

Apuntes Pediátricos

Juan Pablo Hayes Dorado

Easycol BABY

Enzima lactasa

Una solución simple e innovadora para los cólicos infantiles



Línea PEDIATRICA ifa

Dirección: Km. 8 1\2 Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

Para mi padre y mi mejor maestro,
Juan Hayes Villarroel, médico pediatra.

Apuntes pediátricos Dr. Juan Pablo Hayes Dorado
USO EXCLUSIVO PARA MÉDICOS PEDIATRAS
Nº de Depósito Legal: 8-1-2791-19
ISBN: 978-9917-0-0048-8

Laboratorios IFA S.A.
Carretera al Norte km 8 1/2
1ra. Edición.
500 ejemplares.
Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.
2019.

DOLOGRIP®
INFANTIL

CLORFENAMINA 2 MG + PSEUDOEFEDRINA 15 MG +
PARACETAMOL 125 MG + DEXTROMETORFANO 10 MG

Único antigripal que acaba con el motivo de consulta



Línea PEDIÁTRICA ifa

Dirección: Km. 8 1\2 Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

Índice

Apuntes hospitalarios:

Cetoacidosis diabética Pag. 10

Crisis adrenal Pag. 13

Hiponatremia Pag. 17

Apuntes de consulta externa:

Pubertad precoz Pag. 19

Testículos no descendidos Pag. 23

Síndrome de Down Pag. 29

Acondroplasia Pag. 32

Apuntes de Ateneo Clínico:

Alimentación complementaria: Importancia Pag. 38

Alimentación complementaria: Recomendaciones Pag. 43

Uso de corticosteroides en pediatría Pag. 49

Biogénicos Pag. 58

Farmacogenética … Epigenética Pag. 63

Apartado farmacológico:

Metamizol Pag. 67

BRONCOFLU®

SALBUTAMOL 1 MG + AMBROXOL 15 MG/5 ML

Broncodilata y Fluidifica
con la mejor SEGURIDAD



Línea PEDIÁTRICA ifa

Dirección: Km. 8 1\2 Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

Prefacio

Es una gran satisfacción escribir el prefacio de este libro.
Obra de un colega pediatra y amigo de muchos años, con el cual trabajamos juntos, atendiendo niños, tanto en consulta externa como en internación hospitalaria.
Las hojas que leerán a continuación constituyen una revisión actualizada de temas muy interesantes en la labor docente asistencial que ejercemos como médicos pediatras.
De una manera didáctica se abordan patologías y aspectos importantes en la salud de los niños.
Los capítulos del libro son útiles en diversos ámbitos, tanto el hospitalario como el de consulta externa, sin olvidar el académico.
Seguro que las revisiones y actualizaciones descritas en esta obra serán bien acogidas por todos los que trabajamos con niños, espero que sea un éxito, para así convencer a nuestro amigo autor, que continúen las publicaciones que sabemos implican tiempo, dedicación y esfuerzo para quien las realice.
Felicito a Juan Pablo por el presente libro y espero que sea muy provechoso para usted, apreciado lector.

Dr. Gerben Justiniano Vargas
JEFE DEPARTAMENTO PEDIATRÍA
HOSPITAL SANTA CRUZ. C.P.S.

REDUTEM®

METAMIZOL SÓDICO 500 MG/ML

Rapidez y potencia contra el dolor y la fiebre



Línea PEDIÁTRICA ifa

Dirección: Km. 8 1\2 Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

Prólogo

Estimado colega, es un privilegio que esté leyendo este pequeño libro.
Si piensa que es un manual de pediatría o un libro de texto, está equivocado.
Es sólo un grupo de revisiones de diversos temas que me parecen importantes en la atención pediátrica que realizamos todos los días.
Son datos que pienso serán útiles en la labor docente asistencial, en hospital y en consulta externa.
Los temas referentes a patologías que requieren internación están descritos de la manera más didáctica y concreta posible.
Los capítulos referidos a enfermedades que son atendidas en la consulta externa, contienen información práctica, referente al abordaje y manejo de esas patologías.
Finalmente encontrará algunas actualizaciones, propias de Ateneos Clínicos, que realizamos periódicamente en el Departamento de Pediatría del Hospital Santa Cruz, Caja Petrolera de Salud.
Agradezco mucho la colaboración de Laboratorios IFA, que siempre apoya nuestra labor académica y asistencial.
Finalmente, espero que este pequeño libro le sea ameno y útil.
Bendiciones.

Juan Pablo Hayes Dorado

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Sospecha de cetoacidosis diabética (CAD):

- Anamnesis, examen físico.
- Monitorización.
- Canalizar dos vías.
- Laboratorio.
- Realizar diagnóstico diferencial.

a) Paciente no estable:

- Disminución de conciencia.
- Hipotensión / shock.
- Arritmias cardíacas.

Tratamiento:

* Solución fisiológica (SSF) 10-20 cc/kg EV.
* Corrección de diselectrolitemias.

b) Paciente estable:

* Glucemia >300 mg/dL: Solución fisiológica (SSF) + Insulina EV.
* Glucemia <=300 mg/dL: Solución glucosalina + Insulina EV.
* Cuando pH >7.35, glucemia <200 mg/dL, cetonuria < +, tolera líquidos: Alimentación oral + Insulina SC.

Criterios diagnósticos de CAD:

- Glucemia >200 mg/dL.
- pH <7.3 y/o bicarbonato <15 mEq/L.
- Cetonemia elevada (>3 mmol/L) y/o cetonuria.

Criterios de gravedad de CAD - Ingreso a UTIP:

* CAD moderada: Bicarbonato <10 mEq/L.
* CAD grave: pH <7 y/o bicarbonato <5 mEq/L.

Laboratorio de ingreso:

* Hemograma, ionograma, P, Mg, función renal, PCR, gasometría.
* Frecuentes: Leucocitosis, linfopenia, eosinopenia (no indican infección).
* Pseudohiponatremia (corregir 1.6 mEq/L de Na por c/100 mg/dL de gluc. >100 mg/dL).
* Falsa elevación de creatinina (por artefacto con cuerpos cetónicos).
* Aumento frecuente de amilasa (sin alteración pancreática-intestinal).
* Cetonemia capilar o cetonuria.

Tratamiento - Fase I.- Primeras 6 a 8 horas:

Reduce glucemia <300 mg/dL.

*** Paciente en shock:**

Solución fisiológica (SSF), 10 cc/kg, en 30 minutos. Puede repetirse.

*** Paciente sin shock:**

Dos vías: Una para la fluidoterapia y otra para la perfusión de insulina.

a) Fluidoterapia EV:

I) Líquidos en 24 horas: Necesidades basales (Regla Holliday)
+ 50% de la deshidratación calculada (7-10%; en CAD grave, 10-12%).
No superar 1.5 veces las necesidades basales (riesgo de edema cerebral) o 10 cc/kg/h.
II) Na: Según el sodio calculado: A las 24 horas valorar pasar a solución salina 0.45%.
III) K: Aportar 40 mEq/L.
IV) Ca: Gluconato de Ca 10%: 1-2 mL/Kg/d, cada 6-8 horas, EV. Según necesidades.
V) Acidosis: Corregir con la fluidoterapia mencionada. No usar bicarbonato en bolos.

b) Insulina EV:

* 0.1 U/kg/h (lactantes, 0.05-0.07 U/kg/h).
* Empezar 1 hora después del inicio de la fluidoterapia.
* Preparación.- Insulina rápida o regular diluida en 100 cc de SSF (solución fisiológica):
  Ej. Número de U de insulina igual a Kg de peso. De esa forma: 10 cc/h = 0.1 U/kg/h.
* No debe disminuir la glucemia más rápido de 100 mg/dL/h.
  Si baja rápido la glucemia, se debe aportar más glucosa en la solución EV:
  Sin reducir el ritmo de la fluidoterapia ni de la insulina.
* No se debe disminuir la dosis de insulina por debajo de 0.05 U/Kg/h,
  mientras persista la acidosis (pH <7.30; HCO3 <15 mmol/L) y la cetonuria > ++.
  CONTROLES: Glucemia y gasometría c/ hora. Cetonuria por micción. Ionograma c/ 4 h.

Tratamiento - Fase II.- Hasta 24-36 horas:

Cuando la glucemia <300 mg/dL.
Objetivo: Normalizar la cetonemia y anión GAP.

a) Fluidoterapia EV:

* Mismo ritmo que antes.
* Cambiar solución fisiológica (SSF) por solución salina 0.45% +
  Electrolitos de fase I (modificar según laboratorio) y glucosa (solución al 5-10%).
* Glucemia debe mantenerse >150 mg/dL.

b) Insulina EV:

* Disminuir insulina hasta 0.05-0.07 U/kg/h, por lo menos 12-18 horas:
  Hasta que se corrija el anión GAP y hasta que desaparezca la cetonemia/cetonuria.
  CONTROLES: Glucemia y gasometría c/ 2 horas. Cetonuria por micción. Ionograma c/ 4 h.

Tratamiento - Fase III.- Hasta el alta:

Cuando la glucemia <180-200 mg/dL, pH >7.35, ausencia de cetonemia/cetonuria.

* Alimentación para diabético según la edad.
* Suspender la fluidoterapia y la perfusión de insulina EV, al iniciar la tolerancia oral.
* Tratamiento con insulina SC. Aproximadamente 1U/kg/d:
  Insulina R (regular) cada 6 horas o análogo de acción rápida cada 4 horas.

Referencias bibliográficas:

1) Baumer S, Gray M, Wolfgram P, Kopetsky M, Chang F, Brousseau D et al. Improving Emergency Department Management of Diabetic Ketoacidosis in Children. Pediatrics 2019; 144 (4): 2984.
2) Wolfsdorf J, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. Pediatr Diabetes 2018; Suppl 27:155-177.
3) Abulebda K, Whitfill T, Montgomery E, Kirby M, Ahmed R, Cooper D et al. Improving Pediatric Diabetic Ketoacidosis Management in Community Emergency Departments Using a Simulation-Based Collaborative Improvement Program. Pediatr Emerg Care 2019; 1751.
4) Weinberger K, Seick D, Simma B. Adherence to Guidelines in the Treatment of Diabetic Ketoacidosis in Children: An Austrian Survey. Pediatr Emerg Care 2018; 1551.
5) Patwardhan R, Gorton S, Vangaveti V, Yates J. Diabetic ketoacidosis incidence in children at first presentation of type 1 diabetes at an Australian regional hospital: The effect of health professional education. Pediatr Diabetes 2018; 19 (5): 993-999.

CRISIS ADRENAL

Definición:

* Crisis adrenal.- Situación de deficiencia glucocorticoidea grave que pone en peligro la vida del paciente si no es tratada adecuadamente.

Etiología:

* Causa más frecuente: Descompensación de una insuficiencia suprarrenal crónica.
* Factores desencadenantes: Fiebre, cirugía, traumatismo o proceso intercurrente grave.

Sospecha clínica:

* Síntoma fundamental.- Decaimiento.
* Otros síntomas: Vómitos con o sin diarrea; hipotensión arterial (con o sin shock).
* Laboratorio: Hiponatremia, hipernatriuria, hipoglucemia. Acidosis metabólica e hiperkaliemia (insuficiencia adrenal primaria global - con déficit mineralocorticoideo -).

Clínica según el grupo etario:

* Neonato y lactante.- Anorexia, vómitos; a veces diarrea. Deshidratación, hipotonía, ictericia y/o disminución del nivel de conciencia. Convulsiones por hiponatremia y/o hipoglucemia.
* Niño mayor: Vómitos, diarrea y dolor abdominal. Menos frecuentes: Anorexia y alteración del nivel de conciencia.

Anamnesis:

* Síntomas previos sugestivos de insuficiencia suprarrenal crónica: Astenia, pérdida de peso, apetencia por lo salado, vómitos y/o diarrea frecuentes, mareos (hipotensión ortostática).
* Preguntar por factores desencadenantes: Fiebre, traumatismo o cirugía.

Examen físico:

* Neonato y lactante: Buscar datos de ambigüedad genital (en cariotipo 46XX) o pigmentación genital y/o macrogenitosomía (en cariotipo 46XY).
* Niños mayores: Buscar hiperpigmentación cutáneo-mucosa, especialmente en zonas de flexión de articulaciones (dedos, rodillas, codos) y en encías; este dato aparece exclusivamente en la insuficiencia adrenal primaria.
* Medir la presión arterial; valorar el grado de deshidratación.

Exámenes complementarios:

* De manera inmediata: Glucemia capilar, saturación de O2, electrocardiograma.
* Hemograma, función renal, glucemia, iones (Na, K, Cl, Ca) y gasometría venosa.
* En orina: Natriuria, creatinina (cálculo de excreción fraccionada de Na) y cetonuria.
* Determinaciones hormonales (en pacientes sin diagnóstico previo de insuficiencia adrenal crónica): Cortisol, ACTH, 17-OH-progesterona (niños pequeños); de ser posible, actividad de renina plasmática y aldosterona.

Tratamiento:

En casos graves (disminución de nivel de conciencia, hipotensión, hipoglucemia):
Disponer de 2 vias venosas: Una para expandir y la otra para medicación.

1) Hidrocortisona:
Bolo EV de hidrocortisona, 60-80 mg/m2 (mínimo 25 mg/dosis, máximo 100 mg/dosis).
Se puede repetir la dosis, después de la expansión (incluso cada 4 horas si fuese necesario).

2) Reposición aguda de volemia:
Bolo EV de solución salina (SSF) a 10-20 cc/Kg, en 20-30 minutos.

3) Tratamiento de hipoglucemia (<45mg/dL):
Administrar 0.5 g/kg (soluc. glucosa 50%, 1 cc/kg diluido en 2 cc/kg de SSF o soluc. glucosa 33%, 1.5 cc/kg diluido en 1.5 cc/kg de SSF) EV en 10-15 minutos.
Alternativa: Glucagón, 0.5 mg en <20 kg de peso o 1 mg en >20 kg de peso, IV, IM o SC. Comprobar aumento de glucemia en 15 minutos y repetir si es necesario.

4) Tratamiento de hiponatremia severa (<120 mEq/L):
Corregir rápido hasta Na >120 mEq/L.
Emplear soluc. salina al 3% (1 parte de solución salina al 20% y 5 partes de agua destilada) a dosis de 2-5 ml/kg, a pasar en 15 minutos.
Requiere monitorización en UCIP.
Repetir la dosis hasta Na >120 mEq/L.
Debe evitarse la corrección rápida de la hiponatremia por encima de 120 mEq/L ya que puede producir desmielinización centropontina.

5) Tratamiento de hiperpotasemia (>6.5-7 mEq/L):
* Requiere tratamiento en UCIP con monitorización ECG.

Manejo en UCIP:
* Hipotensión arterial refractaria a una primera expansión (shock hipovolémico).
* Alteraciones electrolíticas: Hiponatremia <120 mEq/L o hiperpotasemia >6.5-7 mEq/L.
* Puntuación Glasgow <14.
* Convulsión.
* Arritmias.

Tratamiento de mantenimiento:
Líquidos:
* Primeras 8 horas: Soluc. fisiológica (SSF) con glucosa al 5%. 1/3 del basal + 1/2 del déficit.
* 8-24 horas: Solución fisiológica (SSF) con glucosa al 5%. 2/3 del basal + 1/2 del déficit.
* 24-48 horas: Solución fisiológica al medio (0.45% NaCl) con glucosa al 5%. Basal.
* >48 horas: Suspender líquidos EV.

Corticosteroides:
* Primeras 8 horas: Hidrocortisona, 60-80 mg/m2/d, EV, cada 4-6 horas.
* 8-24 horas: Hidrocortisona, 60 mg/m2/d, EV, cada 4-6 horas.
* 24-48 horas: Hidrocortisona, 30 mg/m2/d, EV, cada 6 horas. Fluorhidrocortisona.
* >48 horas: Hidrocortisona, 15 mg/m2/d, VO, cada 8-12 horas. Fluorhidrocortisona.

Monitorización rigurosa:
* Frecuencia cardíaca, presión arterial y glucemia: Cada hora, hasta la normalización.
* Electrocardiograma: En presencia de hiperpotasemia.
* Ionograma y gasometría: Cada 4-6-8 horas, según la gravedad.

Referencias bibliográficas:

1) Rushworth R, Torpy D, Falhammar H. Adrenal Crisis. N Engl J Med 2019; 381 (9): 852-861.
2) Rushworth R, Torpy D, Stratakis C, Falhammar H. Adrenal Crises in Children: Perspectives and Research Directions. Horm Res Paediatr 2018; 89 (5): 341-351.
3) Jacobi J. Management of Endocrine Emergencies in the ICU. J Pharm Pract 2019; 32 (3) :314-326.
4) Fischli S. Adrenal Insufficiency. Praxis 2018; 107 (13): 717-725.
5) Eyal O, Levin Y, Oren A, Zung A, Rachmiel M, Landau Z et al. Adrenal crises in children with adrenal insufficiency. Eur J Pediatr 2019; 178 (5): 731-738.

ZITROMIN®

AZITROMICINA 200 y 500 MG

El paso más corto en el tratamiento de las infecciones pediátricas



Línea PEDIÁTRICA ifa

Dirección: Km. 8 1\2 Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

HIPONATREMIA

Hiponatremia (Na <135 mEq/L):
* Anamnesis y exploración.
* Osmolaridad plasmática:

I) Alta (>300):
* Hiponatremia facticia:
- Hiperglucemia.
- Uremia.
- Manitol.
- Etanol.
- Metanol.

II) Normal (275-300):
* Pseudohiponatremia:
- Hipoproteinemia.
- Hiperlipidemia.

III) Disminuida (<275):
* Estado de hidratación:
1) Deshidratado:
* Na urinario:
>20 mEq/L:
Pérdida renal de Na:
* Síndrome pierde-sal.
* Déficit mineralocorticoide:
- Hipoaldosteronismo.
- Insuficiencia adrenal global.
- Tubulopatías.
- Diuréticos.
<20 mEq/L:
Pérdida extrarrenal de Na:
* Digestiva: Diarrea, fístulas.
* Cutánea: Sudor y quemado.

2) Normal:
Aumento de agua corporal total.
* Na urinario:
>20 mEq/L: SIADH (secreción inapropiada de ADH).
<20 mEq/L: Intoxicación acuosa (potomanía).

3) Edematoso.

