IL-6**, IL-8, **IL-12**, IL-15, IL-16, IL-18, IL-25 e IL-27	**C**élulas NKT. Son linfocitos T ($CD3^+$ $CD161^+$) cuya función tolerogénica está modulada por la citoquinas como IL4, IL10, TGFα
Citoquinas tolerogénicas Th_2: Las interleuquinas IL-3, **IL-4,** IL-5, IL-9, **IL-10**, IL-11 e IL-13 **TGF**β (factor de crecimiento transformante) Ácido retinoico	**Br.** Son linfocitos B reguladores, fenotipo CD $1d^+$ $CD5^+$. Su actividad reguladora parece estar mediada por doble mecanismo, la producción de citoquinas inmunomoduladoras como IL10, TGFβ y la capacidad para actuar directamente como linfocitos T reactivos a los que son capaces de inhibir

existen. Se encargan de reconocer antígenos del lumen intestinal (patógenos, comensales, alimentos), procesarlos, devolverlos a la superficie y, mediante el CMH II, presentarlos a los linfocitos del SI adaptativo para originar básicamente una respuesta proinflamatoria, orientada a la eliminación de patógenos u otros agentes nocivos, o una respuesta tolerógenica ante bacterias comensales u otras moléculas que son reconocidas como propias. Ello es posible mediante la interacción de diferentes moléculas o productos bacterianos denominados, genéricamente, patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), que son reconocidos por unos receptores celulares reconocedores de dichos patrones *(PRRs patterm recognistion receptor)* localizados tanto a nivel de la superficie de la membrana extracelular, *Toll-like receptors* (TLR), como intracelulares a nivel citoplasmático (*nucleotide-binding oligomerization domain/caspese recruiment domain* NOD/CARD: (dominios de oligomerización ligados a nucleótidos/dominios de reclutamiento de caspese), así como los genes tipo helicasa inducibles por ácido retinoico *(RIG-like helicasa)*.

Los PRRs tienen una amplia expresión tanto en células del SI innato (monocitos, macrógafos tisulares, células dendríticas, células epiteliales, enterocitos y células endoteliales), como del sistema adaptativo (linfocitos T y B). Como consecuencia de la interacción PAMPs y PRRs, se produce la activación de señales intracelulares que involucran la disociación del complejo formado por el factor nuclear kappa ($NF\text{-}_kB$) y su proteína reguladora, el inhibidor de $_kB$ (I_kB), que conducen a la expresión de distintos mediadores proinflamatorios (INFα, IL1β, IL6, IL8, IL12), que generan quimiotaxis, fagocitosis, producción de especies reactivas de oxígeno y polarización de la respuesta Th_1/Th_2 hacia Th_1 (proinflamatoria) por influencia principalmente de IL12. En resumen, la interacción PMPs y PRRs culmina con la producción de citoquinas inflamatorias, quimioquinas o interferón.

Las células del sistema adaptativo que van a responder son diferentes poblaciones de linfocitos que comentamos a modo de recordatorio en la tabla II[16].

Los receptores *Toll-like* (TLR), del alemán coloquial *"toll"*, raro/extravagante, son receptores transmembrana de señalización. Todos los TLR's comparten la misma estructura: un gran dominio extracelular, que consiste en repeticiones ricas en leucina (LRR's) y una secuencia franqueadora rica en cisteína, un dominio transmembrana y una porción citoplasmática similar al

receptor de IL-1 llamado TIR *(Toll/IL-1Receptor).* El dominio extracelular tiene la capacidad de unión al ligando, mediante las LRR's, siendo las responsables del reconocimiento de los diferentes PAMP's, y el dominio TIR media la señal intracelular en presencia de ligandos. Los dominios extracelulares son más variables que los citoplasmáticos entre diferentes TLRs, reflejando la diferencia entre sus ligandos. Sin embargo, estos receptores no tienen tanta diversidad como los receptores de los linfocitos T, ni como los anticuerpos, porque se codifican en genes somáticos no recombinados. Después de unirse a su ligando (PAMPs), algunos TLRs en su porción citoplasmática forman homodímeros, en unos casos y, en otros, heterodímeros, para su activación. Los correspondientes PAMPs para los TLRs comprenden diferentes moléculas de tipo lipo-polisacáridos de superficie (LPS) de las bacterias Gram negativas, lipoproteínas, di y tri-aciladas, peptidoglicanos, ácido lipoteicoico de las bacterias Gram positivas, *zymosan* de la pared celular de hongos, ARN de doble cadena generado durante la replicación de virus ARN, flagelina (monómero del flagelo de algunas especies de bacterias), regiones ricas en guanina–uracilo (GU) del ARN de una sola cadena y regiones de bajo grado de metilación del ADN bacteriano y viral[17].

Estos PAMPs son típicos de los patógenos, por lo que sirven para diferenciar los patógenos de las células del huésped. No están distribuidos clonalmente y no tienen la especificidad de los receptores del sistema adaptativo. Son habitualmente estructuras invariantes de clases enteras de patógenos; por ejemplo, todas las bacterias Gram negativas tienen LPS y, así, el PRRs de LPS puede detectar la presencia virtualmente de cualquier infección bacteriana por Gram negativos.

En resumen, la interacción de las células dendríticas con antígenos de diferente origen conduce a su maduración y a la liberación de citoquinas, que promueven la conversión de las células T-auxiliadoras indiferenciadas (Th_0) en una respuesta madura balanceada de células T-auxiliadoras (Th_1, Th_2 y Th_3/Tr_1), un componente importante en la prevención de enfermedad. La polarización de la respuesta Th_1/Th_2 depende del patrón de citoquinas a que sea expuesta la célula Th_0; este patrón está condicionado por el tipo de antígeno procesado por las células presentadoras de antígenos. La respuesta Th_1, cuyo patrón de citoquinas está integrado por el factor de necrosis tumoral alfa **(TNF-α)**, interferón gamma **(INF-γ)** y las interleuquinas IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, **IL-12,** IL-15, IL-16, IL-18, IL-25 e IL-27, va dirigida fundamentalmente contra patógenos intracelulares (clásicamente bacterias y virus); mientras que la Th_2, con un patrón de citoquinas constituido por IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, **IL-10**, IL-11 e IL-13, va dirigida contra patógenos extracelulares.

El antígeno interactúa con una célula presentadora del antígeno, que a su vez lo presenta a una célula Th_0 (CD4) nativa. Cuando se trata de un organismo patógeno, se produce una inflamación local por los efectos inducidos por los patógenos en los receptores específicos de membrana, TLR. Tras capturar el antígeno, las células dendríticas experimentan una maduración y producen interleucina 2 (IL-2), que favorece la diferenciación de las células CD4 nativas a Th1, productoras de interferón gamma INFγ y más inflamación, y también hacia células de Th2, que liberan IL-4 e IL-5, promotoras de la respuesta local de inmunoglobulina IgA. La discriminación entre señales de peligro y señales normales depende de la naturaleza de los PAMPs. Las células dendríticas actúan como un seleccionador entre la respuesta inmunitaria o de tolerancia y la naturaleza determina esta respuesta mediante la promoción de cualquiera de las células efectoras Th1 o Th2 o células T reguladoras y sus citosinas relacionadas (IL-10, etc.).

Si las células dendríticas capturan antígenos alimentarios o gérmenes de la microflora intestinal en ausencia de inflamación, se liberan prostaglandina E2 y factor transformador de crecimiento beta **(TGFβ),** promotores de la maduración parcial desde las células dendríticas que presentan el antígeno a células T CD4, que se diferencian a células T reguladoras (Treg), productoras de IL-10, y células Th3, que producen TGFβ. El resultado final es la producción local de IgA, la tolerancia sistémica y la homeostasis inmunológica total[18].

La presencia de IgA en el tracto gastrointestinal es necesaria para la regulación de la comunidad de bacterias que allí residen y su adecuada distribución en cada uno de los segmentos intestinales. En ratones, la ausencia de IgA conduce a una expansión anormal de bacterias anaerobias en todos los segmentos del intestino delgado, mientras que su restablecimiento produce un regreso de estas bacterias a los segmentos del intestino grueso, donde habitualmente viven, y una restitución de la microbiota normal del intestino delgado. Evidentemente, la IgA no es el único factor involucrado en el mantenimiento de las proporciones adecuadas de comensales y la exclusión de patógenos en el tracto digestivo, pero las evidencias se inclinan hacia un rol preponderante de esta inmunoglobulina en dichas funciones, incluido el hecho de su casi exclusivo predominio en el intestino y la existencia de múltiples vías para su generación. La existencia de IgA en las secreciones del intestino depende del efecto que sobre el SI tiene la presencia de determinados tipos de microorganismos y, a su vez, las cantidades, poblaciones y distribución de estos depende, en gran medida, de que se secrete esta inmunoglobulina. Estos hechos parecen tener implicaciones importantes en el proceso de desarrollo de tolerancia a los comensales y de una adecuada respuesta inmune contra los patógenos.

El descenso en la incidencia de la estimulación microbiana por cepas infecciosas, como resultado de la mejora de las condiciones higiénicas, la baja incidencia de enfermedad infecciosa (dado la mejora del nivel socioeconómico y la medicación antibacteriana) y la menor carga bacteriana de la dieta humana (por la mejora del proceso industrial y de la conservación), puede haber modificado de forma considerable el componente microbiano de nuestro tracto digestivo y podría ser la base del incremento notable de las enfermedades autoinmunes y de las alergias.

Hay pruebas que demuestran que los microorganismos probióticos inducen preferentemente células Th3/Treg y parecen inducir una respuesta antiinflamatoria, principalmente a través de una interacción con TLR9. Actualmente, existe una mejor comprensión de cómo los microorganismos comensales/probióticos pueden crear un estado de tolerancia general mediada por la acción de los TLR sobre las CD. Es evidente que la señalización de TLR9 es esencial para mediar el efecto antiinflamatorio de los probióticos; sin embargo, diferentes estudios han implicado a otros TLR, como los TLR3 y TLR7, en la tolerancia inducida por bacterias comensales/probióticas. Después de la activación por microorganismos comensales/probióticos, las CD inician una respuesta apropiada, como es la diferenciación de Th0 a Treg, que tiene un efecto inhibidor sobre la respuesta inflamatoria de Th1, Th2 y Th17. Los TLR en las CD también están implicados en la generación de la respuesta inmunitaria protectora contra los agentes patógenos inductores de citoquinas proinflamatorias como la IL12. Aunque hay evidencia sustancial de estudios *in vitro* y en animales que demuestran el potencial de los probióticos y una capacidad cepa-específica inmunomoduladora, los resultados de los ensayos de intervención humana han sido mucho menos convincentes.

La posibilidad de actuar sobre la población bacteriana del tracto digestivo parece muy atractiva para la prevención de enfermedades, como la atopia; de ahí, el interés creciente por el estudio de los probióticos y su papel en el tratamiento y la prevención de diversas patologías[19].

Probióticos

Concepto

Microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidad adecuada, confiere beneficio para la salud al huésped con indicaciones precisas, seguridad y eficacia demostrada.

En 1908, el premio Nobel Elie Metchnikoff publica el libro *"Prolongation of life"*, en el que se postula que las bacterias lácticas del yogurt confieren beneficios para la salud capaces de promover la longevidad mediante la supresión de las bacterias proteolíticas, tipo *Clostridium*, productoras de sustancias tóxicas (fenoles, indoles, amoníaco, etc.), favoreciendo el desarrollo de otros microbios útiles de los yogures. Estos eran los responsables de la longevidad de los campesinos búlgaros y que denominó *"bulgaris Bacillus"*. No fue hasta 1989 cuando Roy Fuller redefinió a los probióticos como: "aquellos suplementos alimenticios integrados por microorganismos vivos que afectan beneficiosamente al hospedador que los consume mejorando su equilibrio microbiano intestinal".

Actualmente, se acepta la definición de probiótico formulada en 2001 y revisada en 2006 por la FAO/OMS[19]: "Microorganismos vivos, que cuando se administran en cantidad adecuada, confiere beneficio para la salud al huésped". Dicha definición ha de adaptarse a los nuevos conocimientos, pues varios científicos han demostrado que algunos microorganismos inactivos, incluso sus componentes celulares, pueden ejercer un efecto beneficioso para la salud.

Los probióticos, para ser considerados como tales, han de cumplir una serie de condiciones que se especifican en la tabla III, aunque no se exige que se satisfagan todos los requisitos, sino que, al menos, tengan efecto beneficioso para la salud.

En principio, cualquier componente de la microbiota comensal podría ser candidato a convertirse en probiótico, pero los más utilizados en Pediatría pertenecen a los dos grupos microbianos: *lactobacillus* y bifidobacterias, considerados GRAS *(Generally Regarded As Safe)* y QPS *(Qualified Presumption of Safety)* por la FDA de EE.UU. y la EFSA de Europa. Pero también, se han utilizado con este fin, bacterias que pertenecen a otros géneros, como: *E. Coli* y *Bacillus cereus,* así como levaduras, principalmente: *Saccharomyces cerevisiae* y *boulardii* (Tabla IV).

Tabla III. Condiciones que han de cumplir los probióticos[19]

- Procedencia humana, aunque también se han usado probióticos de origen no humano y seguridad demostrada, como el *Saccharomyces cerevisiae*
- Ser seguro (GRAS: *Generally Regarded As Safe):* no ser patógeno, no causar reacciones inmunes dañinas, no ser portador de resistencias a antibióticos
- Debe ser capaz de sobrevivir, superar la barrera gástrica y poder recuperarse en heces. Por ello, ha de tener resistencia proteolítica, ser estable frente a ácidos y bilis y no conjugarse con sales biliares
- Viabilidad y estabilidad al llegar a su lugar de acción en el intestino; es decir, tener supervivencia en el ecosistema intestinal y proliferación/colonización en el tracto digestivo (temporal)
- Capacidad para adherirse a la superficie de la mucosa y prevenir la colonización y adhesión de patógenos
- Tener efectos positivos sobre la respuesta inmunitaria y sobre la salud humana, demostrados por ensayos clínicos *in vitro* y tras administración en voluntarios
- Estabilidad y viabilidad durante la vida útil del producto en el que se administra, el cual debe contener la cantidad de microorganismos necesarios para proporcionar el beneficio

Mecanismos de acción de los probióticos

Son de tres tipos: mejora de la barrera intestinal defensiva, modulación inmunológica y mejora de la eficiencia metabólica.

El propósito del uso de los probióticos es aportar resultados beneficiosos para la salud. Son prácticamente los mismos que los beneficios que aporta la flora comensal, ampliamente comentados, y que se resumen en la tabla V.

Hemos de tener en cuenta que los efectos descritos solo se pueden atribuir a la cepa o cepas estudiadas, y no a la especie o a todo el grupo de bacterias ácido lácticas y otros probióticos. Por lo tanto, cada probiótico no presenta todas las acciones apuntadas sino que

Tabla IV. Principales probióticos usados en terapéutica humana

Lactobacillus	***Bifidobacterium***	***Sacharomyces***
L. rhamnosus GG	*B. infantis*	*S. boulardii*
L. acidophillus	*B. longum*	*S. cerevisae*
L. acidophillus	*B. lactis*	
Lat 11/83	*B. breve*	**Otros**
L. bulgaricus	*B. bifidum*	*Lactococcus*
L. casei	*B. adolescentes*	*Lacis, cremoris, diacetylatis*
L. casei Shirota		
L. salivarius	***Enterococcus***	
L. johnsonii La 1		
L. reuteri	*E. faecium*	*Bacillus subtilus*
L. plantarum	*E. faecalis*	*Coagulans*
L. lactis cremoris		
L. keflir		
L. brevis	***Streptococcus***	*Leuconostoc spp*
L. buchneri		
L. gasseri	*S. thermophilus*	*Escherichia Coli Nissle 1917*
L. sakei	*S. salivarius*	
L. fermentum		*Pediococcus acidilactici*
L. crispatus		
L. cellobiosus		*Propionibacterium freudenreichii*
L. curvatus		

pueden mostrar una o varias, de tal forma que unas cepas pueden complementar la acción de otras; de ahí, que se haya documentado el posible efecto sinérgico, esto es, que la combinación de diferentes probióticos podría ser superior al obtenido por cada uno individualmente[20].

Dosis de probióticos

Son muy variables, dependiendo de la cepa y de las indicaciones, oscilan entre 10^6-10^{11} UFC/dosis.

Es importante definir la dosis terapéutica, esto es, la dosis en la que se alcanzan los efectos beneficiosos para la salud, tanto en la prevención como en el tratamiento de los diferentes procesos patológicos. Sin embargo, la dosis de probióticos necesaria varía enormemente según la cepa y el producto. Habitualmente, puede oscilar en un rango entre un millón y 10 mil millones (10^6-10^{10}) de UFC/dosis; han de llegar viables ≥ 10^6 y de ≥10^8 UFC/dosis al intestino delgado y colon, respectivamente. Pero se ha demostrado, para algunos, su eficacia a niveles más bajos, mientras otros requieren cantidades mayores. Por ejemplo, el *B. infantis* ha mostrado ser eficaz para aliviar los síntomas del síndrome de intestino irritable a dosis de 100 mil millones (10^{11}) UFC/dosis, mientras hay estudios con el VSL#3^R que han utilizado de 300-400 mil millones (3-4 10^{11}) de UFC tres veces al día. En resumen, no es posible establecer una dosis general para probióticos, la dosificación ha de basarse en estudios realizados en humanos, que muestren un beneficio para la salud en patologías específicas[19].

Normativa reguladora

Han de seguir las normas explicitadas en el reglamento de la Unión Europea sobre las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables (1924/2006/CE).

No hay normas universalmente establecidas y/o aplicadas para el contenido y las declaraciones en la etiqueta de los productos. Sin embargo, en 2007 entró en vigor el reglamento de la Unión Europea sobre las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables (1924/2006/CE). Uno de los principales cambios introducidos por el nuevo reglamento es que, los fabricantes de probióticos deben presentar todas las declaraciones de propiedades saludables a la Comisión Europea, para que la EFSA evalúe su base científica antes de aceptarlos o rechazarlos. Desde el 2010, las declaraciones sobre productos probióticos se han acreditado mediante este proceso y deberían ofrecer al consumidor información fiable sobre los posibles efectos beneficiosos para la salud de dichos productos.

Los criterios mínimos que se exigen para que un producto, desde un

Tabla V. Efectos sobre la salud de los probióticos

Beneficios inmunológicos:

- Activan los macrófagos locales y las células dendríticas para aumentar la presentación de antígenos a los linfocitos B, desencadenando la producción de IgA secretora, tanto local como sistémica
- Modulan los perfiles de las citoquinas para desencadenar una respuesta tolerogénica (Th_2) ante la flora comensal o probiótica o proinflamatoria (Th_1) ante la presencia de patógenos
- Inducen una disminución de la respuesta a los antígenos de los alimentos, esto es, favorecen una respuesta tolerogénica

Beneficios no inmunológicos:

- Digieren los alimentos y compiten con los patógenos por los nutrientes
- Modifican la actividad de enzimas intraluminales:
  - Aumentan la actividad lactásica y de la glucosidasa
  - Disminuyen la actividad de otras enzimas como la β-glucoronidasa, la azorreductasa y la nitrorreductasa, que pueden estar implicadas en la síntesis y activación de carcinógenos
- Alteran el pH local para crear un ambiente desfavorable para los patógenos
- Producen sustancias bactericidas y bacteriostáticas, como ácidos grasos volátiles, agua oxigenada o bacteriocinas, que eliminan e inhiben a los patógenos
- Fagocitan radicales superóxidos
- Compiten por los sitios de adhesión al moco y al epitelio intestinal
- Estimulan la producción epitelial de moco
- Aumentan la función de barrera intestinal mediante efectos antioxidantes y mejorando el trofismo epitelial

punto de vista científico, se considere probiótico son:

- Debe estar especificado por género y cepa. La investigación sobre determinadas cepas específicas de probióticos no se puede aplicar a cualquier producto comercializado como probiótico.
- Ha de contener bacterias vivas en el producto.
- Administrarse en dosis adecuada hasta el final de la vida útil (con variabilidad mínima de un lote a otro).
- Haber demostrado ser eficaz en estudios controlados en humanos.
- Ser inocuo para el uso para el cual está destinado.

Una cepa probiótica se indentifica por un género, especie y designación alfanumérica. La comunidad científica ha acordado una nomenclatura para microorganismos, por ejemplo, Género, *Lactobacillus;* Especie, *casei, rahmnosus;* Designación de la cepa, GG, DN-114001.