Anamnesis:

* Preguntar por ingesta de líquidos, sed, número y cantidad de micciones al día.
* Presencia de vómitos, diarrea u otras enfermedades (renales, neurológicas, respiratorias).
* Ingesta de anticonvulsivantes, antidepresivos, antipsicóticos.- Causa de SIADH.
* En lactantes: Modo de preparación de biberones y cantidad de agua libre aportada.

Examen físico:

* Es importante valorar la situación del espacio extracelular.

Exámenes complementarios:

* Osmolaridad plasmática.
* Hiponatremia facticia:
  Na corregido = Na medido + 1.6 x [(glucemia-100) /100].

Hiponatremia hipovolémica:

Tratamiento:

* Hipotensión (shock): Solución salina SSN, 10-20 cc/kg/h.
* Hiponatremia grave (<120 mEq/L).- Convulsiones, disminución del nivel de conciencia:
  Solución salina al 3% (513 mEq/L de Na): 3-5 cc/kg en bolo EV:
  - Control de convulsiones y mejoría del nivel de conciencia.
  - No es necesario elevar la natremia por encima de 125 mEq/L.
  - La elevación diaria de la natremia no debe ser superior a 10 mEq/L.
* Pacientes asintomáticos o con síntomas leves (vómitos, debilidad):
  Calcular el déficit de Na total (mEq) = 0.6 x Peso (kg) x (Na deseado – Na actual).

Referencias bibliográficas:

1) Feld L, Neuspiel D, Foster B, Leu M, Garber M, Austin K et al. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. Pediatrics 2018; 142 (6): 3083

2) Boyle R. Managing hyponatremia. JAAPA 2019; 32 (10): 48-50.

3) Joergensen D, Tazmini K. Acute Dysnatremias. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2019; 27 (1): 58.

4) Filippatos T, Elisaf M, Liamis G. Pharmacological management of hyponatremia. Expert Opin Pharmacother 2018; 19 (12): 1337-1344.

5) Hoorn E, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. J Am Soc Nephrol 2017; 28 (5): 1340-1349.

PUBERTAD PRECOZ

Pubertad:
La pubertad es el período de la vida caracterizado por la aparición y desarrollo gradual de las características sexuales secundarias, hasta la completa maduración sexual y habilidad reproductiva.
La "mini pubertad", resultante de la activación temporal del eje hipotalámico hipofisario gonadal, se presenta en los primeros meses de vida, inactivándose el eje posteriormente.

Inicio puberal:
Normalmente las niñas inician la pubertad entre los 8 y 13 años de edad.
Los niños la inician entre los 9 y 14 años.
El inicio de este período está determinado por interacciones complejas de varios factores:
Genéticos, nutricionales, ambientales y socio-económicos.
Se considera una herencia fenotípica predominantemente materna.

Pubertad precoz:
En las niñas, se define pubertad precoz al desarrollo de características sexuales secundarias antes de los 8 años. Algunos sugirieron en la definición, la aparición de caracteres sexuales antes de los 7 años; estudios posteriores reafirmaron los 8 años como edad a ser considerada.
En los niños, se define pubertad precoz al desarrollo de características sexuales secundarias antes de los 9 años.

Importancia:
La pubertad precoz, caracterizada por el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios antes de la edad normal de inicio de la pubertad, puede constituir la primera manifestación de una condición subyacente grave o ser una variación del desarrollo normal.

Pubertad precoz central:
El inicio de la pubertad se observa antes de los 8 años (niñas) o 9 años (niños).
Se evidencia la activación prematura del eje hipotalámico hipofisario gonadal.
La pubertad precoz central es 10 veces más frecuente en niñas que en niños.
Se ha descrito una prevalencia de 1/1.000 a 1/10.000.
La mayoría de las veces la pubertad precoz central es idiopática.
En algunos casos, lesiones intracraneales pueden ser causa de pubertad precoz central.

Pubertad precoz periférica:
La pubertad precoz periférica resulta de la producción de esteroides sexuales, independiente de la activación del eje hipotalámico hipofisario gonadal.
Es un tipo de pubertad precoz mucho menos frecuente que la pubertad precoz central, siendo sus causas congénitas y adquiridas.
Causas más frecuentes: Hiperplasia adrenal congénita, síndrome de McCune Albright, tumores gonadales y tumores adrenales.

Pubarca prematura:
La pubarca prematura es una forma incompleta de pubertad, caracterizada por la aparición de vello púbico en niñas menores de 8 años o en niños menores de 9 años.

Se denomina adrenarca a la elevación de los niveles plasmáticos de andrógenos adrenales, causantes de pubarca, como la dehidroepiandrosterona (DHEA).
Pueden observarse algunos hallazgos relacionados con la pubarca: Vello axilar, acné, seborrea y olor axilar apocrino.
Por otro lado, se ha asociado la resistencia a la insulina a la pubarca prematura, diagnosticándose en el 10 a 20% de los casos.
La pubarca prematura aumenta el riesgo de hiperandrogenismo ovárico funcional – síndrome de ovarios poliquísticos.
El diagnóstico de pubarca prematura se realiza por exclusión, luego de descartar pubertad precoz e hiperplasia adrenal congénita no clásica.

Telarca prematura:
La telarca prematura es una forma incompleta de pubertad, caracterizada por el desarrollo mamario uni o bilateral, en niñas menores de 8 años, sin vello púbico ni otros signos de pubertad.
En menores de 2 años, la telarca prematura casi siempre regresiona completamente.
En mayores de 2 años, con frecuencia no regresiona.
La telarca prematura puede evolucionar a pubertad precoz.
Se han mencionado como causas probables, la elevación de FSH (no de LH), el consumo de fitoestrógenos, la mayor sensibilidad a los estrógenos, obesidad y ciertos disruptores endocrinos.

Menarca prematura:
Se denomina menarca prematura a la hemorragia similar a la menstruación, en niñas menores de 9 años, sin la presencia de otros signos de desarrollo puberal.
Es importante el diagnóstico diferencial; se deben descartar quistes ováricos, infecciones del aparato genital, tumores, cuerpos extraños, trauma, abuso sexual, síndrome de McCune Albright y pubertad precoz central.
La menarca prematura puede presentarse una vez o recurrir; suele resolverse en 1 a 2 años.
La etiología es desconocida; probablemente sea causada por hipersensibilidad endometrial a los estrógenos.

Pubertad adelantada:
Se considera pubertad adelantada la presencia de signos clínicos y auxológicos de desarrollo puberal entre los 8 y 10 años (según algunos autores); 8 y 9 años de edad (según otros).
Puede compensarse con una mayor duración del proceso puberal.
La causa de pubertad adelantada es desconocida.
Se ha asociado a la restricción del crecimiento intrauterino, significando probablemente un reajuste permanente del eje endocrino.
La pubertad adelantada se ha relacionado a varias consecuencias a mediano y largo plazo: Problemas de conducta, cáncer de mama, obesidad y comorbilidades metabólicas.

Síndromes:
Tanto la pubertad precoz como la pubertad adelantada pueden presentarse en el contexto de una variedad de condiciones médicas preexistentes, incluyendo varios síndromes.
Sin embargo, no es frecuente la asociación entre pubertad precoz o adelantada con diversos síndromes o condiciones médicas preexistentes.
En la mayoría de los casos, el factor causal de esta relación es desconocido.

Mutaciones:
La pubertad precoz central frecuentemente es idiopática en las niñas.
En el 27.5% de los casos se han reportado familiares afectados, lo que enfatiza el origen genético del trastorno.

Se han descrito mutaciones del gen MKRN3 (antes, ZNF127), localizado en el cromosoma 15q11-q13, como la principal causa genética de pubertad precoz central (33-46% de los casos familiares).

Diagnóstico:

* Presencia de botón mamario (Tanner 2) en niñas menores de 8 años.
* Crecimiento testicular (más de 4 mL) en niños menores de 9 años.
* Aumento de la velocidad de crecimiento.
* Radiografía de muñeca y mano.- Avance de la edad ósea.
* Laboratorio.- Incremento de los niveles de LH basal y después del test de GnRH.
* Ecografía ginecológica.- Mayores dimensiones del útero y ovarios.

Laboratorio:

El diagnóstico de pubertad precoz central se lo realiza con el test de estímulo con GnRH (valor de LH mayor a 5 UI/L).

Un nivel de LH basal superior a 0.22 UI/L indica una alta probabilidad de respuesta positiva (LH >5 UI/L) al test de estímulo con GnRH.

Cuando sólo se determina el nivel de LH (no estimulada) por la mañana para el diagnóstico de pubertad precoz central:

Un valor de LH basal mayor a 0.22 UI/L es útil en la pesquisa de pubertad precoz central, con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 82%.

Hiperplasia adrenal congénita:

Al ser elevada la prevalencia de hiperplasia adrenal congénita no clásica (del 4.8%) en niñas con pubertad precoz central, se aconseja evaluar los niveles de andrógenos adrenales en estas pacientes y solicitar el test de estímulo con ACTH cuando el valor de 17 OHP sea superior a 6 nmoL/L.

La pubertad precoz central puede ser la primera manifestación de la hiperplasia adrenal congénita no clásica.

Ecografía:

La ecografía pélvica constituye un método simple en el diagnóstico de pubertad precoz en las niñas. El volumen del cuerpo uterino representa el mejor parámetro ecográfico para distinguir entre las pacientes con pubertad precoz central y niñas normales.

Por otro lado, la ecografía pélvica constituye también un método confiable para evaluar la eficacia del tratamiento con GnRHa.

Eco Doppler:

Un índice de pulsatilidad mayor a 4.6 en el Doppler, combinado con un diámetro uterino menor de 35 mm, puede excluir la pubertad precoz en la niña, con una exactitud similar a la del pico de LH (5 UI/mL) en el test de estimulación con GnRH.

De una manera no invasiva, el índice de pulsatilidad y la longitud uterina pueden ser usados para excluir pubertad precoz.

Resonancia magnética craneal:

La resonancia magnética craneal está recomendada en los casos de pubertad precoz central.

Incluso en ausencia de síntomas neurológicos, pueden existir lesiones intracraneales:

En 11-31% de las niñas con pubertad precoz central y en 33-90% de los niños.

Tratamiento:

En la pubertad precoz central están indicados los análogos de acción prolongada de GnRH (GnRHa): Triptorelina,

de aplicación mensual, trimestral o semestral.
En 2017, la FDA aprobó el uso de triptorelina semestral.
La eficacia es similar de la triptorelina trimestral (11.25 mg) y semestral (22.5 mg).
Se ha reportado que los riesgos asociados a la pubertad precoz son similares a los observados en la pubertad adelantada rápidamente progresiva, por lo que el tratamiento con GnRHa en menores de 10 años de edad, incrementa la talla final, además de normalizar la edad de la menarca.
Las niñas con pubertad precoz central presentan una frecuencia elevada de sobrepeso, obesidad y resistencia a la insulina.
El tratamiento con GnRHa no afecta el índice de masa corporal, sensibilidad a la insulina ni el perfil lipídico de los pacientes con pubertad precoz central.

Datos importantes:

* La pubertad precoz está definida por la presencia de características sexuales secundarias antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños.
* En la pubertad precoz central, el eje hipotalámico hipofisario gonadal está activado.
* La pubertad precoz es más frecuente en niñas.
* Las causas más frecuentes: Idiopática en niñas; lesiones del sistema nervioso en niños.
* El diagnóstico es clínico, hormonal (nivel de LH, test de estímulo con GnRH) e imagenológico (edad ósea, ecografía ginecológica, RMN craneal).

Referencias bibliográficas:

1) Khan L. Puberty: Onset and Progression. Pediatr Ann 2019; 48 (4): 141-145.
2) Farello G, Altieri C, Cutini M, Pozzobon G, Verrotti A. Review of the Literature on Current Changes in the Timing of Pubertal Development and the Incomplete Forms of Early Puberty. Front Pediatr 2019; 7: 147.
3) Cantas S, Eugster E. Update on central precocious puberty: from etiologies to outcomes. Expert Rev Endocrinol Metab 2019; 14 (2): 123-130.
4) Soriano L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2019: 101262.
5) Eugster E. Update on Precocious Puberty in Girls. J Pediatr Adolesc Gynecol 2019: 30208-6.
6) Lee D, Chung I. Morning basal luteinizing hormone, a good screening tool for diagnosing central precocious puberty. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2019; 24 (1): 27-33.
7) Aguirre R, Eugster E. Central precocious puberty: From genetics to treatment. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018; 32 (4): 343-354.
8) Bangalore K, Fuqua J, Rogol A, Klein K, Popovic J, Houk C et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. Horm Res Paediatr 2019:1-16.
9) Eugster E. Treatment of Central Precocious Puberty. J Endocr Soc 2019; 3 (5): 965-972.

TESTÍCULOS NO DESCENDIDOS

Definición:
Testículo no descendido.- La ausencia de testículo/s en el escroto.

Epidemiología:
Los testículos no descendidos (compromiso uni o bilateral) se observan en 2% de los recién nacidos de término y en 18% de los recién nacidos pretérmino.
El 75% de los testículos no descendidos, desciende hasta el primer año de vida.
La incidencia de testículos no descendidos al año de vida es de 1%.
El testículo no descendido unilateral representa el 85% de los casos.

Embriología:
Células de linaje germinal de localización extraembrionaria, migran a la presunta región gonadal, durante el desarrollo fetal precoz.
La expresión del gen SRY (región de Y determinante del sexo) en la gónada bipotencial define el inicio de la diferenciación testicular.
La diferenciación de células gonadales somáticas a células de Sertoli determina la diferenciación testicular, incluyendo el desarrollo de células germinales a células espermatogénicas.
Alteraciones en la regulación del desarrollo testicular constituyen causa de trastornos de diferenciación sexual.
Las hormonas testiculares son importantes en el desarrollo del aparato reproductor y de los genitales externos.

Descenso testicular:
El descenso testicular está guiado por dos ligamentos mesentéricos: El ligamento suspensorio craneal y el ligamento caudal genitoinguinal o gubernáculo.
Bajo efecto hormonal el ligamento suspensorio craneal regresiona y el gubernáculo desarrolla su segmento caudal (bulbo del gubernáculo).
El descenso testicular desde la posición intraabdominal hasta el escroto, es un fenómeno continuo, constituido por dos fases: Transabdominal e inguinoescrotal.
La fase transabdominal transcurre entre la 10ª y la 15ª semana de edad gestacional.
La fase inguinoescrotal, descenso de los testículos por el canal inguinal hasta el escroto, ocurre entre la 25ª y la 35ª semana de edad gestacional.
La fase transabdominal del descenso testicular es dependiente del INSL3 (factor similar a insulina 3), secretada por las células de Leydig. La AMH (hormona antimulleriana) producida por las células de Sertoli, también participa en la fase transabdominal del descenso testicular, en el acortamiento del gubernáculo testicular.
Los andrógenos son importantes en la fase inguinoescrotal del descenso testicular: Afectan la migración testicular actuando sobre el gubernáculo testicular, indirectamente, vía nervio genitofemoral y su neurotransmisor CGRP (péptido relacionado con el gen del la calcitonina) y la grasa inguinoescrotal. Asimismo se ha sugerido que el INSL3 (factor similar a la insulina 3) tiene un rol en esta fase del descenso testicular.
Los testículos normales pueden descender en las primeras seis semanas de vida (neonato de término); incluso en los tres primeros meses de vida (neonato pretérmino).
Hasta el 70% de los testículos no descendidos presenta un descenso espontáneo en los primeros 6 meses de vida.- Período conocido como “mini pubertad” (por la elevación de gonadotropinas y andrógenos).

Factores de riesgo:
- Edad gestacional <37 semanas.

- Bajo peso de nacimiento (<2.5 kg).
- Historia familiar de testículos no descendidos.
- Hiperplasia adrenal congénita.
- Trastornos del desarrollo sexual.
- Cirugía inguinal previa.
- Orquidopexia.
- Factores ambientales: Exposición materna a la nicotina.

Genética:
Todos los trastornos genéticos responsables de una producción y/o acción androgénica insuficiente pueden alterar el descenso testicular.
Sin embargo, la aproximación genética exclusivamente no puede explicar todos los fenotipos de testículos no descendidos, que se comprenden desde una perspectiva multifactorial.

Clasificación:
* Testículos no descendidos verdaderos:
  Localizados a lo largo de la vía de descenso, pero no en el escroto.
* Testículos ectópicos:
  Localizados fuera de la vía normal de descenso; ejemplo, perineo y área femoral.
* Testículos ascendentes:
  Previamente descendidos, en el escroto.

Testículos no descendidos congénitos y adquiridos:
El 70% de los testículos no descendidos "congénitos", espontáneamente desciende durante el primer año (en general, en los tres primeros meses); al año de vida aproximadamente el 1% de los testículos no descendidos "congénitos" persiste en una posición anómala.
Son escasos los datos referentes a la incidencia de testículos no descendidos "adquiridos". En algunos estudios, alrededor del 70% de los niños con testículos no descendidos tienen historia de una posición intraescrotal previa de los testículos.
En teoría el testículo no descendido "adquirido" es provocado por la persistencia de remanentes fibrosos del proceso vaginal testicular o por un músculo cremáster espástico, que regresionan durante la pubertad por el incremento de los niveles androgénicos.
Los testículos no descendidos "adquiridos" frecuentemente descienden en forma espontánea durante la pubertad.

Testículos retráctiles:
Los testículos retráctiles son manipulados hasta la base del escroto; después de la maniobra ascienden.
Todas las guías recomiendan la vigilancia de los testículos retráctiles.
Es importante el control de los testículos retráctiles, ya que pueden ascender y convertirse en testículos no descendidos "secundarios".
Los controles deben ser anuales, hasta la pubertad.

Asociaciones:
Cuando no son tratados adecuadamente, los testículos no descendidos se asocian a:
- Mayor riesgo de infertilidad.
- Cáncer testicular.
- Torsión testicular.
- Hernia inguinal (>90% de los casos).

- Otras asociaciones: Alteraciones intelectuales, trastorno del espectro autista, trastorno de hiperactividad y déficit de atención, ansiedad y otros trastornos emocionales.
  La deficiencia fetal de testosterona se ha relacionado con la alteración en el número de neuronas y en la formación de espinas dendríticas en el área preóptica del hipotálamo.