La comercialización y nombres comerciales no están regulados y las compañías pueden ponerle el nombre que quieran a sus productos probióticos (por ejemplo, LGG).

Otros aspectos a tener en cuenta son:

- La documentación de los efectos sobre la salud debe realizarse considerando la cepa específica que se vende en el producto.
- Los estudios y artículos que avalen los efectos de una cepa específica no son aval de efectos similares en cepas no estudiadas.
- Los efectos observados por una cepa, a dosis determinada, no evidencia dichos efectos a dosis más bajas.
- Los posibles efectos beneficiosos con un vehículo/matriz pueden no reproducirse al utilizar otro diferente, que puede alterar entre otras la viabilidad de la cepa[19].

Prebióticos

Ingredientes fermentados selectivamente que dan lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la flora gastrointestinal, confiriendo así beneficios a la salud del huésped.

Concepto

Los prebióticos son sustancias de la dieta (polisacáridos no almidón, oligosacáridos no digeribles por enzimas humanas) que estimulan selectivamente el crecimiento o la actividad de una o de un número limitado de bacterias en el colon y beneficia la salud del huésped. Según esta definición, los prebióticos han de presentar las siguientes características[21]:

- Resistencia a la digestión en el intestino delgado, es decir, han de superar casi sin daños y en cantidad adecuada los procesos digestivos que se producen en la primera sección del tubo digestivo.
- Fermentación parcial por bacterias en el intestino grueso; esto es, son sustrato fermentable nutricional para la microflora intestinal, con el fin de estimular selectivamente el crecimiento y/o metabolismo de una o unas pocas especies bacterianas.
- Deberían cambiar positivamente la flora bacteriana aumentando las bacterias acidófilas fermentativas (bifidobacterias, *lactobacillus*), disminuyendo las bacterias putrefactivas y, finalmente, deberían incluir efectos sistémicos o locales en el intestino que sean positivos para la salud humana.

Composición química

Se trata de oligasacáridos que, a nivel nutritivo, se comportan como fibra alimentaria soluble no digerible.

Se consideran prebióticos a los oligosacáridos (OS) que contienen entre 3-30 moléculas de monosacáridos unidos por enlaces glusídicos tipo β. Estos oligosacáridos a nivel nutritivo se comportan como fibra alimentaria soluble no digerible.

Existen diferentes tipos y fuentes naturales de OS:

- *Fructo OS (FOS)* y la inulina. Las fuentes naturales de los mismos son: achicoria, cebolla, ajo, alcachofa, yacon, puerro, espárragos, etc. Se obtienen a partir del disacárido sacarosa usando la actividad transfructosilación del enzima β-fructofuranosidasa. Los FOS así formados contienen entre 3-4 unidades de fructosa unidas con enlaces β(2-1) con residuo terminal D-glucosa.
- *Galacto OS (GOS).* Las fuentes naturales son la leche, incluida la humana, y los α GOS de las legumbres. Los GOS se producen por la acción de la β-galactosidasa con actividad de transgalactosilación. Las uniones glicosídicas entre dos unidades de galactosa son, principalmente, uniones tipo β (1-4) o tipo β(1-6), utilizándose como sustrato la lactosa.
- *Xilo OS (XOS).* Se encuentra en la fruta, verduras, miel y leche.
- *Isomalto OS (IMOS).* Se encuentra en la soja y miel.
- *Lactulosa*. Se obtiene por isomerización alcalina de la lactosa de la leche de vaca. Se trata de un disacárido de síntesis formado por galactosa-fructosa, aceptado y utilizado como prebiótico, además de medicamento para el tratamiento del estreñimiento en la encefalopatía hepática.
- *Los oligosacáridos de la leche materna*. En la leche materna se encuentran diferentes OS con función prebiótica. La lactosa, el principal carbohidrato y su precursor, por adición de monosacáridos (galactosa y N-acetilglucosamina) en unión β-glucosídica originan los β-galactooligosacáridos (β-GOS). Sobre estos oligosacáridos primarios se incorpora fucosa, que genera OS neutros (fucosilados) o ácido siálico (ácido acetilmuramínico) que produce OS ácidos (sialilados). Los OS de la leche materna (β-GOS) y el ácido siálico aparecen en concentraciones de 2,2-2,4 g/dl en el calostro y disminuyen en la leche madura. El 60%-70% son OS fucosilados (GOS y ácido siálico), la leche materna carece de FOS. Constituyen aproximadamente el 10% del total de hidratos de carbono de la leche materna y el otro 90% restante está formado por la lactosa que también ejerce efecto prebiótico.

En las fórmulas infantiles, se utilizan como prebióticos los GOS y

FOS, aparte del ácido siálico, en una proporción de 90:10, 90% del GOS de cadena corta y 10% de FOS de cadena larga, generalmente. Esta combinación favorece el desarrollo de flora intestinal semejante a la que se encuentra en lactantes alimentados con leche materna, con predominio de bifidobacterias y *lactobacillus*[22].

Efectos de los prebióticos

Son los mismos que los debidos a efectos probióticos por su estimulación y algunos más específicos debido a su efecto laxante.

Los prebióticos afectan a las bacterias intestinales aumentando el número de bacterias anaerobias beneficiosas y disminuyendo la población de microorganismos potencialmente patógenos. Se supone que el aumento de bifidobacterias colónicas beneficia a la salud humana, al producir los efectos propios de los probióticos ya reseñados en la tabla V, a los que se añaden algunos más específicos, como son:

- Aumentan el número de bifidobacterias en el colon.
- Incrementan la absorción de Ca, Fe y Mg.
- Aumentan el peso fecal.
- Acortan el tiempo de tránsito gastrointestinal.
- Posiblemente, reducen los niveles séricos de lípidos.

Simbióticos

Cuando utilizamos probióticos y prebióticos de forma conjunta, estamos empleando un simbiótico.

En 1995, Gibson y Roberfroid definieron el simbiótico como: "una mezcla de probióticos y prebióticos que afecta beneficiosamente al huésped, mediante la mejora de la supervivencia y la implantación de suplementos microbianos vivos de la dieta en el tracto gastrointestinal, a partir de la estimulación selectiva del crecimiento y/o la activación del metabolismo de una o un número limitado de bacterias que promueven la salud y, por tanto, mejoran el bienestar del anfitrión".

Cuando utilizamos probióticos y prebióticos de forma conjunta estamos empleando un simbiótico. Por tanto, los simbióticos pueden ser definidos como: preparaciones farmacéuticas o alimentarias que contienen una o más especies de probióticos e ingredientes prebióticos. Utilizando la correlación entre la actividad de los microorganismos y la metabolización por parte de estos, de los prebióticos, se favorece el desarrollo/actividad de los componentes probióticos, potenciando sus propiedades saludables y generando un efecto sinérgico. Esto implica que, un producto solo puede ser denominado simbiótico si ha demostrado inducir un efecto beneficioso superior al que se obtiene con la suma de los generados separadamente por sus integrantes. Suplementariamente, se espera que esta mejora se acompañe de un aumento cuantitativo de los componentes probióticos o de las actividades saludables.

La administración simultánea de probióticos y un sustrato que puedan metabolizar, proporciona a las cepas administradas mayores oportunidades para la colonización y supervivencia en el colon del hospedador, al aumentar o prolongar sus efectos beneficiosos. Los simbióticos son la mejor estrategia para la integración del probiótico en el ecosistema, ya que aumentan la persistencia (vida útil del producto) y, por otra parte, proporcionan un sustrato específico para la flora bacteriana residente.

Teóricamente, los simbióticos tienen un mayor efecto beneficioso sobre la flora intestinal que los probióticos y los prebióticos en forma aislada. Esto se debe a que reducen el pH, promueven el crecimiento de bifidobacterias y de la acción protectora mediante la inhibición de microorganismos potencialmente patógenos, favorecen la estabilización del entorno intestinal y aumentan la liberación de ácidos grasos de cadena corta[21].

Nutracéuticos

Los prebióticos, los probióticos y los simbióticos comercializados como agentes bioterapéuticos pueden ser catalogados como productos nutracéuticos.

Son productos de origen natural con propiedades biológicas activas, beneficiosas para la salud y con una capacidad preventiva y/o terapéutica definida. Cuando hablamos de nutracéuticos, nos referimos a una medicina biológica y a una categoría muy amplia de productos, que deben cumplir los siguientes criterios:

- Ser de origen natural.
- Ser aislados y purificados por métodos no desnaturalizantes.
- Aportar efectos beneficiosos para la salud.
- Mejorar una o más funciones fisiológicas.
- Actuar de forma preventiva y/o curativa.
- Mejorar la calidad de vida.
- Cumplir todas las normas de desarrollo y validación, siguiendo criterios científicos equiparables a cualquier otro medicamento en cuanto a reproducibilidad, calidad, seguridad y eficacia demostrada en estudios en animales de experimentación y en humanos.

Según los conceptos desarrollados, podemos concluir que los prebióticos, los probióticos y los simbióticos comercializados como agentes bioterapéuticos pueden ser catalogados como productos nutracéuticos.

La complementación probiótica y prebiótica en la infancia a largo plazo es atractiva, y abre caminos de investigación novedosos. En el mercado español, existen diversas fórmulas lácteas a las que se ha añadido uno o varios probióticos y/o prebióticos, para intentar asemejarlas aún más a la leche materna y lograr beneficios saludables a largo plazo en forma profiláctica o preventiva; es decir, se suministran probióticos y prebióticos en niños sanos para mantenerlos sanos.

Posibilidades terapéuticas de probióticos y prebióticos

Son muchas y a diario se publican otras nuevas, pero han de basarse en la evidencia científica probada y específica.

En la tabla VI, se resumen algunas de las condiciones clínicas para las cuales se ha mostrado algún grado de evidencia, con estudios clínicos bien

Tabla VI. Indicaciones pediátricas para probióticos y prebióticos en gastroenterología en base a la evidencia 1a y 1b[20]

Indicación	*Cepa probiótica/prebiótica*	*Dosis recomendada*	*Nivel de evidencia*
Tratamiento de la diarrea infecciosa aguda en niños	*Lactobacillus rhamnosus* GG	10^{10}-10^{11} UFC/12 h	**1a**
	Saccharomyces boulardi	200 mg/8 h	**1a**
Prevención de la diarrea asociada a antibióticos	*S. boulardi,* cepa *S. cerevissiae*	250 mg/12 h	**1a**
	L. rhamnosus GG	10^{10} UFC/12-24 h	1b
	Bifidobacterium lactis Bb12 + *Streptococcoccus thermophillus*	10^{6}-10^{7} UFC/g de fórmula	1b
	L. rhamnosus (cepas E/N, *Oxy* y *Pen*)	2 x 10^{10} UFC/12 h	1b
Prevención de la diarrea nosocomial	*L. rhamnosus* GG	10^{10}-10^{11} UFC/12 h	1b
	B. lactis Bb12 + *Strepto-cococcus thermophillus*	10^{7}-10^{8} UFC/g de fórmula	1b
Prevención de las infecciones gastrointestinales comunes adquiridas en la comunidad	*L. casei* DN-114 001 en leche fermentada	10^{10} UFC/24 h	1b
	B. lactis Bb12 o *L. reuteri* ATCC 55730	10^{7} UFC/g polvo de fórmula	1b
	L. casei Shirota en leche fermentada	10^{10} UFC/24 h	1b
Terapia adyuvante para la erradicación del *H. pylori*	*L. casei* DN114 001 en leche fermentada	10^{10}-10^{12} UFC/24 h x 14d	1b
Alivia algunos síntomas de los trastornos intestinales funcionales	*L. rhamnosus* GG	10^{10}-10^{11} UFC/12 h	**1a**
	L. reuteri DSM 17938	10^{8} UFC/12 h	1b
Cólico infantil	*L. reuteri* DSM 17938	10^{8} UFC/24 h	1b
Prevención de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino	*B. bifidum* NCDO 1453 *L. acidophilus* NCDO 1748	10^{9} UFC/24 h cada cepa/12 h	1b
	L. acidophilus + *B. infantis*	10^{9} UFC/24 h cada cepa/12 h	1b
	B. infantis	10^{9} UFC/24 h cada cepa/24 h	1b
	B. bifidum		
	S. thermophilus		

diseñados y con poder estadístico suficiente, de que la administración oral de una cepa probiótica específica o prebiótico puede ser eficaz y beneficiosa para la salud o como tratamiento.

El nivel de evidencia puede variar entre diferentes indicaciones, las dosis recomendadas son las que han sido demostradas como útiles en los ensayos.

La lista reflejada en la tabla VI es una adaptación de la que aparece en la Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: probióticos y prebióticos de octubre de 2011[19], que puede ser incompleta dado el flujo constante de estudios publicados. En la misma guía, además, se especifican otras patologías donde se han usado probióticos y/o prebióticos, tanto en niños como en adultos, que no reseñamos aquí porque se sale de la extensión de este artículo.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

1. O'Hara AM and Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006; 7(7): 688-93.

Interesante artículo de revisión que repasa la importancia de comprender las interacciones bioquímico-inmunológicas de la microbiota, "el órgano olvidado dentro de otro órgano", y su relación con ciertos estados patológicos y las posibilidades terapéuticas de los "bichos medicamento" o farmabiótica.

2. Martin R, Jiménez E, Heilig H, et al. Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR. *Appl Environ Microbiol.* 2009; 75: 965-9.

El objetivo de este trabajo fue determinar si la leche materna contiene bifidobacterias y si pueden ser transmitidas al intestino del bebé a través de la lactancia materna. Se tomaron muestras de leche y heces en la primera semana de vida. Se objetivó un rango entre 40 y 10.000 copias de genes por secuenciación 16S rRNA por ml de leche del ADN de bifidobacterias, evaluados por PCR-electroforesis en gradiente de gel desnaturalizante (PCR-DGGE), y sus niveles se estimaron cuantitativamente en tiempo real PCR (qRTi-PCR), concluyendo que la leche humana es la principal fuente de bifidobacterias para el intestino del bebé.

3.** Jiménez E, Marín ML, Martín R, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol.* 2008; 159: 187-93.

Es un interesante estudio experimental que evidencia la posibilidad de que el colon de los recién nacidos sea colonizado por vía enteroplacentaria desde antes del nacimiento, al encontrarse bacterias comensales en la sangre del cordón umbilical y en el líquido amniótico en crías de ratones obtenidas por cesárea. Por otra parte, bacterias de la leche materna, marcadas genéticamente y administradas a las ratas durante el embarazo, se detectan en el meconio de las crías obtenidas por cesárea realizada un día antes de la fecha de parto, en contraste no pudieron ser aisladas en el grupo control.

4. Guarner F and Malagelada J. Gut flora in health and disease. *The Lancet.* 2003; 361: 512-9.

5. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science*. 2011; 334 (6052): 105-8.

En este artículo, se comprueba la asociación entre determinados enterotipos intestinales: *bacteroides* y *prevotella,* y la dieta consumida a largo plazo en 98 voluntarios sanos, rica en grasa y proteínas o rica en fibra, respectivamente. A 10 de estos, se les somete a una dieta vigilada rica en grasa y proteínas y a otro grupo, una rica en fibra durante 10 días, sin comprobar cambio alguno en dichos enterotipos en tan corto espacio de tiempo.

6.*** Arumugam M, Raes J, Pelletier E *et al*. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011, 473: 174-80.

Se trata de un trabajo multicéntrico en el que se estudia la microflora de personas de diferentes países de varios continentes y se obtienen datos mediante análisis de ADN bacteriano (metodología molecular basada en la secuenciación del gen 16S rRNA y rDNA), que han ampliado y aportado nuevos conocimientos sobre la composición y funcionalidad de las comunidades de bacterias del intestino humano. Ha permitido definir un nuevo concepto, el microbioma, como la totalidad de bacterias, su información genética y las formas en que interactúan entre ellas mismas y con el hospedador humano. Descubren, que solo un pequeño número de especies es compartido por todas las personas, clasificando a los individuos según tres enterotipos identificados por la variación en los niveles de cada uno de los tres géneros predominantes a nivel colónico, independiente de la zona geográfica, etnia, sexo, edad, dieta e índice de masa corporal. Evidencia la importancia del estudio funcional de algunas de estas bacterias que no son precisamente las más numerosas y su correlación más estrecha con el tipo de alimentación, índice de masa corporal e incluso la posibilidad de utilizarse como biomarcadores microbianos para la ayuda diagnóstica y pronóstica de numerosos trastornos humanos.

7.** Khanna S and Tosh PK. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin. Proc*. 2014; 89 (1): 107-14.

Es un trabajo de revisión de los conocimientos básicos que ha de tener cualquier médico sobre la microflora intestinal y sus implicaciones en la salud y la enfermedad. Se analiza el papel que juega en procesos como la enfermedad inflamatoria intestinal, la colonización con organismos resistentes a múltiples fármacos, obesidad, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades neuro-psiquiátricas, y en el estudio del microbioma en terapias revitalizantes.

8. Sánchez B, de los Reyes-Gavilán CG, Margolles A. The F1F0-ATPase of *Bifidobacterium animalis* is involved in bile tolerance. *Environ Microbiol*. 2006; 8: 1825-33.

La adaptación y tolerancia al estrés de la bilis son factores importantes para la supervivencia de las bifidobacterias en el intestino. Se ha utilizado un mutante de *Bifidobacterium animalis* para su estudio, que ha evidenciado la relación existente entre la actividad F1F0-ATPasa y la capacidad de resistencia a la bilis y el pH ácido.

9.** Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, et al. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol*. 2005; 8: 1131- 40.

Es un trabajo de investigación, donde se estudia la distribución espacial de la microflora a lo largo del colon sano y en dos modelos de ratones con colitis inflamatoria inducida, comprobándose la disposición de las bacterias en tres compartimentos: luz intestinal, moco y epitelio, así como la alteración de esta distribución resultante del daño inflamatorio.

10. Ohland CL and Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010; 298: 807-19.

Esta revisión resume la evidencia sobre los efectos de los muchos probióticos disponibles en la función de barrera intestinal, competencia por adhesión a la mucosa y el efecto sobre la inmunomodulación. También, hace referencia a su utilidad para prevenir y mejorar enfermedades, como: la diarrea asociada a antibióticos, el síndrome del intestino irritable y la enfermedad inflamatoria intestinal.

11. Smith K, McCoy KD, Macpherson AJ. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. *Semin Immunol*. 2007, 19: 59-69.

Los autores evidencian la importancia de la microbiota comensal para el correcto desarrollo físico e inmunológico de animales de experimentación, observando las alteraciones en los procesos fisiológicos e inmunológicos en estos modelos libres de gérmenes y los cambios que se producen en los mismos una vez que son colonizados con bacterias comensales.

12.** Hsiao WW, Metz C, Singh DP, Roth J. The microbes of the intestine: an introduction to their metabolic and signaling capabilities. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008, 37: 857-71.

En este trabajo, se resumen los avances en el campo de las interacciones que se producen entre la microbiota, tanto entre sí, como con los patógenos, el epitelio colónico y el sistema inmunológico. Además, se evidencian otras funciones metabólicas desarrolladas por la microflora intestinal en beneficio del hospedador.

13. Morrison DJ, Mackay WG, Edwards CA, Preston T, Dodson B, Weaver LT. Butyrate production from oligofructose fermentation by the human faecal flora: what is the contribution of extra-cellular acetate and lactate? *Br J Nutr*. 2006; 96: 570-77.

Los autores ponen de manifiesto la capacidad de la flora comensal de fermentar los restos hidrocarbonados y producir ácidos orgánicos, como el acetato, butirato y propionato, que reducen el pH intestinal contribuyendo con ello a evitar el establecimiento y proliferación de la flora patógena.

14. Bauerl C, Pérez-Martínez G, Yan F, Polk DB, Monedero V. Functional Analysis of the p40 and p75 Proteins from *Lactobacillus casei* BL23. *J Mol Microbiol Biotechnol*. 2010; 19: 231-41.

Estudian el *Lactobacillus casei/paracasei* y cepas de *Lactobacillus rhamnosus* como modelos que llevan dos genes que codifican homólogos del p40 y p75 del *L. rhamnosus* GG, dos proteínas secretadas que muestran efectos protectores antiapoptóticos en las células epiteliales intestinales humanas, relacionadas, además, con la actividad hidrolasa de la pared celular y con otras funciones, como la unión a mucina, el colágeno y las células epiteliales intestinales y la estimulación de la producción del factor de crecimiento epidérmico en el intestino del ratón.