Cáncer testicular:
La incidencia de cáncer testicular es de aproximadamente 6.9/100.000 hombres adultos.
Cuando los testículos no descendidos son operados oportunamente: El riesgo es 2.9 veces mayor de cáncer testicular.
Por eso, también es importante el examen periódico de los testículos desde la pubertad.

Examen físico:
Se debe exponer la región del niño comprendida entre el ombligo y las rodillas.
La posición adecuada es la supina / posición de rana.
Mediante la inspección se confirma la presencia de testículos descendidos.
Se pueden apreciar anormalidades del pene, genitales ambiguos e inflamación.
La palpación es muy importante; aproximadamente el 80% de los testículos no descendidos son palpables, mediante la maniobra lateral - medial, en el canal inguinal.

Imagenología:
No está indicado ningún estudio imagenológico en el preoperatorio de los testículos no descendidos.
Los hallazgos imagenológicos no influyen en el tratamiento quirúrgico.
Tanto la ecografía como la resonancia magnética tienen una baja sensibilidad (45% la ecografía y 62% la resonancia) para detectar los testículos no palpables.
No son beneficiosos los estudios imagenológicos para el diagnóstico de testículos no descendidos.

Ecografía:
Las guías internacionales no recomiendan el uso rutinario de la ecografía ni de otro método imagenológico de diagnóstico en los niños con testículos no descendidos, ya que no adicionan ningún dato útil en el diagnóstico.
El empleo de la ecografía debe limitarse a casos selectos, en los que se sospecha de trastornos del desarrollo sexual.
El informe de la ecografía preoperatoria no modifica la decisión clínica, incrementa el costo y puede retrasar la cirugía.

Laparoscopía:
Se recomienda la exploración laparoscópica en los niños con testículos no palpables.
El diagnóstico laparoscópico es considerado el "gold standard" para la identificación de los testículos no palpables, gracias a su sensibilidad y especificidad elevadas.
Por otro lado, la laparoscopía puede también ser usada como medida terapéutica.

Derivación a cirugía:
Se recomienda la derivación a cirugía, de los lactantes con testículos que no descienden hasta los seis meses de edad.
También se aconseja derivar a todos los niños mayores de seis meses, con testículos no descendidos.
Asimismo se deben derivar a aquellos pacientes con testículos no descendidos asociados a anormalidades peneanas.

Derivación inmediata:

"Banderas rojas" para la derivación a cirugía:

- Testículos no descendidos con anormalidades del pene.
  Ejemplo, hipospadias. Considerar trastornos del desarrollo sexual.
- Testículos no palpables.
- Genitales ambiguos. Excluir por ejemplo, hiperplasia adrenal congénita.
- Dolor o eritema. Considerar torsión testicular.

Orquidopexia:

La orquidopexia (posicionamiento de los testículos en el escroto) constituye el tratamiento de los testículos no descendidos.

La cirugía está recomendada entre los 6 y 18 meses de edad.

La edad se definió en base a los hallazgos de la biopsia y volúmenes testiculares de los niños con testículos no descendidos.

Los testículos no descendidos persistentes presentan un mayor riesgo (1.5 a 7 veces) de subfertilidad y degeneración maligna; en los testículos no descendidos no tratados se ha observado un mayor riesgo (35 veces más) de subfertilidad y degeneración maligna.

Por todo lo anterior la recomendación de las guías internacionales es la realización de la orquidopexia entre los 12 y 18 meses de edad.

Edad - Orquidopexia:

Generalmente los testículos descienden en los primeros 6 meses de vida.

Los testículos no descendidos se observan en el 1% de los lactantes de un año de vida.

Mientras más reciente es la recomendación referente a la edad en la que se debe practicar la orquidopexia, es menor la edad sugerida para la cirugía.

"En ausencia del descenso testicular espontáneo a los 6 meses de edad (edad corregida, según la edad gestacional), los especialistas deben realizar la cirugía dentro del siguiente año" (Guía de la Asociación Americana de Urología).

Sin embargo, a la fecha, casi el 70% de los niños que se someten a la cirugía, presentan una edad mayor a la recomendada para la orquidopexia.

Vía de abordaje:

En la orquidopexia, se consideran apropiadas los dos tipos de vías de abordaje: Inguinal y escrotal. No existe uniformidad entre cirujanos y urólogos pediátricos, respecto al tipo de abordaje en la orquidopexia.

No se evidencian diferencias en los resultados, entre los dos tipos de vías de abordaje realizadas en la orquidopexia.

No hay diferencias en los resultados de ambas incisiones, independientemente si la falta de descenso testicular es uni o bilateral.

Complicaciones de la cirugía:

- Precoces: Infección y dehiscencia.
- Tardías: Atrofia testicular (5% de testículos palpables; 10-15% de testículos intraabdominales) y ascenso testicular (1% de testículos palpables; 10% de testículos intraabdominales.

Testículo no descendido unilateral:

El testículo no descendido se ha asociado con diversos grados de alteración del eje hipotálamo - hipofisario - gonadal:

Cuando la "mini pubertad" se altera, se han descrito defectos en la maduración de gonocitos a espermatogonia: Predisposición de los testículos no descendidos a infertilidad, incluso cuando los testículos son exitosamente ubicados en el escroto.
En los niños con testículo no descendido unilateral, se han observado alteraciones histológicas en el testículo contralateral. Sólo el 23% de los testículos escrotales, contralaterales de los no descendidos unilaterales, presenta histología normal. Diversas alteraciones histológicas se han evidenciado en estos testículos: Hipoplasia germinal, oligozoospermia y azoospermia.
El desarrollo de las células germinales en ambos testículos se altera en niños con un testículo no descendido (criptorquidia unilateral):
El testículo no descendido unilateral es una enfermedad bilateral.
La alteración en la mini pubertad determina una transición defectuosa de gonocitos en espermatogonia: Azoospermia e infertilidad (testículo no descendido unilateral).

Orquidopexia en el adulto
La incidencia de testículos no descendidos es de 0.8 a 1% desde el primer año de vida hasta la adultez. Es infrecuente observar testículos no descendidos en el adulto, ya que la mayoría de los pacientes son operados siendo niños.
La criptorquidia en el adulto está asociada con azoospermia e infertilidad, por lo que la orquidopexia en el adulto constituye una operación cosmética y para disminuir el riesgo de cáncer, ya que no tiene efecto en la espermatogénesis.
La orquiectomía está recomendada en pacientes post puberales con testículos no descendidos que presentan vasos testiculares cortos, vasos deferentes cortos o son testículos dismórficos o hipoplásicos.

Tratamiento hormonal:
Se reportó la relación entre niveles maternos bajos de gonadotropina coriónica humana (HCG) y testículos no descendidos; la insuficiencia relativa de HCG podría contribuir en la criptorquidia, ya que la HCG estimula la producción de andrógenos testiculares fetales. Por esta razón se indicó por años la terapia hormonal, como tratamiento de los testículos no descendidos.
Se ha evidenciado en los testículos tratados con HCG, una mayor vascularización en la ecografía Doppler. La estimulación postoperatoria del gubernáculo puede mejorar el crecimiento testicular, por el incremento de la vascularización; sin embargo, el aumento del volumen testicular no se relaciona con la función gonadal.
Hasta la fecha, el tratamiento con HCG, indicado desde 1930, no ha probado su eficacia y seguridad. Últimos estudios han demostrado que la terapia con HCG no es superior al placebo.
Por otro lado, no se han evidenciado diferencias en la eficacia de la terapia con HCG en comparación al tratamiento con GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas).
La terapia con HCG es controversial; el éxito del tratamiento hormonal es bajo (aproximadamente del 20%). Se ha desaconsejado esta terapia en mayores de 12 meses de edad, porque este tratamiento hormonal puede inducir apoptosis.
Uno de los esquemas terapéuticos más indicados con HCG, es el de 50 UI/kg, IM, cada 3 días, por 5 semanas; dosis total de 5.000 a 9.000 UI.
El tratamiento es controversial; sin embargo, se han reportado algunos beneficios, por el incremento del flujo sanguíneo en la región, antes de la orquidopexia: Disminuye el riesgo de isquemia y atrofia testicular después de la cirugía; además facilita la intervención quirúrgica, al relajar el músculo cremáster. Debe considerarse que no están claras las consecuencias a largo plazo.
Las diferentes guías no recomiendan el tratamiento hormonal rutinario de los testículos no descendidos. La terapia hormonal juega un rol pequeño en el manejo de éstos.
La eficacia del tratamiento en lactantes de más de 6 meses, con testículos no descendidos, es del 20% (en promedio) en conseguir el descenso testicular. Sin embargo, el 25% de los testículos que descienden con la

terapia con HCG, ascienden nuevamente.
Por otro lado, se han descrito efectos colaterales del tratamiento hormonal: Incremento del tamaño peneano, aumento del tamaño testicular, eritema escrotal, erecciones, dolor en región genital y cambios psicológicos.
Los pacientes con testículos no descendidos deben ser individualmente evaluados, para indicar el tratamiento hormonal.

Datos importantes:

* La mayoría de los testículos descienden hasta el tercer mes de vida.
* Los testículos no descendidos se asocian con infertilidad y enfermedades malignas.
* Los testículos no descendidos se identifican mediante el examen físico en el recién nacido.
* Se deben referir al cirujano/urólogo cuando no descienden después de los seis meses.
* La referencia al cirujano/urólogo es inmediata en casos de testículos no palpables, anormalidades del pene o genitales ambiguos.
* El diagnóstico imagenológico/ecográfico no es importante.
* La orquidopexia, corrección quirúrgica de la posición de los testículos, se realizará idealmente entre los 6 y 18 meses de edad, para minimizar las secuelas: Infertilidad y enfermedades malignas.

Referencias bibliográficas:

1) Cho A, Thomas J, Perera R, Cherian A. Undescended testis. BMJ 2019; 364: l926.
2) Yeap E, Nataraja R, Pacilli M. Undescended testes: What general practitioners need to know Aust J Gen Pract 2019; 48 (1-2): 33-36.
3) Canning D. Cryptorchidism: Experience and Reason. J Urol 2019; 201 (1): 17-18.
4) Smith S, Nguyen H. Barriers to implementation of guidelines for the diagnosis and management of undescended testis. F1000Res 2019: 326.
5) Loebenstein M, Thorup J, Cortes D, Clasen E, Hutson J, Li R. Cryptorchidism, gonocyte development, and the risks of germ cell malignancy and infertility: A systematic review. J Pediatr Surg 2019 (19): 30450-6.
6) Canning D. Cryptorchidism and Increased Risk of Neurodevelopmental Disorders. J Urol 2019; 201 (6): 1043.
7) Elsherbeny M, Abdelhay S. Human chorionic gonadotrophin hormone for treatment of congenital undescended testis: Anatomical barriers to its success. J Pediatr Surg 2019 (19): 30130-7.
8) Bertelloni S, Wünsch L. Management of Undescended Testis: A Debate. Sex Dev 2019; 13 (1): 1-2.

SÍNDROME DE DOWN

Definición:
Síndrome de Down.- Trisomía del cromosoma 21: Anomalía cromosómica más frecuente.

Epidemiología:
Prevalencia estimada: 1/634 gestaciones. Frecuencia: 1/3.000 recién nacidos vivos.
Esporádica en 95% de los pacientes.

Genética:
Causa: Traslocación no balanceada con otro cromosoma acrocéntrico.
El 75% de las traslocaciones son de novo.
Pueden existir dos líneas celulares (mosaicismo).

Hallazgos prenatales:
* Retraso del crecimiento.
* Microcefalia.
* Aumento de la translucencia nucal.
* Lesiones cardiovasculares.
* Displasia renal multiquística.

Problemas al nacimiento:
* Dificultades en la alimentación.
* Escasa ganancia ponderal.
* Reflujo gastroesofágico.

Hallazgos físicos:
* Hipotonía.
* Faciales: Pliegues epicánticos, raíz nasal plana, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, manchas de Brushfield, boca y orejas pequeñas, lengua protruyente.
* Cabeza: Pequeña y braquicéfala, exceso de piel nucal, cuello corto.
* Extremidades: Braquidactilia, pliegue palmar único, quinto dedo corto con clinodactilia, amplia separación entre primer y segundo dedo de los pies, hiperlaxitud.

Malformaciones congénitas:
* Cardiopatías congénitas (40-50%): Defectos septales frecuentes.- Canal AV y CIV.
* Cataratas congénitas (5-15%).
* Malformaciones gastrointestinales (12%): Atresia duodenal, enfermedad de Hirschsprung.

Retraso cognitivo:
Variable (100%): Leve, moderado, grave.

Problemas auditivos:
* Hipoacusia (75%).
* Otitis media (50-70%).

Problemas visuales:

* Errores de refracción (50%).
* Estrabismo (25-57%).
* Nistagmo (18-22%).

Problemas dentarios:

Hipodontia y retraso de erupción dentaria.

Problemas endocrinológicos:

* Talla baja.
* Tiroidopatías (4-18%): Hipotiroidismo (1% hipotiroidismo congénito) e hipertiroidismo.
* Obesidad (45-55% en adultos).
* Diabetes mellitus tipo 1.

Problemas neurológicos/conductuales:

* Crisis (1-13%).
* Inestabilidad atloaxoidea (1-2%).
* Autismo (1%).
* TDHA (trastorno por déficit de atención e hiperactividad).
* Trastornos psiquiátricos (25% en adultos).
* Demencia (51% en >35 años).

Problemas hematológicos:

* Anemia (3%).
* Deficiencia de hierro (10%).
* Trastorno mieloproliferativo transitorio (4-10%).
* Leucemia (1%).
* Policitemia del recién nacido (65%).

Enfermedades autoinmunes:

* Enfermedad celiaca.
* Diabetes mellitus tipo 1.
* Artropatías.

Otros:

* Susceptibilidad a infecciones.
* Escoliosis.

Evaluaciones iniciales:

* Confirmación.- Estudio citogenético.
- FISH: Indica en 24-48 horas si existe material extra (cromosoma 21).
- Cariotipo: Descarta traslocación.
* Examen físico y anamnesis cuidadosa (evaluar succión-deglución y tránsito digestivo).
* Ecocardiografía.
* Examen oftalmológico (descartar cataratas congénitas).
* Screening auditivo al nacimiento (potenciales u otoemisiones).
* Hemograma (reacción leucemoide o trastorno mieloproliferativo transitorio).
* Screening de hipotiroidismo congénito y autoinmune.

Seguimiento:

Consiste en la vigilancia y prevención de las morbilidades asociadas al síndrome (diagnóstico y tratamiento precoces).
La mortalidad se debe generalmente a las malformaciones congénitas (cardiopatías).
La esperanza de vida está reducida y es frecuente la enfermedad de Alzheimer precoz.

Controles periódicos:

* Alimentación, vómitos, tránsito gastrointestinal.
* Respiración, pausas, síndrome de apnea obstructiva del sueño.
* Valoración neurológica y desarrollo psicomotor.
* Revisar síntomas y signos de mielopatía (inestabilidad atloaxoidea).

Evaluación endocrinológica:

* Función tiroidea al nacimiento, a los 6 y 12 meses; luego, anualmente.
* Crecimiento: Ya no se recomienda el uso de tablas de crecimiento específicas de síndrome de Down, pues no reflejan a la población; hasta el desarrollo de nuevas tablas se recomienda usar las de la OMS.
* Prevención de obesidad.

Evaluación oftalmológica:

Al nacimiento, a los 6 y 12 meses; luego, anualmente.
Evaluación por otorrinolaringología:
Al nacimiento, a los 3 meses; cada año hasta los 5 años; después control bianualmente.

Hemograma:

Al nacimiento, luego anualmente.

Ecocardiograma:

Al nacimiento y a los 10 años de edad.

Polisomnografía:

A los 4 años de edad.

Valoración bucodental:

Anualmente desde el primer año de vida.

Pesquisa de enfermedad celíaca:

Anualmente desde el primer año de vida, en pacientes de riesgo, con síntomas.

Recomendación:

El manejo médico junto con el apoyo familiar y educativo son importantes para mejorar la calidad de vida de los pacientes, así como su funcionamiento sociolaboral.

Referencias bibliográficas:

1) Gensous N, Franceschi C, Salvioli S, Garagnani P, Bacalini M. Down Syndrome, Ageing and Epigenetics. Subcell Biochem 2019; 91: 161-193.
2) Whooten R, Schmitt J, Schwartz A. Endocrine manifestations of Down syndrome. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2018; 25 (1):61-66.
3) Palumbo M, McDougle C. Pharmacotherapy of Down syndrome. Expert Opin Pharmacother 2018; 19 (17): 1875-1889.
4) Akhtar F, Bokhari S. Down Syndrome (Trisomy 21). SourceStatPearls 2019.
5) González M, Quero M, Moldenhauer F, Suárez C. Reccomendations for the care of adults with Down's syndrome. Semergen 2018; 44 (5): 342-350.
6) Vacca R, Bawari S, Valenti D, Tewari D, Nabavi S, Shirooie S. et al. Down syndrome: Neurobiological alterations and therapeutic targets. Neurosci Biobehav Rev 2019: 234-255.

ACONDROPLASIA

Talla baja:
La acondroplasia constituye la forma más común de talla baja con extremidades cortas.
Representa la condrodisplasia no letal más frecuente.
El fenotipo es causado por un desarrollo óseo endocondral anormal, por lo que se afecta principalmente el crecimiento de huesos largos y del cráneo.
La talla promedio de adulto es de 131 +- 5.6 cm en los hombres y 124 +- 5.9 cm en las mujeres.
En general, la expectativa de vida es normal.

Epidemiología:
La incidencia de la acondroplasia es de 1/16.000 a 1/26.000.
También se ha reportado una prevalencia de 1/25.000 a 1/30.000.

Genética:
La acondroplasia es un trastorno autosómico dominante, con penetrancia completa.
Al ser el patrón autosómico dominante: 50% de hijos de un padre afectado.
La mutación se evidencia en el gen FGFR3 (receptor tipo 3 del factor de crecimiento fibroblástico): Variante patogénica en FGFR3: c.1138G>A o c.1138G>C: Cambio en el aminoácido p.Gly380Arg (G380R).
La mutación es de ganancia de función del gen FGFR3, localizado en el cromosoma 4p16.3, produciendo una osificación endocondral anormal.
Los miembros inferiores son los más afectados ya que el FGFR3 juega un rol importante en su desarrollo; el tronco es menos afectado ya que la mutación del gen FGFR3 inhibe la osificación endocondral.
En el 80% de los pacientes se evidencian mutaciones “de novo”, mutaciones espontáneas (padres no afectados, en el 80% de los casos).