15. Lebeer S, Verhoeven TL, Francius G, *et al*. Identification of a Gene Cluster for the Biosynthesis of a Long, Galactose-Rich Exopolysaccharide in *Lactobacillus rhamnosus* GG and Functional Analysis of the Priming Glycosyltransferase. *Appl Environ Microbiol*. 2009; 75: 3554-63.

Los polisacáridos de la superficie celular tienen un papel establecido como factor de virulencia en bacterias patógenas humanas. Menos documentadas son la biosíntesis y las funciones biológicas de los polisacáridos de superficie en bacterias beneficiosas. Se identificó un grupo de genes que codifican las enzimas y proteínas reguladoras y transportadoras para los diferentes pasos en la biosíntesis de polisacáridos extracelulares, exopolisacáridos, de la cepa probiótica *Lactobacillus rhamnosus* GG. Ahora se sabe que estos polisacáridos de superficie ejercen funciones importantes en varias etapas durante la patogénesis, incluida la adhesión de tejidos, la formación de biopelículas y la evasión de las defensas del huésped como la fagocitosis. Además de su papel en los agentes patógenos, tienen una importante función biológica, demostrada recientemente, en la colonización del intestino por bacterias, tanto patógenas como probióticas.

16. Serrano Hernández A. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2009; 5 (S1): 1-5.

Artículo que repasa profundamente las distintas poblaciones de linfocitos y sus interacciones en la respuesta inmunológica.

17.** Guzmán Masías K. La inmunidad innata y los receptores tipo Toll *(TLR'S). Sistema de Revisiones en Investigación Veterinaria* de San Marcos 2010: 1-10.

Trabajo de revisión muy clarificador para entender la importancia y el papel que estos receptores

de patrones asociados a patógenos tienen en la inmunidad innata.

18.** Bernardo D. Células dendríticas del intestino humano como controladoras de la inmunidad mucosa. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013; 105, 5: 279-90.
Interesante artículo donde se evidencia el papel de las células dendríticas como elemento clave en la conexión entre la inmunidad innata y las respuestas de la inmunidad adaptativa. En el intestino, las células dendríticas controlan los mecanismos de la tolerancia inmunológica frente a los antígenos de la dieta y/o la flora comensal, a la vez que son capaces de iniciar una respuesta inmunológica activa en presencia de un patógeno invasor.

19.*** World Gastroenterology Organisation (WGO). Probióticos y prebióticos. En: Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología (monografía en Internet). Octubre 2011. Disponible en: http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html.
Se trata de un documento práctico que sirve de guía sobre la definición, nomenclatura, dosificación, fabricantes, propiedades e indicaciones específicas reconocidas, con su grado de evidencia científica del uso de prebióticos y probióticos.

20. Timmerman HM, Koning CJ, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC. Monostrain, multistrain and multi-species probiotics –a comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol.* 2004; 96: 219-33.
En este artículo, se evidencia la superior eficacia de la combinación de varios probióticos a utilizarlos individualmente, dado que muchas de sus funciones se complementan entre sí.

21.** Gibson GR, Probert HM, Van Loo JAE, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev.* 2004; 17: 257-9.
En este trabajo, se revisa el concepto de prebióticos en cuanto a las propiedades de resistencia a la digestión en los primeros tramos del intestino, la fermentación por la microflora intestinal, la estimulación selectiva del crecimiento de bacterias promotoras de bienestar y salud, y la posibilidad de producir cambios específicos de la microflora comensal mediante el uso de los mismos.

22. Chirdo GF, Menéndez MA, Pita Martín de Portelac LM, et al. Prebiotics in infant health. *Arch Argent Pediatr.* 2011; 109(1): 49-55.
Este artículo de revisión de sencilla lectura, es una puesta al día de la composición química de los prebióticos y sus beneficios, así como sus utilidades en diferentes procesos, al añadirlos a las leches adaptadas.

Caso clínico

Historia actual

Niño de 8 años y un mes de edad que consulta por cuadro de, al menos, dos meses de evolución, consistente en dolor abdominal de tipo cólico y carácter intermitente, mesogástrico, acompañado de heces de consistencia variable, diarreicas (Bristol 6-7) y, en otras ocasiones, algo más duras (Bristol 4-5), en número de 2-3/día, no vómitos. Tolera alimentación aceptablemente, rechazo parcial de la leche, vomita solo el desayuno si toma leche, pero sí tolera yogures.

Antecedentes personales

RN AEG: 2.950 g de peso y 40 semanas de gestación; APGAR 9/9: parto eutócico. Vacunado correctamente para su edad, incluyendo dos dosis de varicela y cuatro de antineumocócica. No acudió a guardería. El hábito intestinal ha sido, desde siempre, algo irregular, pasando periodos de estreñimiento, que han cedido con medidas dietéticas y educativas, y otros de heces más blandas, pero nunca tan diarreicas y frecuentes como las actuales. Desde que inicia la escolarización a los 3 años, ha presentado diferentes cuadros infecciosos sin mucho interés, salvo una neumonía a los 4 años y 4 meses, que no precisó ingreso hospitalario; amigdalitis en las que se ha indicado tratamiento antibiótico, 1-2 por año, la última hace dos semanas, tratada durante 10 días con Fenoximetilpenicilina potásica 500 mg/12 horas v.o.; sinusitis, al menos 2, en este periodo, la última hace un mes y medio, que recibió tratamiento con amoxicilina clavulánico a dosis de 80 mg/kg/día v.o. durante 10 días; al menos, 3 otitis que precisaron tratamiento antibiótico, hace dos meses y medio, terminó el tratamiento de la última, para lo cual se utilizó cefuroxima axetilo a dosis de 30 mg/kg/día durante 10 días.

Exploración

Peso: 25 kg (Pc 25-50), talla: 131 cm (Pc 50-75). Hábito externo: niño de apariencia sana y complexión delgada. A destacar: rinorrea seromucosa; hipertrofia de cornetes; otoscopia: ambos tímpanos deslustrados con cierta retracción; amígdalas hipertróficas grado 2/4; muguet en mucosa de mejilla; auscultación respiratoria: ruidos de transmisión de vía alta, insuficiencia parcial de respiración nasal con muy buena ventilación pulmonar; auscultación cardiaca: ruidos cardiacos normales sin sobreañadidos y rítmicos; y abdomen blando, depresible, con ruidos intestinales presentes, sin visceromegalias ni adenías por el resto de la economía.

Exámenes complementarios

Hemograma completo y perfil bioquímico normales; estudio de inmunoglobulinas (IgG e IgM normales, IgA 40 mg/dl (54-221) hipoIgA); Rast PLV, huevo, frutos secos y pescados: negativo; Ac IgA antitransglutaminasa y antigliadina: negativos; orina anormales y sedimentos negativos; en heces: coprocultivo, parásitos, sangre oculta y eosinofilia, negativos.

Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Microbiota, Probióticos, Prebióticos y Simbióticos

25. En cuanto a la microflora comensal, es CORRECTO que:

a. La mayoría está formada por bacterias Gram positivas como *lactobacillus* y *bifidobacterium*.
b. No siempre se comporta como beneficiosa y, en determinadas circunstancias, puede convertirse en patógena.
c. No es constante a lo largo de la vida, sino que es muy modificable por diferentes circunstancias ambientales.
d. La mayoría de la misma vive pegada al epitelio colónico, donde ejerce sus principales acciones de inmunomodulación y de barrera intestinal.
e. Todas las anteriores son incorrectas.

26. Si a un niño de 18 meses se le diagnostica una otitis media y se le recomienda un tratamiento con amoxicilina-clavulánico:

a. Esperamos a terminar el tratamiento con antibióticos para iniciar el tratamiento con probióticos solo si inicia diarrea y/o dolor abdominal.
b. No damos probióticos a esta edad por peligro a que haga una sepsis por el germen del probiótico.
c. El probiótico más adecuado sería el *L. Reuteri*, al tratarse de un lactante.
d. El probiótico que parece más adecuado para este caso, es el *S. Bulardii*.
e. Lo mejor sería indicar una dieta de leche sin lactosa, mientras toma el antibiótico.

27. En cuanto a la adquisición de la microflora:

a. El paso por el canal del parto es sin duda el factor principal que condiciona dicha adquisición.
b. La leche de la madre es aséptica, aunque contribuye a su desarrollo gracias a sus prebióticos naturales.
c. En los prematuros la composición de dicha flora tiene que ver mucho con el tipo de parto y los gérmenes de la sala de neonatos.
d. El uso de probióticos está contraindicado en recién nacidos pretérmino, por el riesgo de sepsis iatrogénica.
e. Todas las anteriores son falsas.

28. En cuanto al papel de los receptores Toll en la inmunomodulación, es CORRECTO que:

a. Son exclusivos de la especie humana y específicos para el reconocimiento de la flora comensal.
b. Se encuentran solo en la superficie de los colonocitos y de las células dendríticas y sirven para diferenciar patógenos de comensales.
c. Su activación da lugar a una respuesta bien proinflamatoria, bien tolerogénica, en función del patrón asociado a patógeno (PAMPs) detectado y tipo de receptores activados.
d. La producción de IgA intestinal tiene un efecto local, por lo que es poco probable que su estimulación específica tenga poco efecto sistémico.
e. La respuesta tolerogénica esta mediada básicamente por la activación de Th1 y patrón de citoquinas IL12, TNFα e INFγ.

29. En cuanto a la respuesta de inmunotolerancia a la flora comensal, señale lo CORRECTO:

a. La secreción de IgA por parte de las células plasmáticas tiene que ver mucho con la defensa ante patógenos, pero poco con la inmunotolerancia de la flora comensal.
b. Los mecanismos que median dicha respuesta, aunque no son bien conocidos, parecen jugar un papel importante en la respuesta Th2 y Treg y las citoquinas como IL10 y el factor de crecimiento transformante (TGFβ).
c. Los probióticos favorecen la inmunotolerancia gracias a que reducen el pH intestinal.
d. En dicho mecanismo intervienen las adhesinas específicas de los probióticos, que favorecen el efecto barrera, evitando el contacto de alérgenos con la mucosa.
e. Ninguna de las anteriores es cierta.

Caso clínico

30. Con respecto a la historia clínica, el diagnóstico causante de la sintomatología más probable es:

a. Síndrome de intestino irritable.
b. Enfermedad celíaca.
c. Déficit de IgA.
d. Intolerancia a la lactosa.
e. Diarrea crónica inespecífica por uso de antibióticos.

31. Según el diagnóstico sospechado en dicho caso, la pauta diagnóstica de mayor utilidad es:

a. Una pormenorizada exploración póndero-estatural y analíticas correspondientes para valorar su estado nutricional.
b. Ampliar el estudio inmunológico en busca de otras inmunodeficiencias humorales y/o celulares.
c. Hacer una restricción de prueba, en la dieta del paciente, evitando todos los lácteos y derivados, el huevo, los frutos secos y el pescado, pues hay alergias alimentaras no IgE mediadas.
d. Remitir para realizar una biopsia intestinal con cápsula de Watson con guía endoscópica o de Crosby bajo control radiológico, dado que la determinación de Ac antitransglutaminasa y antigliadina con déficit de IgA da muchos falsos negativos.
e. Indicar un test de hidrógeno espirado tras ingesta de lactulosa.

32. Todos los estudios previos se llevaron a cabo y solo se encontró un TH_2E (test del hidrógeno espirado) con lactulosa con una reducida excreción de H_2, valores entre 0 y 3 ppm. ¿CUÁL ha de ser el tratamiento más correcto?

a. Suprimir la lactosa de la dieta del paciente, ya que es intolerante.
b. Administrar estimulantes inmunológicos tipo inmunoferón, vacunas bacterianas sublinguales, etc., entre los meses de octubre y mayo.
c. Iniciar tratamiento con probiótico que contenga cepas únicas de *L. reuteri* o *L. casei*, dado que estos son específicos para esta patología.
d. Usar un simbiótico con varios probióticos que incluyan, al menos, el *S. boulardii* y *L rhamnosus* GG, dado los efectos complementarios entre prebióticos y diferentes probióticos asociados.
e. Todas las anteriores son ciertas.

Dislipemias

M.T. Muñoz Calvo

Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma. Madrid

Resumen

Para prevenir las enfermedades cardiovasculares en la vida adulta, es necesario identificar y tratar lo antes posible la hipercolesterolemia en los niños y en los adolescentes. Se debe realizar estudio a la población infantil de riesgo después de los 2 años, si existe historia familiar positiva o presencia de factores de riesgo cardiovascular en el niño. Las causas secundarias de hipercolesterolemias deben ser descartadas. El objetivo primordial del tratamiento dietético de las hipercolesterolemias será lograr que los niveles de C-LDL disminuyan, consiguiendo un descenso de un 10 a un 15%, aunque existen grandes variaciones individuales. Las estatinas deben ser incluidas entre los potenciales fármacos de primera línea por la experiencia adquirida en los últimos años, y por su capacidad de disminuir los niveles de C-LDL en torno a 18-45%, y sin afectación del crecimiento ni del desarrollo puberal. La edad de inicio del tratamiento con estatinas debe ser a partir de los 10 años, preferentemente a partir del Tanner II en los varones y después de la menarquia en las niñas. Otras opciones farmacológicas son el ezetimibe o las resinas de intercambio iónico

Abstract

To prevent cardiovascular diseases in adulthood, it is necessary to identify and treat as soon as possible hypercholesterolemia in children and adolescents. The study should be performed to child population at risk after two years, if there is a positive family history or presence of cardiovascular risk factors. Secondary causes of hypercholesterolemia should be discarded. The primary objective of the dietary treatment of hypercholesterolemia is to decrease LDL-C levels, achieving a decrease of 10 to 15%, although there are large individual variations. Statins should be included among potential first-line drugs, as per experience gained in recent years, and its ability to lower LDL-C levels around 18-45%, without affecting the growth and pubertal development. Treatment with statins should be started at 10 years of age and over, preferably starting with Tanner II in males and after menarche in girls. Other pharmacological options include ezetimibe or ion exchange resins

Palabras clave: Colesterol; Triglicérido; Dieta; Estatinas y Fibratos.

Key words: *Cholesterol; Triglyceride; Diet; Statins and Fibrates.*

Pediatr Integral 2015; XIX (5): 355-364

Desarrollo de aterosclerosis en los niños

El desarrollo de la aterosclerosis es un proceso que se inicia en la infancia y que progresa con una velocidad que depende de la presencia o ausencia de determinados factores de riesgo cardiovascular (FRCV), como han demostrado diferentes estudios[1]. Las estrías grasas y placas fibrosas estaban presentes en casi el 50% y 8%, respectivamente, de los individuos en la infancia, y en casi el 70% y 5% de adultos jóvenes, y la extensión de estas lesiones ateroscleróticas se correlacionaban con los niveles de colesterol total (CT), colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y triglicéridos[2].

Más recientemente, los métodos incruentos por la imagen han permitido el estudio del desarrollo de la aterosclerosis. Un estudio realizado por ecografía de las arterias carótidas, para evaluar el espesor de la íntima y la media, que es un indicador del proceso aterosclerótico en los adultos, demostró que el aumento de espesor de la íntima y la media se asociaba con incrementos del CT y otros FRCV, como la hipertensión arterial en la infancia[3]. La alteración de la función endotelial ha sido descrita en niños con hiperlipemias y está relacionada con la fisiopatología de la aterosclerosis.

Las concentraciones plasmáticas de CT reflejan una situación compleja, con múltiples dependencias: las de origen genético, las derivadas de la situación ambiental (tipo de dieta y grado de ejercicio físico) y las conside-

radas poligénicas, que dependen de la interacción de algunos determinantes genéticos con la influencia derivada de los dietéticos[4]. Los factores genéticos son poco modificables y los dietéticos muchas veces tienen su origen en la infancia; por lo tanto, una educación adecuada podría desempeñar un papel preventivo sobre el desarrollo futuro de enfermedades cardiovasculares (ECV).

Niveles de lipoproteínas en la edad pediátrica

Los niveles plasmáticos de lipoproteínas son diferentes en la infancia y adolescencia en comparación con la edad adulta. Los niveles de CT, C-LDL, colesterol unido a proteínas de alta densidad (C-HDL) y triglicéridos (TG) ascienden paulatinamente desde el nacimiento y se estabilizan entre los 2 y 4 años, manteniéndose en un mismo percentil a lo largo del tiempo durante los años prepuberales (fenómeno *tracking* del colesterol) [5]. A partir de los 10-12 años, los niveles plasmáticos de CT y C-LDL disminuyen entre un 5 y un 10% en ambos sexos –es más evidente en varones–, debido al descenso acusado del C-HDL, pero en los últimos años de la adolescencia, se produce un reascenso de CT y C-LDL alcanzando niveles medios de adulto a partir de los 20 años. En valores absolutos, de los 13 a los 19 años, el CT es consistentemente más alto en mujeres que en varones. La disminución de los niveles de C-HDL, es decir, patrón más aterogénico, que se produce durante la pubertad en los varones es el cambio lipídico más importante y va a permanecer durante la etapa adulta[5].

Clasificación de las dislipemias

Las dislipemias pueden ser clasificadas en primarias y secundarias. Se denominan primarias (Tabla I), cuando hay factores genéticos implicados en su etiología. Según los genes implicados, las hiperlipemias pueden ser monogénicas, producidas por la alteración de un solo gen responsable del metabolismo lipídico, o poligénicas, si están producidas por la suma de los efectos de diferentes genes[6]. Estas últimas, son más frecuentes y menos severas que las monogénicas, y su expresión fenotípica está influenciada por factores ambientales (dieta, ejercicio...) (Tabla I). El diagnóstico de dislipemia primaria exige haber descartado antes posibles causas de dislipemia secundaria, la mayoría de las cuales suelen evolucionar favorablemente con el tratamiento de la enfermedad causal.

Dislipemias primarias

Hipercolesterolemia familiar monogénica

Actualmente, se conocen, al menos, tres formas diferentes: la clásica, otras mutaciones en proteínas distintas del receptor de LDL con herencia autosómica dominante, y la hipercolesterolemia con herencia autosómica recesiva.

Forma clásica: está causada por mutaciones en el gen del receptor LDL (*LDLR*, 19p13.2), produciendo aumento de las concentraciones en sangre de C-LDL, ya desde edades precoces. Esta mutación puede heredarse en homocigosis o en heterocigosis. Si se hereda en homocigosis, los síntomas aparecen antes de los 10 años de edad. Los hallazgos característicos son: los xantomas (tendinosos y cutáneos), el arco corneal y el aumento de CT (en torno a 1.000 mg/dl) y de C-LDL (mayor de 600 mg/dl)[7]. Todo ello conlleva al desarrollo de ateroesclerosis generalizada de forma precoz. Si la mutación se hereda en heterocigosis, la aparición de los síntomas y alteraciones lipídicas es más tardía y más leve. La aparición de xantomas está en relación con la duración e intensidad de la hipercolesterolemia, siendo infrecuentes antes de los 20 años. Los valores de CT se encuentran entre 270 y 550 mg/dl y los de LDL-c son superiores a 160

Tabla I. Clasificación de las dislipemias primarias

Entidad	*Defecto*	*Herencia*	*Prevalencia*	*Lípidos*
Hipercolesterolemia familiar monogénica	Receptor de LDL, disminución del aclaramiento de LDL	Autosómica Dominante	Heterocigoto 1-2/1.000 Homocigoto $1/10^6$	CT, C-LDL
Hipercolesterolemia poligénica	Desconocido	Poligénica	2-5/100	CT, C-LDL
Déficit de apo-B100	Apo-B100	Autosómica Dominante	1/700-1.000	CT, C-LDL
Hiperlipemia familiar combinada	Desconocido	Autosómica Dominante	Heterocigoto 1/1.000 Homocigoto 3-5/1.000	CT, C-LDL, elevación de Apo B
Hipertrigliceridemia familiar	Déficit de lipoprotein-lipasa, déficit de Apo CII, otros mecanismos	Desconocido	Heterocigoto 1/100 Homocigoto 2/1.000	TG, C-VLDL, C-LDL, C-HDL
Disbetalipoproteinemia familiar	Apo-E	Autosómica Recesiva	1/2.000	CT, TG
Hipoalfalipoproteinemia familiar	Apo A-I	Dominante Recesiva		C-HDL disminuido

mg/dl. En España, se han descrito más de 400 mutaciones en el gen del receptor de LDL asociadas a hipercolesterolemia familiar (HF); sin embargo, la tasa de detección de una mutación funcional en casos con diagnóstico clínico varía del 20 al 80%, por tanto, un test genético negativo no excluye el diagnóstico, sobre todo, cuando el fenotipo sugiere una HF[7].

Actualmente, se puede realizar diagnóstico genético de esta entidad caracterizando la mutación del gen del receptor del LDL.

Otras hipercolesterolemias monogénicas con herencia autosómica dominante: son debidas a mutaciones en el gen de la ApoB (*apoB100;* 2p24) y a una mutación de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (*PCSK9,* 1p34.1-p32). Esta proteína está implicada en la degradación del receptor de LDL y su alteración produce una disminución del aclaramiento de las LDL.

Hipercolesterolemia autosómica recesiva (ARH): es debida al déficit del adaptador de proteína ARH o a la incapacidad del mismo para interactuar con el receptor de LDL; por ello, cursa con disminución del aclaramiento de LDL y aumento de LDL-c y CT. Su fenotipo es similar a la hipercolesterolemia familiar homocigota, pero, en general, menos severo y con mayor respuesta a los fármacos hipolipemiantes. Cursa con xantomas grandes desde la infancia, CT mayor de 500 mg/dl, y aparición de ECV en menores de 30 años[7].

Hipercolesterolemia familiar homocigota

Es una forma rara de HF que se produce cuando se hereda la misma mutación en el gen del RLDL de ambos progenitores. Se estima que afecta a 1 caso por cada 800.000 a un millón de personas, y los pacientes presentan hipercolesterolemia grave, xantomas y ateroesclerosis acelerada. El diagnóstico se debe realizar alrededor de los 2 años o, inclusive antes, y se basa en una concentración de C-LDL sin tratamiento >500 mg/dL o C-LDL con tratamiento máximo >300 mg/dL, presencia de xantomas antes de los 10 años e historia de hipercolesterolemia o de diagnóstico genético en ambos progenitores[8].

Hiperlipemia familiar combinada (HFC)

Se caracteriza por una síntesis hepática aumentada de apo B-100, lo que da lugar a una sobreproducción hepática de C-VLDL. Se manifiesta a partir de la 2ª década de la vida, con aumento de CT (250-500 mg/dl) y/o TG (250-750 mg/dl). El diagnóstico se basa en la historia familiar y en la presencia de varias anomalías lipídicas. No existe diagnóstico genético definitivo en la actualidad[9].

Hipercolesterolemia poligénica

Su etiología es desconocida, se piensa que ocurre por alteraciones en diversos genes reguladores del metabolismo del colesterol. Las combinaciones de esta herencia poligénica junto con factores ambientales, especialmente la dieta, darían lugar al aumento del colesterol. Es la forma más frecuente de hipercolesterolemia primaria en la población general, representando el 80% de todas ellas[9]. Clínicamente, se presenta con aumentos moderados de colesterol, con valores entre el percentil 75-95, con padres y hermanos sanos o con elevaciones de colesterol similares. El diagnóstico es clínico, una vez excluidas la hipercolesterolemia familiar y la hiperlipemia familiar combinada.

Hipertrigliceridemia familiar

Se caracteriza por el aumento de la síntesis hepática de VLDL. Se han descrito varias alteraciones, entre ellas, el déficit de lipoproteín-lipasa y de ApoCII. Cursa con aumento de TG (200-500 mg/dl) a expensas de la fracción de colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL), o con aumento de C-VLDL, TG y quilomicrones. La clínica es variable dependiendo del grado de hipertrigliceridemia. Su diagnóstico es clínico[6].

Déficit familiar de apo B-100

La alteración se debe a una apolipoproteína B-100 defectuosa, que no se une al receptor de LDL, elevándose el C-LDL en suero. Hasta ahora, se han identificado 3 mutaciones que dan lugar al déficit familiar de apo B-100[6]. El diagnóstico es genético por técnicas de biología molecular.

Beta-sitosterolemia

Se produce por mutación del trasportador ABCG5/ABCG8, implicado en el transporte del colesterol no esterificado por las células epiteliales intestinales hacia el lumen del intestino[10]. Cursa con aumento de esteroles vegetales y C-LDL, xantomatosis tendinosa y xantelasmas. Tienen riesgo de enfermedad cardiovascular prematura.

Hipoalfalipoproteinemia

Se conoce la existencia de varios defectos genéticos infrecuentes que pueden producir la reducción de los niveles de C-HDL en plasma. La mutación en el gen que codifica el transportador ABCA1 puede producir varias formas clínicas. La más grave es la enfermedad de Tangier, caracterizada por la casi ausencia de C-HDL (menor de 5 mg/dl) en plasma y la acumulación de ésteres de colesterol en tejidos, como: hígado, bazo, ganglios linfáticos, amígdalas, timo, mucosa intestinal, nervios periféricos y córnea. A pesar de que los niños con enfermedad de Tangier tienen bajos niveles de C-LDL, se ha observado que presentan un riesgo elevado de sufrir ECV durante la edad adulta. La deficiencia de lecitil-colesterol-aciltransferasa (LCAT) y la deficiencia de apolipoproteína A1 (apoA1) son otras causas de disminución de C-HDL[6].

En las formas más leves de hipoalfalipoproteinemia (C-HDL entre 15-35 mg/dl), la expresividad clínica es variable, pudiendo ser causa de enfermedad cardiovascular prematura. No existe un consenso respecto al tratamiento, dado que no hay experiencia con fármacos modificadores de C-HDL en niños[10]. Es por ello que, el tratamiento con fármacos que disminuyen la relación C-LDL/C-HDL se inicia más tardíamente. En el caso de la hipoalfalipoproteinemia leve, la única medida es aconsejar una dieta cardiosaludable[6].

Dislipemias secundarias

A continuación, se enumeran las principales etiologías de dislipemia secundaria agrupadas según la alteración lipídica con la que cursen predominantemente[11]:

- Hipercolesterolemia: porfiria aguda intermitente, ingesta elevada de ácidos grasos saturados, anorexia nerviosa.
- Hipertrigliceridemia: síndrome de Cushing, lipodistrofia, glucogenosis tipo 1, nefritis lúpica, terapia con retinoides.
- Aumento de CT y TG: trasplante de órgano sólido.
- Disminución de C-HDL: obesidad, vida sedentaria, hábito tabáquico.
- Aumento de CT y C-LDL: hipotiroidismo, síndrome nefrótico, tratamiento antirretroviral (VIH), enfermedad obstructiva hepática.
- Aumento de TG y C-VLDL: obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia renal crónica, terapia con corticoides, hipotiroidismo, anticonceptivos orales, embarazo, ingesta de alcohol.

Orientación diagnóstica

Se considera dislipemia a los valores por encima del percentil 95 para la edad y sexo de CT, C-LDL y triglicéridos (TG), y los valores de C-HDL por debajo del percentil 10. El NCEP *(National Cholesterol Education Program)* pediátrico[12] propone unos valores deseables, en el límite y de riesgo (Tabla II).

El objetivo principal de diagnosticar una hipercolesterolemia en la infancia es el inicio de un tratamiento eficaz, especialmente la instauración de hábitos de vida saludables lo antes posible, para prevenir el desarrollo de ECV que se manifiesta en la edad adulta[5].

Cribado de las dislipemias

La práctica del cribado de las dislipemias en niños o adolescentes es un tema controvertido, en lo que respecta a quién y cuándo hacerlo, debido a los riesgos desconocidos de un tratamiento hipolipemiante a largo plazo iniciado en edades tempranas. Existen diferentes estrategias para la detección en los niños, como son: el cribado en cascada familiar, el cribado universal y el cribado selectivo basado en la historia familiar. En España y en otros países europeos, el cribado en los niños se suele hacer como parte del cribado en cascada familiar, cuando se conoce el diagnóstico en la familia. El cribado selectivo debe realizarse a la población infanto-juvenil de riesgo entre los 2 y los 8 años, y entre los 12 y los 16 años[5]. Se considera población de riesgo, si existe historia familiar positiva o factores de riesgo en el niño:

Historia familiar

- ECV prematura en padres, abuelos o tíos (varones < 55 años o mujeres < 65 años).
- Padres con dislipemia conocida o CT mayor o igual a 240 mg/dl.

Factores de alto riesgo

- Hipertensión arterial que requiere tratamiento farmacológico (TA > P 99 + 5 mmHg).
- Hábito tabáquico.
- IMC ≥ percentil 97.
- Presencia de *condiciones de alto riesgo*: diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, trasplante de órganos, enfermedad de Kawasaki con aneurismas.

Factores de riesgo moderado

- Hipertensión arterial que no requiere tratamiento farmacológico.
- IMC ≥ percentil 95 y < percentil 97.
- C-HDL< 40 mg/dl.
- Presencia de *condiciones de riesgo moderado*: enfermedad de Kawasaki con aneurismas en regresión, enfermedad inflamatoria crónica (lupus eritematoso, artritis idiopática juvenil), VIH y síndrome nefrótico.

Diagnóstico

El estudio analítico debe efectuarse en las siguientes condiciones:

1. Ayuno de 12 horas.
2. Sin modificaciones de la dieta habitual.
3. Libre de enfermedad desde varias semanas antes.
4. Teniendo en cuenta la toma de ciertos fármacos que pueden modificar los lípidos.

   En caso de valores lipídicos alterados, se repetirá el estudio analítico tres o cuatro semanas después, para confirmar la alteración de la analítica[13].

Se deberá realizar una historia familiar (antecedentes de ECV prematura en padres o abuelos, antece-

Tabla II. Niveles de lípidos plasmáticos en niños y adolescentes (Panel de Expertos en Colesterol, NCEP)

		Niños y adolescentes	
Categoría	***Aceptable (mg/dl)***	***Límite (mg/dl)***	***Alto (mg/dl)***
CT	<170	170-199	≥200
C-LDL	<110	110-129	≥130
Apo B	<90	90-109	≥110
TG			
0-9 años	<75	75-99	≥100
10-19 años	<90	90-129	≥130
Categoría	***Aceptable (mg/dl)***	***Límite (mg/dl)***	***Bajo (mg/dl)***
C-HDL	>45	40-45	<40
Apo A-1	>120	115-120	<115

Los valores de lípidos plasmáticos vienen expresados en mg/dl.
Los puntos de corte para los valores límite y altos para CT, C-LDL y Apo B, corresponden al percentil 75-94 y al percentil 95, respectivamente.
El punto de corte para los valores bajos de C-HDL y Apo A-1 corresponde al percentil 10.
CT = colesterol total, C-LDL= lipoproteínas de baja densidad, C-HDL = lipoproteínas de alta densidad, TG = triglicéridos.

Tabla III. Criterios diagnósticos de la hipercolesterolemia familiar (Programa Internacional de la OMS, MEDPED)

			Puntuación
Historia familiar			
1. Familiar de primer grado con ECV precoz y/o	Si	No	**1**
2. Familiar de primer grado con C-LDL > 210 mg/dl y/o	Si	No	**1**
3. Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal	Si	No	**2**
4. Niño menor de 18 años con C-LDL > 150 mg/dl	Si	No	**2**
Historia personal			
1. Antecedentes de enfermedad coronaria precoz	Si	No	**2**
2. Antecedente de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz	Si	No	**1**
Examen físico			
1. Xantomas tendinosos	Si	No	**6**
2. Arco corneal antes de los 45 años	Si	No	**4**
Analítica en ayunas, con TG < 200 mg/dl			
1. C-LDL > 330 mg/dl	Si	No	**8**
2. C-LDL 250-329 mg/dl	Si	No	**5**
3. C-LDL 190-249 mg/dl	Si	No	**3**
4. C-LDL 155-189 mg/dl	Si	No	**1**

Diagnóstico clínico de HF: cierto > 8 puntos, probable: 6-7 puntos

dentes en padre o madre de dislipemia genética). Asimismo, conocer los antecedentes personales: hábitos alimentarios, estilos de vida, toma de fármacos, hábito tabáquico y se descartarán posibles causas de dislipemia secundaria.

En la exploración física, se anotarán las medidas antropométricas: peso, talla, IMC y estadio puberal, además de la toma de la tensión arterial.

En el estudio analítico, se solicitará:

- Hemograma, Bioquímica (perfil hepático y renal) y hormonas tiroideas.
- Perfil lipídico en ayunas: CT, TG y lipoproteínas (C-LDL, C-HDL y C-VLDL).
- Según sospecha etiológica: apolipoproteína A, B, y Lp(a).

Criterios diagnósticos de hipercolesterolemia familiar heterocigota (Tabla III):

- Confirmar la trasmisión vertical de la hipercolesterolemia y/o ECV prematura en uno de los padres.
- Niveles de C-LDL ≥ 190 mg/dl o bien niveles de C-LDL ≥ 150 mg/dl, cuando se tiene la confirmación genética de HF en uno de los padres.
- El estudio genético nos permitirá dar una información pronóstica a los pacientes y se realizará mediante[14]:
  - La demostración de mutaciones en el gen del receptor LDL (*LDLR*, 19p13.2). La tasa de detección de una mutación funcional en casos con diagnóstico clínico varía del 20 al 80%, por tanto, un test genético negativo no excluye el diagnóstico, sobre todo, cuando el fenotipo sugiere una HF.
  - Otras causas menos frecuentes son las mutaciones en el gen de la ApoB (*apoB100;* 2p24) y en el gen de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (*PCSK9,* 1p34.1-p32)[14].
  - Como resultado de estos defectos moleculares se produce una disminución en la eliminación del colesterol plasmático unido a lipoproteínas de baja densidad, y esto conlleva a que estos pacientes presenten desde el nacimiento valores plasmáticos elevados de CT y C-LDL.

Tratamiento de las dislipemias (Fig. 1)

Recomendaciones dietéticas

Durante toda la infancia y adolescencia, es esencial un aporte adecuado de energía y nutrientes para que el crecimiento sea normal. Las modificaciones en la dieta deben introducirse de

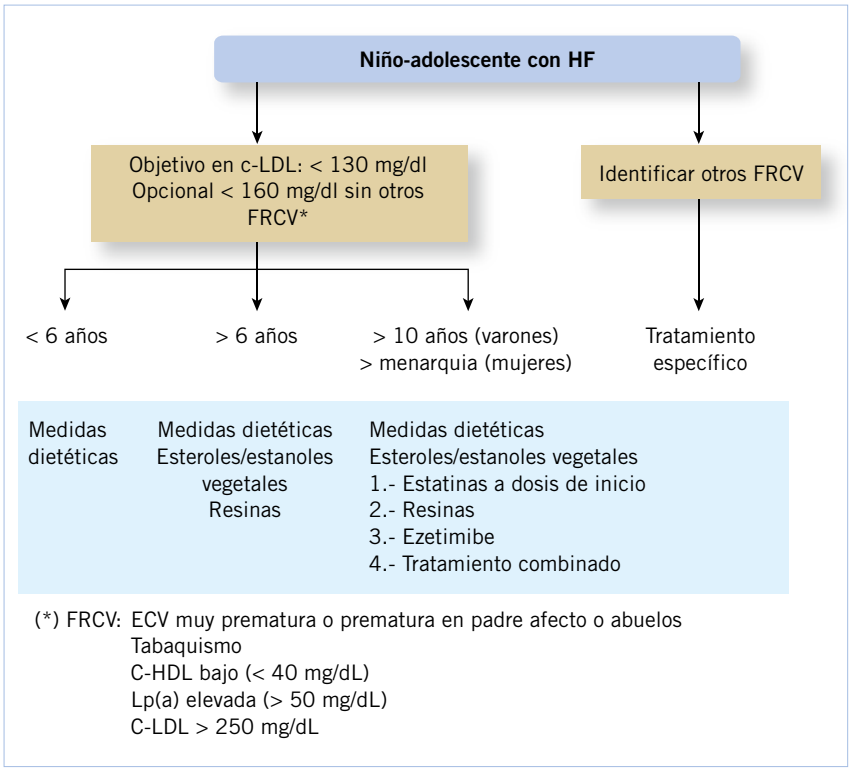


Figura 1. Algoritmo de tratamiento en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar.

Tabla IV. Características de la dieta en el niño con hipercolesterolemia

- Ingesta calórica adecuada para favorecer el crecimiento y desarrollo de los niños y adolescentes
- Deberá aportar: hidratos de carbono 50-60%, proteínas 10-20% y grasas 30-35% de las calorías totales
- Contenido en ácidos grasos saturados inferior al 9% de las calorías totales
- Contenido en colesterol dietético < 300 mg/día
- Consumo máximo de grasas *trans* menor del 1% de las calorías totales
- Fibra dietética de 8 a 23 g (dependiendo de la edad)
- Estanoles/esteroles vegetales 1,5-2 g/día a partir de los 6 años
- Micronutrientes: vigilar especialmente el aporte de vitaminas liposolubles (especialmente vitamina D) y minerales (hierro, zinc y calcio)

manera progresiva, lo cual será beneficioso para el niño y su familia.

El objetivo primordial del tratamiento dietético de las hipercolesterolemias será lograr que los niveles de C-LDL disminuyan, consiguiendo un descenso de un 10 a un 15%, aunque existen grandes variaciones individuales[15].

Las características de esta dieta están expuestas en la tabla IV.

Si después de 3 meses no se logran los objetivos terapéuticos con la dieta inicial, se introducirán otras modificaciones (Dieta 2): ingesta total de grasa 25-30% de las calorías diarias, de grasa saturada <7% de las calorías, de grasa monoinsaturada 10% y de colesterol <200 mg al día, orientada a reducir el C-LDL o los TG, siempre bajo la supervisión de un dietista. Las características de esta dieta se exponen en la figura 2. Si a pesar de su cumplimiento no se alcanzan los objetivos marcados, se deberá considerar el tratamiento farmacológico.

La disminución del aporte de grasas y colesterol que sufren con frecuencia los niños que presentan una dislipemia, puede tener repercusiones sobre su crecimiento. Se ha recomendado prudencia acerca de la utilización de dietas demasiado restrictivas; ya que, al disminuir la ingesta de grasa se corre el riesgo de no proporcionar suficiente energía para asegurar un óptimo crecimiento[16].

Actividad física

Los niños y los adolescentes deben dedicar un número establecido de horas al día al ejercicio físico en los colegios, promover la participación en actividades deportivas según la edad, y dieta cardiosaludable en los menús escolares[5].

La Academia Americana de Pediatría recomienda disminuir las actividades sedentarias (televisión, juegos de ordenador, etc.) a menos de 2 horas al día en los niños > 2 años.

Prevención primaria del consumo de tabaco y alcohol

Se ha demostrado el papel del tabaquismo como factor de riesgo cardiovascular, ya que se asocia a la aparición de dislipemia e insulinorresistencia, favorece un estado proinflamatorio e incrementa el estrés oxidativo celular[5].

Suplementos dietéticos

El aumento de la ingesta de fibra puede ser útil en la disminución de los niveles de C-LDL, en torno al 5-10%. La dosis adecuada (AAP) se calcula como la edad del niño + 5 g/día, hasta una dosis de 20 g/día a los 15 años de edad[17].

Los estanoles y esteroles de plantas se añaden a las margarinas, zumos de naranja, yogur líquido, barras de cereales y suplementos dietéticos. Son compuestos naturales cuya estructura química es similar al colesterol, actúan disminuyendo la absorción intestinal de colesterol exógeno de origen alimentario, así como del colesterol endógeno de origen biliar, demostrándose en adultos una disminución del C-LDL de un 10-20%, con mínimos efectos adversos[17].

Las proteínas de soja disminuyen los niveles de triglicéridos y C-VLDL e incrementan los niveles de C-HDL. Los suplementos de una dieta baja en grasa, enriquecida en ácidos grasos omega-3, con altas concentraciones de ácido eicosapentanoico y ácido docosahexanoico, han demostrado que incrementan significativamente las LDL grandes (menos aterogénicas) y disminuyen las LDL pequeñas (más aterogénicas). Es bien tolerado, con escasos efectos secundarios (gastrointestinales, hiperglucemia y elevaciones de las enzimas hepáticas)[17].

Tratamiento farmacológico

Estatinas

Las estatinas deben ser incluidas entre los potenciales fármacos de primera línea por la experiencia adquirida en los últimos años y por su capacidad de disminuir los niveles de C-LDL en torno a 18-45%, y sin afectación del crecimiento ni del desarrollo puberal[18,19].