Características clínicas:
* Talla baja desproporcionada.
* Macrocefalia.
* Frente prominente.
* Hipoplasia medio facial.
* Anteversión nasal.
* Cifosis tóraco-lumbar.
* Hiperlordosis lumbar.
* Rizomelia.
* Mano en tridente.
* Braquidactilia.
* Genu varum.
* Limitación a la extensión del codo.
* Hiperlaxitud articular (cadera y rodillas).
* Hipotonía.

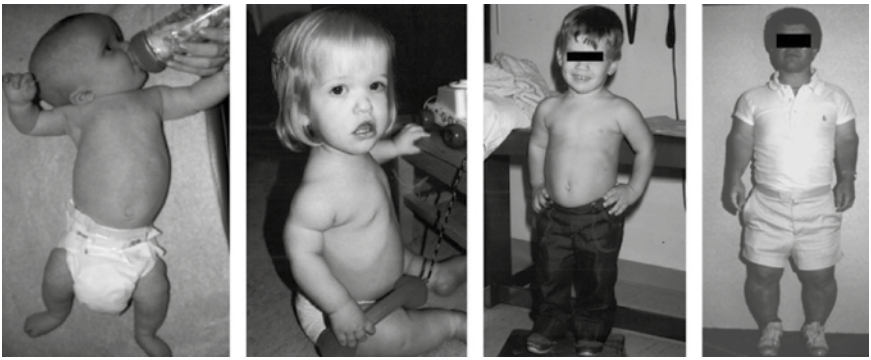


Figura 1.- Acondroplasia.



Figura 2.- Rizomelia.



Figura 3.- Braquidactilia, mano en tridente



Figura 4.- Hiperlaxitud articular.



Figura 5.- Cifosis flexible.



Figura 6.- “Snowplowing”.

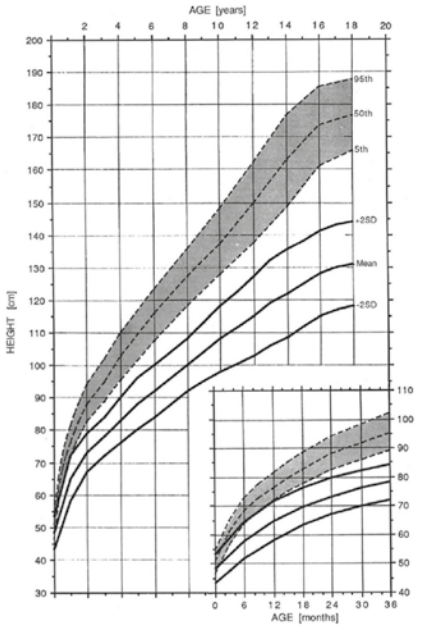


Figura 7.- Talla (cm) para la edad (hombres).

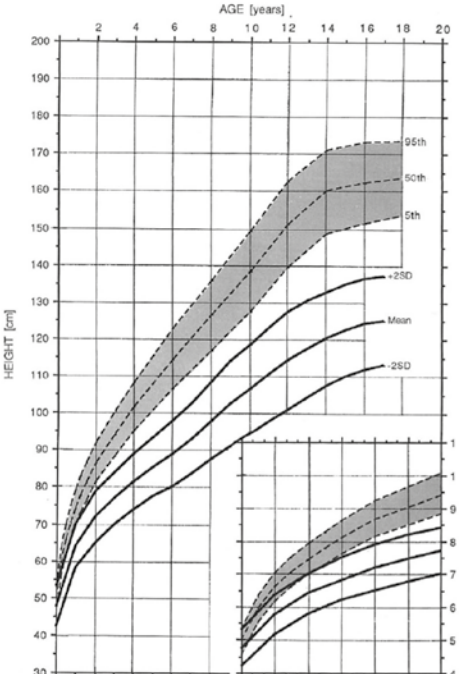


Figura 8.- Talla (cm) para la edad (mujeres).

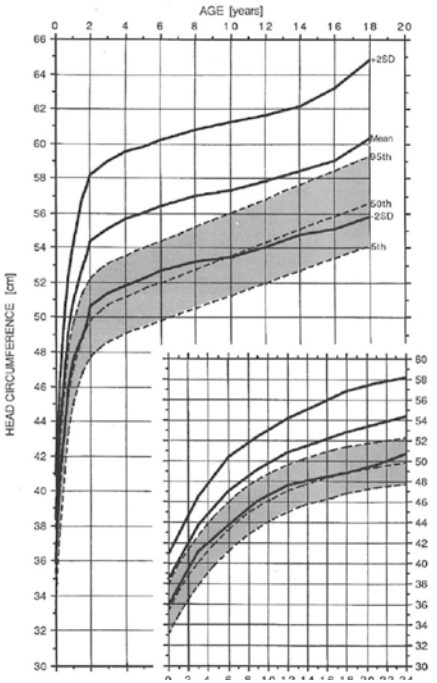


Figura 9.- Perímetro cefálico (hombres).

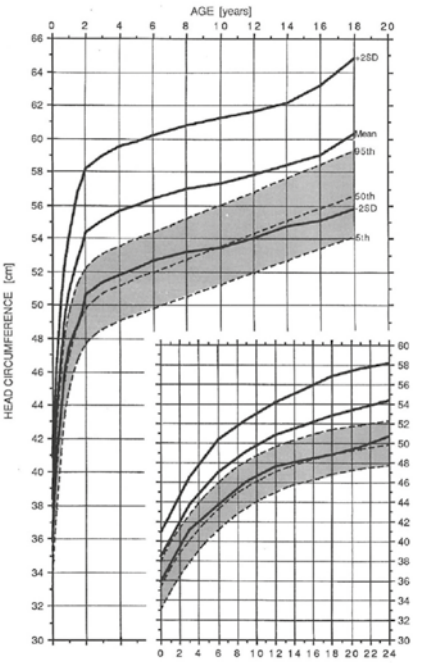


Figura 10.- Perímetro cefálico (mujeres).

Pubertad:

Los niños con acondroplasia experimentan el "estirón de la pubertad".

La magnitud el estirón representa aproximadamente la mitad del evidenciado en los adolescentes sin acondroplasia.

Los caracteres sexuales secundarios (botones mamarios / incremento de las dimensiones testiculares), se evidencian en edades similiares a la de los niños / niñas sin acondroplasia.

Diagnóstico prenatal:

Diagnóstico precoz.- Análisis genético: Muestra de vellosidad coriónica o células amnióticas.

En el 2º a 3º trimestre de gestación.- Ecografía prenatal: Piernas cortas.

Diagnóstico neonatal:

Hallazgos clínicos y radiológicos.

Intercurrencias médicas:

* Retraso del desarrollo.
* Obesidad.
* Hidrocefalia.
* Compresión de la unión craneocervical.
* Apnea obstrucctiva de sueño.
* Enfermedades otorrinolaringológicas.
* Estenosis espinal.
* Deformidad de los miembros inferiores.
* Dificultades de socialización.
* Depresión.

Causas de mortalidad en acondroplasia:

* Compresión aguda del tronco cerebral (menores de 4 años).
* Obesidad - Enfermedad cardiovascular en mayores de edad.
* Accidentes (principalmente vehiculares).
* Menos frecuente: Muerte súbita, neumonía, hidrocefalia.

Seguimiento:

Evaluaciones antes de los tres meses de edad:

* Neurológica.
* Imagen de la unión cráneo-cervical.
* Polisomnografía.

Generalmente la acondroplasia es considerada benigna.

Las complicaciones con frecuencia no son pesquisadas.

No existe un protocolo internacional consensuado de seguimiento.

Referencias bibliográficas:

1) Pauli R. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. Orphanet J Rare Dis 2019; 14 (1): 1.

2) González A, Rius R, Alcántara M, Spector E, Del Castillo V, Mata L. Further delineation of achondroplasia-hypochondroplasia complex with long-term survival. Am J Med Genet A 2018; 176 (5): 1225-1231.

3) Daugherty A. Achondroplasia: Etiology, Clinical Presentation, and Management. Neonatal Netw 2017; 36 (6): 337-342.

4) Crawford D, Dearmun A. Achondroplasia. Nurs Child Young People 2016; 28 (6): 15.

5) Unger S, Bonafé L, Gouze E. Current Care and Investigational Therapies in Achondroplasia. Curr Osteoporos Rep 2017; 15 (2): 53-60.

ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA: IMPORTANCIA

Alimentación y salud:
Entre los principales determinantes de la salud, los factores relacionados con la alimentación se encuentran entre los más importantes, tanto por el hecho que una ingesta adecuada contribuye al crecimiento y desarrollo óptimos, como por el papel y la implicación de los nutrientes y alimentos en la prevención de enfermedades carenciales, así como en el desarrollo de trastornos crónicos.

Alimentación y nutrición:
Los riesgos asociados a las dietas no saludables comienzan en la niñez y se acumulan a lo largo de la vida, por lo que el consejo dietético como herramienta promotora de salud debe comenzar en el inicio de la vida, si no antes.
Las principales causas de muerte de las últimas dos décadas serían prevenibles si se modificara el estilo de vida -la mala alimentación y la inactividad física, entre otros-.

Aprendizaje de hábitos alimentarios:
El proceso de aprendizaje de hábitos alimentarios es especialmente importante durante los primeros años de vida, ya que además de facilitar un buen estado nutricional y un crecimiento óptimo, puede ayudar a consolidar la adquisición de hábitos saludables para la edad adulta.
El niño, desde que es lactante, aprende a mamar, probar, masticar, tragar y manipular alimentos, y también a descubrir diferentes olores, sabores y texturas, y se incorpora, poco a poco, a la alimentación familiar.

Alimentación saludable:
Una alimentación saludable suma varios conceptos:
- Suficiencia: En energía de nutrientes.
- Equilibrio: Aporte de nutrientes en las proporciones recomendadas.
- Variedad: Asegurar tanto los aportes de macro como de micronutrientes.
- Seguridad: Alimentos libres de contaminantes biológicos o químicos.
- Adecuación: A las características culturales de cada individuo y al entorno.
- Agradable y sensorialmente satisfactoria.
- Asequible desde el punto de vista económico.

Lactancia materna exclusiva:
La lactancia materna exclusiva representa el alimento recomendado para los seis primeros meses de vida y posteriormente complementada con la incorporación de nuevos alimentos. Desde los seis meses, manteniendo la lactancia materna hasta los dos años de edad, se añadirán gradualmente nuevos alimentos.

Alimentación entre los seis y doce meses:
La leche materna constituye la principal fuente nutritiva durante el primer año de vida. La incorporación y complementación de otros alimentos son necesarias para garantizar el crecimiento, desarrollo y estado de salud óptimos.
Cuando el niño es alimentado con leche de fórmula, se recomiendan 280 a 500 mL/día, a partir de los seis meses de edad. Se respetará la sensación de hambre y saciedad que manifieste.
Los requerimientos nutricionales de un lactante, a término, sano, no pueden ser cubiertos a partir de los seis meses solamente con leche humana, ni en macronutrientes ni en micronutrientes.
Se tomará en cuenta que a partir de los seis meses, el desarrollo psicomotor, digestivo, renal e inmunológico,

han madurado como para iniciar el aprendizaje de incorporación de alimentos diferentes; a esta edad pueden procesarlos en forma adecuada.
A los seis meses de edad el lactante sostiene el tronco, puede mantenerse sentado; no expulsa el alimento por la pérdida del reflejo de protrusión lingual; presenta los movimientos laterales y de ascenso / descenso de la mandíbula; lleva los objetos a la boca y demuestra sensación de hambre y saciedad. Por otro lado, aumenta la capacidad gástrica, actividad enzimática (hidrólisis de almidones), absorción óptima de grasas, filtrado glomerular entre 60-80% del niño mayor y una inmunidad digestiva adecuada.

Habilidades adquiridas para la alimentación:
Entre los 5 y 7 meses, el lactante toma el alimento con la cuchara; inicia la masticación; si el bolo es grande, lo escupe; sostiene el biberón; los alimentos deben ser papillas.
De los 6 a los 8 meses, retira el contenido de la cuchara con el labio superior; deglute pequeños trozos; se evidencia la sedestación; dirige los alimentos de la mano a la boca.
Entre los 8 y 10 meses, coordina los movimientos mano-boca y la masticación; usa la cuchara; toma tragos de un vaso.
De 10 a 12 meses: Adquisición de la pinza; mayor precisión en el manejo de los objetos a la hora de dirigirlos a la boca.

Alimentacion complementaria:
La alimentación complementaria está definida por la introducción de alimentos de consistencia semisólida o líquida, que no incluye la lactancia materna y que debe realizarse a partir del sexto mes de edad. Un alimento complementario es cualquier nutriente diferente de la leche materna contenido en alimentos sólidos o líquidos que se dan durante la alimentación complementaria.

Diversificación alimentaria:
Se entiende por diversificación alimentaria la introducción de la alimentación complementaria, es decir, la incorporación en la dieta del lactante de alimentos diferentes a la leche materna o de fórmula ya sean líquidos, semilíquidos o sólidos. Las razones para la alimentación complementaria son, en primer lugar, nutricionales, pero también adaptativas al desarrollo de su sistema digestivo y del sistema neuromuscular, teniendo en cuenta fases claves en el proceso madurativo de ambos.
La diversificación alimentaria constituye el período en el que de una manera progresiva se van incorporando diferentes alimentos a la alimentación del lactante; debe iniciarse a los seis meses; nunca antes de los cuatro.

"EL ORDEN DE INCORPORACIÓN DE LOS ALIMENTOS COMPLEMENTARIOS NO ES RELEVANTE".

No existe justificación científica para demorar la incorporación de alimentos potencialmente alergénicos. Por otro lado, no hay una edad o un momento determinado en el que sea mejor incorporar los alimentos con gluten; se pueden ofrecer desde los seis meses.

Objetivos de la nutrición en la población infantil:
* Cubrir las necesidades para el crecimiento y desarrollo óptimos.
* Evitar carencias y desequilibrios entre los nutrientes.
* Promover el desarrollo y asentamiento de hábitos alimentarios correctos.
* Prevenir las enfermedades crónicas relacionadas con la alimentación:
  Obesidad, ateroesclerosis, hipertensión arterial, diabetes tipo 2.

Objetivos de la alimentación complementaria:
* Suplementar el aporte energético de la leche.
* Proporcionar los nutrientes indispensables.
* Estimular la función gastrointestinal.

* Favorecer la adquisición de hábitos alimentarios saludables.
* Garantizar el crecimiento y desarrollo del lactante.

Comidas de los lactantes de seis a doce meses:

* Hortalizas: Zanahoria, cebolla, vainita, calabacín, zapallo, tomate, etc.
* Farináceos: Arroz, pasta pequeña, papillas de cereales, patata, legumbres, etc.
* Carne de vaca, pescado, huevo.
* Frutas: Plátano, pera, durazno, manzana, mandarina, fresa, sandía, melón, etc.
* Aceite de oliva.

Incorporación de alimentos:

La incorporación de nuevos alimentos debe hacerse de una manera progresiva, lenta y en pequeñas cantidades, respetando un intervalo de algunos días (una semana por ejemplo) para cada nuevo alimento y observando el nivel de tolerancia. En el caso de frutas, verduras, hortalizas, legumbres, pasta, arroz, pan, etc., las cantidades que se ofrezcan deben adaptarse a la sensación de apetito que manifiesta el niño.

Con respecto a la carne, pescado y huevos, es importante regular las cantidades a las necesidades nutricionales de los niños, ya que suelen consumirse en exceso, asociándose al desarrollo de obesidad infantil. Los niños deben compartir las comidas con la familia y disfrutar de los mismos alimentos y preparaciones - con pequeñas adaptaciones -.

En cuanto a las hortalizas, se deben evitar las espinacas y acelgas antes de los 12 meses (si se utilizan, máximo 20% del total del plato), por su contenido en nitratos. La miel debe evitarse en menores de 12 meses, por el riesgo de intoxicación alimentaria por botulismo.

Respecto al pescado, los niños menores de tres años no deben consumir atún, pez espada y cazón, por su contenido en mercurio. Por otro lado, los niños deben evitar el consumo de cabezas de gambas, langostinos, cuerpos de crustáceos, por la presencia de cadmio.

Los niños van adquiriendo destrezas manuales para alimentarse solos, beber de un vaso o una taza, cogidos con las dos manos; los alimentos en pequeñas porciones deben tomarlos con los dedos o comerlos con la cuchara.

Deben incorporarse preparaciones diferentes de los triturados; alimentos enteros o trocitos permiten que el niño pueda comer de forma autónoma y que disfrute de los diferentes sabores, texturas, olores y colores de los alimentos, proceso denominado “alimentación dirigida por el niño (baby lead weaning)”.

Cantidad de alimentos:

El niño decide si quiere comer y la cantidad de alimentos ofrecidos por los progenitores, ya que es capaz de autorregular su ingesta en función de sus necesidades.

Obligar al niño a que coma un determinado tipo de alimento no conduce a una buena aceptación de aquel alimento. La neofobia alimentaria tiende a disminuir con el tiempo, a partir de la exposición repetida a los alimentos y en la medida que se van familiarizando con ellos.

Alimentación perceptiva:

La alimentación tiene una función en la socialización y en la construcción de significados sobre la vida y el mundo. Los alimentos no solo alimentan el cuerpo, nutren el espíritu y dan identidad. Al alimentarse, los niños enriquecen su universo de significados: Nuevos alimentos, olores, texturas, colores y formas.

El aprendizaje de la alimentación complementaria es una etapa trascendente; el niño establece el vínculo con la comida que lo acompañará de por vida.

Debe cuidarse el entorno, sin distracciones, televisión ni aparatos; es importante la disponibilidad de tiempo para que el niño experimente sus sentidos (tocar, ver, oler, saborear).

La alimentación perceptiva comprende:

- Alimentar a los lactantes directamente.
- Asistir a los niños mayores cuando comen por sí solos.
- Alimentar despacio y pacientemente; animarlos a comer, sin forzarlos.
- Si rechazan los alimentos, experimentar diversas combinaciones, sabores y texturas.
- Minimizar las distracciones durante las horas de comida.
- Los momentos de comer son períodos de aprendizaje y amor.
- Hablar con los niños y mantener el contacto visual.