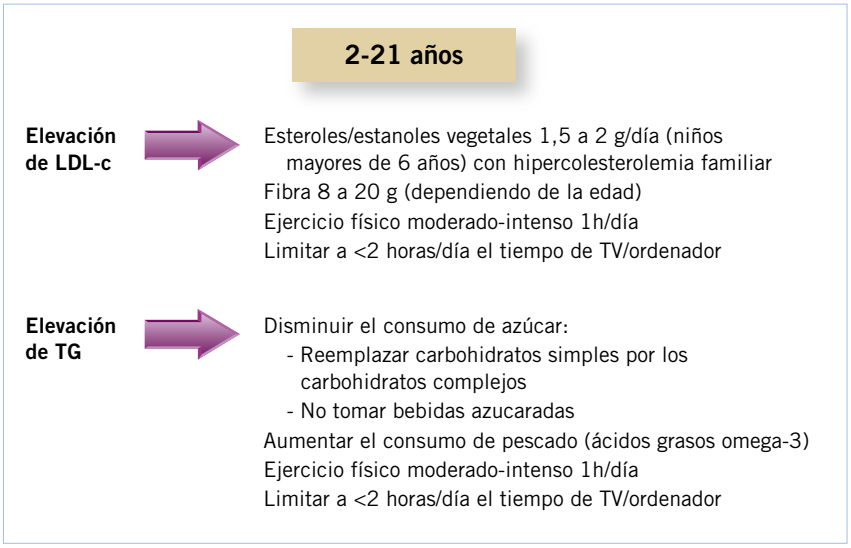


Figura 2. Recomendaciones dietéticas (Dieta 2): adaptado del *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents.*

Edad de inicio

No existe un consenso acerca a qué edad comenzar el tratamiento con estatinas. Diferentes Guías[5,20,21] recomiendan iniciar tratamiento en niños ≥ 10 años (preferiblemente en estadio II Tanner o superior en niños y a partir de la menarquia en niñas), tras 6-12 meses de dieta baja en grasas y colesterol, si:

- C-LDL ≥ 190 mg/dl.
- C-LDL entre 160 mg/dl y 189 mg/dl, con historia de ECV prematura en familiares de primer grado, o existe otros FRCV (tabaco, C-HDL bajo, Lp(a) elevada, entre otros).
- En la hipercolesterolemia familiar homocigota, el tratamiento debe ser iniciado en el momento del diagnóstico.

La pravastatina está aprobada por la FDA y la EMA en hipercolesterolemia primarias, a partir de los 8 años. La dosis recomendada es de 10 a 20 mg/día en niños de 8 a 13 años y de 10 a 40 mg/día desde los 14 a los 18 años. Otras estatinas aprobadas por la FDA son: lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina y rosuvastatina[22].

Dosificación

- Empezar con la dosis más baja una vez al día, generalmente al acostarse. Medir niveles basales de CPK, ALT y AST.
- La meta es conseguir niveles de LDL < 130 mg/dL.
- Tras 4 semanas de tratamiento, determinar: perfil de lipoproteínas en ayunas, CPK, ALT, AST. Repetir control analítico a las 8 semanas y a los 3 meses[22].
- Si hay anomalías de laboratorio o aparecen síntomas, suspender temporalmente el fármaco y repetir analítica en 2 semanas. Cuando los valores retornen a la normalidad, el fármaco puede reiniciarse con monitorización estrecha.

Seguimiento

- Valorar el ritmo de crecimiento y el desarrollo puberal (peso, talla, índice de masa corporal, estadio de Tanner).
- Monitorizar el perfil de lipoproteínas en ayunas, CPK, ALT y AST cada 3-6 meses[22].

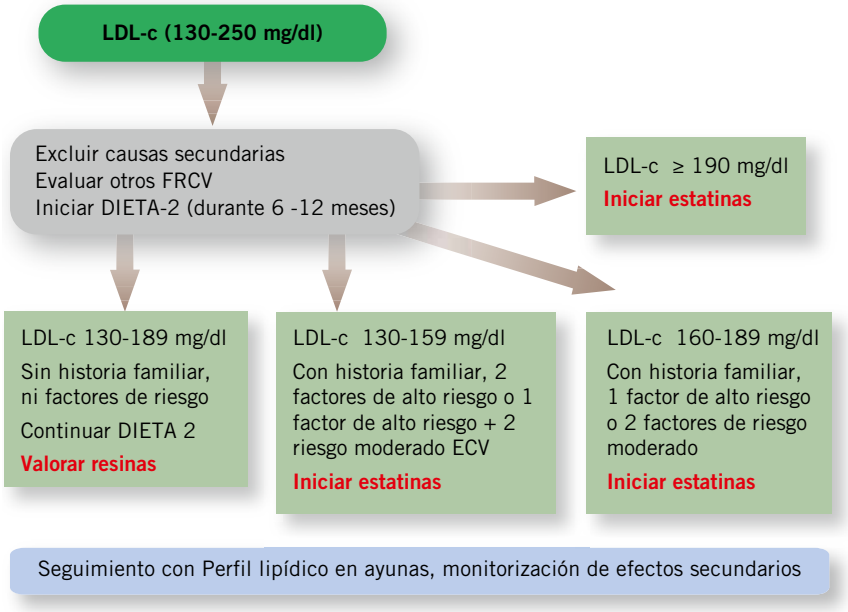


Figura 3. Algoritmo para abordar las dislipemias, basado en los niveles de C-LDL. Adaptado del *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents.*

- Insistir al paciente sobre medidas dietéticas e informar sobre otros factores de riesgo, tales como: sobrepeso, sedentarismo y tabaquismo, entre otros.

Eficacia y seguridad

- Se han publicado revisiones sobre su utilización en la infancia, concluyendo que a la vez de seguras, son muy eficaces.
- En cuanto a los efectos adversos, no se han publicado casos de miositis, miopatía o rabdomiolisis. Se han encontrado algunos casos de elevaciones asintomáticas de la CPK y enzimas hepáticas, que han revertido con un descenso de las dosis de la medicación, sin necesidad de suspender el tratamiento. Tampoco se han encontrado alteraciones del ritmo de crecimiento, desarrollo puberal ni del metabolismo de las vitaminas[23].
- Las estatinas están contraindicadas en el embarazo, por lo que debe advertirse a las adolescentes y enviarlas, en caso necesario, a consejo ginecológico.

En la figura 3, está representado el algoritmo terapéutico de las dislipemias, basado en el C-LDL.

Resinas de intercambio iónico

- No se absorben y son seguras a largo plazo.
- Se pueden administrar a partir de los 6 años, sin historia familiar de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo, si el C-LDL ≥ 130mg/dl y < 190mg/dl, tras 6-12 meses de dieta baja en grasas y colesterol[24].
- Sin embargo, por su baja palatabilidad y por sus efectos adversos a nivel gastrointestinal, como flatulencia y estreñimiento, han caído en desuso. Reducen los niveles de C-LDL de un 16% a un 19%[24].
- La dosis media recomendada es de 0,25-0,35 g/kg/día, con una dosis máxima de 8 g/día para el colestipol y de 10 g para la colesteramina. Se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas, e incrementar progresivamente. El colesevelam, tiene menos efectos secundarios, aunque no existe aún experiencia en Pediatría[25].

Ezetimibe

Actúa inhibiendo selectivamente la absorción intestinal de colesterol (tanto dietético como de origen biliar) en el borde en cepillo de los enterocitos. En estudios preclínicos, no se

ha observado que altere la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol o vitaminas liposolubles A y D[26].

Los principales efectos adversos han sido gastrointestinales (diarrea y dolor abdominal) y cefalea. Reducen los niveles de CT y C-LDL, del 23% y 30%, respectivamente, a dosis de 10 mg/día.

Su uso está autorizado por la FDA y la EMA, a partir de los 10 años de edad. Sin embargo, no existen datos de seguridad a largo plazo en población pediátrica.

Otros fármacos

Fibratos

- Reducen los niveles de TG y elevan los niveles de C-HDL. Los principales efectos secundarios son mialgias, debilidad muscular e incremento de CPK, ALT y AST.
- Niveles de TG entre 200 y 499 mg/dl, realizar tratamiento dietético (Fig. 2), cambio de estilo de vida y aumento de ingesta de pescado (salmón, caballa, arenque [rango de 1,5-3 g/100 g de pescado]), y valorar tratamiento con suplementos de aceite de pescado (Omacor®, dosis inicial 1 g/día)[27].
- Valorar tratamiento con aceite de pescado o fibratos (bezafibrato, gemfibrozilo, fenofibrato) en niños con hipertrigliceridemia primaria y TG ≥ 500 mg/dl, tras 6-12 meses de tratamiento dietético (Fig. 2) y cambio de estilo de vida. En la figura 4, está representado el algoritmo terapéutico de las hipertrigliceridemias.

Ácido nicotínico

Es el único fármaco que reduce los niveles de lipoproteína (a). Sin embargo, no puede ser recomendado en niños por su pobre tolerancia, la elevada frecuencia de efectos adversos (rubefacción, elevación de aminotransferasas, dolor abdominal, vómitos y cefalea) y los potenciales efectos secundarios graves (fallo hepático fulminante)[5].

Tratamientos emergentes

En los pacientes con HF homocigota o con HF heterocigota grave, el tratamiento combinado, utilizando estatinas potentes a dosis altas y ezetimibe, no es suficiente para reducir los niveles de C-LDL, persistiendo, por tanto, el elevado riesgo cardiovascular. Esto ha estimulado el desarrollo de terapias innovadoras que pueden proporcionar una reducción eficaz y mantenida del C-LDL, como son:

- Los **inhibidores de la MTTP** *(microsomal triglyceride transfer protein)*. El lomitapide inhibe la enzima que se encarga de ensamblar los ácidos grasos libres con la Apo B en el hígado e intestino, disminuyendo la síntesis de VLDL y quilomicrones. La Agencia Europea y Española del Medicamento han aprobado su indicación en los pacientes con HF Homocigota mayores de 18 años[28].
- Los anticuerpos monoclonales anti PCSK9 basan su efecto en que esta proteína está relacionada con el reciclado del RLDL. Producen una reducción del C-LDL entre el 40 y 72% y, además, se ha observado una reducción en los niveles de Lp(a) por un mecanismo aún no conocido[29].

LDL-aféresis

La LDL aféresis es el tratamiento de elección para los pacientes con HF homocigota y ha demostrado tener un efecto beneficioso en la ateroesclerosis aórtica y coronaria, mejorando la supervivencia. Es una estrategia terapéutica segura y eficaz, en los que se ha demostrado la eliminación de xantomas, la regresión angiográfica de la aterosclerosis coronaria y la reducción de los episodios coronarios mortales y no mortales. La LDL-aféresis se puede comenzar a partir de los 6 años y siempre antes de los 10 años, por el elevado riesgo de estenosis aórtica grave[29].

Existen en la actualidad, diversos métodos de LDL-aféresis, siendo los más utilizados los sistemas de absorción con columnas de sulfato de dextrano y la absorción directa de lipoproteínas. Permite la eliminación específica de C-LDL y Lp (a) con una disminución plasmática del 50-75%, cuando se usa semanalmente o cada dos semanas. El tratamiento con estatinas se debe mantener para retrasar el efecto rebote en el aumento del C-LDL[30].

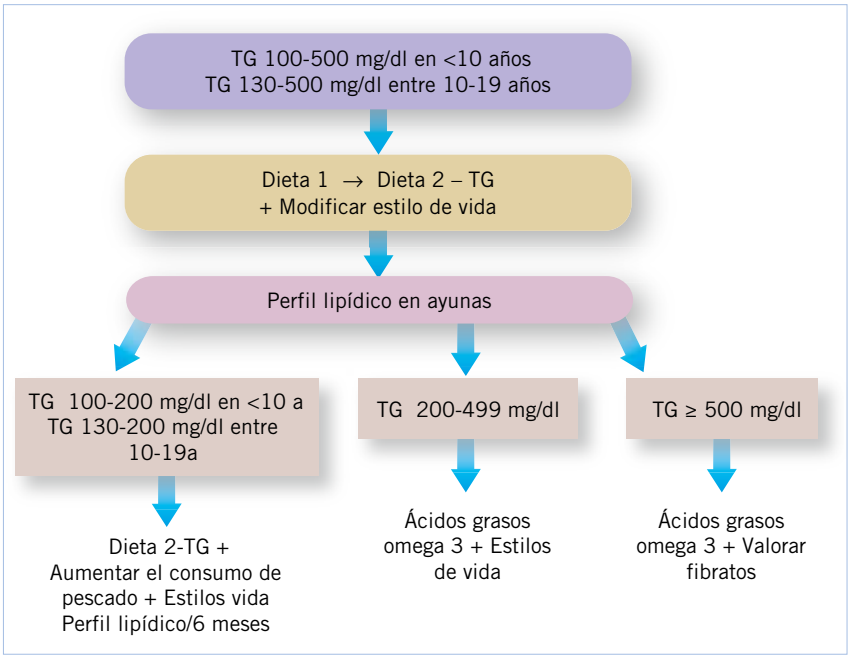


Figura 4. Algoritmo para abordar las dislipemias basado en niveles de TG. Adaptado de *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents*.

Recomendaciones para el Pediatra de Atención Primaria

1. Realizar estudio a la población infantil de riesgo después de los 2 años, si existe historia familiar positiva o presencia de factores de riesgo cardiovascular en el niño.
2. Las causas secundarias de hipercolesterolemias deben ser descartadas.

3. La edad y los niveles de C-LDL deben ser utilizados para realizar el diagnóstico de HF, siendo los niveles de C-LDL ≥ 190 mg/dl o C-LDL entre 160 mg/dl y 189 mg/dl con historia de ECV prematura en familiares de primer grado indicativos de alta probabilidad de HF (se recomiendan dos analíticas en ayunas).
4. Los pacientes deben ser clasificados en las diferentes categorías de riesgo, según la edad, presencia de otros FRCV, historia familiar de ECV prematura, y los niveles de hipercolesterolemia al diagnóstico.
5. Se deben realizar cambios en los estilos de vida (dieta, actividad física, hábito tabáquico).
6. La edad de inicio del tratamiento con estatinas debe ser a partir de los 10 años, preferentemente a partir del Tanner II en los varones y después de la menarquia en las niñas (tras 6-12 meses de dieta baja en grasas).
7. La pravastatina está aprobada por la EMA, a partir de los 8 años.
8. Los objetivos del tratamiento farmacológico son conseguir unos niveles de LDL: mínimo: <130 mg/dL, ideal: <110 mg/dL.
9. Es necesario monitorizar el crecimiento: peso, talla, índice de masa corporal y estadio de Tanner.
10. Control de CPK, ALT y AST al inicio y cada 3-6 meses del tratamiento con estatinas.

Bibliografía

1. Narverud I, Retterstøl K, Iversen PO, et al. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. Atherosclerosis. 2014; 2351: 299-309.
2. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. Circ Res. 2014; 114(2): 307-10.
3. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. Circulation. 2001; 104: 2815-9.
4. Gómez-Gerique JA, Gutiérrez-Fuentes JA, Montoya MT, et al. Lipid profile of the Spanish population: the DRECE (diet and risk of cardiovascular disease in Spain) study. DRECE study group. Med Clin (Barc). 1999; 113: 730-5.
5. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Pediatrics. 2011; 128 Suppl 5: S213-56.
6. Bamba V. Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidemia in children. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 3093-102.
7. Fellin R, Arca M, Zuliani G, Calandra S, Bertolini S. The history of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH). From clinical observations to gene identification. Gene. 2015; 555: 23-32.
8. Huang CH, Chiu PC, Liu HC, et al. Clinical observations and treatment of pediatric homozygous familial hypercholesterolemiadue to a low-density lipoprotein receptor defect. J Clin Lipidol. 2015; 9: 234-40.
9. Gaddi A, Cicero AF, Odoo FO, Poli AA, Paoletti R; Atherosclerosis and Metabolic Diseases Study Group. Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an up-date. Vasc Health Risk Manag. 2007; 3: 877-86.
10. Lütjohann D, von Bergmann K. Phytosterolaemia: diagnosis, characterization and therapeutical approaches. Ann Med. 1997; 29: 181-4.
11. Kwiterovich P. Primary and secundary disorders of lipid metabolism in pediatrics. Pediatr Endocrinol Rev. 2008; 5: 727-38.
12. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Pediatrics. 1992; 89: 525-84.
13. Braamskamp MJ, Hutten BA, Wiegman A, Kastelein JJ. Management of hypercholesterolemia in children. Paediatr Drugs. 2014; 16(2): 105-14.
14. Vogt A. The genetics of familial hypercholesterolemia and emerging therapies. Appl Clin Genet. 2015; 28; 8: 27-36.
15. Morais A, Lama R, Dalmau S y Comité de Nutrición de la AEP. Hipercolesterolemia. Abordaje terapéutico. An Pediatr (Barc). 2009; 70: 488-96.
16. Muñoz MT, Barrios V, Pozo J, Argente J. Influencia del tratamiento dietético sobre el crecimiento en niños con dislipemias primarias. Clin Invest Arterioesclerosis. 1998; 10: 65-73.
17. Malhotra A, Shafiq N, Arora A, Singh M, Kumar R, Malhotra S. Dietary interventions (plant sterols, stanols, omega-3 fatty acids, soy protein and dietary fibers) for familial hypercholesterolaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 10; 6:CD001918.
18. Braamskamp MJ, Hutten BA, Wiegman A. Early initiation of statin treatment in children with familial hypercholesterolaemia. Curr Opin Lipidol. 2015; 26: 236-9.
19. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 23; 7:CD006401.
20. McCrindle BW. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents. Curr Opin Lipidol. 2012; 23: 525-31.
21. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J. 2015 doi: 10.1093/eurheartj/ehv157.
22. Mata P, Alonso R, Ruiz A, et al. Diagnóstico y Tratamiento de la Hipercolesterolemia Familiar en España. Documento de Consenso. Semergen. 2015; 41: 24-33.
23. Muñoz MT, Alonso M, Oyarzabal M, et al. Atorvastatin versus Colestipol in children and adolescents with familial hypercholesterolemia: safety and efficacy. Hrom Res. 2004; 62 (suppl 2): 196.
24. Gouni-Berthold I, Berthold HK. Familial hypercholesterolemia: etiology, diagnosis and new treatment options. Curr Pharm Des. 2014; 20: 6220-9.
25. Davidson M. The efficacy of colesevelam HCl in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in pediatric and adult patients. Clin Ther. 2013; 35: 1247-52.
26. Clauss S, Wai KM, Kavey RE, Kuehl K. Ezetimibe treatment of pediatric patients with hypercholesterolemia. J Pediatr. 2009; 154: 869-72.
27. Manlhiot C, Larsson P, Gurofsky RC, Smith RW, et al. Spectrum and management of hypertriglyceridemia among children in clinical practice. Pediatrics. 2009; 123: 458.
28. Cuchel M, Mehageer EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: A single-arm, open-label, phase 3 study. Lancet. 2012; 5: 40-6.
29. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: A Phase 2 randomised controlled trial. Lancet. 2012; 380: 29-36.
30. Page MM, Bell DA, Hooper AJ, Watts GF, Burnett JR. Lipoprotein apheresis and new therapies for severe familial hypercholesterolemia in adults and children. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014; 28: 387-403.

Caso clínico

Varón de 10 años, derivado a nuestra consulta desde otro centro hospitalario, por hipercolesterolemia desde los dos años, en tratamiento con dieta, resincolesteramina y esteroles vegetales.

Antecedentes personales:

Embarazo y parto normal. PRN: 2.900 g (–1,5 DE), LRN: 48 cm (–1,6 DE). Sin incidencias en el periodo neonatal. Despistaje de enfermedades metabólicas: negativo. Alimentación normal, sin intolerancias. Desarrollo psicomotor normal.

Antecedentes familiares: (ver Fig. 5).

Exploración física:

Peso: 40 kg (+0,34 DE), Talla: 149 cm (+1,33 DE), IMC: 18 kg/m^2 (+0,4 DE).

TA: 105/60 mm HG (<P90).

Buen estado general. Fenotipo armónico. Sin bocio. Sin estigmas cutáneos de dislipemia. Sin alteraciones cutáneas ni adenopatías significativas. ACP: normal. Abdomen: normal. Estadio I de Tanner (testes de 3 ml, pubarquia 1, axilarquia a).

Estudios complementarios:

- Hemograma y bioquímica general: normal.
- Perfil tiroideo normal.
- Vitaminas liposolubles normales.
- Edad ósea: 10 años y 6 meses
- Niveles de lipoproteínas desde el inicio de tratamiento a los 2 años (Tabla V).
- Estudio genético del receptor LDL en sangre al paciente y a la madre:
  - Mutación clase A del receptor LDL (c.283 T>G), que da lugar a un cambio de aminoácidos (p.Cys95Gly).

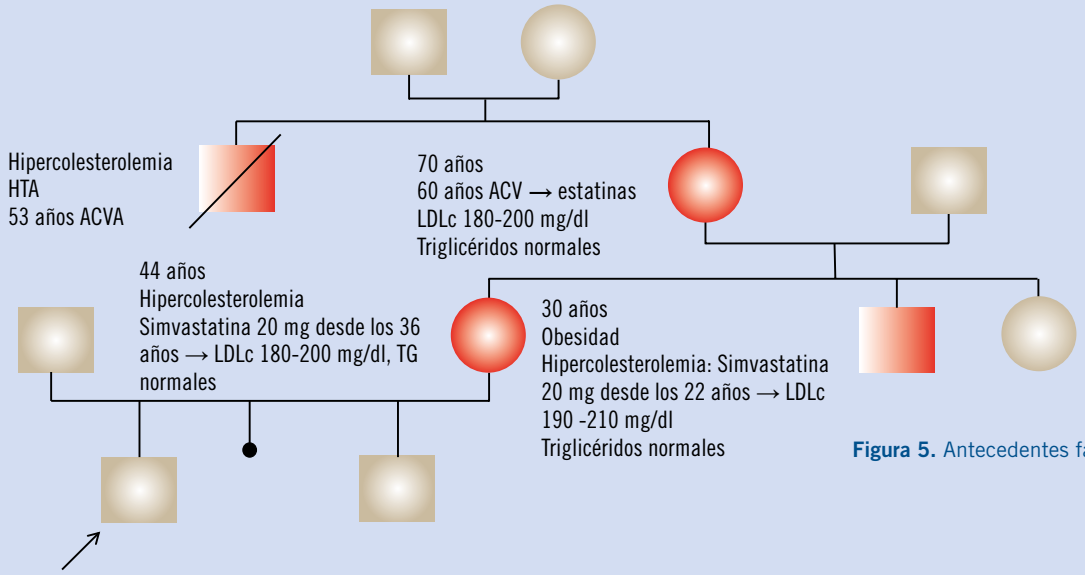


Figura 5. Antecedentes familiares

Tabla V. Niveles de lipoproteínas desde los dos años

	Sin tratamiento (2 años)	*Resinas (0,2 g/kg/día)*	*Dieta, resinas y esteroles (0,3 g/kg/día) actual*	*Normal*
Colesterol total	299	271	251	≤200
LDL	**240**	**216 (–10%)**	**197 (–18%)**	≤130
HDL	30	24	28	>40
Triglicéridos	144	155	104	≤100
Apo B	**164**	**179**	**142**	≤110
Apo A1	91	86	95	<115

Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Dislipemias

33. Los niños y adolescentes deben considerarse hipercolesterolémicos, si el colesterol total y el colesterol LDL en plasma son iguales o superiores, respectivamente, a:
a. 230 y 135 mg/dl.
b. 240 y 130 mg/dl.
c. 200 y 130 mg/dl.
d. Percentil 75 para edad y sexo.
e. 100 y 80 mg/dl.

34. Según las últimas recomendaciones, se realizará cribado selectivo de las dislipemias en niños y adolescentes, si presentan antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura o padres con dislipemia conocida o CT superior a 240 mg/dl o se dan en el individuo factores o condiciones de riesgo a ciertas edades:
a. Entre los 2 y 8 años.
b. Entre los 12 y 16 años.
c. Entre los 2 y 8 años y entre los 12 y 16 años.
d. A partir del año de edad.
e. No es necesario realizar estudios hasta los 18 años.

35. ¿Cuál es la base del tratamiento en niños, con edad superior a 10 años o estadio de Tanner igual o mayor de 2, con hipercolesterolemia familiar monogénica y niveles de LDL-C superiores a 190 mg/dl?
a. Dieta baja en grasa total, baja en grasa saturada y baja en colesterol.
b. Dieta baja en grasa total, baja en grasa saturada y baja en colesterol y tratamiento farmacológico con resinas tipo colesteramina o colestipol.
c. Dieta baja en grasa total, baja en grasa saturada y baja en colesterol y tratamiento farmacológico con estatinas.
d. Tratamiento farmacológico de entrada con estatinas.
e. Tratamiento farmacológico con fibratos.

36. Se debe considerar el tratamiento con estatinas en niños con hipercolesterolemia familiar y mayores de 10 años, si LDL-C es:
a. Superior a 160 mg/dl.
b. Superior a 160 mg/dl y existen antecedentes en familiares de primer grado de enfermedad cardiovascular prematura o se dan en el individuo factores o condiciones de riesgo.
c. De 160 a 189 mg/dl y existen antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura o se dan en el individuo factores o condiciones de riesgo alto.
d. De 160 a 189 mg/dl y existen antecedentes familiares de primer grado de enfermedad cardiovascular prematura o se dan en el individuo 1 factor o condición de riesgo alto o 2 factores o condiciones de riesgo moderado.
e. No están indicadas hasta después de los 18 años.

37. ¿Cuál es la dislipemia primaria más frecuente en la segunda década de la vida?
a. La hiperlipemia familiar combinada.
b. La hipercolesterolemia familiar monogénica.
c. La hiperapobetalipoproteinemia.
d. La hipercolesterolemia poligénica.
e. La beta-sitosterolemia.

Caso clínico

38. ¿QUÉ tipo de dislipemia presenta el paciente?
a. Hiperlipidemia familiar combinada.
b. Hipercolesterolemia familiar heterocigota.
c. Hipercolesterolemia poligénica.
d. Hipercolesterolemia secundaria.
e. Apolipoproteína B100 defectuosa familiar heterocigota.

39. En la última analítica con 6 g/día de resinas, presenta unos niveles de C-LDLc de 197 mg/dl… ¿QUÉ hacemos?
a. Aumentamos la dosis de resinas a 9 g/día (0,2 g/kg/día).
b. Añadimos o sustituimos por ezetimibe (10 mg/día).
c. Añadimos o sustituimos por estatinas.
d. Insistir en dieta y ejercicio.
e. Añadimos fibratos.

40. Es FALSO en la administración de estatinas:
a. Disminuyen el colesterol hasta un 40%.
b. No es necesario realizar medidas dietéticas.
c. Es un inhibidor competitivo de la HMG-CoA.
d. Se recomienda usar en varones con un estadio de Tanner ≥ II y después de la menarquia en las niñas.
e. Hay que vigilar valores de CPK y transaminasas periódicamente.

Nutrición enteral

R.A. Lama More*, R. Galera Martínez**

*Doctor en Medicina. Gastroenterología y Nutrición Infantil. Centro Médico d-médical. Grupo de trabajo en Nutrición Infantil GETNI. **Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería

La desnutrición es un factor independiente que influye en la morbimortalidad de los pacientes con enfermedad aguda o crónica. Además, el niño enfermo tiene alto riesgo de desnutrición, por lo que la detección de la desnutrición o de los factores de riesgo deben ser conocidos por los profesionales que le asisten, para que la instauración del soporte sea precoz.

La nutrición enteral (NE), como el resto de técnicas de soporte nutricional, se incluyen dentro del **plan de cuidado nutricional** que debe comenzar en el mismo momento del ingreso, con el cribado nutricional de los pacientes (Fig. 1). Este cribado tiene como objetivos identificar, no solo a aquellos pacientes con malnutrición proteico-calórica que ingresan, sino también a los que tienen riesgo de desnutrirse durante su estancia o presentar complicaciones abordables mediante soporte nutricional. El cribado debe ser realizado rutinariamente en las primeras 24 horas de ingreso[1] y permite clasificar a los pacientes en bajo, medio o alto riesgo nutricional. Existen distintas herramientas diseñadas para pacientes pediátricos[2]. Los niños clasificados de alto riesgo deberán ser sometidos a una valoración nutricional completa por personal experto en nutrición. Entre otros aspectos, es necesario conocer el estado nutricional del paciente, su enfermedad de base y la terapéutica que recibe[3].

A continuación, se calculan las necesidades energético-proteicas. Lo ideal sería contar con calorimetría indirecta para calcular el gasto energético en reposo. Si no disponemos de ella, existen fórmulas matemáticas que nos permiten estimar el gasto energético basal. En Pediatría, suelen utilizarse las fórmulas de *Shofield*[3]. A este gasto, debemos sumar el gasto por actividad física y la energía de recuperación en caso de desnutrición[4]. Se debe, así mismo, establecer el requerimiento proteico y la relación energético-proteica, no olvidando cubrir el aporte de micronutrientes para cubrir la ingesta diaria recomendada (DRI).

En función de esta valoración, se establecerá la necesidad y el tipo de soporte nutricional, su planificación y monitorización (Fig. 1). Es en este contexto y dentro del plan de cuidado nutricional, donde debemos conocer las indicaciones, metodología y material necesario para iniciar una NE.

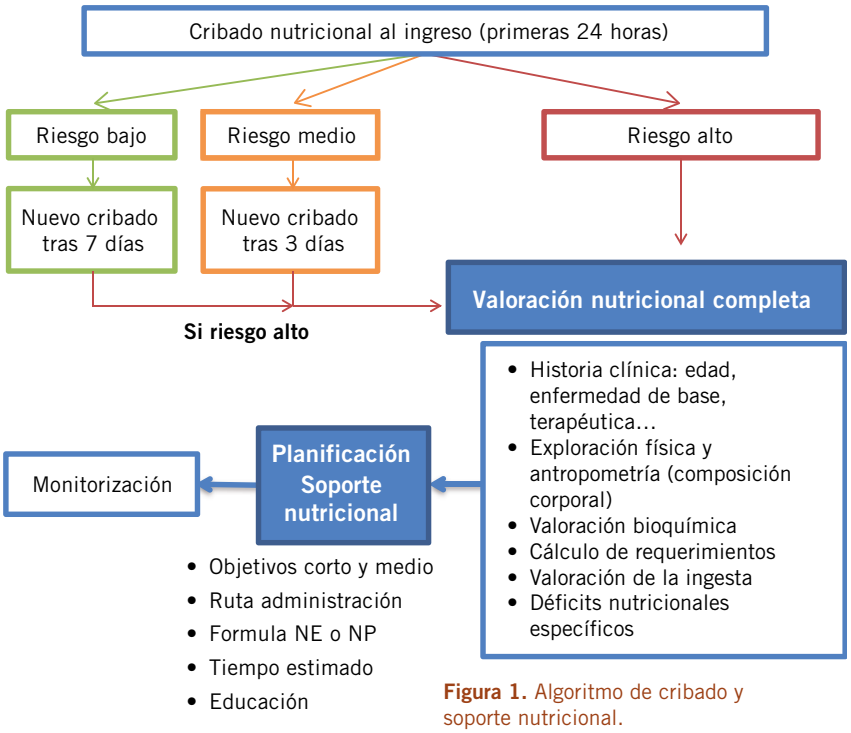


Figura 1. Algoritmo de cribado y soporte nutricional.

Concepto de nutrición enteral

La NE es una técnica de soporte nutricional, que consiste en la administración a través del tracto gastrointestinal (TGI) de una fórmula de composición definida.

Tabla I. Indicaciones de NE

Dificultad para la ingesta	- Inmadurez o alteración del reflejo de succión: RN prematuro, alteraciones neurológicas - Alteraciones oro-faciales que dificultan la ingesta: hendidura palatina - Alteraciones en la deglución: disfagia - Alteraciones esofágicas: congénitas o adquiridas - Imposibilidad para la ingesta: enfermo crítico, ventilación mecánica. - Mala tolerancia al esfuerzo por: • Alteraciones hemodinámicas (patología cardiológica o broncopulmonar) • Alteraciones neuromusculares: Guillain Barré, E. De Werning-Hoffman
Aumento de los requerimientos energético-proteicos	- Aumento del gasto (quemados, epidermolisis bullosas, malnutrición severa) - Aumento de las pérdidas energético-proteicas: fracaso intestinal, fallo hepático, insuficiencia pancreática (fibrosis quística), etc.
Cuando el paciente no tolera el ayuno prolongado	- Enfermedades metabólicas con intolerancia al ayuno: glucogenosis - Cuando el ayuno prolongado entraña consecuencias metabólicas negativas: insuficiencia renal crónica durante la primera infancia, cirrosis hepática, etc.

Por tanto, se puede distinguir, en función de la vía de administración, entre NE oral y NE por sonda, en cuyo caso la fórmula se infunde a través de sondas, catéteres (Fig. 2).

Indicaciones y contraindicaciones de NE

La nutrición enteral está indicada en todos los pacientes que no cubren el requerimiento energético-proteico con una alimentación natural vía oral y cuyo TGI es funcionante. Dentro de esta indicación, podemos distinguir tres grandes grupos de pacientes (Tabla I). Es importante destacar que, en caso de precisar NE, no debe posponerse su instauración. El médico responsable debe estar atento a que en estas situaciones de riesgo se realice la cobertura energético-proteica, monitorizando la ingesta desde las primeras 24 horas de ingreso.

Contraindicaciones para recibir NE

1. La contraindicación más importante es la obstrucción intestinal.
2. Patología sangrante del TGI: esofagitis aguda, malformaciones vasculares (angiomas) sangrantes en la mucosa intestinal, úlceras gástricas sangrantes.

Ventajas de la NE

- Favorece la nutrición y el desarrollo del enterocito.
- Disminuye la permeabilidad de la membrana.
- Favorece la motilidad y las secreciones intestinales.
- Estimula las células GALT (tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal).
- Favorece la producción de inmunoglobulinas secretoras.

Metodología de la NE (Tabla II)

El resultado de la NE será óptimo, únicamente, cuando la metodología es adecuada para el paciente, teniendo en cuenta sus características de edad, funcionamiento del TGI y enfermedad de base.

Cuando se decide la instauración de NE, es necesario determinar el tipo de fórmula a administrar, se debe elegir la vía de administración más adecuada y el modo de administrar la nutrición enteral. Es importante tener en cuenta la seguridad en la administración de la NE.

Guía para elegir la fórmula

La elección de la fórmula debe ser individualizada y debe valorarse la cantidad y calidad de los nutrientes, además de la cantidad de micronutrientes para cubrir los requerimientos[5]. Hay varios tipos de fórmulas y la elección depende de la edad, el diagnóstico de base y el funcionamiento del TGI. La clasificación de las fórmulas ayudará a individualizar la elección.

Por el tipo de nutrientes

- **Tipo de fórmulas según la presentación de los macronutrientes**: La elección dependerá del funcionamiento del TGI.
  - **Poliméricas**: compuestas por proteínas complejas junto con otros macronutrientes (hidratos de carbono y triglicéridos de cadena larga), vitaminas y minerales. Requieren, para su uso, una función gastrointestinal normal o mínimamente alterada.
  - **Peptídicas:** las proteínas están hidrolizadas en péptidos de bajo peso molecular y aminoácidos. Parte de los lípidos se encuentran en forma de trigli-

Tabla II. Clasificación de las fórmulas de NE

Según complejidad de las proteínas	- Fórmulas poliméricas - Fórmulas oligoméricas (peptídicas o hidrolizadas) - Fórmulas monoméricas (elementales)
Según el aporte proteico	- Normoproteicas: en Pediatría, <16% del valor calórico total - Hiperproteicas: en Pediatría, ≥16% del valor calórico total
Según el aporte calórico	- Isocalóricas: en general, 1 kcal/ml - Hipercalóricas: >1,5 kcal/ml
Otros criterios	- Con/sin fibra - *Dietas específicas de enfermedad*

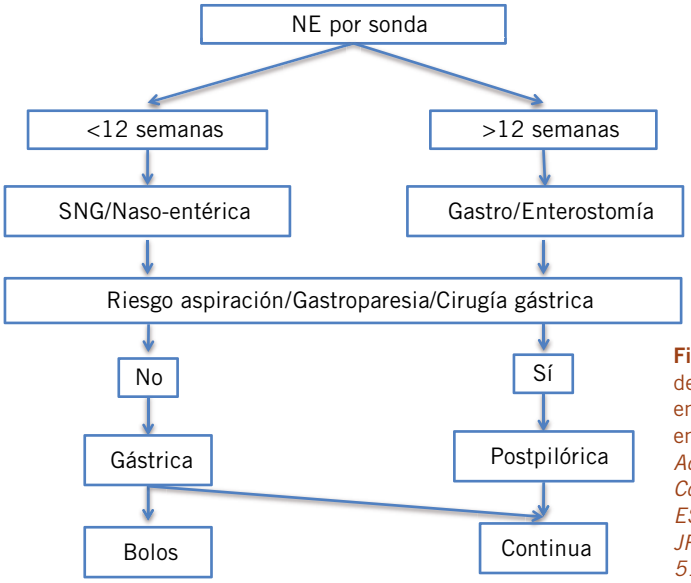


Figura 2. Elección de vías de acceso en nutrición enteral por sonda. *Adaptado del Comité Nutrición ESPGHAN. JPGN 2010; 51:110-122.*

céridos de cadena media. Normalmente, son fórmulas exentas de lactosa. Suelen ser bien toleradas cuando la digestión y absorción no es óptima.
  - **Elemental:** los macronutrientes están altamente modificados, de manera que el 100% del aporte proteico es en forma de aminoácidos libres, que incrementan la osmolaridad de la mezcla, las grasas se aportan como MCT y ácidos grasos esenciales, y los hidratos de carbono como pequeños polímeros de glucosa.
- **Según la densidad calórica**:
  - **Normocalóricas**: densidad calórica de 1 kcal/ml.
  - **Hipercalórica:** densidad calórica de 1,5-2 kcal/ml.
- **Según la densidad proteica:**
  - **Normoproteica:** el contenido proteico es inferior al 16% del valor calórico total (VCT), en fórmulas pediátricas.
  - **Hiperproteica**: el contenido proteico es superior al 16% del VCT. No existen fórmulas hiperproteicas diseñadas para la edad pediátrica, por lo que en caso de precisarse, se usan fórmulas normo o hiper-proteicas de adultos. Estas fórmulas están indicadas en situaciones de estrés metabólico, pérdidas proteicas elevadas (quemados, fístulas, enteritis), hipoalbuminemia o pacientes con úlceras por presión.

Elección de la fórmula según la edad

- **Fórmulas para lactantes:** adaptada a la maduración del TGI y a su crecimiento.
  - **Leche materna:** de elección en recién nacidos y lactantes pequeños. En recién nacidos prematuros, puede ser necesario la adición de fortificantes.
  - **Fórmulas de inicio:** diseñadas para recién nacidos normales y las **fórmulas de continuación** para los niños mayores de 6 meses.
  - **Fórmulas poliméricas hipercalóricas para lactantes:** fórmulas líquidas con una densidad calórica de 1 kcal/ml.
  - **Fórmulas peptídicas para lactantes:** Infasource (Nestlé) Infatrini peptisorb (Nutricia).
  - **Fórmulas especiales para lactantes:** especialmente diseñadas para el soporte nutricional de lactantes con enfermedades que condicionan una mala utilización de nutrientes: insuficiencia renal crónica: Blemil Plus IRC (Ordesa), Kindergen (Nutricia), Enfermedad hepática (Generaid plus Nutricia).
  - **Fórmulas diseñadas para el soporte de diferentes enfermedades congénitas del metabolismo.**
- **Fórmulas para niños y adolescentes:**
  - Fórmulas estándar pediátricas de densidad calórica: 1-1,22 kcal/ml.
  - Fórmulas pediátricas hipercalóricas: ≥1,5 kcal/ml.
  - Fórmulas pediátricas peptídicas.
- **Fórmulas diseñadas para adultos:** en ocasiones, puede ser necesario su uso; en este caso, el pediatra debe valorar el contenido en macro y micronutrientes y la osmolaridad, además de su composición.