La elección del horario está supeditada a la posibilidad del cumplimiento de estos cuidados; luego debe mantenerse para desarrollar el hábito.
Es conveniente anticiparse; un alimento nuevo puede requerir ofrecérselo hasta 15 veces para su aceptación.

Consistencia de los alimentos:
Se debe aumentar la consistencia y la variedad de los alimentos gradualmente.

* 6 meses: Papillas, purés, alimentos semisólidos.
* 8 meses: Alimentos que se pueden comer con los dedos.
* 12 meses: El mismo tipo de alimentos que el resto de la familia.

Deben evitarse los alimentos que puedan causar que los niños se atraganten: Nueces, uvas, zanahorias crudas, etc.

Textura de los alimentos:
La consistencia debe ser semisólida (de los alimentos complementarios de inicio).
La consistencia viscosa requiere un mayor tiempo de deglución; por lo que los aportes pueden resultar insuficientes, aunque los nutrientes sean adecuados (subalimentación del niño); la ingesta es mayor cuando la viscosidad es adecuada.

Frecuencia de alimentación:
Se aumentará el número de veces que el niño consume los alimentos complementarios conforme va creciendo:

* 6-8 meses: Proporcionar 2-3 comidas/día.
* 9-24 meses: 3-4 comidas/día, además de 1-2 meriendas (ej. fruta).

Alimentos alergizantes:
El inicio de la alimentación complementaria antes de los 4 meses se asocia a un riesgo aumentado de desarrollar dermatitis atópica; la introducción a partir de los 6 meses no tiene ningún efecto sobre la aparición de la alergia alimentaria; no se ha demostrado un mayor riesgo de desarrollar alergia alimentaria cuando los alimentos potencialmente más alergizantes (huevo, pescado, etc.) se incorporan a partir de esa edad.

Gluten:
Se recomienda evitar la introducción precoz (antes de los 4 meses) y tardía (después de los 7 meses) del gluten; es prudente introducirlo gradualmente mientras el lactante recibe leche materna, ya que así se puede reducir el riesgo de enfermedad celíaca y diabetes tipo 1.

Agua y zumos:
Desde el sexto mes se recomienda ofrecer agua al niño y que éste beba según su sensación de sed. Durante la infancia el agua tiene que ser la bebida principal. Los zumos y las otras bebidas azucaradas sólo deben ofrecerse de manera esporádica.
En los alimentos para lactantes y niños no se debe añadir sal, azúcar ni edulcorantes.

Alimentación del niño mayor de un año:

La alimentación adecuada del niño a partir del año de edad y durante la infancia y adolescencia se basa en una propuesta alimentaria variada, suficiente, equilibrada e individualizada, con el fin de asegurar un crecimiento y desarrollo óptimos.

A partir del año de edad se puede incorporar la leche entera de vaca.

El volumen de ingesta puede variar hasta un 40% en diferentes días.

Prácticas contraproducentes:

- Reemplazar el agua por jugos y gaseosas (contenido elevado de sacarosa).
- Ofrecer alimentos industrializados: Galletas, golosinas, con alta densidad energética.
- Baja oferta de verduras o frutas frescas.

Referencias bibliográficas:

1) Warren J. An update on complementary feeding. Nurs Child Young People 2018; 30 (6): 38-47.

2) Ahmad A, Madanijah S, Dwiriani C, Kolopaking R. Complementary feeding practices and nutritional status of children 6-23 months old. Nutr Res Pract 2018; 12 (6): 512-520.

3) Boulanger M, Vernet M. Introduction of new food textures during complementary feeding. Arch Pediatr 2018; 25: 6-12.

4) Carletti C, Concina F, Pani P, Monasta L, Knowles A, Parpinel M et al. Age-Related Trends in the Diet of An Infant's Cohort in Italy from Six to Twelve Months of Age. Nutrients 2019; 11: 230.

5) Roess A, Jacquier E, Catellier D, Carvalho R, Lutes A, Anater A. Food Consumption Patterns of Infants and Toddlers. J Nutr 2018; 148: 1525S-1535S.

6) Campoy C, Campos D, Cerdó T, Diéguez E, García J. Complementary Feeding in Developed Countries: The 3 Ws (When, What, and Why?). Ann Nutr Metab 2018; 73: 27-36.

7) Mya K, Kyaw A, Tun T. Feeding practices and nutritional status of children age 6-23 months. PLoS ONE 2019; 4: 1.

ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA: RECOMENDACIONES

Alimentación complementaria:

La alimentación complementaria (AC) está definida como el consumo de alimentos y líquidos, cuando la leche humana o leche de fórmula / de seguimiento no son suficientes para satisfacer los requerimientos nutricionales de los lactantes.

La AC comprende la exposición a nuevos alimentos, sabores y nuevas experiencias.

La AC constituye la transición desde la lactancia materna exclusiva o alimentación con leche de fórmula hasta la alimentación familiar. Típicamente comprende el período desde los 6 meses hasta los 18 meses de edad. Adquiere gran importancia, porque constituye una base de la salud y crecimiento, además de influir sobre el desarrollo de las preferencias alimentarias.

La AC debe proveer una ingesta óptima de macronutrientes y micronutrientes, que permita un crecimiento y desarrollo óptimos del lactante, además de promover la salud, tanto en los primeros años como en años posteriores de la vida.

La lactancia materna exclusiva (el lactante no recibe alimentos ni bebidas -ni siquiera agua-, excepto leche materna, gotas y jarabes de vitaminas, minerales y medicamentos), es recomendada hasta los seis meses; desde esa edad se introduce una adecuada AC.

La Academia Americana de Pediatría ha recomendado, como prácticas alimentarias para niños menores de 2 años, la lactancia materna exclusiva en los primeros 6 meses de vida y lactancia materna hasta los 12 o más meses.

Evaluación de las prácticas de alimentación:

La OMS recomienda evaluar las prácticas de alimentación, considerando 8 parámetros:

- Inicio precoz de la lactancia materna.
- Lactancia materna exclusiva por 6 meses.
- Lactancia materna hasta los 12 meses.
- Introducción de alimentos sólidos, semisólidos / blandos.
- Diversidad dietética mínima.
- Frecuencia mínima de alimentación.
- Dieta mínima aceptable.
- Consumo de alimentos ricos en hierro.

Maduración fisiológica y neurológica:

* Nacimiento: Reflejo de succión.
* 4 meses: Metaboliza nutrientes, por la maduración renal y gastrointestinal.
* 4-6 meses: El desarrollo cortical mejora la movilidad lingual; control progresivo del transporte oral del alimento; acepta y traga purés (AC).
* 6 meses: Aparición de los incisivos superiores e inferiores para morder.
* 9-12 meses: Acepta alimentos semisólidos / Auto-alimentación; puede tomar bebidas en un vaso, usando ambas manos, además de adaptarse a la alimentación de la familia.

Período de destete:

El destete comprende el período de tiempo en el que se reduce de forma progresiva la lactancia materna o el consumo de leche de fórmula, mientras gradualmente se introduce la alimentación complementaria.

La introducción de los alimentos complementarios durante el período de destete, generalmente se realiza de forma progresiva, concluyendo cuando el niño alcanza el patrón dietético de un adulto.

El período de destete es de crucial importancia para el lactante, ya que significa un cambio para el niño, además de influir en el desarrollo de preferencias alimentarias, conductas alimentarias, peso corporal del niño, del adolescente y peso del adulto.

Introducción de la alimentación complementaria:
El Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría recomienda la introducción de los alimentos complementarios a los 6 meses de edad. A esta edad la lactancia materna exclusiva no es suficiente para cubrir los requerimientos nutricionales del lactante, sin la introducción de otros alimentos y líquidos - AC -.
La AC, en la que se combina la leche con diversos alimentos sólidos, concluye cuando el niño consume los mismos alimentos que el resto de la familia.

Alimentos grumosos:
Se ha reportado que los niños en los que se introdujeron alimentos grumosos después de los 9 meses de edad, disminuyó el consumo de los grupos de alimentos que deben ingerir siendo escolares, en comparación a los que introdujeron en su dieta los alimentos grumosos entre los 6 y 9 meses de vida.
El inicio tardío del consumo de alimentos grumosos por los lactantes se asocia a problemas en la alimentación entre los 5 y 7 años de vida.
El programa europeo HABEAT (Determining factors and critical periods in food habit formation and breaking in early childhood) recomienda introducir este tipo de alimentos en los lactantes, a los 7 a 8 meses de edad.

Masticación - Enunciación:
La introducción de alimentos complementarios es importante para el desarrollo de los patrones orales de movimiento, como los movimientos laterales linguales. La demora en la introducción de alimentos sólidos puede asociarse al infradesarrollo de los músculos masticatorios.
Los fonoaudiólogos consideran que la introducción de alimentos complementarios a una edad adecuada, constituye un factor importante para el desarrollo de los órganos participantes en la enunciación.

“Ventana crítica”:
La OMS recomienda el consumo de purés a los 4 a 7 meses; la ingesta de alimentos grumosos entre los 7 a 12 meses y de alimentos que consume la familia, desde los 12 meses de edad.
El Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) ha determinado que los 9 a 10 meses de edad constituyen la “ventana crítica” para la introducción de alimentos grumosos.
La introducción de estos alimentos a mayor edad está asociada a un riesgo mayor de dificultades en la alimentación y hábitos alimentarios no saludables.
La “ventana de oportunidad” para introducir nuevos alimentos en la dieta del lactante, se cierra alrededor de los 10 meses de edad. Cuando se inicia en forma tardía la AC, el niño desarrolla neofobia alimentaria.

Frecuencia mínima de alimentación:
Se recomienda el consumo de alimentos complementarios:
- En lactantes con leche materna y de 6 a 8 meses de edad: 2 veces al día.
- En lactantes con leche materna y de 9 a 23 meses de edad: 3 veces al día.
- En lactantes sin leche materna, de 6 a 23 meses: 4 veces al día.

Diversidad dietética mínima:
Los lactantes de más de 6 meses que inician la AC deben recibir 4 o más de los 7 grupos de alimentos:
- Cereales y tubérculos.
- Legumbres.

- Lácteos.
- Carnes (vaca, aves, pescado).
- Huevo.
- Frutas ricas en vitamina A.
- Otras frutas y verduras.

“Alimentación autorregulada”:
La alimentación autorregulada (“baby led weaning”) es cada vez más frecuente en varios países, especialmente europeos; aunque no está mencionada en las recomendaciones de la OMS, es bastante popular.
La alimentación autorregulada es aquella en la que los lactantes deciden qué, cuánto y la velocidad para comer; el niño constituye una parte activa en el proceso de alimentación.

Alimentos alergizantes:
La AC es un hecho importante en el desarrollo de los niños. Representa un período en el que se desarrollan los hábitos alimentarios saludables, que continuarán durante la infancia y en años posteriores.
Por otro lado se ha evidenciado que la introducción precoz de alergenos representa una estrategia preventiva para la alergias alimenticias.
Recomendaciones actuales de varios Institutos Nacionales de Salud:
- Introducción de alimentos potencialmente alergizantes, como el maní y el huevo, aproximadamente a los 6 meses de edad.
- No introducirlos antes de los 4 meses de vida.
- La introducción tardía del maní, después de los 10 meses, se asocia a un mayor riesgo de alergia al mismo.

*** Recomendación anterior:**
- Evitar los alimentos alergizantes hasta los 12 meses de edad.
- Evitar el huevo hasta el segundo año; el maní, nueces y pescado hasta el tercer año.
  Sin embargo, varios estudios demostraron que la exposición tardía a este tipo de alimentos no reducía el riesgo de alergias.

*** Recomendación actual:**
No hay evidencia científica que sustente la introducción tardía de alimentos alergizantes (después de los 6 meses de edad).

La introducción de alimentos alergizantes (huevo, pescado, maní, semillas) antes de los 4 meses de edad se ha relacionado con un riesgo incrementado de alergias.
La ingesta de estos alimentos después de los 4 meses no se asocia a un mayor riesgo de alergias, por lo que se recomienda su introducción cuando se inicia la AC.

Gluten:
El ESPGHAN sugiere que la introducción del gluten se realice entre los 4 y 7 meses de edad. Se aconseja que sea antes de los 12 meses de vida, incrementando paulatinamente la cantidad de gluten en la dieta.

Jugos:
La Academia Americana de Pediatría (AAP) ha actualizado su posición referente a la administración de jugos de frutas a los lactantes:
La AAP recomienda que los jugos se consuman después de los 12 meses de edad.
Se limitará la cantidad del jugo de frutas a 4 onzas diarias (118 mL).
La recomendación previa permitía la ingesta de 6 onzas / día (177 mL).

Ingesta de grasas:

Aún no está definida la cantidad óptima de ingesta de grasas en los primeros meses; la OMS recomienda que signifique el 30 a 45% de las calorías ingeridas: Aproximadamente 30 g/día.

La Autoridad Europea para la Seguridad de los Alimentos (EFSA) aconseja que las grasas representen el 40% del total de calorías diarias.

Las grasas saturadas deben constituir menos del 10% de las calorías diarias; lo ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga: 250 mg/día; el ácido linoleico: 4.6 g/día; el ácido alfa linolénico: 0.5 g/día y el ácido docosahexaenoico (DHA): 100 mg/día.

Ingesta de carbohidratos y proteínas:

Las recomendaciones de la EFSA (Autoridad Europea para la Seguridad de los Alimentos) incluyen que la ingesta de carbohidratos represente del 45 al 55% de las calorías diarias y la de las proteínas, el 10% de las calorías / día: 1.1 g/kg/d (cantidad reducida para disminuir el riesgo de obesidad).

Agua, micronutrientes y fibra:

Los lactantes deben ingerir aproximadamente 0.8 L de agua / día.

Respecto a la ingesta recomendada de micronutrientes, entre los 6 a 12 meses de edad: Hierro, 11 mg/día; zinc, 3 mg/día; vitamina A, 500 ug/día (1500 Ul/día); vitamina D, 10 ug/día (400 Ul/día) y vitamina K, 2.5 ug/día.

No existen recomendaciones referentes a la ingesta diaria de fibra en lactantes de 6 a 12 meses de edad.

Obesidad:

La introducción de los alimentos complementarios entre los 4 y 6 meses no se asocia a un mayor riesgo de obesidad posterior. Sin embargo, el inicio de la AC antes de los 4 meses incrementa el riesgo de obesidad en años posteriores.

La introducción tardía de los alimentos complementarios, después de los 7 meses de edad, se ha relacionado a una prevalencia incrementada de sobrepeso y obesidad en años posteriores.

Los lactantes que inician la AC a los 6 meses de vida presentan un riesgo menor de desarrollar sobrepeso / obesidad posteriormente.

Analizando la asociación entre AC y obesidad, una revisión sistemática concluyó que es mayor el riesgo de sobrepeso y obesidad, en dos situaciones:

- Introducción de los alimentos complementarios antes de los 4 meses de edad.
- Inicio de la AC después de los 7 meses de vida.

Referencias bibliográficas:

1) Campoy C, Campos D, Cerdó T, Diéguez E, García J. Complementary Feeding in Developed Countries: The 3 Ws (When, What, and Why?). Ann Nutr Metab 2018; 73: 27-36.

2) Carletti C, Concina F, Pani P, Monasta L, Knowles A, Parpinel M et al. Age-Related Trends in the Diet of An Infant's Cohort in Italy from Six to Twelve Months of Age. Nutrients 2019; 11: 230.

3) Roess A, Jacquier E, Catellier D, Carvalho R, Lutes A, Anater A. Food Consumption Patterns of Infants and Toddlers. J Nutr 2018; 148: 1525S-1535S.

4) Mya K, Kyaw A, Tun T. Feeding practices and nutritional status of children age 6-23 months. PLoS ONE 2019; 4: 1.

5) D'Auria E, Bergamini M, Staiano A, Banderali G, Pendezza E, Penagini F. Baby-led weaning. Ital J of Pediatr 2018; 44: 49.

6) Lind T, Johansson U, Öhlund I, Lindberg L, Lönnerdal B, Tennefors C et al. Study protocol: optimized complementary feeding study. BMC Public Health 2019; 19: 134.

7) Boulanger M, Vernet M. Introduction of new food textures during complementary feeding. Arch Pediatr 2018; 25: 6-12.
8) Asres D, Nana A, Nega G. Complementary feeding and effect of spontaneous fermentation on anti-nutritional factors of selected cereal-based complementary foods. BMC Pediatr 2018; 18 (1): 394.
9) Ahmad A, Madanijah S, Dwiriani C, Kolopaking R. Complementary feeding practices and nutritional status of children 6-23 months old. Nutr Res Pract 2018; 12 (6): 512-520.
10) Warren J. An update on complementary feeding. Nurs Child Young People 2018; 30 (6): 38-47.
11) Caffarelli C, Di Mauro D, Mastrorilli C, Bottau P, Cipriani F, Ricci G. Solid Food Introduction and the Development of Food Allergies. Nutrients 2018; 10: 179.
12) Verduci E, Bianchi A, Brambilla M, Calvani M. Egg introduction during complementary feeding according to allergic risk: not just for peanuts! Ital J Pediatr. 2018; 44 (1): 77.
13) Grote V, Theurich M, Luque V, Gruszfeld D, Verduci E, Xhonneux A et al. Complementary Feeding, Infant Growth, and Obesity Risk. Nestle Nutr Inst Workshop Ser 2018; 89: 93-103.
14) Papoutsou S, Savva S, Hunsberger M, Jilani H, Michels N. Timing of solid food introduction and association with later childhood overweight and obesity. Matern Child Nutr 2018; 14: 1.
15) Laving A, Hussain S, Atieno D. Overnutrition: Does Complementary Feeding Play a Role? Ann Nutr Metab 2018; 73 Suppl 1: 15-18.