Vía de administración

Se debe elegir la vía más fisiológica, menos agresiva:

- **Suplementación oral utilizando fórmulas especiales de nutrición enteral.** Lógicamente, no incluye el uso de la fortificación de alimentos.
- **Sondas naso-gástricas o naso-entéricas** (en estas últimas, el extremo distal se coloca en el duodeno o yeyuno). Se eligen sondas de larga duración (poliuretano o silicona), siendo las de poliuretano las más confortables y, a igualdad de grosor, tienen mayor diámetro interno (Fig. 3.2). Se aconsejan de un diámetro de 6-8 French (Fr). En algunas ocasiones, requieren un fiador rígido para su colocación, por ello la introducción debe ser cuidadosa (Fig. 3.1). No recomendamos las sondas lastradas, porque en nuestra experiencia resultan inseguras y no mejoran la colocación transpilórica. Es conveniente recordar que, la salida distal de las sondas debe ser lateral.
- **Gastrostomías:** las sondas son instauradas directamente en estómago. Una variante es la sonda de gastro-yeyunostomía, que permite a través de la gastrostomía establecer una acceso al intestino delgado (duodeno o yeyuno) (Fig. 3.4). La colocación puede ser vía endoscópica, radiológica o quirúrgica. La gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) es un método sencillo de colocación en Pediatría, no hay exposición radiológica y los dispositivos son fácilmente manejables. Pasados 4 meses de instauración, es posible cambiarlo a Botón, que es más cómodo para el niño (Fig. 3.3).

Figura 3. Material para nutrición enteral por sonda. 1 y 2. Sondas nasogástricas de poliuretano con fiador y sin fiador; 3. Sonda de gastrostomía tipo Mic-key (botón); 4. Sonda de gastroyeyunostomía; 5. Bomba de alimentación, contenedor y sistemas de conexión.

- **Yeyunostomía:** tiene el inconveniente de requerir la fijación previa del yeyuno a la pared abdominal, lo cual complica la técnica. Sin embargo, resulta sencilla la colocación en yeyuno de una sonda pasada a través de una gastrostomía. Hay dispositivos preparados para ello.

Modo de administración

El modo de administrar depende de la vía de administración elegida. Cuando la sonda o catéter está localizado en el estómago, es posible utilizar un método fraccionado, pero si la localización es transpilórica, únicamente se puede utilizar la NE continua.

- **NE fraccionada:** el aporte se distribuye en 4 o 5 tomas durante el día. Favorece una buena motilidad del TGI y un funcionamiento óptimo.
- **NE a débito continuo:** consiste en la administración continuada de la fórmula. Se debe asegurar una velocidad constante.
- **NE de administración combinada:** nutrición fraccionada durante el día y a débito continuo durante la noche. Si es tolerado, es el método de elección, porque permite una vida lo más normalizada posible durante el día y el efecto en la función del TGI es positivo.

Material para la administración

El material depende del modo de administración elegido.

- **Administración intermitente o fraccionada:** requiere el uso de jeringas. Normalmente, se utilizan jeringas de 20-50 ml. La administración debe ser lenta. Antes y después, se debe pasar agua tibia para limpiar la sonda.
- **Administración continua:** requiere contenedor, bomba de administración y sistemas de conexión. Todo este material debe ser de fácil utilización y limpieza (Fig. 3.5).

Velocidad de administración

Cuando la administración es continua, es importante tener en cuenta que la velocidad debe ser constante; para ello, es obligada la utilización de bombas de infusión continua. La velocidad de administración depende de la edad del niño, de su peso, de la situación clínica, de la enfermedad de base y, sobre todo, del funcionamiento del TGI. Es importante, además, tener en cuenta la osmolaridad de la fórmula.

El inicio debe ser muy bajo y se aumentará de modo lento y progresivo hasta alcanzar la velocidad programada. En el niño menor de un año, la velocidad programada debe ser de 0,08-0,12 ml/kg de peso/min. Si la administración es fraccionada, se calcula el volumen a administrar y deberá llegarse a este volumen en un tiempo medio de 5 días.

Complicaciones

Es importante tener en cuenta las posibles complicaciones de la NE y que dependen de la vía de administración utilizada, por una mala elección de la fórmula y de la técnica de administración y alteraciones metabólicas que dependen de la enfermedad de base. El pediatra no debe olvidarse de las complicaciones psicosociales y de aprendizaje que conlleva la técnica de NE (Tabla III).

Interesa tener en cuenta las complicaciones más frecuentes generales y específicas de la técnica.

1.

2.

Figura 4. Complicaciones de NE. 1. Cicatriz de mala evolución, tras síndrome de enterramiento del dispositivo. 2. Sonda contaminada

Tabla III. Complicaciones de la NE

Complicaciones relacionadas con la vía utilizada

Sonda nasogástrica:
- Obstrucción, malposición, desplazamiento
- Infecciones: rinitis, sinusitis
- Erosiones nasales (mal sistema de anclaje)

Gastrostomía:
- Colocación: hemoperitoneo, fístula gastrocólica
- Cambio: síndrome de enterramiento
- Evolutivas: infección periostomía, obstrucción, desplazamiento, retirada accidental, granuloma periostomía

Complicaciones relacionadas con la fórmula y su administración
- *Respiratorias:* aspiración broncopulmonar
- *Gastrointestinales:* vómitos, diarrea, estreñimiento, reflujo gastroesofágico

Complicaciones metabólicas: dependen de la edad del paciente, de su situación clínica y de su enfermedad de base
- Hiper o hipoglucemia
- Alteraciones electrolíticas (hipokaliemia en el síndrome de realimentación)

Complicaciones psicosociales y de aprendizaje, dependen de la edad del niño
- Rechazo a la alimentación oral, en general, por mala adquisición o perdida de reflejos de masticación y deglución
- Trastorno del lenguaje
- Trastorno de la propia imagen y alteración social

Aspiración pulmonar: es la complicación más importante y suele ocurrir cuando el vaciamiento gástrico está alterado. Este 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 30º 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 adecuado adiestramiento en la preparación, almacenamiento y en 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.

En el caso de colocación de gastrostomía endoscópica percutánea, debemos, además, tener en cuenta otras posibles complicaciones:
- Retraso de la cicatrización en la instauración: mantener administración continua de la fórmula, disminuir la presión de la cruceta en la piel periostomía y mover la cruceta.
- Pérdida de contenido gástrico por periostomía; 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 proteger la 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 del estoma.
- 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.

Seguridad de la NE

Las unidades deben tener protocolizada la metodología de la NE para que su administración sea segura[7]. El protocolo debe ser realizado en la unidad de nutrición pediátrica, si la hubiera.

La petición debe hacerla el médico responsable de la nutrición enteral, en un volante en el que conste, además de los datos clínicos, el diagnóstico, el motivo de la NE, la fórmula solicitada y la velocidad de infusión.

La fórmula debe estar preparada en una unidad de mínima contaminación: biberonería y nutrición enteral. No debe prepararse en planta y debe incluir datos con respecto a las características de almacenamiento en planta. Las fórmulas comerciales preparadas tienen menos posibilidades de infectarse que las fórmulas preparadas[8].

El contenedor debe conectarse a la sonda con medidas que eviten la contaminación. La fórmula no la debe manipular el personal que maneje material infectado del paciente. Deben estar pautados los periodos de administración, que dependerá del contenedor, si es abierto o cerrado. Los abiertos no deben administrarse en periodos superiores a 4 horas y los cerrados pueden mantenerse durante periodos más largos; en el contenedor deben constar estos datos.

NE domiciliaria

Cuando la NE es prolongada, el paciente y su familia deben estar pre-

parados para continuar el soporte en domicilio (NED). Es importante tener en cuenta que, el método, aunque sencillo, no está exenta de riesgos[8].

Metodología

La NE debe ser iniciada en el hospital, donde se determinará:

- Estabilidad del paciente.
- Enfermedad de base controlada.
- Tolerancia a la NE.
- Adiestramiento de la familia: en el manejo del material y en el almacenamiento de las fórmulas, así como en el reconocimiento de las complicaciones.

Seguridad de la NED

La seguridad de la NE depende de la seguridad del protocolo iniciado en el hospital, hay que tener en cuenta la cobertura y mantenimiento del material. El de mantenimiento de la formula durante la infusión, en este sentido es conocido que las fórmulas comerciales tienen menos riesgo de contaminación que los preparados domésticos[9]; sin embargo, en la edad pediátrica y en nuestro medio, toleramos que sea la madre la que prepare los alimentos y que se utilice de modo fraccionado (purés), porque así lo demandan. En general, en nuestro medio, las madres toleran mejor si participan en la alimentación de su hijo de modo más activo. En este caso, hay que tener en cuenta:

- La densidad de nutrientes en el preparado, ya que la adición de agua para conseguir una adecuada dilución puede disminuir dicha densidad.
- La posibilidad de aumento de las infecciones: no tenemos estudios que apoyen la idea de que esta actitud aumente las infecciones. En este caso, se dan consejos de administración y conservación.
  - Utilizar alimentos preparados en el momento.
  - Dar pautas para que el alimento de la gastrostomía sea manipulado cuidadosamente. En cuanto a utensilios, debe tener una trituración muy fina.
  - El alimento que haya sido ofertado por vía oral, no debe ser utilizado para ser introducido por el tubo de gastrostomía.

Cobertura de la fórmula y del material

La cobertura está regulada por una serie de órdenes ministeriales, que regulan el tipo de fórmulas incluidas en el Nomenclátor. La financiación de la fórmula por el sistema de salud es completa; sin embargo, la administración, la llevan a cabo las administraciones autonómicas[10]. Está regulada, así mismo la cobertura del material fungible; sin embargo, no se ha determinado la cobertura de las bombas de administración y, en el momento actual, deben ser administradas en las unidades de nutrición de los hospitales.

Complicaciones

En general, las complicaciones son mínimas si la técnica es conocida y el adiestramiento es adecuado. Con el paciente estable y bien monitorizado, habiendo sido probada la tolerancia y estabilidad de la fórmula, muchas de las complicaciones descritas en el apartado anterior, pueden evitarse.

La familia debe estar específicamente adiestrada para poder evitar y conocer la actitud a tomar, según el tipo de complicación que pueda presentarse.

La información que reciba la familia debe ser: clara y completa.

Monitorización

El buen manejo del paciente con NED es clave para conseguir una adecuada recuperación nutricional, evitando las complicaciones metabólicas y la prolongación innecesaria de soporte. 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 administración de medicamentos por si pudieran interferir con la nutrición enteral y la adaptación psicosocial del niño, así como los aspectos psicosociales de los padres o cuidadores. Cuando ya no se considere necesaria, se debe plantear la retirada de la NE.

Bibliografía

1. Corkins M, Griggs K, Groh-Wargo S, *et al.* Task Force on Standards for Nutrition Support: Pediatric Hospitalized Patients; and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directors Standards for Nutrition Support: Pediatric Hospitalized Patients NCP. 2013; 28: 263-76.
2. Galera R, Moráis A, Ruiz H, *et al.* Reproductibility and reliability of three pediatric nutritional screening tools. JPGN. 2014; 58, Suppl 1: 496.
3. Lama More RA, Codoceo Alquinta RE, Moráis López A. Valoración del estado nutricional en el niño. En: Gil Á, editor. Tratado de Nutrición. 1ª ed. Madrid: Acción Médica; 2005. p. 81-115.
4. WHO. Human Energy Requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Roma: FAO; 2001. Food and Nutrition Technical Report Series: 1.
5. López Ruzafa E, Galera Martínez R, Cortés Mora P. Elección de la fórmula. En: Manual de nutrición enteral en Pediatría. Ed. Rosa A. Lama More. Grupo GETNI. Ed Glosa. Barcelona; 2015.
6. Adams SD, Baker D, Takhar A, Beattie RM, Stanton MP Complication of percutaneous endoscopic gastrostomy. Arch Dis Child. 2014; 99: 788-803.
7. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, *et al;* ASPEN Board of Directors. Enteral nutrition practice recommendations. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009; 33: 122-67.
8. Durfee SM, Adams SF, Arthur E, Corrigan ML, Hammond K, Kovacevich DS, McNamara K, Pasquale JA, Home and Alternate Site Care Standards Task Force; and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) A.S.P.E.N. Standards for Nutrition Support: Home and Alternate Site Care NCP. 2014; 29: 542–55.
9. Klek S, Szybinski P, Sierzega M, *et al;* Commercial enteral formulas and nutrition support teams improve the outcome of home enteral tube feeding. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2011; 35: 380-5.
10. Guía descriptiva de la prestación de productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Servicios Sociales e Igualdad. Octubre 2012. Madrid.

El Rincón del Residente

Coordinadores: E. Ballesteros Moya, F. Campillo i López, E. Pérez Costa, D. Rodríguez Álvarez
Residentes de Pediatría del Hospital Universitario La Paz. Madrid

*El **Rincón del Residente** es una apuesta arriesgada de Pediatría Integral. No hemos querido hacer una sección por residentes para residentes. Yendo más allá, hemos querido hacer una sección por residentes para todo aquel que pueda estar interesado. Tiene la intención de ser un espacio para publicaciones hechas por residentes sobre casos e imágenes clínicas entre otras. ¡Envíanos tu caso! Normas de publicación en www.sepeap.org*

caso clínico interactivo
www.sepeap.org

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

Mascarilla laríngea como puerta de entrada para la formación de absceso parafaríngeo

E. Ortega Vicente*, L. Figueroa Ospina*, H. González García**, A. Sánchez Abuín***

***Residentes de Pediatría. **Médico Adjunto de Pediatría.**
*****Jefe de Servicio de Cirugía Pediátrica.**
Hospital Clínico Universitario de Valladolid. España

Resumen

Un absceso parafaríngeo es una infección profunda del cuello, generalmente producida por complicación de una infección del tracto respiratorio superior. Presentamos el caso de un niño de 6 años, que acudió al servicio de urgencias por tumoración cervical anterior de reciente aparición

Abstract

A parapharyngeal abscess is a deep neck infection usually caused by a complication of an upper respiratory tract infection. We report the case of a 6 year old boy who presented to the emergency department for anterior cervical tumor emerging

Pediatr Integral 2015; XIX (5): 366.e1–366.e4

Caso clínico

Varón de 6 años que acudió al servicio de urgencias por tumoración cervical anterior de tres horas de evolución.

Sin antecedentes familiares de interés. Embarazo, parto y período neonatal sin incidencias. Sin alergias. Vacunación actualizada según calendario comunitario, con neumococo y rotavirus. Herniotomía umbilical bajo anestesia general, con control de vía aérea mediante mascarilla laríngea del número 3, veinte días previos a su consulta.

A la exploración física, solo se apreció fiebre máxima de 39,8ºC y tumoración cervical palpable de bordes bien definidos y de consistencia elástica en región paratraqueal izquierda, de unos tres centímetros de diámetro, dolorosa a la palpación y a la deglución, junto con múltiples microadenopatías laterocervicales bilaterales, no adheridas a planos profundos (Fig. 1).

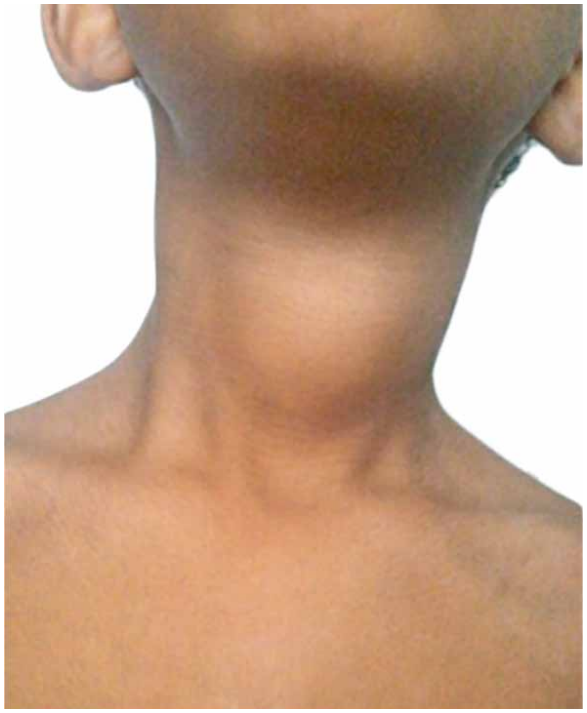


Figura 1. Masa paratraqueal.

1. ¿Qué pruebas complementarias solicitaría en primer lugar?

a. Analítica completa con reactantes de fase aguda y estudio tiroideo, pruebas microbiológicas y estudio de imagen.
b. Ecografía tiroidea.
c. Resonancia magnética cervical de urgencia, dado que es un tumor.
d. Lo dejaría en observación sin realizar ninguna prueba complementaria.
e. a y b.

2. Ante estos hallazgos, ¿qué tratamiento sería de elección?

a. Antibioterapia intravenosa empírica de amplio espectro hasta la llegada de los resultados microbiológicos.
b. Biopsia y drenaje de la colección.
c. Antibioterapia oral dado el buen estado general del paciente.
d. Antibioterapia intravenosa de amplio espectro junto con drenaje quirúrgico.
e. Esperaría la llegada de los cultivos para iniciar tratamiento.

3. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

a. Conglomerado adenopático secundario a proceso infeccioso con foco ORL.
b. Nódulo tiroideo.
c. Absceso faríngeo secundario a faringoamigdalitis aguda.
d. Absceso parafaríngeo secundario a lesión mecánica por la mascarilla laríngea.
e. Ninguna de las anteriores.

Respuestas correctas

Pregunta 1. Respuesta correcta: e. a y b.

Comentario

Se decidió ingreso para estudio y tratamiento de la tumoración realizándose:

- Hemograma y bioquímica con perfil hepático, férrico, hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroxina y antitiroperoxidasa, paratohormona y calcio normales.
- Proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG), con valores máximos de 49 mg/l y 118 mm respectivamente.
- Hemocultivo negativo para hongos y bacterias. Serología para citomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus herpes simple, toxoplasma y *bartonella hense* negativas. Mantoux negativo.
- Marcadores tumorales: enolasa neuroespecífica y péptido pro-GRP negativos.
- Radiografía de tórax sin compromiso respiratorio.
- Ecografía cervical: glándula tiroidea de tamaño, morfología y estructura normal. Masa de contornos imprecisos, vascularizada y con zonas de necrosis, en localización paratiroidea. Múltiples adenopatías de aspecto reactivo.
- Gammagrafía tiroidea: lóbulo tiroideo izquierdo disminuido de tamaño, sin actividad en polo superior.
- Resonancia magnética nuclear: sospecha de absceso cervical, en probable relación con adenopatía complicada (Fig. 2).

Pregunta 2. Respuesta correcta: d. Antibioterapia intravenosa de amplio espectro junto con drenaje quirúrgico.

Comentario

Se instauró antibioterapia intravenosa con meropenem y vancomicina durante 14 días, permaneciendo afebril desde el segundo. Se realizó biopsia, drenaje, desbridamiento, cultivo microbiológico y citología, obteniéndose muestra para anatomía patológica, en la que se observaron numerosos polimorfonucleares sin células malignas, compatible con proceso inflamatorio agudo.

Ante la mejoría clínica y analítica (PCR negativa) y ecografía cervical, con disminución de la masa paratraqueal, se decidió dar de alta al paciente.

En control posterior, un mes tras el alta, había permanecido asintomático y persistía conglomerado adenopático retrotiroideo izquierdo en ecografía cervical.

Pregunta 3. Respuesta correcta: d. Absceso parafaríngeo secundario a lesión mecánica por la mascarilla laríngea.

Comentario

Un absceso parafaríngeo es una infección profunda del cuello, generalmente producida por una infección del tracto respiratorio superior (faringoamigdalitis, otitis, infecciones dentarias…), aunque también puede ser debida a drogas parenterales, traumatismos o quistes abscesificados. En condiciones normales, el espacio parafaríngeo es virtual y los gérmenes pueden acceder por contigüidad de una colección periamigdalina, por vía linfática o venosa. La clínica más habitual es: fiebre, odino-disfagia, trismus, adenopatías,

Figuras 2a y 2b. Tumoración paratraqueal izquierda con paredes hipercaptantes y centro necrótico que desplaza anterior e inferiormente el lóbulo tiroideo izquierdo. Sospecha de absceso cervical.

cambios en la voz o distrés respiratorio, y puede complicarse con obstrucción de vía aérea, trombosis de la vena yugular interna o diseminación del foco séptico. El microorganismo más frecuentemente implicado el *Streptococcus pyogenes*[1]. El tratamiento de elección es la antibioterapia de amplio espectro[2] y el drenaje quirúrgico.

En nuestro caso, podemos pensar en varios orígenes: infecciosa, por vía hematógena debido a la canalización de venas periféricas para la cirugía abdominal y, por último, el traumatismo quirúrgico causado por la mascarilla laríngea. En vista de los resultados negativos de los cultivos y serologías, nos inclinamos a pensar en la mascarilla laríngea como puerta de entrada de la infección por contigüidad al espacio parafaríngeo. Existen casos publicados en adultos con la misma clínica y resultados de cultivos negativos[3], sin encontrar ninguno en edad pediátrica.

La mascarilla laríngea está diseñada para facilitar el manejo de la vía aérea en cirugías ambulatorias y procedimientos de corta duración, en los cuales la intubación es innecesaria[4]. Asienta en la hipofaringe, formando un sello contra el esfínter esofágico superior por detrás de la base de la lengua y la epiglotis. Está disponible en seis tamaños, desde neonatal hasta adultos y, en la actualidad, se usa en cerca de 20 millones de pacientes en 60 países[5]. La inserción de la mascarilla laríngea en niños no es siempre fácil. Es muy importante determinar la técnica óptima para evitar traumatismos o eventos adversos respiratorios. La técnica rotacional con balón parcialmente inflado es de elección en niños, por la tasa de éxito elevada con menor incidencia de complicaciones, aun así no está libre de estas, por lo que es necesaria una manipulación cuidadosa, especialmente en pacientes con vía aérea difícil[6].

Palabras clave

Absceso parafaríngeo; Mascarilla laríngea; Parapharyngeal abscess; Laryngeal mask.

Bibliografía

1. Cherry J, Harrison G, Kaplan S. Peritonsillar, Retropharyngeal and Parapharyngeal Abscesses. Chapter 11, 167-75. Feigin and Cherry´s Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7ª ed.
2. Alves Galvao MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJ. Antibiotics for preventing suppurative complications from undifferentiated acute respiratory infections in children under five years of age. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 2.
3. Casey D, Donelly M, McCaul C. Severe Retropharyngeal Abscess after the Use of a Reinforced Laryngeal Mask with a Bosworth Introducer. Eoin Anesthesiology. V110, nº 4, Apr 2009.
4. Paciuc M. Deep neck abscess and mediastinitis after laryngeal mask anesthesia. Anesth Analq. 2009 Apr; 108(4): 1356-7.
5. Brain AIJ: "The development of the laryngeal mask-a brief history of the invention, early clinical studies and experimental work from which the laryngeal mask envolved ". Eur J. Anesthesiol. 4: 5-17, 1991.
6. Prada Martin B, Zaballos García M, Llauradó G. Intubating laryngeal mask used for difficult airway manegement: 3 case reports. Rev Esp Anestesial Reanim. 2005; 52(1): 53-4.

Representación del niño en la pintura española

José de Ribera y el realismo barroco de sus niños

J. Fleta Zaragozano

Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza

Pediatr Integral 2015; XIX (5): 367.e1–367.e3

Ribera es una de las figuras capitales de la pintura, no solo de la española, sino de la europea del siglo XVII y, en cierto modo, una de las más influyentes, ya que sus formas y modelos se extienden por toda Italia, Centroeuropa y la Holanda de Rembrandt, dejando una gran huella en España. Podemos decir que es un creador extraordinario, ya que posee la capacidad de crear imágenes palpitantes de pasión verdadera al servicio de una exaltación religiosa, que no es solo española, sino de toda la Contrarreforma católica y mediterránea; su maestría colorista recoge toda la opulencia sensual de Venecia y de Flandes. Su inagotable capacidad de inventar tipos humanísticos que prestan su severa realidad a santos y filósofos antiguos con idéntica gravedad, hacen de él una de las cumbres de su siglo.

Vida y obra

José de Ribera y Cucó nació en Játiva en 1591, hijo de Simón de Ribera, zapatero de profesión, y de Margarita Cucó. Tuvo un hermano llamado Juan, que también se dedicó a la pintura, aunque muy poco se sabe de él. Ribera decidió marchar a Italia, donde seguiría las huellas de Caravaggio. Siendo aún adolescente inició su viaje, primero al norte, a Cremona, Milán y a Parma, para ir luego a Roma, donde el artista conoció tanto la pintura clasicista de Reni y Ludovico Carracci, como el áspero tenebrismo que desarrollaban los *caravaggistas* holandeses residentes en la ciudad. La reciente identificación de varias de sus obras juveniles demuestra que Ribera fue uno de los primeros seguidores de Caravaggio.

En 1616, Ribera decidió instalarse en Nápoles, acaso al intuir que captaría una mayor clientela; la región vivía una etapa de opulencia comercial que fomentaba el mecenazgo artístico. La Iglesia católica y coleccionistas privados (varios de ellos españoles como él) serían sus principales clientes. Pronto se asentó en la casa del anciano pintor Azzolini. Solo tres meses después, Ribera se casó con la hija de éste, de dieciséis años de edad.

Había acabado su viaje, pero comenzaba el apogeo de su arte. En pocos años, José de Ribera, al que llamaron *lo Spagnoletto*, adquirió fama europea, gracias en gran parte a sus grabados; se sabe que incluso Rembrandt los tenía. El uso del tenebrismo de Caravaggio fue su punto fuerte, si bien, en su madurez evolucionaría hacia un estilo más ecléctico y luminoso. Inició una intensa producción que lo mantuvo alejado de España, a donde nunca regresó, pero se sintió unido a su país gracias a que Nápoles era un virreinato español y punto de encuentro entre dos culturas figurativas, la ibérica y la italiana. Se cuenta que cuando preguntaron a Ribera por qué no regresaba a su país, él contestó: "*En Nápoles me siento bien apreciado y pagado, por lo que sigo el adagio tan conocido: quien está bien, que no cambie*". Y explicó: "*Mi gran deseo es volver a España, pero hombres sabios me han dicho que allí se pierde el respeto a los artistas cuando están presentes, pues España es madre amantísima para los forasteros y madrastra cruel para sus hijos*".

El apoyo de los virreyes y de otros altos cargos de origen español explica que sus obras llegasen en abundancia a Madrid; actualmente, el Museo del Prado posee más de cuarenta cuadros suyos. Ya en vida era famoso en su tierra natal y prueba de ello es que Velázquez le visitó en Nápoles en 1630. La fusión de influencias italianas y españolas dio lugar a obras como el *Sileno ebrio* y *El martirio de san Andrés*.

En siglos posteriores, la apreciación del arte de Ribera se vio condicionada por una *leyenda negra* que le presentaba como un pintor fúnebre y desagradable, que pintaba obsesivamente temas de martirios, con un verismo truculento. Un escritor afirmó que "*Ribera empapaba el pincel en la sangre de los santos*". Esta idea equivocada se impuso en los siglos XVIII y XIX, en parte por escritores extranjeros que no conocieron toda su producción. En realidad, Ribera, como pintor naturalista, evolucionó del tenebrismo inicial a un estilo más luminoso y colorista, con influencias del renacimiento veneciano y de la escultura antigua y supo plasmar con igual acierto lo bello y lo terrible.

Su gama de colores se aclaró en la década de 1630, por influencia de Van Dyck, Guido Reni y otros pintores, y a pesar de serios problemas de salud en la década siguiente, continuó produciendo obras importantes hasta su muerte. José de Ribera falleció en 1652 y está sepultado en Nápoles.

Figura 1. *La mujer barbuda.*

Los niños representados en su obra

La mujer barbuda es uno de los cuadros más insólitos de la pintura europea del siglo XVII, ya que refleja a una mujer con un aspecto masculino por sufrir hirsutismo. La mujer, de pie, junto a su marido, ofrece el turgente pecho derecho a un niño de corta edad que mantiene en su regazo. En la obra aflora el drama psicológico de la mujer *transformada en hombre* y la resignación del marido.

Este cuadro representa a Magdalena Ventura, llamada coloquialmente *"La Barbuda"*. Esta mujer fue invitada al Palacio Real de Nápoles por el virrey, Fernando Afán de Ribera y Enríquez, III Duque de Alcalá cuando éste supo de su existencia para ser retratada por José de Ribera, de quien era mecenas. Existe documentación que constata la realización de este cuadro cinco días antes de firmarlo y fecharlo, puesto que el embajador de Venecia, en una carta de 11 de febrero de 1631, describe su estancia en el Palacio Real de Nápoles así: "*Nelle stanze de V. Re stava un pittore famosissimo facendo un ritrato de una donna Abruzzese maritata e madre di molti figli, la quale hala faccia totalmente virile, con più di un palmo di barba nera bellissima, ed il petto tutto peloso, si prese gusto sua Eccellenza di farmela veder, comecosa meravigliosa, et veramente e tale*". El cuadro pasó por descendencia familiar del V Duque de Alcalá a su hijo el VI Duque de Alcalá y VIII Duque de Medinaceli.

El único momento en que sale el cuadro de la colección familiar es durante los años de la invasión napoleónica, cuando en 1808 el Museo de Napoleón en París se apropia de él. Luis XVIII restituyó el cuadro cinco años más tarde y aparece citado en los catálogos de la Academia de San Fernando de 1818 a 1829. No fue hasta 1829 que la familia Medinaceli lo recuperó. La información sobre quién era el artista, quién era el patrón que le encargó el cuadro y la historia de la retratada la encontramos escrita en latín sobre unas lápidas en la parte lateral del cuadro. La inscripción titulada "*El gran milagro de la naturaleza*" describe como la napolitana Magdalena Ventura, de la ciudad de Accumoli,

Figura 2. *La mujer barbuda.* Detalle.

llamada Abruzzi en lengua vernácula, está retratada a la edad de 52 años.

El lienzo, soberbio y singular, constituye un caso aparte en la producción de Ribera y es una de las obras más curiosas de la pintura española, o mejor, de la europea de su tiempo. Fue pintado en 1631, pertenece a la Fundación Casa Ducal de Medinaceli y está depositado en el Museo del Prado (Figs. 1 y 2).

El lisiado, también denominado *El patizambo, El pie varo* y *El zambo* data de 1642. Ribera muestra la figura del lisiado, con tonos casi monocromos y una estructura compositiva simple. Muchos detalles son realistas, por ejemplo, el pie deforme. Este lienzo es fiel testimonio de una crítica a la cultura científica y a la miseria humana.

Se ha creído durante mucho tiempo que fue pintado para el virrey español de Nápoles, el duque de Medina de las Torres. No obstante, algunos piensan que debió ser un encargo de un comerciante flamenco. Los pintores flamencos habían acostumbrado a sus compatriotas a representaciones de mendigos y, por ello, los comerciantes flamencos encargaban este tipo de cuadros a pintores españoles.

Este lienzo muestra el realismo estricto con el que José de Ribera pintaba. La estructura compositiva es simple: un mendigo de cuerpo entero sobre un fondo paisajístico. El cuadro representa al joven mendigo con aspecto humilde. Tiene un pie deforme, varo, de manera que no puede sostenerse sobre el talón. El patizambo sonríe directamente al espectador, viéndose que le faltan algunos dientes. Muestra en una mano un papel que dice en latín: "Da mihi elimo/ sinam propter amorem Dei", lo que significa "*Déme una limosna, por amor de Dios*". Este papel era la autorización necesaria en el reino de Nápoles para ser un pordiosero. Con ese mismo brazo sujeta al hombro su muleta.

El mendigo se mantiene en pie frente a un cielo claro y luminoso, llenando el lienzo con una luz casi natural. En ello se ve que es una obra del período de madurez de Ribera, pues evolucionó desde un tenebrismo *caravaggesco* a un estilo luminoso bajo la influencia de los maestros de Bolonia, como Reni, y de Venecia, como Tiziano. La figura en su conjunto se representa de forma casi monumental, desde un punto de vista muy bajo, propio de los retratos reales, lo que dota a la figura del mendigo de gran dignidad. Frente al luminoso azul del cielo, el mendigo se ha pintado con colores apagados y oscuros.

Figura 3. *El lisiado o El patizambo.*

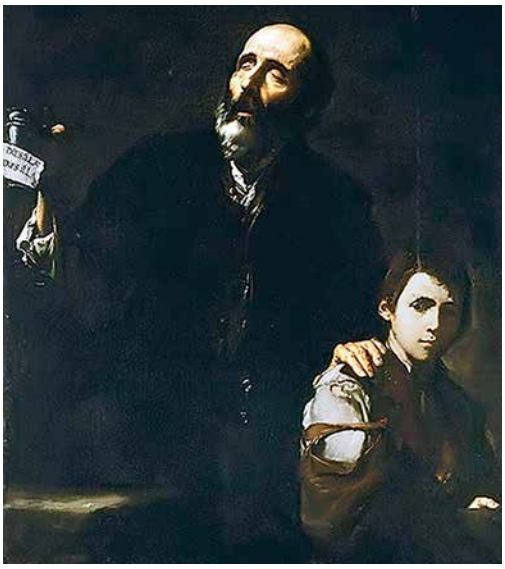


Figura 4. *El ciego y el niño.*

Figura 5. *San Cristóbal con el Cristo.*

Figura 6. *La Virgen y el Niño.*

Esta obra es una de las pinturas más conocidas de este pintor español. Está realizado en óleo sobre tela y mide 164 por 94 cm. El cuadro está firmado y datado en el ángulo inferior derecho, sobre el suelo: *"Juseppe de Ribera español F. 1642"*. Es un ejemplo del crítico realismo de la escuela española del Siglo de Oro. Se exhibe actualmente en el Museo del Louvre de París (Fig. 3).

El ciego y el niño está caracterizado por un ambiente tenebrista, en el que hay un ciego, de pie, que domina la escena. Apoya su mano en el hombro de un niño de unos diez años de edad que mira fijamente al espectador. El ciego, de negro y el niño harapiento. Posiblemente, quiere escenificar las distintas situaciones de pobreza y abandono de la España de esa época y que nos recuerda la picaresca de nuestra literatura. El cuadro es un óleo sobre lienzo, fue pintado en 1642 y mide 101 por 124 cm (Fig. 4).

San Cristóbal con el Cristo es una obra que se enmarca en el estilo naturalista de Ribera. Es posible que sea la única ocasión en que se representa al Niño Jesús en el hombro de un santo varón. San Cristóbal mira cariñosamente al Niño y éste apoya su brazo en la cabeza del santo, mientras que con la otra mano sostiene la bola del mundo. No son colores tenebristas, pero predominan los marrones claros y oscuros. También, se aprecia el dominio de la anatomía en las dos figuras, ambas desnudas. El cuadro es un óleo sobre lienzo y fue pintado en 1647 (Fig. 5).

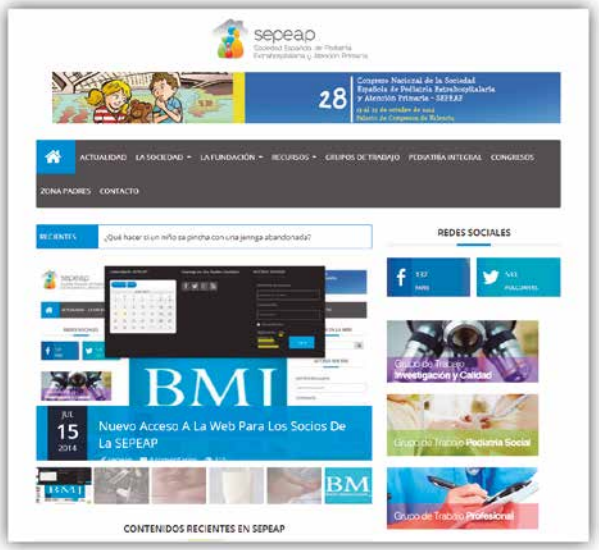
En *La Virgen y el Niño,* se muestran las figuras en una actitud cariñosa. La Virgen mantiene al niño en su regazo con ambas manos, lleva vestimenta sencilla en color azul y de amplios pliegues; su peinado está recogido y las facciones de su cara están perfectamente representadas. El Niño mira risueño hacia el pintor y presenta rasgos anatómicos muy bien proporcionados. El fondo es gris (Fig. 6).

Bibliografía

- Monreal L. Grandes Museos. Vol. 2. Barcelona. Planeta, 1975.
- Triadó JM. La pintura española. El Siglo de Oro. Barcelona. Carroggio, 1999.
- Camón Aznar J. La pintura española del Siglo XVII. Summa Artis. Historia General del Arte. Vol XXV. Madrid. Espasa-Calpe, 1998.
- Gallego J. Historia del Arte. Tomo 7. Barcelona. Salvat, 1974.

Visita nuestra web

Director: Dr. Antonio Iofrío



www.sepeap.org

A través de nuestra Web puedes encontrar:

- Información de la Agencia Oficial del Medicamento.
- Criterios del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la valoración de méritos para la fase de selección de Facultativos Especialistas de Área.
- Puedes bajar los CD-ROM de los Congresos Nacionales de la SEPEAP.
- Puedes acceder a los resúmenes de los últimos números de Pediatría Integral.
- También puedes acceder a los números anteriores completos de Pediatría Integral.
- Información sobre Congresos.
- Informe sobre Premios y Becas.
- Puedes solicitar tu nombre de usuario para acceder a toda la información que te ofrecemos.
- Ofertas de trabajo.
- Carpeta profesional.
- A través de nuestra Web tienes un amplio campo de conexiones.

Nuestra web: www.sepeap.org ¡Te espera!

Pediatría Integral

Volumen XIX, Número 4

"Nutrición I"

1. Lactancia materna: ventajas, técnica y problemas
   L. de Antonio Ferrer
2. Lactancia artificial
   J. Dalmau Serra, B. Ferrer Lorente, I. Vitoria Miñana
3. Alimentación complementaria en el lactante
   M. Perdomo Giraldi, F. De Miguel Durán
4. Alimentación del niño preescolar, escolar y del adolescente
   J.M. Moreno Villares, M.J. Galiano Segovia
5. El niño mal comedor
   J. Bras i Marquillas

Regreso a las Bases

Valoración del estado nutricional

J.M. Marugán de Miguelsanz, M.C. Torres Hinojal, C. Alonso Vicente, M.P. Redondo del Río

Temas del próximo número

Volumen XIX, Número 6

"Endocrinología"

1. Pubertad normal y variantes de la normalidad
   L. Soriano Guillén
2. Pubertad precoz y retraso puberal
   J. Pozo Román
3. Talla Baja
   J. Pozo Román
4. Obesidad
   M. Güemes, M.T. Muñoz Calvo
5. Síndrome metabólico
   M.T. Muñoz Calvo, M. Güemes

Regreso a las Bases

Valoración e interpretación de la masa ósea en la infancia y adolescencia

D. Yeste, A. Carrascosa

FUNDACIÓN PRANDI
DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA

Candidaturas a la beca de investigación de la Fundación Prandi

Ampliado el plazo de presentación de solicitudes al 31 de julio de 2015

La Fundación tiene entre sus fines fomentar entre los pediatras socios de la SEPEAP el interés por la investigación y proporcionar la ayuda según las bases que establezca el patronato y la disponibilidad presupuestaria de cada ejercicio económico para la realización de proyectos de investigación de temas de ámbito pediátrico relacionados directamente con la pediatría extrahospitalaria y de atención primaria, de cuyos resultados se obtengan trabajos a publicar y/o se presenten como tesis doctorales.

Con el fin de contribuir a la consecución de este objetivo se designa la cantidad de 6.000 € para ayudas a la investigación en el año 2015.

Más información en:

http://www.sepeap.org/la-fundacion/convocatoria-de-ayudas/

sepeap
Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

¡Aparentemente normales y sanos!

PROYECTO find

LA IMPORTANCIA DE UN DIAGNÓSTICO PRECOZ

Los niños afectados de MPS generalmente son normales al nacer y el fenotipo progresa con el tiempo

Si sospechas

Pídenos **GRATUITAMENTE** el KIT de diagnóstico por e-mail a **find.mtbl.santiago@sergas.es** y te lo mandaremos a tu consulta.

Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

REALIZADO POR: Asociación MPS España — www.mpsesp.org

AVALADO POR: Entidad de Utilidad Pública FEDER

AFECTAN a:

- **SISTEMA NERVIOSO** (retraso psicomotor, deterioro cognitivo, transtornos del comportamiento)
- **SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO** (disostosis múltiple, contracturas, síndrome del túnel carpiano, cifoescoliosis)
- **VISCEROMEGALIAS**
- **FACIES** (rasgos toscos)
- **ORL** (catarros y otitis de repetición, hipoacusia, síndrome de apnea abstructiva del sueño)
- **OJO** (opacidad corneal, retinopatía)
- **CORAZÓN** (valvulopatía, miocardiopatía)
- **TEJIDO CONECTIVO** (hernias)