MUCOLITIC®

HEDERA HELIX 36,5 MG

Elimina la tos naturalmente



Línea PEDIÁTRICA ifa

Dirección: Km. 8 1\2 Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

USO DE CORTICOSTEROIDES EN PEDIATRÍA

Introducción:

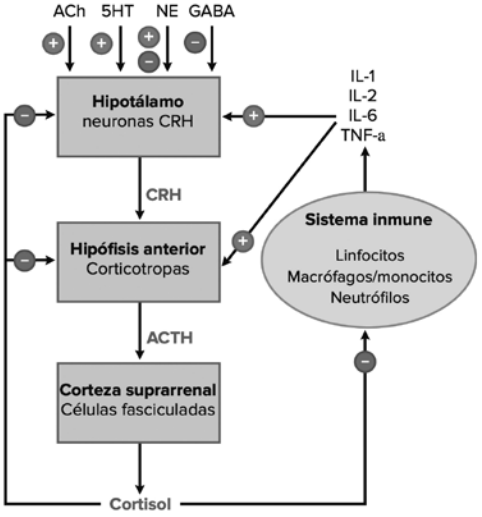
Los corticosteroides y sus derivados sintéticos presentan actividades glucocorticoides y mineralocorticoides.
Se usan en dosis fisiológicas como terapia de reemplazo cuando la producción endógena se ve afectada.
Por otro lado suprimen potentemente la inflamación: Uso en enfermedades inflamatorias y autoinmunes.
Ejercen efectos en casi todos los sistemas orgánicos.
Su administración y retiro pueden complicarse por efectos secundarios.

Corteza suprarrenal:

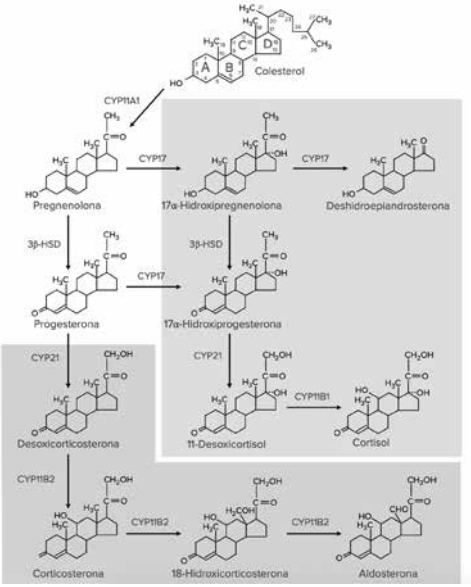
Son tres las zonas (histológicas y funcionales) de la corteza suprarrenal.- Producen diferentes esteroides bajo distintos reguladores:

* La zona glomerular externa secreta la aldosterona, mineralocorticoide.
* La zona media fasciculada secreta el cortisol, glucocorticoide.
* La zona reticular interna secreta dehidroepiandrosterona (DHEA) y su derivado sulfatado. DHEA-S.

Eje hipotalámico hipofisario adrenal y la red inmune inflamatoria:



Biosíntesis hormonal:



Respuesta de las células adrenocorticales a la ACTH:

La respuesta a la hormona adrenocorticotropina (ACTH) tiene dos fases:

* Fase aguda: Se produce en segundos a minutos, refleja un mayor suministro de sustrato de colesterol a las enzimas esteroidogénicas.
* Fase crónica: Se produce durante horas o días, se debe al aumento de la transcripción de las enzimas esteroidogénicas.

Potencialidades y dosis equivalentes:

COMPUESTO	POTENCIALIDAD ANTIINFLAMATORIA	NA+- POTENCIALIDAD DE RETENCIÓN	DURACIÓN DE ACCIÓN[a]	DOSIS EQUIVALENTE (mg)[b]
Hidrocortisona[c]	1	1	S	20
Cortisona	0.8	0.8	S	25
Fludrocortisona	10	125	I	—[d]
Prednisona	4	0.8	I	5
Prednisolona	4	0.8	I	5
Metilprednisolona	5	0.5	I	4
Triamcinolona	5	0	I	4
Betametasona	25	0	L	0.75
Dexametasona	25	0	L	0.75

[a] $t_{1/2}$ biológica: S, corta (8-12 h); I, intermedia (12-36 h); L, larga (36-72 h).
[b] Las relaciones de dosis sólo se aplican a la administración oral o intravenosa; las potencias pueden diferir en gran medida después de la administración intramuscular o intraarticular.
[c] El nombre del cortisol cuando se usa como fármaco.
[d] Este agente se usa por sus efectos mineralocorticoides, no por los efectos de los glucocorticoides.

Efectos de los corticosteroides:

I) Metabolismo de carbohidratos y proteínas:

Los glucocorticoides afectan el metabolismo de carbohidratos y proteínas. Son protectores de tejidos dependientes de glucosa (ej. cerebro y corazón), por lo que estimulan el hígado para formar glucosa a partir de aminoácidos y glicerol y para almacenar glucosa en forma de glucógeno. En la periferia disminuyen la utilización de glucosa, aumentan la degradación de proteínas y activan la lipólisis, proporcionando así aminoácidos y glicerol para la gluconeogénesis. El resultado neto es el aumento de los niveles de glucosa en sangre.

II) Metabolismo lipídico:

Son dos efectos de los glucocorticoides sobre el metabolismo lipídico:

- La redistribución crítica de la grasa corporal que se produce en el hipercortisolismo:
  Aumento de grasa en la parte posterior del cuello ("joroba de búfalo"), cara ("facies de luna") y el área supraclavicular, junto con una pérdida de grasa en las extremidades.
- La facilitación permisiva del efecto lipolítico de otros agentes, como la hormona de crecimiento y los beta agonistas: Aumentan los ácidos grasos libres después de la administración de glucocorticoides.

III) Balance de agua y electrolitos:

La aldosterona constituye el principal mineralocorticoide en el balance hidroelectrolítico.

Los mineralocorticoides actúan sobre los túbulos distales y los conductos colectores del riñón: Reabsorción de Na+; excreción de K+ e H+.

Hiperaldosteronismo: Balance positivo de Na+, hipernatremia, hipokalemia, alcalosis.

Deficiencia de mineralocorticoides: Pérdida de Na+; contracción del volumen del líquido extracelular, hiponatremia, hiperkalemia y acidosis.

IV) Sistema cardiovascular:

Los efectos resultan de los cambios inducidos por mineralocorticoides en la retención renal de Na+ (ej. hiperaldosteronismo primario).

El hipoadrenalismo se asocia con una respuesta reducida a los vasoconstrictores como noradrenalina (disminución de la expresión de los receptores adrenérgicos en los vasos).

V) Músculo esquelético:

Se requieren concentraciones permisivas de corticosteroides para la función normal del músculo esquelético.

La disminución de la capacidad de trabajo es un signo prominente de insuficiencia adrenocortical.- Debilidad y la fatiga.

Hiperaldosteronismo primario: Debilidad muscular por hipopotasemia.

Exceso de glucocorticoides durante periodos prolongados: Desgaste del músculo esquelético.- Miopatía esteroidea: Debilidad y fatiga.

VI) Sistema nervioso central:

Los efectos de los corticosteroides sobre el sistema nervioso son directos e indirectos.

Efectos indirectos: Mantenimiento de la presión arterial, glucemia y niveles de electrolitos.

Efectos directos sobre el estado de ánimo, el comportamiento y la excitabilidad cerebral.

En la insuficiencia adrenal se observa apatía, depresión, irritabilidad e incluso psicosis.

La administración de glucocorticoides puede modificar el estado de ánimo, provocar cambios conductuales como manía, insomnio, inquietud y aumento de la actividad motora. Algunos pacientes se vuelven ansiosos, deprimidos o abiertamente psicóticos.

VII) Elementos formados de la sangre:
Efectos menores sobre la hemoglobina: Policitemia en el síndrome de Cushing; anemia normocítica en la insuficiencia suprarrenal.
Enfermedad de Addison: Mayor masa de tejido linfoide y linfocitosis.
Síndrome de Cushing: Menor masa de tejido linfoide y linfocitopenia.
Administración de glucocorticoides: Disminuye el número de linfocitos, eosinófilos, monocitos y basófilos; aumentan los polimorfonucleares circulantes (aumento de liberación de la médula ósea y disminución de la eliminación de la circulación).

VIII) Acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras:
Los glucocorticoides inhiben la producción por múltiples células, de factores que son esenciales para generar la respuesta inflamatoria:
- Menor liberación de factores vasoactivos y quimioatractivos.
- Disminución de la secreción de enzimas lipolíticas y proteolíticas.
- Disminución de la extravasación de leucocitos a las áreas de lesión.
- Disminución de la fibrosis.
- Reducen la expresión de citocinas inflamatorias, de COX-2 y NOS2.

Citocinas proinflamatorias: IL-1, IL-6 y TNF-α estimulan el eje hipotalámico hipofisario adrenal. La IL-1 estimula la liberación de hormona liberadora de corticotropina, de ACTH y estimula directamente la glándula suprarrenal para producir glucocorticoides.
La mayor producción de glucocorticoides, a su vez, inhibe el sistema inmune.
Por lo tanto, el eje hipotalámico hipofisario adrenal y el sistema inmune son capaces de interacciones bidireccionales en respuesta al estrés.

Indicaciones en pediatría:
a) Artritis idiopática juvenil:
Corticosteroides a dosis altas, EV: Metilprednisolona, 30 mg/kg/d (max. 1 g), por 1-3 días.
A continuación: Prednisona, vía oral, 1-2 mg/kg/d (max. 60 mg).
Otros corticosteroides: Vía intraarticular.- Triamcinolona.

b) Vasculitis pediátrica:
Además de la administración de inmunoglobulina EV: Uso de corticosteroides, ya sea como terapia adyuvante inicial o como terapia de rescate en pacientes resistentes a la Ig EV.
A la fecha es controversial el régimen óptimo de administración de corticosteroides: Prednisolona o metilprednisolona EV.

c) Dermatomiositis juvenil:
Además del empleo del metotrexato, en presencia de complicaciones.- Debilidad severa, compromiso respiratorio, rápidamente progresivo: Metilprednisolona, pulso diario EV, 20-30 mg/kg/d (max. 1 g).
A continuación: Prednisona a dosis baja: <0.2 mg/kg/d o dosis moderada: 0.2–0.9 mg/kg/d.

d) Esclerodermia:
A diferencia de otras condiciones reumáticas, los corticosteroides están contraindicados por la incidencia elevada de crisis renal asociada a metilprednisolona, EV, 30 mg/kg/d.
En algunos pacientes se indica prednisona, 1 mg/kg/d.

e) Lupus eritematoso sistémico:
En asociación con otros tratamientos, en el lupus con manifestaciones leves a moderadas se utiliza la predni-

sona, vía oral, a dosis media, <1 mg/kg/d.
En el lupus con manifestaciones severas: Prednisona, vía oral, a dosis altas, 2 mg/kg/d.
En situaciones críticas, que comprometen la vida: Metilprednisolona, pulso EV, 30 mg/kg/d (max. 1 g), por 3 días.

f) Fiebre reumática:
Se indican los corticosteroides en pacientes con carditis aguda, pericarditis exudativa.
La duración de la corticoterapia está determinada por los hallazgos ecocardiográficos.
En algunos pacientes con corea (casos selectos): Prednisona, vía oral.

g) Uveítis:
Los corticosteroides son útiles en el manejo de la uveitis anterior y escleritis.
Se utiliza la prednisona, 2 mg/kg/d, hasta la remisión; después se disminuye la dosis, cuando se controla la inflamación.
En casos severos, que requieran un manejo agresivo de la inflamación: Metilprednisolona, pulsos EV, 30 mg/kg/d, en 3 horas, por 3 días.

h) Asma bronquial:
Los corticosteroides son ampliamente utilizados: Prednisona y prednisolona, por vía oral.
En la crisis asmática: Prednisolona, vía oral, 1 mg/kg/d, por 5 días o dexametasona, 0.6 mg/kg/dosis, dos dosis.
En el asma severa, los corticosteroides sistémicos raramente están indicados en el tratamiento a largo plazo; a la menor dosis necesaria para controlar los síntomas.

i) Fibrosis quística:
Para lentificar la progresión de la enfermedad pulmonar, asociada a falla respiratoria e incluso óbito.- Corticosteroides por vía oral: Prednisolona, 1-2 mg/kg/d, en días alternos.
Sin embargo, debe evaluarse a largo plazo el beneficio de su uso vs. los efectos adversos de la corticoterapia.

j) Enfermedad inflamatoria intestinal:
Niños con colitis aguda severa.- Más del 70% de los pacientes responden al tratamiento: Prednisolona oral, 1-1.5 mg/kg/d (hasta 40-60 mg/d).
Tratamiento inicial: Metilprednisolona EV, 1 mg/kg/d (hasta 40 mg/d).
Casos más severos: Metilprednisolona EV, 1.5 mg/kg/d (hasta 60 mg/d), disminuyendo la dosis, cuando el paciente mejora.

k) Hepatitis autoinmune:
En la fase de inducción del tratamiento de la hepatitis autoinmune: Prednisolona o prednisona, 2 mg/kg/d (max. 60 mg/d).
La dosis gradualmente se disminuye en un período de 4 a 8 semanas.
A continuación: Dosis de mantenimiento.- Prednisolona, 2.5-5 mg/d; generalmente con azatioprina, como "ahorrador de corticosteroides".

l) Citopenias autoinmunes:
En anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune, neutropenia autoinmune:
Tratamiento de elección.- Corticosteroides: Prednisona, vía oral, 1-2 mg/kg/d.
Si no hay tolerancia a la vía oral: Metilprednisolona EV, 0.8-1.6 mg/kg/d.
Casos severos: Metilprednisolona, 1-2 mg/kg, cada 6 a 8 horas, por 1 a 3 días.

m) Encefalitis autoinmune:

Tratamiento de la encefalitis autoinmune: Corticosteroide EV, Ig EV, plasmaféresis.
Corticosteroide indicado.- Metilprednisolona, en pulsos, 30 mg/kg/d (max. 1 g), 3 a 5 días; pulsos cada 2 a 4 semanas. También puede indicarse la prednisona, vía oral.

n) Síndrome nefrótico:

Tratamiento del síndrome nefrótico: Prednisona, vía oral, 60 mg/m2/d o 2 mg/kg/d, por 4 semanas. Posteriormente, tratamiento en días alternos, por 6 semanas.
Síndrome nefrótico corticorresistente.- Proteinuria persistente después de 8 semanas de tratamiento con prednisona, 60 mg/m2/d o 2 mg/kg/d.
Síndrome nefrótico corticodependiente.- Dos recaídas durante el tratamiento con prednisona en días alternos, o dentro de dos semanas después de suspender el corticosteroide.

o) Dermatitis atópica:

La terapia de elección de la dermatitis atópica son los corticosteroides tópicos.
Pueden indicarse por cortos períodos de tiempo (hasta una semana), corticosteroides sistémicos: Metilprednisolona, 0.5 mg/kg/d.
No se recomienda el uso prolongado de corticosteroides, por los efectos adversos y el posible fenómeno de rebote.

p) Alopecia areata:

Las opciones terapéuticas en la alopecia areata incluyen la prednisolona, pulsos por vía oral, 5 mg/kg/mes, por 3 meses y la dexametasona, vía oral, 5 mg, dos veces/sem., en >12 años.
Algunos autores indican metilprednisolona, vía EV, 10 mg/kg/d, por 3 días, cada mes.
Es importante vigilar los efectos adversos, por ser elevada la dosis.

q) Insuficiencia adrenal aguda:

Tratamiento de la insuficiencia adrenal aguda: Hidrocortisona EV, a dosis de estrés, 4 mg/kg.
Si no se conoce el peso del niño:

- Menores de 2 años: Hidrocortisona, 25 mg, EV.
- Niños de 2-5 años: Hidrocortisona, 50 mg, EV.
- Niños >5 años: Hidrocortisona, 100 mg, EV.

Posteriormente, hasta la estabilización del paciente: Hidrocortisona, 2 mg/kg/d, infusión EV.

r) Insuficiencia adrenal crónica:

Tratamiento de reemplazo, independientemente de la etiología (primaria, secundaria, terciaria): Corticosteroide por vía oral: Hidrocortisona, 9-12 mg/m2/d.
Administración de la hidrocortisona: Cada 8 horas, generalmente con una dosis mayor por la mañana (semejando la secreción fisiológica).
Con frecuencia, los pacientes con insuficiencia adrenal primaria requieren mayores dosis que los que presentan insuficiencia adrenal central (deficiencia hipotalámica - hipofisaria).

Efectos adversos:

Uso de corticosteroides a dosis elevadas, por tiempo prolongado:

- "Cara de luna llena.
- Aumento de peso.
- Redistribución centrípeta del tejido adiposo.
- Grasa dorsocervical ("joroba de búfalo").

- Debilidad muscular.
- Acné.
- Hematomas.
- Adelgazamiento de la piel.
- Estrías.
- Empeoramiento de la diabetes mellitus.
- Causa de hipertensión arterial.
- Menor pico de masa ósea.- Riesgo de osteoporosis.
- Supresión del crecimiento.
- Cataratas, glaucoma.
- Riesgo de contraer infecciones.
- Menor capacidad de respuesta a infecciones graves.
- Supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal.
- Hirsutismo.
- Insomnio.
- Aumento de apetito.
- Alteraciones psiquiátricas.

Retiro de la terapia corticoidea crónica:

Se recomienda la disminución gradual de la dosis de corticosteroides, cuando:

1) Prednisona (o su equivalente) >= 30 mg/d, por 2 semanas.

2) Corticosteroide sistémico administrado por más de un mes.

3) Signos de supresión del eje hipotalámico hipofisario adrenal.

No es necesaria la disminución gradual de la dosis de corticosteroides cuando éstos se administran por 5 a 10 días (tratamiento agudo).

Ejemplos de disminución de la dosis:

1) Paciente con prednisona, 60 mg/d, por tres semanas:

* Disminuye 10 mg cada 2 días, hasta llegar a los 20 mg/d.
* Después disminuye 5 mg cada 2 días, hasta suspender la terapia:
  Se va disminuyendo gradualmente la dosis del corticosteroide por dos semanas y después se suspende el tratamiento.

2) Paciente con prednisona, 40 mg/d, por tres meses:

* Disminuye 10 mg cada semana, hasta llegar a 20 mg/d.
* Después disminuye 5 mg cada semana, hasta llegar a 10 mg/d.
* Después disminuye 2.5 mg/semana, hasta suspender el tratamiento.

Corticosteroides perioperatorios:

Cuando los pacientes reciben corticosteroides sistémicos a dosis fisiológicas, no requieren dosis adicionales durante el perioperatorio.

Cuando los pacientes reciben corticosteroides sistémicos a dosis suprafisiológicas, requieren dosis adicionales durante el perioperatorio.

Cuando el paciente suspendió los corticosteroides dentro de los últimos 90 días, debe considerarse como si continuara con la terapia, por lo que requiere corticosteroides perioperatorios.

Procedimiento quirúrgico menor: Se incrementa 3 veces la dosis.

Procedimiento quirúrgico mayor: Se incrementa 5 a 7 veces la dosis.

Bioequivalencias:

Prednisona 10 mg, es equivalente a:

- Metilprednisolona 8 mg.
- Hidrocortisona 40 mg.
- Dexametasona 1.5 mg.
- Betametasona 1.5 mg.
- Fluticasona inhalada 750 mcg.

Rereferencias bibliográficas:

1) Ferrara G, Petrillo M, Giani T, Marrani E, Filippeschi C, Oranges T et al. Clinical Use and Molecular Action of Corticosteroids in the Pediatric Age. Int J Mol Sci 2019; 20 (2): E444.

2) Williams D. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. Respir Care 2018; 63 (6): 655-670.

3) Freier D, Strehl C, Buttgereit F. Oral glucocorticoids: Therapeutic use and treatment monitoring in inflammatory rheumatic diseases. Z Rheumatol 2019; 78 (8): 775-788.

4) Luís M, Freitas J, Costa F, Buttgereit F, Boers M, Jap D et al. An updated review of glucocorticoid-related adverse events in patients with rheumatoid arthritis. Expert Opin Drug Saf 2019; 18 (7): 581-590.

5) Rushworth R, Torpy D, Falhammar H. Adrenal Crisis. N Engl J Med 2019; 381 (9): 852-861.

6) Jaward L, O'Neil T, Marks A, Smith M. Differences in Adverse Effect Profiles of Corticosteroids in Palliative Care Patients. Am J Hosp Palliat Care 2019; 36 (2): 158-168.

7) Zöllner E. Asthma treatment in children: A guide to screening for and management of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression. Med J 2019; 109 (5): 306-309.

8) Nicolaides N, Charmandari E. Glucocorticoid Resistance. Exp Suppl 2019; 111: 85-102.

9) Chilkoti G, Singh A, Mohta M, Saxena A. Perioperative "stress dose" of corticosteroid: Pharmacological and clinical perspective. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2019; 35 (2): 147-152.

DIPROFEN® FLU

FUERTE

IBUPROFENO 200 MG - PSEUDOEFEDRINA 30 MG



Controla la FIEBRE y la inflamación... pero sobre todo elimina la CONGESTIÓN

Línea PEDIÁTRICA

ifa

Dirección: Km. 8 1\2 Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

BIOGÉNICOS

Biogénicos:
Productos hechos por o de formas vivas, incluyendo secreciones y metabolitos.
Comprenden:
*** Probióticos:**
Microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del huésped.
*** Probióticos de próxima generación:**
Microorganismos vivos identificados en base de la microbiota, que administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del huésped.
*** Productos vivos bioterapéuticos:**
Productos biológicos que contienen organismos vivos; aplicados a la prevención, tratamiento o cura de una enfermedad o condición humana; no son vacunas.
*** Prebióticos:**
Componentes no digeribles, que a través de su metabolización por microorganismos en el intestino, modulan la composición y/o actividad de la microbiota intestinal, confiriendo un efecto fisiológico benéfico en el huésped.
*** Simbióticos:**
Mezcla de probióticos y prebióticos que afectan beneficiosamente al huesped, mejorando la supervivencia y la implantación de suplementos dietéticos de microorganismos vivos, en el tracto gastrointestinal, estimulando selectivamente el crecimiento y/o activando el metabolismo de uno o de un número limitado de bacterias que promueven la salud, mejorando el bienestar del huésped.
*** Postbióticos:**
Productos bacterianos, productos metabólicos de microorganismos que tienen una actividad biológica en el huésped.
*** Farmabióticos:**
Células bacterianas de origen humano, o sus productos, con un rol farmacológico comprobado en la salud o enfermedad.
*** Probioceuticos:**
Factores derivados de probióticos.
*** Paraprobióticos, probióticos fantasmas o probióticos inactivados:**
Células bacterianas no viables (intactas o fraccionadas), o extractos celulares, que cuando son administradas en candidades adecuadas, confieren un beneficio al consumidor humano o animal.
*** Optibióticos:**
Simbióticos ideales; combinación de prebióticos y probióticos. Simbióticos eficaces, con composición óptima.

Microbiota intestinal:
La microbiota intestinal está constituida por varios tipos de microorganismos en el tracto gastrointestinal. Hay 1010-1012 gérmenes vivos / gramo, en el colon.
En el estómago y el intestino son principalmente microorganismos anaerobios.
La dieta humana es la principal fuente de energía para el crecimiento de estos gérmenes -microbiota -. Especialmente, carbohidratos no digeribles pueden modificar la composición y función de la microbiota intestinal.

Prebióticos:
Prebiótico (Gibson, Roberfroid -1995-): Ingrediente alimentario no digerible que afecta beneficiosamemente al

huésped, estimulando selectivamente el crecimiento y/o actividad de un número limitado de bacterias colónicas,promoviendo así la salud del huésped.
Prebióticos (ISAAP -Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos-, 2008): Ingredientes alimentarios selectivamente fermentados que resultan en cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal, confiriendo beneficios a la salud del huésped.
Los prebióticos estimulan el crecimiento o actividad de bacterias colónicas.
La proliferación de bacterias determinadas mediante la fermentación de carbohidratos no digeribles, puede inhibir la colonización por patógenos.
La fermentación de los prebióticos promueve funciones fisiológicas a través de la liberación de metabolitos de las bacterias, como ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato, butirato, lactato) al lumen intestinal. Estos ácidos pueden actuar sobre las células intestinales, participando en el control de diversos procesos: Proliferación de la mucosa, inflamación, etc.
Los microorganismos intestinales beneficiosos fermentan estas sustancias dietéticas no digeribles denominadas prebióticas y obtienen su energía para sobrevivir, desde los productos no digeribles de los prebióticos. Resultado de ésto, los prebióticos pueden selectivamente influir sobre la microbiota intestinal.
Los efectos de los prebióticos son mediados por sus productos de degradación por los microorganismos.
El desarrollo de la microbiota intestinal influye en el desarrollo inmune.

Criterios para catalogar un compuesto como prebiótico:

1) - Resistente al pH ácido gástrico.
   - No hidrolizado por enzimas.
   - No absorbido por el tracto gastrointestinal.
2) Fermentado por la microbiota intestinal.
3) El crecimiento y/o la actividad de las bacterias intestinales pueden ser estimuladas selectivamente por este compuesto y el proceso mejora la salud del huésped.

Tipos de prebióticos:

1) Fructanos: Inulina; fructo-oligosacáridos (FOS).
2) Galacto-oligosacáridos: GOS, TOS (trans-galacto-oligosacáridos).
   GOS estimula principalmente Bifidobacteria y Lactobacilli.
3) Almidón y oligosacáridos derivados de glucosa: Almidones resistentes a la digestión.
4) Otros oligosacáridos: Oligosacáridos pécticos.- Originados desde pectina.
5) No carbohidratos: Flavonoides derivados de cocoa.

Probióticos:

Cepas seleccionadas de microorganismos vivos que administradas en cantidades adecuadas, son beneficiosas a la salud del huésped.
El término probiótico está reservado para las fórmulas o productos que cumplen estrictamente los criterios definidos, referentes a seguridad, funcionalidad y “usabilidad”.
Los probióticos confieren protección inmunológica al huésped a través de la regulación, estimulación y modulación de las respuestas inmunes.
El cuerpo humano se expone a xenobióticos, compuestos potencialmente peligrosos.
El sistema inmune intestinal es crucial en la protección del cuerpo humano de estas sustancias (xenobióticos).
Diversos microorganismos que residen en el tracto gastrointestinal juegan un rol importante en la modulación de las respuestas inmunes.
Los prebióticos y probióticos pueden tener efectos beneficiosos en la composición de la microbiota intestinal, influyendo en el sistema inmune.
Varias especies de Lactobacillus y Bifidobacterium ejercen roles vitales en la inmunidad innata incrementando

la citotoxicidad de las células asesinas naturales y la fagocitosis de los macrófagos; además, en la inmunidad adaptativa, por la interacción con enterocitos y células dendríticas, Th1, Th2 y células Treg.
Por otro lado, incrementan la producción periférica de inmunoglobulinas, la secreción de IgA y disminuyen la producción de citoquinas proinflamatorias.

Acciones de los probióticos:

- Compiten con los patógenos por sustratos y sitios de unión intestinal.
- Fermentación de productos con propiedades inhibitorias sobre patógenos.
- Producción de sustratos para el crecimiento.
- Producción de péptidos antimicrobianos.
- Estimulación de células inmunes.

Probióticos usados en nutrición infantil:
Cepas de Bifidobacterium (B. infantis, B. lactis, B. lactum) y Lactobacillus (L. acidophilus, L. reuteri, L. fermentum, L. rhamnosus), aislados en el intestino y en la leche.

Administración de probióticos - "Evidencia I":

- Diarrea asociada a antibióticos - Prevención del cuadro.
- Terapia de erradicación del H. pylory - Menos efectos secundarios.
- Cirugía gastrointestinal - Prevención de sepsis postoperatoria.
- Remisión de pouchitis - Mantenimiento de la condición.
- Intolerancia a lactosa - Disminución de los síntomas.

Gastroenteritis aguda:
Se ha reportado que diversas preparaciones que contienen S. boulardii, Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) y otros Lactobacillus, disminuyen la duración de la gastroenteritis aguda en niños.
Por otro lado, estos probióticos son efectivos en la prevención y tratamiento de la gastroenteritis aguda en adultos.
Asimismo se ha descrito que disminuyen la intensidad de la diarrea asociada a antibióticos, tanto en niños como en adultos.
Según algunos trabajos, son controversiales los anteriores resultados obtenidos con la administración de probióticos.

Clostridium difficile:
El Clostridium difficile desarrolla en el intestino cuando la resistencia a la colonización conferida por la microbiota es comprometida por la administración de antibióticos en pacientes hospitalizados.
Efectos del C. difficile: Desde diarrea hasta colitis pseudomembranosa.
Se ha descrito que la administración de probiótico, especialmente de S. boulardii, es beneficiosa en prevenir la diarrea asociada a C. difficile; efecto observado en niños, pero no en adultos.
Según otros trabajos, es cuestionable el efecto de los probióticos en prevenir la diarrea asociada a C. difficile.

Cólico infantil:
Se ha descrito que la administración de Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus reuteri y FOS (fructo-oligosacáridos), disminuye el tiempo de llanto en lactantes con cólico, respecto al placebo. Este efecto fue evidenciado en niños con lactancia materna.

Intestino irritable:
El síndrome del intestino irritable constituye un trastorno clínicamente variable, de etiología poco clara.

Se ha reportado que la administración de probióticos puede ser beneficiosa en el tratamiento de los síntomas del síndrome del intestino irritable (dolor abdominal, distensión, diarrea), aunque según algunos estudios, el efecto es similar al del placebo.
En varios trabajos se ha descrito la eficacia de las combinaciones de probióticos; en otros, no se ha evidenciado beneficio en su uso.

Recién nacidos "muy pretérminos":
Se ha descrito que el suplemento de probióticos a recién nacidos "muy pretérminos" (28 a 31 6/7 semanas), disminuye a la mitad el riesgo de enterocolitis necrotizante (NEC) y reduce en un tercio, todas las causas de mortalidad.
Se aconseja la administración de probióticos a los recién nacidos "muy pretérminos", en riesgo de desarrollar NEC.

Probióticos multicepa:
Los probióticos se administran de dos formas: Como alimentos funcionales, frecuentemente productos lácteos fermentados, enriquecidos con 1 a 2 cepas de probióticos o como suplementos dietéticos, pudiendo contener desde 1 hasta más de 10 cepas de probióticos.
La tendencia actual es el uso de un número elevado de cepas. En comparación a la administración de una sola cepa de probiótico, el uso de varias especies y cepas de probióticos, incrementa la eficacia del producto, ya que el paciente puede responder a una cepa de probiótico y no a otra.

*** Diarrea asociada a antibióticos:**
Zoppi y col. estudiaron 6 productos con dos a nueve cepas de probióticos, en pacientes con diarrea asociada a antibióticos, siendo todos los preparados eficaces en disminuir el número de evacuaciones, a diferencia de 3 productos con cepa única, los cuales no fueron efectivos.

*** Recién nacidos de muy bajo peso:**
Se ha reportado que la administración de una combinación de probióticos disminuye la incidencia de enterocolitis necrotizante (NEC), reduce la frecuencia de sepsis de inicio tardío y disminuye el tiempo para tolerar los alimentos por vía oral. Estos efectos no fueron evidenciados con el uso de probiótico de cepa única.

*** Enfermedad celíaca:**
La enfermedad celíaca es una enteropatía autoinmune, desencadenada por la exposición al gluten; la microbiota intestinal participa en la patogénesis de la enfermedad.
En la enfermedad celíaca se observa el aumento de Bacteroides y la disminución de Bifidobacterium. Con la administración de probióticos multiespecie, aumentan los Bifidobacterium, disminuyendo los síntomas de los pacientes.

Seguridad:
La administración de probióticos se considera segura.
Algunos estudios asociaron el uso de probióticos con un mayor riesgo de infecciones en:

- Neonatos con muy bajo peso de nacimiento.
- Adultos críticamente enfermos.
- Niños inmunocomprometidos.
- Niños internados en unidades de cuidados intensivos.

Probióticos …

"Nunca hay suficientes estudios referentes a probióticos, que satisfagan a todos los críticos; pero, el número de vidas salvadas por el uso de probióticos continúa en aumento"
(Puebla y Reid. Microbiol Cell. 2019).

Referencias bibliográficas:

1) Quigley E. Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. Clin Gastroenterol Hepatol 2019; 17 (2): 333-344.
2) Lee E, Song E, Nam Y, Lee S. Probiotics in human health and disease: from nutribiotics to pharmabiotics. J Microbiol 2018; 56 (11): 773-782.
3) Oleskin A, Shenderov B. Probiotics and Psychobiotics: the Role of Microbial Neurochemicals. Probiotics Antimicrob Proteins 2019: 9583.
4) Pärtty A, Rautava S, Kalliomäki M. Probiotics on Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders. Nutrients 2018; 10 (12): 1836.
5) Fox A, Bird J, Fiocchi A, Knol J, Meyer R, Salminen S et al. The potential for pre-, pro- and synbiotics in the management of infants at risk of cow's milk allergy or with cow's milk allergy. World Allergy Organ J 2019.
6) Mantegazza C, Molinari P, D'Auria E, Sonnino M, Morelli L, Zuccotti G. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on Lactobacillus rhamnosus GG during and after antibiotic treatment. Pharmacol Res 2018; 128: 63-72.
7) Hojsak I, Fabiano V, Pop T, Goulet O, Zuccotti G, Çokuœraœ F et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. Acta Paediatr 2018; 107 (6): 927-937.
8) Vitetta L, Vitetta G, Hall S. Immunological Tolerance and Function: Associations Between Intestinal Bacteria, Probiotics, Prebiotics, and Phages. Front Immunol 2018; 9: 2240.
9) Jin L, Deng L, Wu W, Wang Z, Shao W, Liu J. Systematic review and meta-analysis of the effect of probiotic supplementation on functional constipation in children. Medicine (Baltimore) 2018; 97 (39): 12174.
10) do Carmo M, Santos C, Araújo M, Girón J, Fernandes E, Monteiro V. Probiotics, mechanisms of action, and clinical perspectives for diarrhea management in children. Food Funct 2018; 9 (10): 5074-5095.
11) Aceti A, Beghetti I, Maggio L, Martini S, Faldella G, Corvaglia L. Filling the Gaps: Current Research Directions for a Rational Use of Probiotics in Preterm Infants. Nutrients 2018; 10 (10): E1472.
12) Zeevenhooven J, Browne P, L'Hoir M, de Weerth C, Benninga M. Infant colic: mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018; 15 (8): 479-496.

FARMACOGENÉTICA … EPIGENÉTICA

Conceptos fundamentales:
El efecto de los medicamentos sobre el organismo está condicionado por múltiples factores: Edad, sexo, actividad funcional de los órganos, interacciones de los fármacos entre sí, momento del día de su administración, entre otros; pero también por factores genéticos que determinan la variabilidad interindividual para un mismo fármaco en individuos distintos.

Farmacogenética:
Es la ciencia que estudia los cambios genéticos que condicionan la respuesta a los fármacos, tanto en términos de seguridad como de eficacia.

La variabilidad interindividual condiciona la respuesta farmacológica definida por las proteínas implicadas en la acción del fármaco, ya sean estas proteínas:

* Transportadores de membranas celulares, para la entrada o salida del fármaco.
* Enzimas encargadas de la biotransformación de los medicamentos:
  Fenotipos metabolizadores lentos, normales o rápidos.
* Receptores a los que se unen los medicamentos para ejercer su acción.

Estas proteínas dependen a su vez de los genes que las codifican.
El poseer una anomalía en una secuencia del ADN conlleva que estas posean distintos grados de actividad, lo cual se traduce clínicamente en los siguientes factores:

* Eficacia o ineficacia terapéutica.
* Posible toxicidad del fármaco.

Las distintas versiones alélicas de un gen determinan un polimorfismo genético, caracterizado por los siguientes rasgos:

* Viene definido por su frecuencia (el alelo menos frecuente está presente en menos del 1% de la población).
* La mayoría son monogénicos y altamente penetrantes.

Por lo tanto, las alteraciones genéticas pueden modificar la respuesta farmacológica de muchos medicamentos. La variabilidad genética de las enzimas implicadas en el metabolismo de estos se denomina polimorfismos.

En general, todos los individuos tienen dos copias o alelos de cada gen. El par de alelos más frecuente se llama “tipo salvaje”. Cuando se dan variantes en los alelos salvajes se producen los polimorfismos genéticos:

* Cuando estos alelos polimórficos no son funcionantes o existe una menor cantidad de los que sí son funcionantes, el individuo es un metabolizador lento.
* Al contrario, cuando sí existen copias extras de los alelos, el individuo es un metabolizador rápido o ultrarrápido.

Ontogenia:
El crecimiento o el desarrollo influyen también en la respuesta terapéutica. La expresión de los genes responsables de la metabolización de los fármacos, que irá variando a lo largo del desarrollo, influyen en la eficacia y la seguridad de los tratamientos. Además, el desarrollo evolutivo constante desde la infancia hasta la adolescencia no sigue una evolución lineal. Por otra parte, tampoco la población pediátrica es homogénea.
Las relaciones genotipo/fenotipo solo aparecen cuando el gen es expresado; además la expresión de las enzimas y transportadores es edad-específico e isoforma-específico.
No es posible extrapolar datos farmacogenéticos del adulto al niño porque no es posible establecer la relación fenotipo/genotipo hasta que el producto del gen no esté completamente expresado: Ello viene determinado por

la ontogenia en virtud de la cual la relación entre genotipo y fenotipo es distinta en función de la edad del niño.

* Las enzimas metabolizadoras pueden clasificarse en tres grupos, en función del momento en que adquieren su actividad completa:
  - Enzimas que presentan una alta expresión en la gestación: Son silenciadas o se expresan a niveles muy bajos durante los dos años siguientes.
  - Enzimas que muestran una expresión constante en la gestación y en la vida posnatal.
  - Enzimas que exhiben una pobre expresión en el feto y aumentan su actividad de forma gradual durante el primer y el segundo año de vida.

Por lo tanto, algunos genes se expresan más en las primeras fases de la vida que en la edad adulta, y viceversa. Por eso un fármaco puede ser eficaz (o tóxico) en una etapa de la vida pero no en otra.

Farmacogenómica:

Es la disciplina que estudia los genes que modulan la respuesta farmacológica (y también el estudio del desarrollo de nuevos fármacos "a medida").

La farmacogenética es aquella parte de la farmacogenómica que estudia las variaciones de la secuencia del ADN en la respuesta al fármaco, lo que permite predecir interacciones y ajustar mejor las dosis.

Epigenética:

Estudia las interacciones de los genes con el ambiente que dan lugar al fenotipo.

De esta forma, la clásica herencia mendeliana se complementa con factores no genéticos, como puede ser el silenciamiento o la activación de genes por mecanismos epigenéticos.

Así, la información contenida en el ADN de cada persona se traduce de forma distinta en función de factores ambientales.

Por lo tanto, determinadas reacciones químicas y otros procesos pueden modificar la actividad del ADN, pero sin alterar su secuencia de bases.

Se trata en suma de cambios reversibles del ADN que hacen que unos genes se expresen o se silencien en función de factores externos.

Los cambios epigenéticos pueden heredarse como un mecanismo de respuesta frente a las contingencias ambientales que determinan una alteración en la expresión de los genes (a través de la cromatina del ADN).

Estos cambios, si bien en principio son reversibles, pueden bajo determinados estímulos devenir duraderos y en consecuencia transmitirse a la descendencia.

Mecanismos epigenéticos:

Se evidencian a través de metilaciones del ADN, modificación de las histonas (principalmente acetilación), remodelado de la cromatina y efecto de los ARN pequeños no codificables.

*** Metilación del ADN.-** La metilación de la base citosina permite una configuración cerrada de la cromatina. En consecuencia, un alto grado de metilación se asocia al silenciamiento de genes. Sustancias que adicionan grupos metilo: La metionina, el ácido fólico, la colina y las piridoxinas a través de las ADN metiltransferasas.

*** Modificación de histonas.-** La cromatina está integrada por el nucleosoma sobre el cual se enrolla el ADN. Además, está conformada por histonas unidas a proteínas no histonas. Por modificaciones postraduccionales es posible modificar la configuración de las histonas. Estas sufren cambios mediante reacciones de acetilación, fosforilación, metilación y deaminación, entre otras. A través de modificaciones específicas de las histonas se crea un código que determina si un gen determinado debe ser silenciado o expresado.

*** ARN no codificante.-** Los ARN de interferencia (iARN) no codifican para proteínas conocidas, pero sus secuencias son complementarias a secuencias de ADN o ARN que sí son codificantes e impiden su traducción. Se trata, por lo tanto, de una regulación negativa de la expresión en una fase postranscripcional. Un tipo especial de estos ARN son los microARN de interferencia (miARN): Estos se unen a secuencias complementarias y

degradan el transcrito formado, de modo que se impide la traducción a proteínas.

Interacción entre los genes y el ambiente:
A diferencia de los genes estructurales (que producen proteínas funcionantes para el organismo), los genes reguladores controlan en qué situaciones se activan otros genes.
Factores ambientales determinan este proceso de activación y silenciamiento de los genes. De esta forma, un gen codificará una enzima si está presente el sustrato en el que actuará dicha enzima. Esto reviste una importancia crucial en farmacología, en el metabolismo de los medicamentos. Además, estos cambios funcionales del ADN a consecuencia de mecanismos epigenéticos se transmitirán a las siguientes generaciones.

Polimorfismos:
Cuando el paciente toma un medicamento sustrato de una enzima concreta, puede definirse si se trata de un metabolizador normal, lento, rápido o ultrarrápido.
El polimorfismo genético se refiere a la diversidad de un determinado nucleótido que se encuentra en una frecuencia superior al 1% de la población general, dando lugar a una reducción o a un incremento en la actividad génica. Estas variaciones son estables y hereditarias (a diferencia de las mutaciones somáticas).
Las alteraciones de un solo nucleótido de una sola base producen un cambio en un aminoácido de la proteína codificada, de tal manera que se modifica la estructura terciaria de la proteína final, lo cual modifica su actividad catalítica.

Las enzimas resultantes de la traducción de los genes pueden ser de los siguientes tipos:

* Transportadores de fármacos al interior o exterior de la célula.
* Metabolizadoras de fármacos: De fase I y de fase II.
* Proteínas diana: Receptores y efectores (enzimas y otros).

Implicaciones terapéuticas:
Las variaciones genéticas afectan principalmente a la absorción, el metabolismo y la excreción de fármacos.
*** Absorción impedida.-** Puede afectar a nivel gástrico la absorción de vitamina B12 (anemia megaloblástica). En el intestino, tanto el CYP3A como la glucoproteína P de los enterocitos comparten sustratos comunes para la ciclosporina, la vincristina o el etopósido; su acción coordinada conduce a una menor biodisponibilidad oral.
*** Metabolismo lento.-** Produce un aumento de la vida media de los sustratos implicados y un riesgo de acúmulo y toxicidad.
*** Excreción.-** En caso de enlentecimiento, es posible la aparición de casos de cistinuria.

Referencias bibliográficas:

1) Soubry A. POHaD: why we should study future fathers. Environ Epigenet 2018; 4:2.
2) Nguyen K. Potential epigenomic co-management in rare diseases and epigenetic therapy. Nucleotides Nucleic Acids 2019; 38 (10): 752-780.
3) Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. Nature 2019; 571 (7766): 489-499.
4) Rosen E, Kaestner K, Natarajan R, Patti M, Sallari R, Sander M et al. Epigenetics and Epigenomics: Implications for Diabetes and Obesity. Diabetes 2018; 67 (10): 1923-1931.
5) Soubry A. Epigenetics as a Driver of Developmental Origins of Health and Disease: Did We Forget the Fathers? Bioessays 2018; 40: 1.
6) Jones P, Ohtani H, Chakravarthy A, De Carvalho D. Epigenetic therapy in immune-oncology. Nat Rev Cancer 2019; 19 (3): 151-161.

CEFABIOTIC®

CEFIXIMA 100 MG

Potencia Bactericida contra la resistencia





Línea PEDIÁTRICA

ifa

Dirección: Km. 8 1\2 Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

METAMIZOL

Antipirina:
La antipirina o fenazona, compuesto sintetizado en 1880, con propiedades antipiréticas y analgésicas, es metabolizada por enzimas mitocondriales, a nivel hepático, en cuatro productos principales, eliminados por la orina, con mejores efectos analgésicos y antipiréticos:

* Aminopirina.
* Propifenazona.
* Metamizol (dipirona).
* Fenilbutazona.

Pirazolona:
Se han sintetizado diversos derivados de pirazolona:

- Analgésicos.
- Antiinflamatorios.
- Antiplaquetarios.
- Anticonvulsivantes.

Metamizol (dipirona):
El metamizol o dipirona es una pirazolona; es el metanosulfonato de noramidopirina, disponible en Alemania desde 1922, presenta diversos efectos:

- Analgésico.
- Antipirético.
- Antiespasmódico.
- Antiinflamatorio (actividad irrelevante).

El metamizol se usa en varios países; existiendo más de 60 nombres comerciales.
Ampliamente utilizado en varias naciones, está restringido en algunos países por el riesgo de agranulocitosis.
Es indicado en forma aislada o en combinación con otros fármacos.

Indicaciones del metamizol:

- Dolor cólico.
- Dolor postoperatorio.
- Dolor oncológico.
- Migraña.

El metamizol es usado en varios países con y sin prescripción médica.
Está disponible en varios países europeos, asiáticos y en América del Sur.
Su eficacia está comprobada.
No se han reportado efectos teratogénicos adversos.
Es administrado principalmente cuando los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) están contraindicados o representan un riesgo considerable.

El metamizol constituye un analgésico popular por diversas razones:

- Efectivo.
- Más seguro que los AINEs y opioides.
- Económico.

Medicina paliativa:
Los analgésicos no opioides son ampliamente utilizados para calmar el dolor y en medicina paliativa.
Se ha recomendado el uso de AINEs y metamizol, para el tratamiento del dolor oncológico, indicados en forma aislada o en combinación con opioides.
El uso de paracetamol no está recomendado en medicina paliativa.

Dolor perioperatorio:
Los analgésicos no opioides son frecuentemente indicados para el manejo del dolor perioperatorio en los niños.
El metamizol puede administrarse como una alternativa al paracetamol y a los AINEs (como el ibuprofeno).

Uso del metamizol:
Su administración es oral o endovenosa.
Indicado ampliamente en muchos países, incluso sin prescripción médica.
En la última década, incrementó significativamente el número de dosis diarias:
De 67 millones, en 2005 a 190 millones, en 2015.
No autorizado en USA, Gran Bretaña, Australia y algunas naciones europeas.
La agranulocitosis es un efecto adverso raro.

Farmacocinética:
El metamizol es hidrosoluble.
Es hidrolizado a MAA (metil aminoantipirina) y otros metabolitos.
La vida media del MAA es de 2.6 - 3.5 horas.

El metamizol es una prodroga que genera in vivo metabolitos activos:
- MAA (4-metil aminoantipirina).
- AA (4-aminoantipirina).
- AAA (4-acetil aminoantipirina).
- FAA (4-formil aminoantipirina).

Su concentración en líquido cefalorraquídeo está relacionada a la plasmática.

Mecanismo de acción:
El metamizol es un analgésico no opiode que fue incluido por años, erróneamente, en el grupo de AINEs, con diferente mecanismo de acción analgésica.
El mecanismo de acción es complejo; hasta la fecha, no completamente comprendido.
Se ha reportado la activación central de los sistemas opioide y cannabinoide.
También se ha descrito la inhibición de la ciclooxigenasa (COX).
Por otro lado se ha observado la inhibición de la COX-3, variante de la COX-1.
Probablemente su participación en los sistemas endógenos cannabinoide y vaniloide, sea mediante la activación del receptor cannabinoide tipo 1 (CB1) y del receptor vaniloide transitorio potencial 1 (TRPV1), a nivel de la sustancia gris ventromedial rostral de la médula espinal del sistema nervioso central.

Actividad gástrica:
El metamizol a diferencia de los AINEs, los cuales actúan sobre las COXs, presenta un efecto distinto sobre la mucosa gástrica.
Se ha reportado que su uso prolongado, por 14 días, no provoca úlcera gástrica, no afecta la expresión de COX-1 y tampoco induce la expresión de COX-2, a nivel de la mucosa gástrica.
Respecto a la actividad motora gástrica, se ha descrito que el metamizol puede retrasar el vaciamiento gástrico.

Actividad intestinal:
Diversos estudios realizados sobre la acción del sobre el músculo, han reportado resultados controversiales sobre la actividad espasmolítica del fármaco.
El metamizol es una prodroga que no actúa directamente sobre el músculo, sin embargo sus metabolitos, especialmente el MAA (4-metil aminoantipirina), sí lo hace.

Vías biliares:
En el paciente con disfunción del esfínter de Oddi, puede observarse motilidad anormal del esfínter, dolor abdominal recurrente (tipo biliar) y episodios de pacreatitis aguda.
El metamizol es efectivo en el control del cólico biliar agudo.

Antipirético:
La fiebre se produce por la síntesis periférica rápida de prostaglandina E2 (PGE2), seguida por el mantenimiento en su síntesis. La señal pirogénica alcanza el sistema nervioso central por dos vías: Vía neuronal (aferente) - nervio vago y vía humoral.
El metamizol inhibe la fiebre dependiente e independiente de PGE2.
El metabolito AA (4-aminoantipirina) bloquea la fiebre dependiente de PGE2.

Analgésico:
En algunos países el metamizol fue retirado temporalmente para después ser reintroducido.
Por ejemplo en la India dejó de usarse en 2013, para nuevamente utilizarse desde el 2014.
En los países germano parlantes, el año 2016, los anestesiólogos declararon que el metamizol constituye el "analgésico no opioide preferido para el tratamiento del dolor agudo y crónico".
El metamizol es un analgésico frecuentemente indicado a nivel mundial.
Es eficaz particularmente en el dolor postquirúrgico.
No indicado en algunos países, como USA y Gran Bretaña, por su asociación con agranulocitosis (1 caso/millón, después de una semana de tratamiento).
La eficacia analgésica del metamizol es similar a la del paracetamol.
Por la falta de estudios publicados comparativos entre metamizol y AINEs, hasta la fecha no se ha definido cuál de los analgésicos constituye una opción superior a las otras.

Cirugía:
En Alemania, Austria, Suiza y Suecia.- Tratamiento del dolor perioperatorio: Analgésicos no opioides indicados en el 99% de los casos; los AINEs en el 84% del total, metamizol en 69% de los niños; paracetamol en 68% de los casos.
Metamizol por vía endovenosa: Analgésico preferido por los anestesiólogos durante el acto quirúrgico. Dosis habitual: 15 mg/kg; también indicado a 16-20 mg/kg.

Agranulocitosis
El metamizol puede asociarse a agranulocitosis (≤ 1 caso/millón/año); la susceptibilidad es mayor en determinados grupos étnicos (británicos, irlandeses, escandinavos); el riesgo está asociado a alelos HLA específicos: HLA A24-B7, HLA-DQwl.
Probablemente se explique por un fenómeno inmunomediado (la droga o su metabolito se une a la membrana de los neutrófilos; luego, las células T o los anticuerpos producidos inducen la lisis celular).
El 8.1 % de la agranulocitosis se presenta después de una dosis del fármaco; hasta el 52 % de los casos se evidencia en los primeros 7 días de tratamiento.
La mortalidad descrita por agranulocitosis asociada a metamizol oscila entre 0 y 24 %.
Se ha reportado en la población pediátrica, el uso del metamizol por 3 o más semanas, sin mayores complicaciones.

Gestación

El uso de metamizol en el primer trimestre de gestación no incrementa el riesgo de defectos mayores de nacimiento; tampoco se asocia a una frecuencia aumentada de aborto espontáneo.

Las gestantes que reciben metamizol en el primer trimestre de embarazo, deben permanecer tranquilas, por ser improbable el riesgo teratogénico del fármaco.

Comparando dos esquemas terapéuticos para los dolores de parto (petidina y metamizol), se evidenció que ambas drogas son eficaces, seguras y económicas:

Eficacia analgésica similar.- Petidina, 0.25 mg/kg; metamizol, 25 mg/kg. Analgesia a los 60 y 120 minutos: Efecto similar de ambas drogas; eventos adversos similares en ambos grupos de pacientes. Esquemas terapéuticos seguros durante el parto.

Lactancia materna

Una vez ingerido por la madre, el metamizol y sus metabolitos aparecen en la leche materna, en cantidades significativas.

Estudio comparativo entre madres que recibieron metamizol vs. placebo: Los neonatos de madres que recibieron metamizol presentaron menor número de episodios de llanto y de menos duración, en comparación a los recién nacidos de madres en las que se administró placebo.

Seguridad

La mortalidad asociada al uso de metamizol es similar a la relacionada al paracetamol, significando aproximadamente 7 veces menos que la de la aspirina y 23 veces más baja que la asociada al diclofenaco.

En estudios recientes referentes a la seguridad del metamizol no se evidenciaron diferencias entre los efectos adversos del metamizol respecto a los observados con el placebo, paracetamol y los AINEs.

Referencias bibliográficas:

1) de Leeuw T, Dirckx M, Gonzalez A, Scoones G, Huygen F, de Wildt S. The use of dipyrone (metamizol) as an analgesic in children: What is the evidence? A review. Paediatr Anaesth. 2017; 27 (12): 1193-1201.

2) Stamer U, Stammschulte T, Erlenwein J, Koppert W, Freys S, Meißner W et al. Recommendations for the perioperative use of dipyrone : Expert recommendation of the working group on acute pain of the German Pain Society, the scientific working group on pain medicine of the German Society for Anesthesiology and Intensive Care Medicine and the surgical working group on acute pain of the German Society for Surgery with participation of representatives of the Drug Commission of the German Medical Association.
Schmerz 2019; 33 (4): 287-294.

3) Schüning J, Schwarzer A. Pharmacological Basis of Pain Treatment. Dtsch Med Wochenschr 2018; 143 (19): 1363-1371.

4) Faria J, Vegi P, Miguita A, Dos Santos M, Boechat N, Bernardino A. Recently reported biological activities of pyrazole compounds. Bioorg Med Chem 2017; 25 (21): 5891-5903.

5) Gaertner J, Stamer U, Remi C, Voltz R, Bausewein C, Sabatowski R et al. Metamizole for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. Palliat Med 2017; 31 (1): 26-34.

6) Konijnenbelt J, van der Heijden C, Ekhart C, Bos J, Bruhn J, Kramers C. Metamizole (Dipyrone) as an Alternative Agent in Postoperative Analgesia in Patients with Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Pain Pract 2017; 17 (3): 402-408.

7) Andrade S, Bartels D, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. J Clin Pharm Ther 2016; 41 (5): 459-77.

BROXILIN® DUO
FUERTE
AMOXICILINA 800 MG - ACIDO CLAVULÁNICO 57 MG



El dúo dinámico en las infecciones pediátricas

Línea PEDIÁTRICA ifa

Dirección: Km. 8 1/2
Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa



FARMACO VIGILANCIA

Preservamos la vida fabricando productos de excelente calidad

ifa

CERTIFICACIÓN GMP BPM

30 años al Servicio de tu Salud.